



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 16 139 T2 2007.09.06**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 450 799 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 16 139.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/38439**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 786 842.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/047579**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.12.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **12.06.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **15.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.09.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **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)**

(30) Unionspriorität:

**334609 P 03.12.2001 US**

(73) Patentinhaber:

**Bayer Pharmaceuticals Corp., West Haven, Conn.,  
US**

(74) Vertreter:

**Weickmann & Weickmann, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**CARTER, A., Christopher, Guilford, CT 06437, US;  
DUMAS, Jacques, Orange, CT 06477, US; GIBSON,  
Neil, East Northport, NY 11731, US; HIBNER,  
Barbara, Clayton, CA 94517, US; HUMPHREY, W.,  
Rachel, Woodbridge, CT 06525, US; TRAIL,  
Pamela, Madison, CT 06443, US; VINCENT, W.,  
Patrick, Cheshire, CT 06410, US; ZHAI, Yifan,  
Guilford, CT 06437, US; RIEDL, Bernd, 42329  
Wuppertal, DE; KHIRE, Uday, Hamden, CT 06518,  
US; LOWINGER, B., Timothy, Hyogo 662-0046, JP;  
SCOTT, J., William, Guilford, CT 06437, US; SMITH,  
A., Roger, Madison, CT 06443, US; WOOD, E., Jill,  
North Haven CT 06473, US; MONAHAN,  
Mary-Katherine, Hamden, CT 06517, US; NATERO,  
Reina, Hamden, CT 06518, US; RENICK, Joel,  
Milford, CT 06460, US; SIBLEY, N., Robert, North  
Haven, CT 06473, US**

(54) Bezeichnung: **ARYLHARNSTOFF-VERBINDUNGEN IN KOMBINATION MIT ANDEREN ZYTOSTATISCH ODER  
ZYTOTOXISCH WIRKSAMEN STOFFEN ZUR BEHANDLUNG MENSCHLICHER KREBSERKRANKUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

1996, 2, 668–75).

Verweis auf eine zugehörige Anmeldung

**[0001]** Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der vorläufigen Anmeldung Seriennr. 60/334,609, die am 3. Dezember 2001 eingereicht wurde.

## Gebiet der Erfindung

**[0002]** Diese Erfindung betrifft Arylharnstoff-Verbindungen zusammen mit zytotoxischen oder zytostatischen Mitteln und deren Verwendung zur Behandlung von RAF-Kinase-vermittelten Erkrankungen wie zum Beispiel Krebs.

## Hintergrund der Erfindung

**[0003]** Das p21-Onkogen, ras, leistet einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung und zur Weiterentwicklung von humanen soliden Karzinomen und ist bei 30 % aller menschlichen Karzinome mutiert (Bolton et al. *Ann. Re. Med. Chem.* 1994, 29, 165–174; Bos. *Cancer Res.* 1989, 49, 4682–9). In seiner normalen, nicht-mutierten Form ist das ras-Protein ein Hauptbestandteil der Signaltransduktions-Kaskade, die in nahezu allen Geweben durch Wachstumsfaktor-Rezeptoren gesteuert wird (Avruch et al. *Trends Biochem. Sci.* 1994, 19, 279–83). Biochemisch ist ras ein Guaninnukleotid-bindendes GTPase-Protein, das sich periodisch zwischen einer GTP-gebundenen aktivierten und einer GTP-gebundenen inaktiven Form bewegt. Seine endogene GTPase-Aktivität ist streng selbstreguliert und wird auch durch andere regulatorische Proteine kontrolliert. Die endogene GTPase-Aktivität von Mutationen ist vermindert. Daher gibt das Protein konstitutive Wachstumssignale an stromabwärts gelegene Effektoren, wie zum Beispiel an das Enzym raf-Kinase, ab. Dies führt zu krebsartigem Wachstum der Zellen, welche diese Mutanten tragen (Magnuson et al. *Semin. Cancer Biol.* 1994, 5, 247–53). Es ist gezeigt worden, dass die Hemmung der Wirkung von aktivem ras durch Hemmung des raf-Kinase-Signalwegs über Verabreichung von inaktivierenden Antikörpern an raf-Kinase oder durch Co-Expression von dominant-negativer raf-Kinase oder dominant-negativem MEK, dem Substrat der raf-Kinase, zur Umkehr transformierter Zellen zum normalem Wachstums-Phänotyp führt (siehe: 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). Diese Literaturhinweise haben weiterhin darauf hingedeutet, dass Hemmung der raf-Expression durch Antisense-RNA die Zellproliferation bei Membran-assoziierten Onkogenen blockiert. Auf ähnliche Art und Weise ist die Hemmung von raf-Kinase (durch Antisense-Oligodeoxynukleotide) mit Hemmung des Wachstums einer Vielfalt von humanen Krebsarten in vitro und in vivo in Beziehung gesetzt worden (Monia et al., *Nat. Med.*

**[0004]** Daher stellen Verbindungen, welche als raf-Kinase-Inhibitoren wirksam sind, eine bedeutame Gruppe von chemotherapeutischen Mitteln bei der Verwendung zur Behandlung einer Vielfalt von unterschiedlichen Krebsarten dar.

## Zusammenfassung der Erfindung

**[0005]** Im Allgemeinen stellt es die allgemeine Aufgabe der vorliegenden Erfindung dar, zytotoxische und/oder zytostatische Mittel zusammen mit raf-Kinase-Inhibitoren, die Arylharnstoff-Verbindungen sind, bereitzustellen, welche (1) zum Erreichen einer besseren Wirksamkeit beim Vermindern des Wachstums eines Tumors oder sogar zum Entfernen des Tumors im Vergleich zur Verabreichung von einem der Mittel allein, (2) zum Bereitstellen der Verabreichung geringerer Mengen der verabreichten chemotherapeutischen Mittel, (3) zum Bereitstellen einer chemotherapeutischen Behandlung, die vom Patienten gut getragen wird, mit weniger schädlichen pharmakologischen Komplikationen als bei Chemotherapien mit einem einzigen Mittel und bestimmten anderen Kombinationstherapien beobachtet wurde, (4) zum Bereitstellen der Behandlung eines breiteren Spektrums unterschiedlicher Krebsarten bei Säugern, insbesondere Menschen, (5) zum Bereitstellen einer höheren Ansprechrate unter behandelten Patienten, (6) zum Bereitstellen einer längeren Überlebensdauer unter behandelten Patienten im Vergleich zu Standard-Chemotherapiebehandlungen, (7) zum Bereitstellen einer längeren Dauer der Weiterentwicklung von Tumoren, und/oder (8) zum Erreichen von Ergebnissen im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit, die mindestens so gut sind wie diejenigen der allein verwendeten Mittel im Vergleich zu bekannten Fällen, in welchen andere Krebsmittel-Kombinationen antagonistische Wirkungen erzeugen, dienen.

