(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 275 931**

(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

(86) Número de solicitud europea: **02786842 .1**
(86) Fecha de presentación : **03.12.2002**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1450799**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

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

(30) Prioridad: **03.12.2001 US 334609 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

(73) Titular/es: **Bayer Pharmaceuticals Corporation**
400 Morgan Lane
West Haven, Connecticut 06516, US

(72) Inventor/es: **Carter, Christopher, A.;**
Dumas, Jacques;
Gibson, Neil;
Hibner, Barbara;
Humphrey, Rachel, W.;
Trail, Pamela;
Vincent, Patrick, W.;
Zhai, Yifan;
Riedl, Bernd;
Khire, Uday;
Lowinger, Timothy, B.;
Scott, William, J.;
Smith, Roger, A.;
Wood, Jill, E.;
Monahan, Mary-Katherine;
Natero, Reina;
Renick, Joel y
Sibley, Robert, N.

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

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

Remisión a una aplicación afín

Ésta es una solicitud que reclama prioridad respecto a la solicitud provisional No. de Serie 60/334.609, presentada el 3 de diciembre de 2001.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de aril-urea en combinación con agentes citotóxicos o citostáticos y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la quinasa raf tales como el cáncer.

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 pasa por 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 se reduce. 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 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.

Sumario de la invención

En líneas generales, es el objeto global de la presente invención proporcionar agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación 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 administrados, (3) hacer posible un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con 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 mamíferos, especialmente humanos, (5) hacer posible una mayor velocidad 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 aloinjertos de tumores de colon humano DLD-1 subcutáneos arraigados al Compuesto A y Camptosar solos y en combinación.

La Figura 2 muestra la respuesta de aloinjertos de tumores pancreáticos humanos MiaPaCa-2 s.c. arraigados al Compuesto A y Gemzar solos y en combinación.

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

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

La Figura 5 muestra la respuesta de aloinjertos de tumores de pulmón de células no pequeñas A549 arraigados al Compuesto A y Gefitinib solos y en combinación.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una combinación que comprende un compuesto de aril-urea con al menos otro agente citotóxico (a) o agente citostático (b) quimioterapéutico o sales farmacéuticamente aceptables de cualquier componente.

En otro aspecto, la invención se refiere a 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 puenteada con uno o más sustituyentes en el anillo remoto, o (3) un compuesto de aril-urea sustituido puenteado con γ-carboxamida, o (4) un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I

$$A - D - B \qquad (I)$$

En la fórmula I, D es -NH-C(O)-NH-,

A es un resto sustituido de hasta 40 átomos de carbono de la fórmula: $-L-(M-L^1)_q$,

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

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

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

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,

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 basados en halógeno, hidroxi y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

R_x es R_z o NR_aR_b donde R_a y R_b son

a) independientemente hidrógeno,

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, hidroxi 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

$-OSi(R_f)_3$, 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, hidroxi 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, hidroxi 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

c) uno de R_a o R_b es -C(O)-, un grupo alquileno C_1-C_5 bivalente o un grupo alquileno 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 alquileno bivalente C_1-C_5 sustituido se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxi, 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;

en el caso en que 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 Wn, donde n es 0-3;

en donde cada W se selecciona independientemente del grupo constituido por -CN, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, -Q-Ar, y restos basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por -CN, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ 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 contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y está sustituido opcionalmente con halógeno,

en donde Q es -O-, -S-, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, -C(O)-, -CH(OH)-, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_nS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-$, $-CHX^a-$, $-CX^a{}_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ y $-N(R^7)(CH_2)_m-$, 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 -CN, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, 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 -CN, $-CO_2R^7$, $-COR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$ y $-NR^7C(O)OR^7$, con R^7 como se ha definido arriba.

En la fórmula I, grupos hetarilo 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-tio-piranilo, 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- o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-iso-quinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, o 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, o fenilo adicionalmente opcionalmente sustituido, 2- o 3-tienilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 3-pirrilo, 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-pirrilo, 1-metil-3-pirazolilo, 5-metil-2-tiazolilo o 5-metil-1,2,4-tiadiazol-2-ilo.

Grupos alquilo y porciones alquilo de grupos adecuados, v.g. alcoxi, etc. a todo lo largo de esta memoria incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, etc., con inclusión de todos los isómeros de cadena lineal y 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”, tal como se utiliza en esta memoria, hace referencia a estructuras cíclicas con o sin sustituyentes alquilo tales 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 un átomo de halógeno) en los casos en que un grupo alquilo está sustituido por halógeno, y siendo posible también sustitución mixta de tipos de átomos de halógeno en un resto dado.

La invención se refiere también a compuestos *per se*, de fórmula I.

La invención se refiere también a 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 vehículo farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también a un método para tratamiento de un cáncer que puede tratarse por administración de un compuesto de aril-urea que está direccionado 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 deben administrarse 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, cáncer hepatocelular, renal, de cabeza y cuello, glioma, y de 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.

En una realización preferida, el agente citotóxico o citostático de la presente invención incluye, pero sin carácter limitante, irinotecán, vinorrelbina, gencitabina, gefitinib, paclitaxel, taxotere, doxorrubicina, cisplatino, carboplatino, BCNU, CCNU, DTIC, melfalán, ciclofosfamida, Ara A, Ara C, etoposido, vincristina, vinblastina, actinomicina D, 5-fluorouracilo, metotrexato, herceptina, y mitomicina C.

En una realización preferida, la presente invención describe métodos para el tratamiento de un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprenden 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 de alquilación, disruptores de microtúbulos, agonistas o antagonistas de receptores de hormonas y factores de crecimiento, otros inhibidores de quinasas y antimetabolitos.

En una realización más preferida, la presente invención describe un método para el tratamiento de un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con irinotecán.

En otra realización preferida, la presente invención describe un método para tratar un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con paclitaxel.

En otra realización preferida, la presente invención describe un método para tratar un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con vinorrelbina.