## Kurze Beschreibung der Figuren

**[0006]** [Fig. 1](#) zeigt das Ansprechen von etablierten humanen s.c. DLD-1-Dickdarmtumor-Xenografttransplantaten auf Verbindung A und Camptosar allein und zusammen.

**[0007]** [Fig. 2](#) zeigt das Ansprechen von etablierten humanen s.c. MiaPaCa-2-Pankreastumor-Xenografttransplantaten des auf Verbindung A und Gemzar allein und zusammen.

**[0008]** [Fig. 3](#) zeigt das Ansprechen von etablierten humanen s.c. NCI-H460 NSCLC-Tumor-Xenografttransplantaten auf Verbindung A und Navelbin allein und zusammen.

**[0009]** [Fig. 4](#) zeigt das Ansprechen von etablierten MX-1-Brusttumor-Xenografttransplantaten auf Ver-

bindung A und DOX allein und zusammen.

**[0010]** Fig. 5 zeigt das Ansprechen von etablierten A549 nicht-kleinzelligen Lungentumor-Xenografttransplantaten auf Verbindung A und Gefitinib allein und zusammen.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

**[0011]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kombination, umfassend eine Arylharnstoff-Verbindung mit mindestens einem weiteren chemotherapeutischen (a) zytotoxischen Mittel oder (b) zytostatischen Mittel oder pharmazeutisch annehmbaren Salzen eines beliebigen Bestandteils.

**[0012]** In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung eine Kombination eines zytotoxischen oder zytostatischen Mittels und (1) eine substituierte verbrückte Arylharnstoff-Verbindung oder (2) eine substituierte verbrückte Arylharnstoff-Verbindung, die mindestens eine verbrückte Arylharnstoff-Struktur aufweist, die am äußersten Ring (einen) Substituent(en) trägt, oder (3) eine  $\gamma$ -Carboxyamidsubstituierte verbrückte Arylharnstoff-Verbindung oder (4) eine Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung der Formel I

A-D-B (I),

wobei in der Formel I D -NH-C(O)-NH- ist, A ein substituierter Rest mit bis zu 40 Kohlenstoffatomen der Formel:  $-L-(M-L^1)_q$  ist, wobei L eine an D direkt gebundene 5- oder 6-gliedrige zyklische Struktur ist,  $L^1$  einen mindestens 5-gliedrigen substituierten zyklischen Rest umfasst, M eine verbrückende Gruppe ist, die mindestens ein Atom aufweist, q eine ganze Zahl von 1–3 ist, und wobei jede zyklische Struktur von L und  $L^1$  0–4 Mitglieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel umfasst, und B ein substituierter oder nicht-substituierter, bis zu trizyklischer Aryl- oder Heteroaryl-Rest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ist, wobei mindestens eine 6-gliedrige zyklische Struktur direkt an D gebunden ist, die 0–4-Mitglieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel umfasst, wobei  $L^1$  mindestens mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $-SO_2R_x$ ,  $-C(O)R_x$  und  $-C(NR_y)R_z$  substituiert ist,  $R_y$  Wasserstoff ist oder ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und gegebenenfalls mit Halogen, bis zu Per-Halogen, substituiert ist,  $R_z$  Wasserstoff oder ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoffbasierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenen-

falls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind;

$R_x R_z$  oder  $NR_a R_b$  bedeutet, wobei  $R_a$  und  $R_b$  bedeuten

a) unabhängig voneinander Wasserstoff, einen Kohlenstoff-basierten Rest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten, und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind, oder

$-OSi(R_f)_3$ , wobei  $R_f$  Wasserstoff oder ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält, und der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind; oder

b)  $R_a$  und  $R_b$  zusammen eine 5-7-gliedrige heterozyklische Struktur mit 1-3 Heteroatomen ausgewählt aus N, S und O bilden oder eine substituierte 5-7-gliedrige heterozyklische Struktur mit 1-3 Heteroatomen ausgewählt aus N, S und O bilden, die mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind; oder

c) einer von  $R_a$  oder  $R_b$   $-C(O)-$ , eine zweiwertige  $C_1-C_5$ -Alkylengruppe oder eine substituierte zweiwertige  $C_1-C_5$ -Alkylengruppe ist, die an den L-Rest gebunden ist, um eine mindestens 5-gliedrige zyklische Struktur zu bilden, wobei die Substituenten der substituierten zweiwertigen  $C_1-C_5$ -Alkylengruppe ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind; wobei, wenn B substituiert ist, L substituiert ist oder  $L^1$  zusätzlich substituiert ist, die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, bis zu Per-Halogen und Wn, wobei n 0-3 ist;

wobei jedes W unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  $-CN$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-C(O)NR^7R^7$ ,  $-C(O)-R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-NR^7C(O)OR^7$ ,  $-NR^7C(O)R^7$ ,  $-Q-Ar$  und Kohlenstoff-basierten Resten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die ge-

gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> und Halogen, bis zu Per-Halogen, ausgewählt sind;

wobei jedes R<sup>7</sup> unabhängig voneinander aus H oder einem Kohlenstoffbasierten Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, ausgewählt ist

wobei Q -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CHX<sup>a</sup>-, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ist, wobei m = 1-3 und X<sup>a</sup> Halogen ist; und

Ar eine 5- oder 6-gliedrige aromatische Struktur ist, die 0-2 Mitglieder ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, und die gegebenenfalls mit Halogen, bis zu Per-Halogen, substituiert ist, und die gegebenenfalls mit Z<sub>n1</sub> substituiert ist, wobei n1 0 bis 3 bedeutet und jedes Z unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, und einem Kohlenstoff-basierten Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup> und -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>7</sup> wie oben definiert ist.

**[0013]** In Formel I umfassen geeignete Hetarylgruppen aromatische Ringe mit 5-12 Kohlenstoffatomen oder Ringsysteme, die 1-3 Ringe enthalten, wobei mindestens einer aromatisch ist, in welchen eine oder mehrere, z.B. 1-4 Kohlenstoffatome, in einem oder mehreren der Ringe mit Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatomen ersetzt ist, sind jedoch nicht auf diese eingeschränkt. Jeder Ring weist üblicherweise 3-7 Atome auf. Zum Beispiel kann B 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 4-Triazinyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Is-thiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Ben-

zimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-6 oder 7-Benzisoxazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-Ischinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, oder zusätzlich gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2- oder 3-Thienyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 3-Pyrryl, 3-Pyrazolyl, 2-Thiazolyl oder 5-Thiazolyl etc. sein. Zum Beispiel kann B 4-Methyl-phenyl, 5-Methyl-2-thienyl, 4-Methyl-2-thienyl, 1-Methyl-3-pyrryl, 1-Methyl-3-pyrazolyl, 5-Methyl-2-thiazolyl oder 5-Methyl-1,2,4-thiadiazol-2-yl sein.

**[0014]** Geeignete Alkylgruppen und Alkylreste von Gruppen, z.B. Alkoxy etc., umfassen durchweg Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl etc., einschließlich aller geradkettiger und verzweigter Isomere, wie zum Beispiel Isopropyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl etc.

**[0015]** Geeignete Arylgruppen, welche keine Heteroatome enthalten, umfassen zum Beispiel Phenyl und 1- und 2-Naphthyl.

**[0016]** Die Bezeichnung „Cycloalkyl“, wie hierin verwendet, betrifft zyklische Strukturen mit oder ohne Alkylsubstituenten, so dass zum Beispiel „C<sub>4</sub>-Cycloalkyl“ Methyl-substituierte Cyclopropylgruppen sowie Cyclobutylgruppen umfasst. Die Bezeichnung „Cycloalkyl“, wie hierin verwendet, umfasst auch gesättigte heterozyklische Gruppen.

**[0017]** Geeignete Halogengruppen umfassen F, Cl, Br und/oder I, wobei eine bis zu Per-Substitution (d.h. alle H-Atome einer Gruppe sind mit einem Halogenatom ersetzt) möglich ist, wobei eine Alkylgruppe mit Halogen substituiert ist, wobei gemischte Substitutionen von Halogenatomarten im Hinblick auf einen bestimmten Rest auch möglich sind.

**[0018]** Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I per se.

**[0019]** Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zubereitung, welche (1) Mengen von (a) einer Arylharnstoff-Verbindung, z.B. Verbindung A (im Folgenden definiert), und (b) mindestens ein weiteres zytotoxisches oder zytostatisches Mittel in Mengen umfasst, welche zusammen zur Behandlung von Krebs wirksam sind, wobei ein beliebiger Bestandteil (a) oder (b) auch in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorliegen kann, wenn mindestens eine Salz-bildende Gruppe vorhanden ist, mit (2) einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägermolekülen.

**[0020]** Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung von Krebs, der durch Verabreichung ei-

ner Arylharnstoff-Verbindung behandelt werden kann, die auf raf-Kinase abzielt und mindestens ein weiteres chemotherapeutisches Mittel, welches ein zytotoxisches oder zytostatisches Mittel ist. Die Arylharnstoff-Verbindung und das zytotoxische oder zytostatische Mittel sind in Mengen an einen Säuger zu verabreichen, welche zusammen gegen proliferative Erkrankungen einschließlich Kolon-, Magen-, Lungen-, Pankreas-, Eierstock-, Prostata-, Leukämie-, Melanom-, Leberzell-, Nieren-, Kopf- und Nacken-, Glioma- und Brust-Karzinome therapeutisch wirksam sind. Diese Verbindungen sind jedoch auch bei Karzinomen wirksam, die nicht durch raf-Kinase vermittelt werden.

**[0021]** In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das zytotoxische oder zytostatische Mittel der vorliegenden Erfindung Irinotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Gefitinib, Paclitaxel, Taxoter, Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, BCNU, CCNU, DTIC, Melphalan, Cyclophosphamid, Ara A, Ara C, Etoposid, Vincristin, Vinblastin, Actinomycin D, 5-Fluoruracil, Methotrexat, Herceptin und Mitomycin C.

**[0022]** In einer bevorzugten Ausführungsform beschreibt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säuger, insbesondere einem menschlichen Patienten, umfassend das Verabreichen einer Arylharnstoff-Verbindung zusammen mit einem zytotoxischen oder zytostatischen chemotherapeutischen Mittel, einschließlich DNA-Topoisomerase I- und II-Inhibitoren, DNA-Interkalatoren, Alkylierungsmitteln, Mikrotubuli-spaltenden Mitteln, Hormonen- und Wachstumsfaktor-Rezeptoragonisten oder -antagonisten, weitere Kinase-Inhibitoren und Antimetaboliten, sind jedoch nicht auf diese eingeschränkt.

**[0023]** In einer stärker bevorzugten Ausführungsform beschreibt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säuger, insbesondere einem menschlichen Patienten, umfassend das Verabreichen einer Arylharnstoff-Verbindung zusammen mit Irinotecan.

**[0024]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beschreibt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säuger, insbesondere einem menschlichen Patienten, umfassend das Verabreichen einer Arylharnstoff-Verbindung zusammen Paclitaxel.

**[0025]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beschreibt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säuger, insbesondere einem menschlichen Patienten, umfassend das Verabreichen einer Arylharnstoff-Verbindung zusammen mit Vinorelbin.

**[0026]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungs-

form beschreibt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säuger, insbesondere einem menschlichen Patienten, umfassend das Verabreichen einer Arylharnstoff-Verbindung zusammen mit Gefitinib.

**[0027]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beschreibt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säuger, insbesondere einem menschlichen Patienten, umfassend das Verabreichen einer Arylharnstoff-Verbindung zusammen mit Doxorubicin.

**[0028]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beschreibt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Krebs in einem Säuger, insbesondere einem menschlichen Patienten, umfassend das Verabreichen einer Arylharnstoff-Verbindung zusammen mit Gemcitabin.

**[0029]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die Verfahren der vorliegenden Erfindung zum Behandeln einer Vielfalt von menschlichen Krebsarten, einschließlich Pankreas-, Lungen-, Kolon-, Eierstock-, Prostata-, Leukämie-, Melanom-, Leberzell-, Nieren-, Kopf- und Nacken-, Glioma- und Brust-Karzinomen verwendet werden, sind jedoch nicht darauf eingeschränkt.