En otra realización preferida, la presente invención describe un método para tratar un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con gefitinib.

En otra realización preferida, la presente invención describe un método para tratar un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con doxorrubicina.

En otra realización preferida, la presente invención describe un método para tratar un cáncer en un mamífero, especialmente un paciente humano, que comprende administrar un compuesto de aril-urea en combinación con gemcitabina.

En otra realización preferida, los métodos de la presente invención pueden utilizarse para tratar una diversidad de cánceres humanos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de carcinoma de páncreas, de pulmón, de colon, de ovario, de próstata, leucemia, melanoma, hepatocelular, renal, de cabeza y cuello, glioma, y mamario.

En otra realización preferida, se describe 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.

En otra realización preferida, la composición que comprende el compuesto de aril-urea o el agente citotóxico o citostático puede administrarse 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 puede administrarse simultáneamente con un agente citotóxico o citostático 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.

En una realización preferida, el compuesto de aril-urea puede administrarse en tándem con el agente citotóxico o citostático, 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.

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

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

En una realización preferida, 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 describe en *Organic Process Research and Development* (2002), Vol. 6, número #6, 777-781, y la solicitud de patente también en tramitación, no. de serie 09/948.915 presentada el 10 de septiembre de 2001.

Adicionalmente, la invención describe un método de inhibición de la proliferación de células de cáncer que comprende poner en contacto 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.

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

El término "citotóxico" hace referencia a un agente que puede administrarse para destruir o eliminar una células de cáncer. El término "citostático" hace referencia a un agente que puede administrarse para refrenar la proliferación de un tumor en lugar de inducir la citorreducción citotóxica, produciendo una eliminación de la célula de cáncer de la porción total de células viables del paciente. Los agentes quimioterapéuticos descritos en esta memoria, v.g., irinotecán, vinorrelbina, gencitabina, doxorrubicina, y paclitaxel están considerados agentes citotóxicos. Gefitinib está considerado 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 camptotecina o topoisomerasa I. Si bien no se desea quedar ligados por teoría alguna, se cree que por bloqueo de esta enzima en las células, se produce deterioro cuando se replica la célula, y de este modo se controla el crecimiento del cáncer. El efecto citotóxico se cree 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). La conversión de Irinotecán en SN-38 se cree tiene lugar en el hígado. Irinotecán se administra típicamente por inyección o por infusión i.v.

Vinorrelbina (tartrato de vinorrelbina) 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 vinorrelbina es un alcaloide semi-sintético de la vinca con actividad antitumoral. El nombre químico es 3', 4'-dideshidro-4'-desoxi-C-norvincaleucoblastina [R-(R, R)-2, 3-dihidroxibutanodioato (1:2) (sal)]. Si bien no se desea quedar ligados por una teoría, se cree que la actividad antitumoral de vinorrelbina es debida fundamentalmente a la inhibición de la mitosis en la etapa de metafase por su interacción con la tubulina. La vinorrelbina puede interferir también con: 1) el metabolismo de los aminoácidos, del AMP cíclico, y del glutatión, 2) la actividad de la ATPasa de trasporte de Ca^{++} dependiente de la calmodulina, 3) la respiración celular, y 4) la biosíntesis de ácidos nucleicos y lípidos. La vinorrelbina se administra típicamente por inyección intravenosa (i.v.) o por otras técnicas de infusión apropiadas. La vinorrelbina 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, de mama, ovario, páncreas, y pulmón. Se cree que se incorpora en el DNA de las células de cáncer que crecen rápidamente, afectando a la replicación. Gemzar® es un análogo nucleosídico que interrumpe la síntesis del DNA en las células en fase S y bloquea la progresión de las células a través del límite de fases G1/S. Se cree que la gemcitabina·HCl es metabolizada por nucleosido-quinasas a formas activas de 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 las quinasas 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 TGFα. Iressa está biodisponible por vía oral y ha demostrado eficacia preclínica contra modelos de tumor que expresan simultáneamente EGFR y uno de sus ligandos, TGFα. 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 doxorrubicina (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 conforme a 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 co-

munes, pero usualmente no limitantes de la dosis son toxicidad gastrointestinal, alopecia, y/o deterioro/ulceración de tejidos locales en el sitio de inyección debido a extravasación del fármaco.

Paclitaxel se vende bajo el nombre comercial Taxol® por la Bristol-Myers Squibb Company. El paclitaxel (5β, 20-epoxi-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-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. El paclitaxel es un agente antimicrotubular que promueve el ensamblaje de los microtúbulos a partir de dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos por prevención de la despolimerización. Si bien no se desea quedar ligados por una teoría, 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 la interfase y mitóticas. Asimismo, se cree que paclitaxel induce redes o haces anormales de microtúbulos a todo lo largo del ciclo celular y ésteres 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 pueden administrarse en las formulaciones y regímenes convencionales en los cuales se conocen para uso aislado.

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, la cual se incorpora totalmente en esta memoria por referencia.

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 unitarias. 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 vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, otros ingredientes activos.

Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por diluyentes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones agradables al paladar. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y 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 pueden prepararse también en forma sólida, que se libera fácilmente.

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.

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 alquileno con ácidos grasos, por ejemplo poli(estearato de oxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileno-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol tales como monooleato de polioxietilen-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

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.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención 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 parafina líquida 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 polioxietilen-sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

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

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

Los compuestos de la invención pueden administrarse 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*. documento 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.

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 tetrahidrofurano, hidrocarburos inferiores tales como hexano, ciclohexano o benceno, o hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, triclorotrifluoroetano, o triclorofluoroetano. Disolventes 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.