**[0030]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist ein Verfahren zum Verabreichen der chemotherapeutischen Mittel einschließlich der Arylharnstoff-Verbindungen und der zytotoxischen und zytostatischen Mittel an den Patienten mittels oraler Verabreichung oder mittels intravenöser Injektion oder Infusion umfasst.

**[0031]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Zusammensetzung, die die Arylharnstoff-Verbindung oder das zytotoxische oder zytostatische Mittel umfasst, an einen Patienten in Form einer Tablette, einer Flüssigkeit, eines topischen Gels, eines Inhalators oder in Form einer Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung verabreicht werden.

**[0032]** In einer Ausführungsform der Erfindung kann die Arylharnstoff-Verbindung gleichzeitig mit einem zytotoxischen oder zytostatischen Mittel an einen Patienten mit Krebs in derselben Formulierung oder stärker bevorzugt in getrennten Formulierungen und häufig unter Verwendung von unterschiedlichen Verabreichungswegen verabreicht werden. Die Verabreichung kann auch in beliebiger Reihenfolge hintereinander erfolgen.

**[0033]** In einer bevorzugten Ausführungsform kann die Arylharnstoff-Verbindung hintereinander mit dem zytotoxischen oder zytostatischen Mittel verabreicht werden, wobei die Arylharnstoff-Verbindung an einen

Patienten einmal oder mehrmals pro Tag für bis zu 28 aufeinander folgende Tage unter gleichzeitiger oder abwechselnder Verabreichung eines zytotoxischen oder zytostatischen Mittels über denselben Gesamtzeitraum hinweg verabreicht werden kann.

**[0034]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann die Arylharnstoff-Verbindung an einen Patienten in einer oralen, intravenösen, intramuskulären, subkutanen oder parenteralen Dosis verabreicht werden, die in einem Bereich von ca. 0,1 bis ca. 300 mg/kg pro Gesamtkörpergewicht liegt.

**[0035]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann das zytotoxische oder zytostatische Mittel an einen Patienten in einer intravenösen, intramuskulären, subkutanen oder parenteralen Dosis verabreicht werden, die in einem Bereich von ca. 0,1 mg bis 300 mg/kg Patienten Körpergewicht liegt.

**[0036]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Arylharnstoff-Verbindung ein Tosylatsalz von N-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff. Die skalierbare Synthese der Arylharnstoff-Verbindung ist in Organic Process Research and Development (2002), Bd. 6, Auflage #6, 777-781 und der gleichzeitig anhängigen Patentanmeldung Seriennr. 09/948,915, die am 10. September 2001 eingereicht wurde, offenbart.

**[0037]** Weiterhin beschreibt die Erfindung ein Verfahren zur Hemmung der Proliferation von Krebszellen umfassend das Inkontaktbringen der Krebszellen mit einer pharmazeutischen Zubereitung oder einem pharmazeutischen Produkt der Erfindung, insbesondere ein Verfahren zur Behandlung einer proliferativen Erkrankung umfassend das Inkontaktbringen eines Subjektes, von Zellen, Geweben oder einer Körperflüssigkeit des Subjektes, von denen man vermutet, dass sie Krebs aufweisen, mit einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder einem pharmazeutischen Produkt dieser Erfindung.

**[0038]** Diese Erfindung betrifft auch Zusammensetzungen, die sowohl die Arylharnstoff-Verbindung als auch die weiteren zytotoxischen oder zytostatischen Mittel umfassen, in den Mengen dieser Erfindung. Diese Erfindung betrifft weiterhin Kits umfassend getrennte Dosen der zwei erwähnten chemotherapeutischen Mittel in getrennten Behältnissen. Die Kombinationen der Erfindung können auch in vivo, z.B. in dem Körper eines Patienten, gebildet werden.

**[0039]** Die Bezeichnung „zytotoxisch“ bezieht sich auf ein Mittel, welches zum Abtöten oder Entfernen einer Krebszelle verabreicht werden kann. Die Bezeichnung „zytostatisch“ bezieht sich auf ein Mittel, welches vielmehr zum Unterdrücken der Tumorpheriferation als zum Induzieren der zytotoxischen Zell-

verminderung verabreicht werden kann, wodurch eine Entfernung der Krebszelle aus der Gesamtpopulation von lebensfähigen Zellen des Patienten erreicht wird. Die hierin beschriebenen chemotherapeutischen Mittel, z.B. Irinotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Doxorubicin und Paclitaxel gelten als zytotoxische Mittel. Gefitinib gilt als zytostatisches Mittel. Diese zytotoxischen und zytostatischen Mittel haben als Chemotherapeutika zur Behandlung verschiedener Krebsarten umfassende Verwendung erworben und sind wohl bekannt.

**[0040]** Irinotecan (CPT-11) wird unter der Marke Camptosar® von Pharmacia & Upjohn Co., Kalamazoo, MI, vertrieben. Irinotecan ist ein Camptothecin oder Topoisomerase I-Inhibitor. Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass durch Blockieren dieses Enzyms in Zellen Schädigung auftritt, wenn sich die Zellen replizieren, und das Wachstum von Krebs wird auf diese Art und Weise kontrolliert. Man nimmt an, dass die zytotoxische Wirkung auf die Schädigung der doppelsträngigen DNA zurückzuführen ist, die während der DNA-Synthese erzeugt wird, wenn die Replikationsenzyme mit dem tertiären Komplex, der durch Topoisomerase I, DNA und entweder Irinotecan oder SN-38 (sein aktiver Metabolit) gebildet wird, in Wechselwirkung stehen. Es wird angenommen, dass Umwandlung von Irinotecan zu SN-38 in der Leber auftritt. Irinotecan wird üblicherweise mittels Injektion oder mittels i.v.-Infusion verabreicht.