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, propilen-glicol 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-butílicos o monoglicéricos de ácido acético, ácido caprónico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, o ácido palmítico, o diésteres de ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados con un total de hasta 24 carbonos tales como adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, sebacato de diisopropilo, maleato de diisopropilo, o fumarato de diisopropilo. Materiales adicionales mejoradores de la penetración incluyen derivados de fosfátidos tales como lecitina o cefalina, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres tales como dimetil-isosorbida y dietilenglicol-monoetil-éter. Formulaciones adecuadas mejoradoras de la penetración 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 fosfátidos, terpenos, amidas, cetonas, ureas y sus derivados, y éteres.

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

La invención abarca también kits para tratamiento de cánceres de mamíferos. Tales kits pueden utilizarse para tratar un paciente con un cáncer estimulado por la quinasa raf así como cánceres no estimulados por la quinasa raf. El kit puede comprender una formulación farmacéutica simple que 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, 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 compuestos terapéuticos. Se comprenderá también, sin embargo, que el nivel 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, 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 ensayos 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 haber sido esperado a partir del 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, vinorrelbina, o paclitaxel ha producido al menos una eficacia antitumoral aditiva en comparación con la producida por la administración del compuesto de aril-urea o de los agentes citotóxicos administrados individualmente. Por lo general, el uso de agentes citotóxicos y citostáticos en combinación con inhibidores de la quinasa raf de 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 en 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) conducir a un tiempo más largo para progresión del tumor, y/o (8) proporcionar resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan satisfactorios como los de los agentes utilizados aisladamente, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes anti-cáncer producen efectos antagonistas.

El compuesto de aril-urea puede administrarse a un paciente a una dosis que puede variar 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 de dosificación vaginal diario será preferiblemente desde 0, 1 a 300 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario 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 de dosificación diario por inhalación será preferiblemente desde 0, 1 a 300 mg/kg de peso corporal total.

El agente citotóxico o citostático puede administrarse a un paciente a una dosis que puede variar desde aproximadamente 0, 1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total. Asimismo, los agentes pueden administrarse también en cantidades convencionales utilizar rutinariamente en 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 vías 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 difusión. 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 vías 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 individualmente considerado. 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 la 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 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 puede administrarse 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 puede administrarse 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 pueden administrarse una o más veces al día durante el día de administración.

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

Sin mayor detalle, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando 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 sin corregir en grados Celsius 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 humanitario y cuidado de animales de laboratorio. Los ratones recibieron alimento 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 tal 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 tal como se indicaba en el prospecto del paquete.

Navelbine® (tartrato de vinorrelbina) fue fabricado por Glaxo Wellcome, y se recibió como solución de 10 mg/ml. Se guardó a 4ºC 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 4ºC 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 se formuló a 4 veces (4X) la dosis máxima en esta solución de Cremophor EL/etanol (50:50). Esta solución stock 4X se preparó de nuevo cada 3 días. Las soluciones de dosificación finales se prepararon el día de utilización por dilución a 1X con agua destilada exenta de endotoxinas (GIBCO, Cat. # 15230-147) y se mezclaron por agitación enérgica 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 las soluciones del compuesto se guardaron a la temperatura ambiente y envueltos en lámina metálica delgada.

Líneas de tumores

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 una pasada *in vivo* seriado de fragmentos s.c. (3 x 3 mm) implantado en el ijar utilizando un trocar de calibre 12. Se inició una nueva generación de la pasada cada 3 ó 4 semanas.

Las líneas de carcinoma de pulmón humano de células no pequeñas NCI-H460 y A549 se obtuvieron del Depósito de la American Type Tissue Culture Collection. Las células NCI-H460 se mantuvieron y sometieron a pasos *in vitro* utilizando DMEM (GIBCO Cat. # 11995-065: 500 ml) complementado con 10% de suero bovino fetal desactivado por calentamiento (JRH Biosciences Cat. # 12106-500M), L-glutamina 2 mM (GIBCO Cat. # 25030-81), tampón HEPES 10 mM (GIBCO Cat. # 15630-080) y penicilina-estreptomicina (GIBCO Cat. # 15140-122: 5 ml/50 ml DMEM). Las células A549 se mantuvieron y sometieron a pasos utilizando medio RPMI 1640 (GIBCO Cat. # 11875-085: 1000 ml) complementado con 10% de suero bovino fetal desactivado por calentamiento (JRH Biosciences Cat. # 12106-500M). Todas las células se mantuvieron a 37ºC y 5% de CO_2 en una incubadora de CO_2 Fisher Scientific 610.

Experimentos de Aloinjertos Tumorales

Los ratones hembra se implantaron subcutáneamente con fragmentos de tumor DLD-1, MX-1 o Mia-PaCa-2 procedentes de una pasada *in vivo*. Los estudios con las células NCI-H460 y A549 se iniciaron por recogida de las 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 10^7 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 comprendidos en tamaño de 100 a 150 mg. Se observó el estado general de salud de los ratones y se registró diariamente la mortalidad. Las 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”.

Se calcularon los pesos de tumor 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 icho tamaño era 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, definiéndose las regresiones parciales (PR) como tumores que se reducen en más de 50% pero menos de 100% de su tamaño inicial; y la supresión porcentual del crecimiento del tumor (% TGS). TGS se calcula por la ecuación [(T-C)/C]*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

La quimioterapia de combinación más intensa 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 comprendía 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 consistiría 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 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

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 aloinjertos de tumor de colon humano DLD-1 pequeños pero arraigados con un promedio de 108 mg de tamaño. 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 fue 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.

El Camptosar® era bien tolerado como agente simple con pérdida mínima de peso y sin letalidad alguna. El nivel de dosis de 40 mg/kg produjo un 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 en TG de 100%.

No se registró aumento alguno en la pérdida de peso ni letalidad alguna asociada con la combinación de Camptosar® con el Compuesto A. La eficacia antitumoral de la terapia concurrente era al menos aditiva, produciendo un TGS de 229%. Este valor estaba asociado con 3 PR’s.

Ejemplo 2

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 aloinjertos de tumor pancreático humano Mia PaCa 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.

Gemzar® era bien tolerado como agente aislado, sin pérdida de peso alguna y sin letalidad alguna. Este nivel de dosis produjo un 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 alguna ni letalidad alguna al nivel de dosis de 80 mg/kg. El Compuesto A produjo un TGS de 111%. No se registró aumento alguno en la pérdida de peso ni letalidad alguna asociados con la combinación de Gemzar® con Compuesto A. La eficacia anti-tumor de la terapia concurrente de 120 mg/kg Gemzar® y 40 mg/kg Compuesto A era al menos aditiva, produciendo un TGS de 222%. Este valor estaba asociado con 2 PR’s.

Ejemplo 3

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 i.v. 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 aloinjertos de tumor de pulmón humano NCI-H460 de células no pequeñas 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 para 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 tolerada máxima aproximada que producía un valor medio de 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 un TGS de 104%. La combinación de estos tratamientos era bien tolerada, sin letalidad alguna y con una pérdida de peso media de 14% (menor que la producida por Navelbine® solo). La eficacia antitumoral de esta combinación era también aproximadamente aditiva con un TGS de 133%.

Ejemplo 4

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 un agente aislado. Este valor estaba asociado con un TGS de 43%. El Compuesto A era bien tolerado sin

pérdida de peso significativa alguna y producía un TGS de 46%. La combinación de estos tratamientos era tolerada sin letalidad alguna y con una pérdida de peso media de 12%. La eficacia antitumoral de esta combinación era también aproximadamente aditiva con un TGS de 133%.

Ejemplo 5

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 aloinjertos de tumor de pulmón humano de células no pequeñas 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 evaluación utilizado para calcular los parámetros de retardo del crecimiento era el tiempo hasta una sola duplicación de la masa.

El nivel de dosis de 150 mg/kg de Iressa® era bien tolerado, sin producir pérdida de peso alguna y sin letalidad alguna durante el 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 un 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 10% de pérdida de peso. La eficacia antitumoral de esta combinación era aproximadamente aditiva con un TGS de 314%. Este tratamiento producía también 6 CR's y 3 PR's.

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

REIVINDICACIONES

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

2. Una composición que comprende un compuesto de aril-urea y (a) un agente citotóxico o (b) un agente citostático o una sal farmacéuticamente aceptable de (a) o (b), en donde dicho compuesto de aril-urea es un compuesto de aril-urea sustituido puenteado o un compuesto de aril-urea sustituido puenteado que tiene al menos una estructura de aril-urea con un sustituyente en el anillo remoto o un compuesto de aril-urea sustituido puenteado de Y-carboxiamida o un compuesto de fórmula I

$$A - D - B \qquad (I)$$

en la fórmula I, D es -NH-C(O)-NH-,

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

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

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

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,

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 basados en halógeno, hidroxi y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

R_x es R_z o NR_aR_b donde R_a y R_b son

a) independientemente hidrógeno,

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, hidroxi 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

$-OSi(R_f)_3$, 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, hidroxi 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, hidroxi 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

c) uno de R_a o R_b es -C(O)-, un grupo alquileno C_1-C_5 bivalente o un grupo alquileno 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 alquileno bivalente C_1-C_5 sustituido se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxi, 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;

en el caso en que 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 Wn, donde n es 0-3;

en donde cada W se selecciona independientemente del grupo constituido por -CN, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-C(O)-R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, -Q-Ar, y restos basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmen-

te con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por -CN, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NO_2$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$ y halógeno hasta per-halo; seleccionándose 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 -O-, -S-, $-N(R^7)-$, $-(CH_2)_m-$, -C(O)-, -CH(OH)-, $-(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_mS-$, $-(CH_2)_mN(R^7)-$, $-O(CH_2)_m-$ $-CHX^a-$, $-CX^a{}_2-$, $-S-(CH_2)_m-$ y $-N(R^7)(CH_2)_m-$, 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 -CN, $-CO_2R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NO_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)OR^7$, $-NR^7C(O)R^7$, 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 -CN, $-CO_2R^7$, $-COR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$ y $-NR^7C(O)OR^7$, con R^7 como se ha definido arriba.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde B es 2- o 4-triazinilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 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- o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, o 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, o fenilo adicionalmente opcionalmente sustituido y 4-metil-fenilo.

4. Una composición que comprende un compuesto de aril-urea que es un inhibidor de la quinasa raf y (a) un agente citotóxico o (b) un agente citostático, o (c) una sal farmacéuticamente aceptable de (a) o (b) en donde dicho compuesto de aril-urea es una sal tosilato de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-N'-(4-(2-(N-metilcarbamo-il)-4-piridiloxi)fenil) urea.

5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con una o más moléculas vehículo farmacéuticamente aceptables.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente citotóxico o agente citostático es un inhibidor de la DNA-topoisomerasa I, un inhibidor de la DNA-topoisomerasa II, un intercalador de DNA, un agente de alquilación, un disruptor de microtubos, un antagonista/agonista de receptores de factores hormonales o un antagonista/agonista de receptores de factores de crecimiento.

7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente citotóxico o agente citostático es irinotecán, vinorrelbina, gemcitabina, gefitinib, paclitaxel, taxotere, doxorrubicina, cisplatino, carboplatino, BCNU, CCNU, DTIC, melfalán, ciclofosfamida, Ara A, Ara C, etoposido, vincristina, vinblastina, actinomicina D, 5-fluorouracilo, metotrexato, herceptina, y mitomicina C.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente citotóxico es irinotecán.

9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente citotóxico es paclitaxel.

10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente citotóxico es vinorrelbina.

11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente citotóxico es gemcitabina.

12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente citotóxico es doxorrubicina.

13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente citotóxico es gefitinib.

14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha composición se administra a un paciente que se encuentra en necesidad de ello a una dosis oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, o parenteral que puede variar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.