**[0041]** Vinorelbin (Vinorelbintartrat) weist die Molekülformel  $C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$  mit einem Molekulargewicht von 1079.12 auf und wird unter der Marke Navelbine® von Glaxo SmithKline, Research Triangle Park vertrieben. Vinorelbin ist ein halbsynthetisches Vincaalkaloid mit der Tumorbildung hemmender Wirksamkeit. Die chemische Bezeichnung ist 3',4'-Didehydro-4'-deoxy-10'-norvincalcoloblastin [R-(R,R)-2,3-Dihydroxybutandioat (1:2) (Salz)]. Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass die die Tumorbildung hemmende Aktivität von Vinorelbin hauptsächlich auf die Mitosehemmung im Metaphasenstadium durch dessen Wechselwirkung mit Tubulin zurückzuführen ist. Vinorelbin kann auch in Wechselwirkung stehen mit: 1) Aminosäure, zyklisches AMP und Glutathion-Stoffwechsel, 2) Calmodulin-abhängige  $Ca^{++}$ -Transport-ATPase-Aktivität, 3) Zellatmung, und 4) Nukleinsäure- und Lipidbiosynthese. Vinorelbin wird üblicherweise durch intravenöse Injektion (i.v.) oder durch andere geeignete Infusionsmethoden verabreicht. Vinorelbin wird üblicherweise in physiologischer Kochsalzlösung, D5W oder anderen verträglichen Lösungen hergestellt.

**[0042]** Gemcitabin wird unter der Marke Gemzar® (Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN) vertrieben. Gemzar ist ein Antimetabolit, der mit Cytarabine in Beziehung

steht. Gemzar® ist bei Patienten angezeigt, die zuvor mit 5-Fluoruracil behandelt wurden. Gemzar® ist ein Pyrimidin-Analogon, das gegenüber soliden Tumoren einschließlich Brust-, Eierstock-, Pankreas- und Lungen-Karzinomen ein breites Wirkungsspektrum aufweist, ist jedoch nicht darauf eingeschränkt. Es wird angenommen, dass es in die DNA von schnell wachsenden Krebszellen eingebaut wird, wodurch die Replikation beeinträchtigt wird. Gemzar® ist ein Nukleosid-Analogon, welches die DNA-Synthese in S-Phase-Zellen unterbricht und den Zellverlauf über die G1/S-Phasengrenze hinweg blockiert. Es wird angenommen, dass Gemcitabin-HCl von Nukleosidkinasen zu aktiven Diphosphat- und Triphosphatformen verstoffwechselt wird, welche Ribonukleotidreduktase hemmen und welche mit CTP um den Einbau in DNA jeweils konkurrieren. Gemzar® wird mittels intravenöser Injektion (i.v.) oder durch andere geeignete Infusionsmethoden verabreicht.

**[0043]** Gefitinib wird unter der Marke Iressa® (Z.D. 1839, Astra-Zeneca) vertrieben. Iressa ist ein 4-Anilinochinazolin, und es wird angenommen, dass es die Kinaseaktivität des epidermalen Wachstumsfaktorregulators (EGFR) hemmt. Untersuchungen über den Wirkmechanismus scheinen daraufhin zu deuten, dass Iressa ein kompetitiver ATP-Inhibitor von EGFR ist und die Autophosphorylierung des Rezeptors blockiert, wenn der Rezeptor durch Bindung an EGF oder TGF $\alpha$  stimuliert wird. Iressa ist oral bioverfügbar und hat vorklinische Wirksamkeit in Tumormodellen gezeigt, die gleichzeitig EGFR und einen seiner Liganden, TGF $\alpha$ , exprimieren. Es ist auch gezeigt worden, dass Iressa die in vitro-Proliferation von Zelllinien hemmt, die entweder EGFR oder Her2 überexprimieren. In klinischen Studien ist Iressa p.o. nach einem kontinuierlichen täglichen Behandlungsplan mit bis zu 800 mg/Tag beibehalten worden.

**[0044]** Doxorubicin (DOX) wird unter der Marke Adriamycin® (Adria) vertrieben. DOX ist ein Anthracyclin, von welchem man annimmt, dass es in die DNA interkaliert und mit DNA-Topoisomerase II in Wechselwirkung steht, um doppelsträngige DNA-Brüche zu induzieren. DOX weist ein breites Spektrum von der Tumorbildung hemmender Wirksamkeit auf. DOX wird klinisch intravenös gemäß einem abwechselnden Plan verabreicht. Der primäre Ausscheidungsweg von DOX führt unter Umgehung des enterohepatischen Kreislaufs über die Galle. Die dosisbeschränkende akute Toxizität von DOX stellt die Knochenmarksdepression dar. Andere allgemeine, jedoch nicht übliche dosisbeschränkende Toxizitäten stellen gastrointestinale, Alopezie- und lokale Gewebeschädigung/Geschwüre an der Injektionsstelle dar, die auf die Extravasation des Arzneimittels zurückzuführen sind.

**[0045]** Paclitaxel wird unter der Marke Taxol® von der Firma Bristol-Myers Squibb vertrieben. Paclitaxel

(5 $\beta$ ,20-Epoxy-1,2 $\alpha$ ,4,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ -hexahydroxytax-11-en-9-on-4,10-diacetat 2-benzoat 13-ester mit (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserin) weist die empirische Formel C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub> und ein Molekulargewicht von 853.9 auf. Es ist in Wasser äußerst lipophil. Paclitaxel ist ein Antimikrotubulus-Mittel, das den Zusammenbau von Mikrotubuli aus Tubulin-Dimeren fördert und die Mikrotubuli durch Verhindern von Depolymerisierung stabilisiert. Ohne an eine Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass diese Stabilität zur Hemmung der normalen dynamischen Reorganisation des Mikrotubuli-Netzwerkes führt, das für die lebenswichtige Interphase und mitotische Zellfunktionen essentiell ist. Es wird auch angenommen, dass Paclitaxel anormale Reihen oder Bündel von Mikrotubuli während des Zellzyklus und mehrfache Astern von Mikrotubuli während der Mitose induziert. Paclitaxel wird mittels intravenöser Injektion oder mittels anderer geeigneter Infusionsmethoden verabreicht.

**[0046]** Diese und weitere zytotoxische/zytostatische Mittel können in den herkömmlichen Formulierungen und Schemata verabreicht werden, für welche sie zur alleinigen Verwendung bekannt sind.

**[0047]** Die Arylharnstoff-Verbindung kann das Enzym raf-Kinase hemmen. Darüber hinaus können diese Verbindungen das Signalisieren von Wachstumsfaktor-Rezeptoren hemmen. Diese Verbindungen sind kürzlich in der Patentanmeldung, Seriennr. 09/425,228, die am 26. Oktober 1999 eingereicht wurde, welche hierin unter Bezugnahme vollständig einbezogen ist, beschrieben worden.