15. El uso de un compuesto de aril-urea que es un inhibidor de la quinasa raf y (a) un agente citotóxico o (b) un agente citostático o (c) una sal farmacéuticamente aceptable de (a) o (b) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

16. El uso de un compuesto de aril-urea que es un inhibidor de la quinasa raf y (a) un agente citotóxico o (b) un agente citostático o (c) una sal farmacéuticamente aceptable de (a) o (b) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en donde dicho cáncer está mediado por la quinasa raf.

17. El uso de un compuesto de aril-urea que es un inhibidor de la quinasa raf y (a) un agente citotóxico o (b) un agente citostático (C) o una sal farmacéuticamente aceptable de (a) o (b), en donde dicho compuesto de aril-urea es un compuesto de aril-urea sustituido puenteado o un compuesto de aril-urea sustituido puenteado que tiene al menos una estructura de aril-urea con un sustituyente en el anillo remoto o un compuesto de aril-urea sustituido puenteado de Y-carboxiamida o un compuesto de fórmula I

$$A - D - B \qquad (I)$$

en la fórmula I, D es -NH-C(O)-NH-,

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

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

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

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,

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 basados en halógeno, hidroxi y carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con halógeno;

R_x es R_z o NR_aR_b donde R_a y R_b son

a) independientemente hidrógeno,

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, hidroxi 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

-$OSi(R_f)_3$, 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, hidroxi 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, hidroxi 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

c) uno de R_a o R_b es -C(O)-, un grupo alquileno C_1-C_5 bivalente o un grupo alquileno 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 alquileno bivalente C_1-C_5 sustituido se seleccionan del grupo constituido por halógeno, hidroxi, 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;

en el caso en que 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 Wn, donde n es 0-3;

en donde cada W se selecciona independientemente del grupo constituido por -CN, -CO_2R^7, -$C(O)NR^7R^7$, -$C(O)R^7$, -NO_2, -OR^7, -SR^7, -NR^7R^7, -$NR^7C(O)OR^7$, -$NR^7C(O)R^7$, -Q-Ar, y restos basados en carbono de hasta 24 átomos de carbono, que contienen opcionalmente heteroátomos seleccionados de N, S y O y están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por -CN, -CO_2R^7, -$C(O)R^7$, -C

(O)NR^7R^7, -OR^7, -SR^7, -NR^7R^7, -NO_2, -$NR^7C(O)R^7$, -$NR^7C(O)OR^7$ y halógeno hasta per-halo; seleccionándose 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 -O-, -S-, -N(R^7)-, -$(CH_2)_m$-, -C(O)-, -CH(OH)-, -$(CH_2)_m$O-, -$(CH_2)_m$S-, -$(CH_2)_m$N(R^7)-, -O$(CH_2)_m$-CHX^a-, -C$X^a{}_2$-, -S-$(CH_2)_m$- y -N(R^7)$(CH_2)_m$-, 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 -CN, -CO_2R^7, -C(O)R^7, -C(O)NR^7R^7, -NO_2, -OR^7, -SR^7, -NR^7R^7, -$NR^7C(O)OR^7$, -$NR^7C(O)R^7$, 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 -CN, -CO_2R^7, -COR^7, -C(O)NR^7R^7, -OR^7, -SR^7, -NO_2, -NR^7R^7, -$NR^7C(O)R^7$ y -$NR^7C(O)OR^7$, con R^7 como se ha definido arriba, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde B es 2- o 4-triazinilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 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- o 8-quinolinilo, 1-,3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-iso-quinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, o 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, o fenilo adicionalmente opcionalmente sustituido o 4-metil-fenilo.

19. El uso de la reivindicación 15, 16 ó 17, en donde dicho compuesto de aril-urea es una sal tosilato de N-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil-N'-(4-(2-(N-metilcarbam-oil)-4-piridiloxi)fenil)urea.

20. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicho cáncer es cáncer de colon, gástrico, de pulmón, de páncreas, de ovario, de próstata, leucemia, melanoma, hepatocelular, renal, glioma, de mama, o de cabeza y cuello.

21. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicho agente citotóxico o citostático es un inhibidor de la DNA-topoisomerasa I, un inhibidor de la DNA-topoisomerasa II, un intercalador de DNA, un agente de alquilación, un disruptor de microtubos, un antagonista/agonista de receptores de factores hormonales o un antagonista/agonista de receptores de factores de crecimiento.

22. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicho agente citotóxico o citostático es irinotecán, vinorrelbina, gemcitabina, gefitinib, paclitaxel, taxotere, doxorrubicina, cisplatino, carboplatino, BCNU, CCNU, DTIC, melfalán, ciclofosfamida, Ara A, Ara C, etoposido, vincristina, vinblastina, actinomicina D, 5-fluorouracilo, metotrexato, herceptina, y mitomicina C.

23. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicho agente citotóxico es irinotecán.

24. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicho agente citotóxico es paclitaxel.

25. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicho agente citotóxico es vinorrelbina.

26. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicho agente citotóxico es gemcitabina.

27. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicho agente citotóxico es doxorrubicina.

28. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicho agente citotóxico es gefinitib.

29. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, 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.

30. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, 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.

31. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde dicha composición se administra a un paciente en una dosificación oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o parenteral que puede variar desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal total.

32. Un uso de la composición de la reivindicación 1-4 para la fabricación de un medicamento para inhibición de la proliferación de células de cáncer en un paciente, que comprende poner en contacto dichas células de cáncer con una preparación farmacéutica que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

33. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto de aril-urea es un compuesto de aril-urea sustituido puenteado.