**[0048]** Die Arylharnstoff-Verbindungen können oral, dermal, parenteral, mittels Injektion, mittels Inhalation oder Spray, sublingual, rektal oder vaginal in Dosierungseinheitsformulierungen verabreicht werden. Die Bezeichnung „Verabreichung mittels Injektion“ umfasst intravenöse, intraartikuläre, intramuskuläre, subkutane und parenterale Injektionen sowie die Verwendung von Infusionsmethoden. Dermale Verabreichung kann topische Anwendung oder transdermale Verabreichung umfassen. Eine oder mehrere Verbindungen können in Zusammenhang mit einem oder mehreren nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren Trägern und gegebenenfalls weiteren Wirkstoffen vorliegen.

**[0049]** Zusammensetzungen, die zur oralen Verwendung vorgesehen sind, können gemäß einem beliebigen geeigneten, im Fachbereich bekannten Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen hergestellt werden. Solche Zusammensetzungen können zur Bereitstellung von wohlschmeckenden Zubereitungen ein oder mehrere Mittel umfassen, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Verdünnungsmitteln, Süßstoffen, Geschmacksstoffen, Färbemitteln und Konservierungsstoffen. Tabletten enthalten den Wirkstoff unter Bei-

mengung von nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren Trägern, welche zur Herstellung von Tabletten geeignet sind. Diese Träger können zum Beispiel inerte Verdünnungsmittel, wie zum Beispiel Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat; Granulier- und Trennmittel, zum Beispiel Maisstärke oder Alginsäure; und Bindemittel, zum Beispiel Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk sein. Die Tabletten können unbeschichtet sein oder sie können durch bekannte Methoden zum Verzögern des Zerfalls und der Adsorption im Gastrointestinaltrakt beschichtet sein, wodurch eine fortdauernde Wirkung über einen längeren Zeitraum bereitgestellt wird. Zum Beispiel kann ein Material zur zeitlich verzögerten Freisetzung, wie zum Beispiel Glycerylmonostearat oder Glyceroldistearat, eingesetzt werden. Diese Verbindungen können auch in fester, schnell freigesetzter Form hergestellt werden.

**[0050]** Formulierungen zur oralen Verwendung können auch als Hartgelatine kapseln, wobei der Wirkstoff mit einem inerten festen Verdünnungsmittel, zum Beispiel Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin gemischt wird, oder als Weichgelatine kapseln, wobei der Wirkstoff mit Wasser oder einem öligen Medium, zum Beispiel Erdnussöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl, gemischt wird, dargestellt werden.

**[0051]** Wässrige Suspensionen, die die aktiven Materialien in Beimischung mit Trägern, die für die Herstellung von wässrigen Suspensionen geeignet sind, enthalten, können auch verwendet werden. Solche Träger sind Suspendiermittel, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropyl-Methylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi und Akaziengummi; Dispergier- oder Benetzungsmittel können ein natürlich vorkommendes Phosphatid, zum Beispiel Lecithin, oder Kondensationsprodukte von Alkylenoxid mit Fettsäuren, zum Beispiel Polyoxyethylenstearat oder Kondensationsprodukten von Ethylenoxid mit langkettigen aliphatischen Alkoholen, zum Beispiel Heptadecaethylenoxycetanol, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit Partialestern, die sich von Fettsäuren und Hexitol ableiten, wie zum Beispiel Polyoxyethylensorbitolmonooleat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit Partialestern, die sich von Fettsäuren und Hexitolanhydriden ableiten, zum Beispiel Polyethylensorbitanmonooleat, sein. Die wässrigen Suspensionen können auch ein oder mehrere Konservierungsmittel enthalten, zum Beispiel Ethyl- oder n-Propyl p-Hydroxybenzoat, eines oder mehrere Farbstoffe, einen oder mehrere Geschmacksstoffe und einen oder mehrere Süßstoffe, wie zum Beispiel Saccharose oder Saccharin.

**[0052]** Dispergierbare Pulver und Granulate, die zur Herstellung einer wässrigen Suspension durch das

Hinzufügen von Wasser geeignet sind, stellen den Wirkstoff unter Beimischung von einem Dispergier- oder Benetzungsmittel, Suspendiermittel und einem oder mehreren Konservierungsmitteln bereit. Geeignete Dispergier- oder Benetzungsmittel und Suspendiermittel sind beispielhaft durch diejenigen, die oben bereits erwähnt wurden, dargestellt. Zusätzliche Träger, zum Beispiel Süß-, Geschmacks- und Farbstoffe können auch vorliegen.

**[0053]** Die Verbindungen können in Form von nicht-wässrigen flüssigen Formulierungen, z.B. öligen Suspensionen, vorliegen, welche durch Suspendieren der Wirkstoffe in Polyethylenglykol, einem Pflanzenöl, zum Beispiel Arachisöl, Olivenöl, Sesamöl oder Erdnussöl oder in einem Mineralöl, zum Beispiel flüssigem Paraffin, formuliert werden. Die öligen Suspensionen können ein Verdickungsmittel, zum Beispiel Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol enthalten. Süßstoffe, wie zum Beispiel diejenigen, die oben dargelegt sind, und Geschmacksstoffe können zur Bereitstellung von wohlschmeckenden oralen Zubereitungen hinzugefügt werden. Diese Zusammensetzungen können durch das Hinzufügen eines Antioxidationsmittels, wie zum Beispiel Ascorbinsäure, konserviert werden.

**[0054]** Pharmazeutische Zusammensetzungen der Erfindung können auch in Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die ölige Phase kann ein Pflanzenöl, zum Beispiel Olivenöl oder Arachisöl, oder ein Mineralöl, zum Beispiel flüssiges Paraffin oder Gemische davon sein. Geeignete Emulgatoren können natürlich vorkommende Gummis, zum Beispiel Akaziengummi oder Tragantgummi, natürlich vorkommende Phosphatide, zum Beispiel Sojabohne, Lecithin, und Ester oder Partialester, die sich von Fettsäuren und Hexitolanhydriden ableiten, zum Beispiel Sorbitanmonooleat, und Kondensationsprodukte der Partialester mit Ethylenoxid, zum Beispiel Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können auch Süß- und Geschmacksstoffe enthalten.

**[0055]** Syrupe und Elixiere können mit Süßstoffen, zum Beispiel Glycerol, Propylenglycol, Sorbitol oder Saccharose formuliert sein. Solche Formulierungen können auch ein Linderungsmittel, ein Konservierungsmittel und Geschmacks- und Farbstoffe enthalten.