34. El uso de un compuesto de aril-urea que es un inhibidor de la quinasa raf y (a) un agente citotóxico o (b) un agente citostático o (c) una sal farmacéuticamente aceptable de (a) o (b), que comprende una cantidad eficaz, en donde dichas cantidades son eficaces para tratar tumores y tienen mejor eficacia en la reducción del crecimiento de los tumores en comparación con la administración de (a) o (b) o (c) solos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

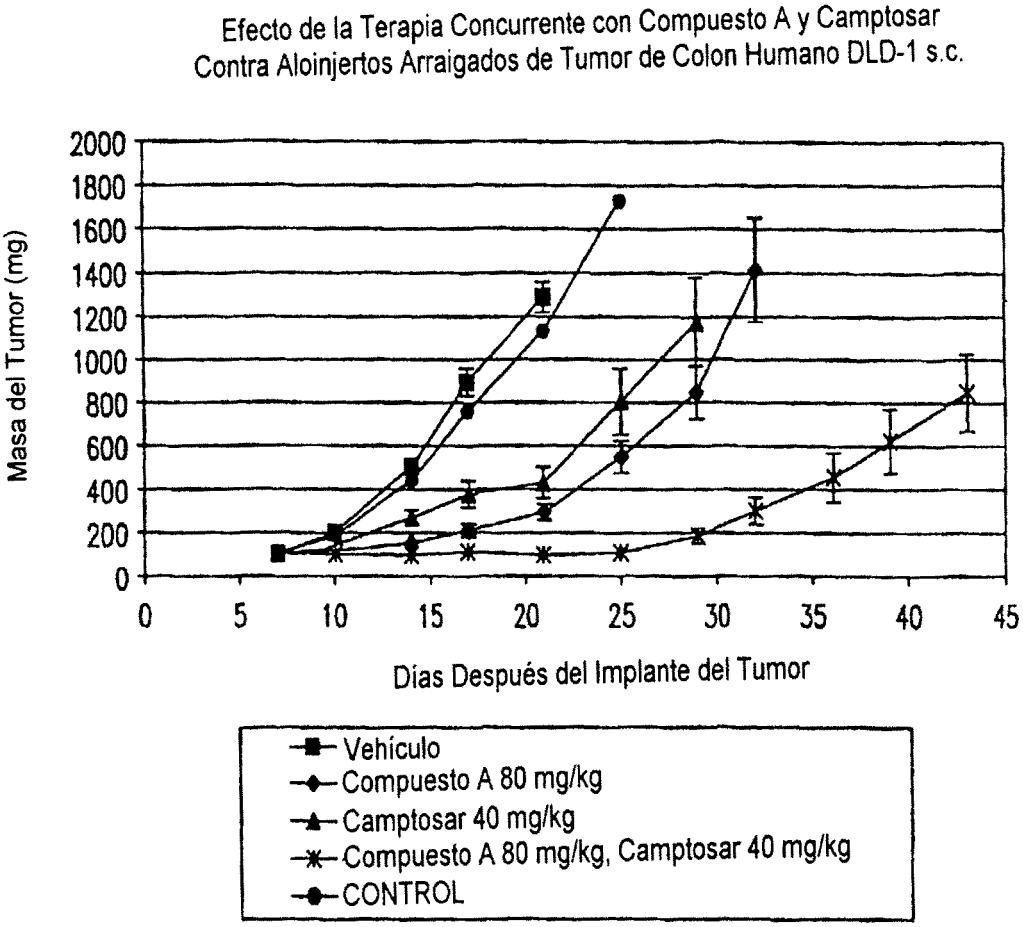
Efecto de la Terapia Concurrente con Compuesto A y Camptosar
Contra Aloinjertos Arraigados de Tumor de Colon Humano DLD-1 s.c.
Masa del Tumor (mg)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
Días Después del Implante del Tumor
Vehículo
Compuesto A 80 mg/kg
Camptosar 40 mg/kg
Compuesto A 80 mg/kg, Camptosar 40 mg/kg
CONTROL

FIG. 1

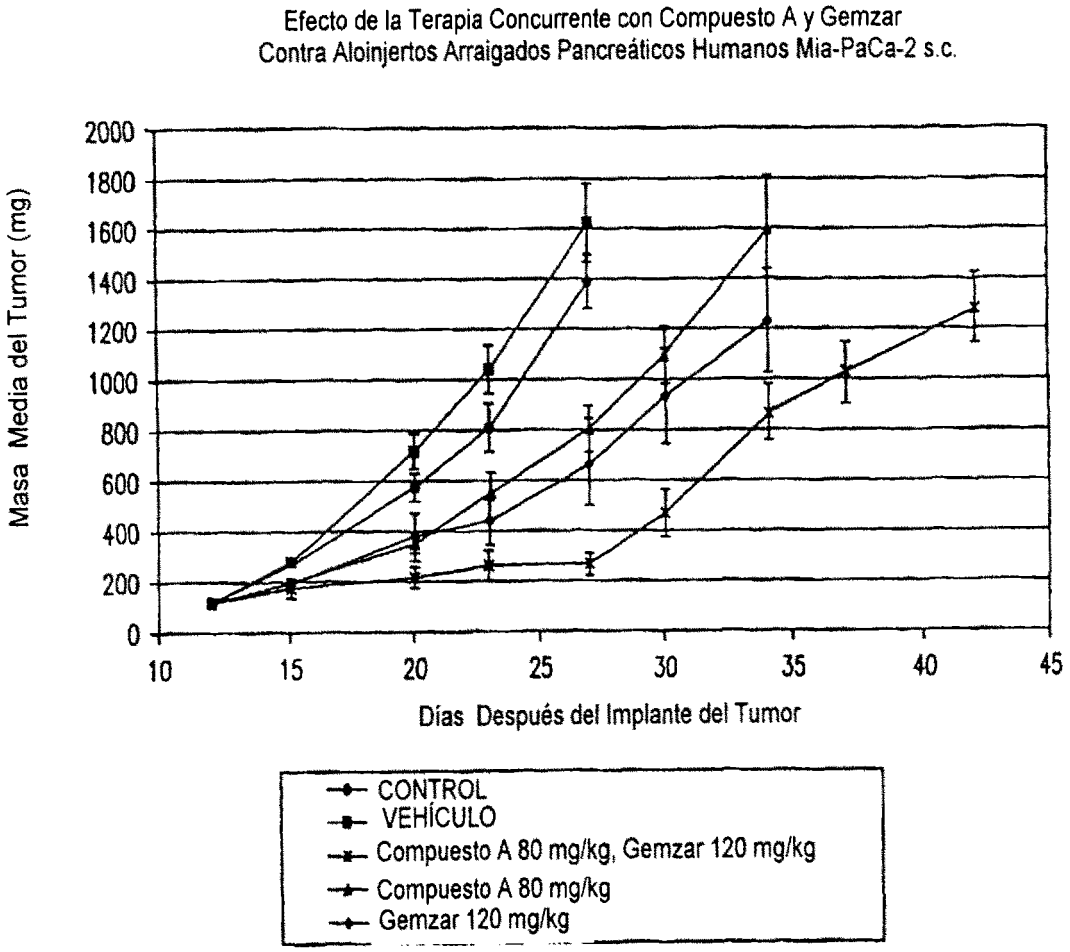
Efecto de la Terapia Concurrente con Compuesto A y Gemzar
Contra Aloinjertos Arraigados Pancreáticos Humanos Mia-PaCa-2 s.c.
Masa Media del Tumor (mg)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
10
15
20
25
30
35
40
45
Días Después del Implante del Tumor
CONTROL
VEHÍCULO
Compuesto A 80 mg/kg, Gemzar 120 mg/kg
Compuesto A 80 mg/kg
Gemzar 120 mg/kg