**[0056]** Die Verbindungen können auch in Form von Zäpfchen zur rektalen oder vaginalen Verabreichung des Arzneimittels verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können durch Mischen des Arzneimittels mit einem geeigneten, nicht-reizenden Träger hergestellt werden, welcher bei üblichen Temperaturen fest ist, jedoch bei Rektaltemperatur oder Vaginaltemperatur flüssig ist und daher im Rektum oder in der Vagina zur Freisetzung des Arzneimittels

schmilzt. Solche Materialien umfassen Kakaobutter und Polyethylenglykole.

**[0057]** Verbindungen der Erfindung können auch transdermal unter Verwendung von im Fachbereich bekannten Verfahren verabreicht werden (siehe zum Beispiel Chien; „Transdermal Controlled Systemic Medications“; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO 94/041573 Mar 94). Zum Beispiel kann eine Lösung oder Suspension einer Arylharnstoff-Verbindung in einem geeigneten flüchtigen Lösungsmittel, welches gegebenenfalls Penetrations-verstärkende Mittel enthält, mit zusätzlichen, dem Fachmann bekannten Zusatzstoffen kombiniert werden, wie zum Beispiel Matrixmaterialien und Bakterien-abtötenden Mitteln. Nach der Sterilisation kann das sich ergebende Gemisch gemäß bekannten Verfahren in Arzneiformen formuliert sein. Zusätzlich kann bei Behandlung mit Emulgatoren und Wasser eine Lösung oder Suspension einer Arylharnstoff-Verbindung in eine Lotion oder Salbe formuliert werden.

**[0058]** Geeignete Lösungsmittel zum Verarbeiten von transdermalen Abgabesystemen sind dem Fachmann bekannt und umfassen Dimethylsulfoxid, niedrigere Alkohole, wie zum Beispiel Ethanol oder Isopropylalkohol, niedrigere Ketone, wie zum Beispiel Aceton, niedrigere Carbonsäureester wie zum Beispiel Ethylacetat, polare Ether, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, niedrigere Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan oder Benzol, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Dichlormethan, Chloroform, Trichlortrifluorethan oder Trichlorfluorethan. Geeignete Lösungsmittel können auch Gemische aus einem oder mehreren Materialien umfassen, die ausgewählt sind aus niedrigeren Alkoholen, niedrigeren Ketonen, niedrigeren Carbonsäureestern, polaren Ethern, niedrigeren Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenwasserstoffen.

**[0059]** Geeignete Penetrations-fördernde Materialien für transdermale Abgabesysteme sind dem Fachmann bekannt, und umfassen zum Beispiel Monohydroxy- oder Polyhydroxyalkohole, wie zum Beispiel Ethanol, Propylenglycol oder Benzylalkohol, gesättigte oder ungesättigte C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Fettalkohole, wie zum Beispiel Laurylalkohol oder Cetylalkohol, gesättigte oder ungesättigte C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, wie zum Beispiel Stearinsäure, gesättigte oder ungesättigte Fettester mit bis zu 24 Kohlenstoffen, wie zum Beispiel Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, Isobutyl, Tert-butyl oder Monoglycerines-ter von Essigsäure, n-Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure oder Palmitinsäure, oder Diester von gesättigten oder ungesättigten Dicarbonsäuren mit insgesamt bis zu 24 Kohlenstoffen, wie zum Beispiel Diisopropyladipat, Diisobutyladipat, Diisopropylsebacat, Diisopropylmaleat oder Diisopropylfumarat. Zusätzliche Penetrations-fördernde Materialien umfassen Phosphatidyl-derivate, wie zum

Beispiel Lecithin oder Cephalin, Terpene, Amide, Ketone, Harnstoffe und deren Derivate, und Ether, wie zum Beispiel Dimethylisobutid und Diethylenglycol-monoethylether. Geeignete Penetrations-fördernde Formulierungen können auch Gemische von einem oder mehreren Materialien umfassen, die ausgewählt sind aus Monohydroxy- oder Polyhydroxyalkoholen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Fettalkoholen, gesättigten oder ungesättigten C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren oder gesättigten oder ungesättigten Fettestern mit bis zu 24 Kohlenstoffen, Diestern von gesättigten oder ungesättigten Dicarbonsäuren mit insgesamt bis zu 24 Kohlenstoffen, Phosphatidyl-derivaten, Terpenen, Amid- en, Ketonen, Harnstoffen und deren Derivaten, und Ethern.

**[0060]** Geeignete Bindematerialien für transdermale Abgabesysteme sind dem Fachmann bekannt und umfassen Polyacrylate, Silikone, Polyurethane, Blockpolymere, Styrolbutadien-Copolymere und natürliche und synthetische Gummis. Celluloseether, derivatisierte Polyethylene und Silikate können auch als Matrixbestandteile verwendet werden. Zusätzliche Zusatzmittel, wie zum Beispiel viskose Harze oder Öle können zum Steigern der Viskosität der Matrix hinzugefügt werden.

**[0061]** Die Erfindung umfasst auch Kits zum Behandeln von Brustkrebsarten. Solche Kits können zum Behandeln eines Patienten mit einem durch raf-Kinase stimulierten Krebs sowie Krebsarten, die nicht durch raf-Kinase stimuliert sind, verwendet werden. Der Kit kann eine einzelne pharmazeutische Formulierung, die eine Arylharnstoff-Verbindung und ein zytotoxisches oder zytostatisches Mittel enthält, umfassen. Alternativ kann der Kit eine Arylharnstoff-Verbindung und ein zytotoxisches oder zytostatisches Mittel in getrennten Formulierungen umfassen. Der Kit kann auch Anleitungen darüber umfassen, wie die Verbindungen an einen Patienten mit Krebs, der einer Behandlung bedarf, zu verabreichen sind. Der Kit kann zum Behandeln unterschiedlicher Krebsarten verwendet werden, welche Kolon-, Prostata-, Leukämie-, Melanom-, Leberzell-, Nieren-, Kopf- und Nacken-, Glioma-, Lungen-, Pankreas-, Eierstock- und Brustkrebs umfassen, ist jedoch nicht darauf eingeschränkt.