FIG. 2

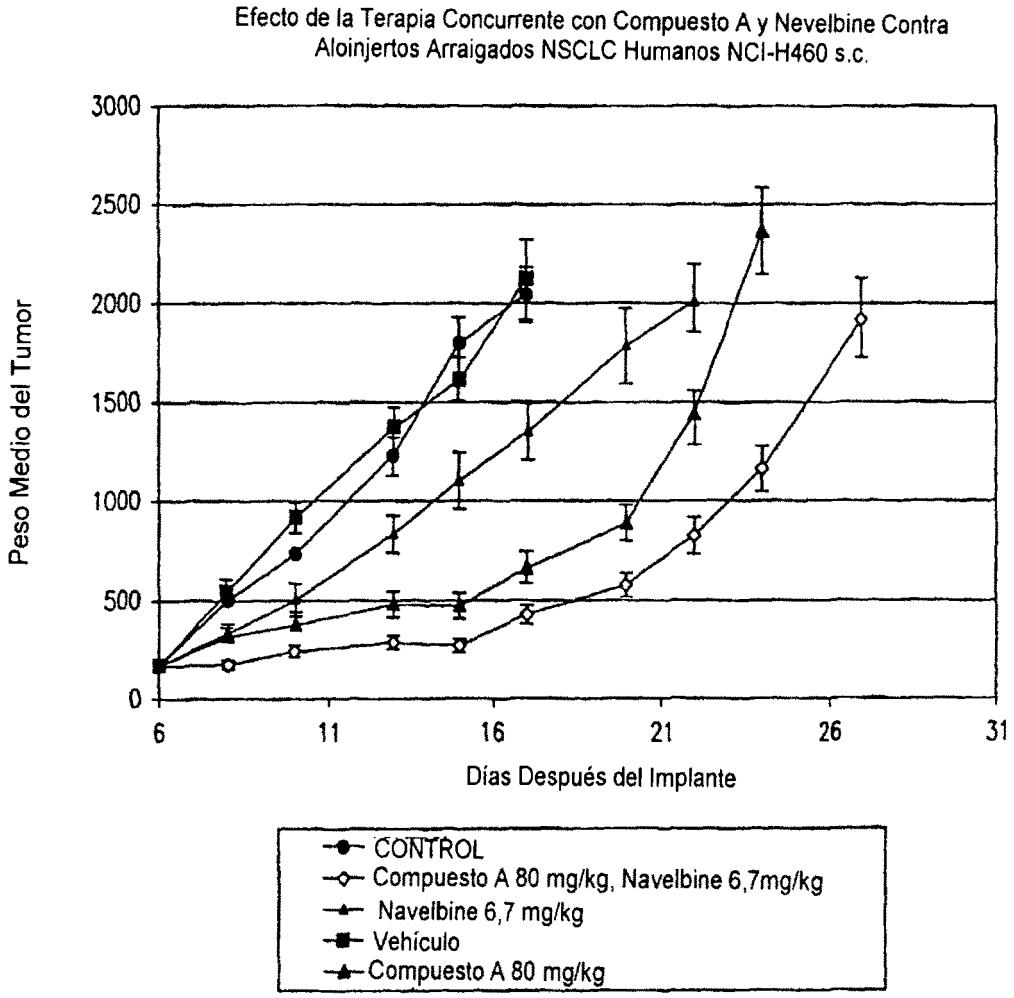
Efecto de la Terapia Concurrente con Compuesto A y Nevelbine Contra Aloinjertos Arraigados NSCLC Humanos NCI-H460 s.c.
Peso Medio del Tumor
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
6
11
16
21
26
31
Días Después del Implante
CONTROL
Compuesto A 80 mg/kg, Navelbine 6,7mg/kg
Navelbine 6,7 mg/kg
Vehículo
Compuesto A 80 mg/kg

FIG. 3

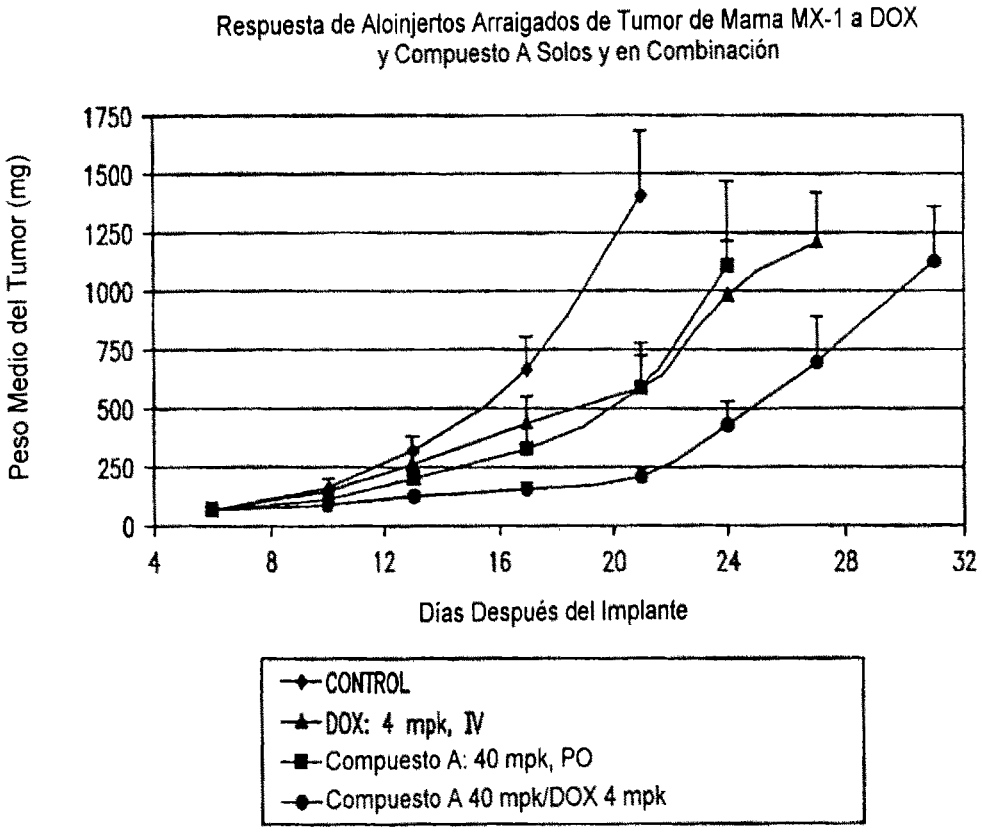
Respuesta de Aloinjertos Arraigados de Tumor de Mama MX-1 a DOX y Compuesto A Solos y en Combinación
Peso Medio del Tumor (mg)
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
4
8
12
16
20
24
28
32
Días Después del Implante
CONTROL
DOX: 4 mpk, IV
Compuesto A: 40 mpk, PO
Compuesto A 40 mpk/DOX 4 mpk

FIG. 4

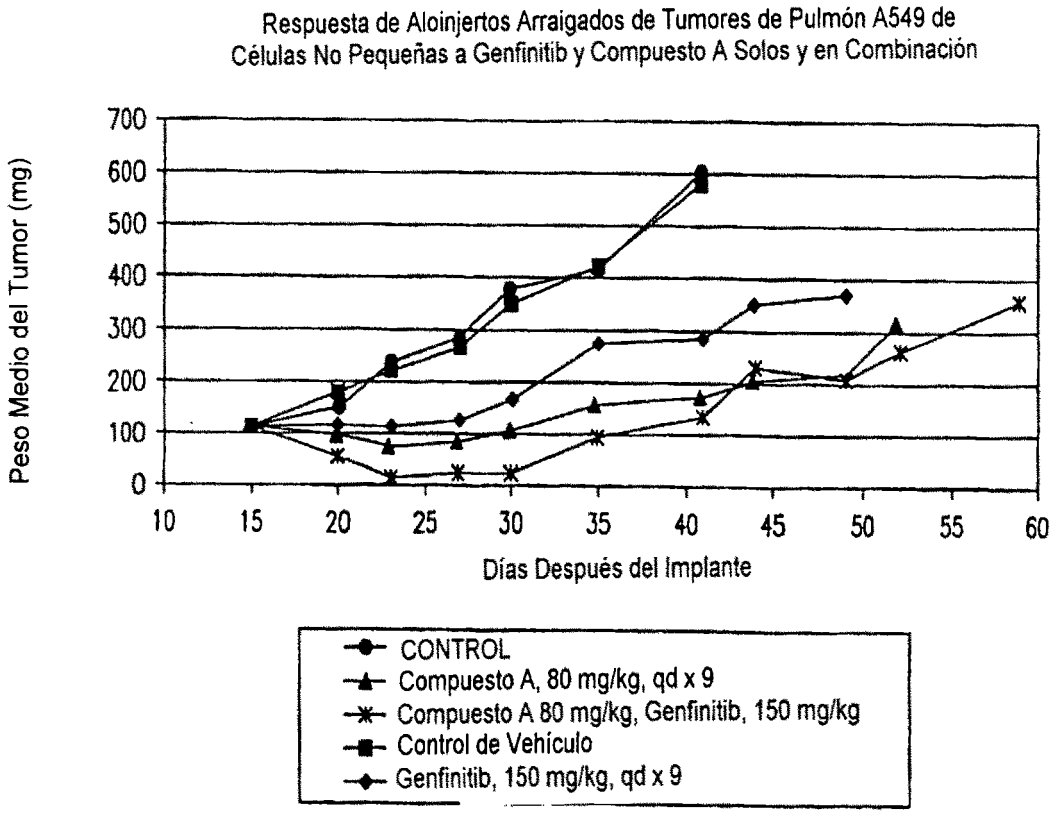
Respuesta de Aloinjertos Arraigados de Tumores de Pulmón A549 de Células No Pequeñas a Genfinitib y Compuesto A Solos y en Combinación
Peso Medio del Tumor (mg)
700
600
500
400
300
200
100
0
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
Días Después del Implante
CONTROL
Compuesto A, 80 mg/kg, qd x 9
Compuesto A 80 mg/kg, Genfinitib, 150 mg/kg
Control de Vehículo
Genfinitib, 150 mg/kg, qd x 9

FIG. 5