**[0062]** Ein Fachmann erkennt, dass das bestimmte Verfahren zur Verabreichung von einer Vielfalt von Faktoren abhängt, von denen alle routinemäßig bei Verabreichung der Heilmittel berücksichtigt werden. Es versteht sich jedoch auch, dass die spezifische Dosismenge für einen bestimmten Patienten von einer Vielfalt von Faktoren einschließlich der Wirksamkeit der spezifischen eingesetzten Verbindung, dem Alter des Patienten, dem Körpergewicht des Patienten, dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, dem Geschlecht des Patienten, der Ernährungsweise des Patienten, dem Zeitpunkt der Verab-

reichung, dem Verabreichungsweg, der Ausscheidungsrate, den Arzneimittelkombinationen und der Schwere des Zustands, der einer Therapie unterworfen wird, abhängt. Ein Fachmann erkennt darüber hinaus, dass der optimale Behandlungsverlauf, d.h. die Behandlungsart und die tägliche Dosisanzahl einer Arylharnstoff-Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, die für eine bestimmte Anzahl an Tagen festgelegt ist, unter Verwendung von herkömmlichen Behandlungsuntersuchungen bestimmt werden kann.

**[0063]** Die Geeignetheit einer Kombination einer Arylharnstoff-Verbindung mit einem zytotoxischen oder zytostatischen Mittel ist besser als nach dem herkömmlichen Wissen über die Wirkungen der Verwendung von jedem Antikrebsmittel allein erwartet werden konnte. Zum Beispiel hat die Kombinationstherapie einer Arylharnstoff-Verbindung mit den zytotoxischen Mitteln Irinotecan, Gemcitabin, Vinorelbin oder Paclitaxel mindestens zusätzliche, die Tumorbildung hemmende Wirksamkeit im Vergleich mit derjenigen, die durch die Verabreichung von entweder der Arylharnstoff-Verbindung oder den zytotoxischen Mitteln, wenn diese allein verabreicht werden, erzeugt. Im Allgemeinen dient die Verwendung von zytotoxischen und zytostatischen Mitteln zusammen mit raf-Kinase-Inhibitoren, die Arylharnstoff-Verbindungen sind (1) zum Erreichen einer besseren Wirksamkeit beim Vermindern des Wachstums eines Tumors oder sogar zum Entfernen des Tumors im Vergleich zur Verabreichung eines einzelnen chemotherapeutischen Mittels, (2) zum Bereitstellen der Verabreichung geringerer Mengen der verabreichten chemotherapeutischen Mittel, (3) zum Bereitstellen einer chemotherapeutischen Behandlung, die vom Patienten gut vertragen wird, mit weniger schädlichen pharmakologischen Komplikationen, die die Folge von größeren Dosen von einzelnen Chemotherapien und bestimmten anderen kombinierten Therapien sind, (4) zum Bereitstellen der Behandlung eines breiteren Spektrums unterschiedlicher Krebsarten bei Säugern, insbesondere Menschen, (5) zum Bereitstellen einer höheren Ansprechrate unter behandelten Patienten, (6) zum Bereitstellen einer längeren Überlebensdauer unter behandelten Patienten im Vergleich zu Standard-Chemotherapiebehandlungen, (7) zum Bereitstellen einer längeren Dauer der Weiterentwicklung von Tumoren und/oder (8) zum Erreichen von Ergebnissen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit, die mindestens so gut sind wie diejenigen der allein verwendeten Mittel im Vergleich zu bekannten Fällen, in welchen andere Krebsmittel-Kombinationen antagonistische Wirkungen erzeugen, dienen.

**[0064]** Die Arylharnstoff-Verbindung kann an einen Patienten in einer Dosis verabreicht werden, die in einem Bereich von circa 0,1 bis circa 300 mg/kg Gesamtkörpergewicht liegt. Die tägliche Dosis zur Ver-

abreichung durch Injektion, welche intravenöse, intramuskuläre, subkutane und parenterale Injektion sowie Infusionsmethoden umfasst, reicht bevorzugt von 0,1 bis 300 mg/kg Gesamtkörpergewicht. Das tägliche Vaginal-Dosierungsschema reicht bevorzugt von 0,1 bis 300 mg/kg Gesamtkörpergewicht. Das tägliche topische Dosierungsschema, welches ein- bis viermal täglich verabreicht wird, reicht bevorzugt von 0,1 bis 300 mg. Die transdermale Konzentration stellt bevorzugt diejenige dar, die zum Beibehalten einer Tagesdosis von 1 bis 300 mg/kg erforderlich ist. Für alle oben erwähnten Verabreichungswege stellt die bevorzugte Dosis 0,1 bis 300 mg/kg dar. Das tägliche Inhalations-Dosierungsschema reicht bevorzugt von 0,1 bis 300 mg/kg Gesamtkörpergewicht.

**[0065]** Das zytotoxische oder zytostatische Mittel kann in einer Dosis an einen Patienten verabreicht werden, welche im Bereich von ca. 0,1 bis ca. 300 mg/kg Gesamtkörpergewicht liegt. Die Mittel können auch in herkömmlichen Mengen, die bei der Krebschemotherapie üblicherweise verwendet werden, verabreicht werden.

**[0066]** Sowohl für die Arylharnstoff-Verbindung als auch für das zytotoxische oder zytostatische Mittel kann die verabreichte Dosis der Verbindung in Abhängigkeit von beliebigen überlegenen oder unerwarteten Ergebnissen modifiziert werden, welche gemäß routinemäßiger Bestimmung mittels dieser Erfindung erhalten werden können.

**[0067]** Die Arylharnstoff-Verbindung kann oral, topisch, parenteral, rektal, durch Inhalation und durch Injektion verabreicht werden. Verabreichung durch Injektion umfasst intravenöse, intramuskuläre, subkutane und parenterale Verabreichung sowie Verabreichung mittels Infusionsmethoden. Die Arylharnstoff-Verbindung kann zusammen mit einem oder mehreren nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren Trägern und gegebenenfalls anderen Wirkstoffen vorliegen. Einen bevorzugten Verabreichungsweg für die Arylharnstoff-Verbindung stellt die orale Verabreichung dar.

**[0068]** Das zytotoxische oder zytostatische Mittel kann an einen Patienten oral, topisch, parenteral, rektal, durch Inhalation und durch Injektion verabreicht werden. Verabreichung durch Injektion umfasst intravenöse, intramuskuläre, subkutane und parenterale Verabreichung sowie Verabreichung durch Infusionsmethoden. Die Mittel können mittels beliebiger herkömmlicher Verabreichungswege für diese Verbindungen verabreicht werden. Der bevorzugte Verabreichungsweg für die zytotoxischen/zytostatischen Mittel unter Verwendung dieser Erfindung stellt üblicherweise die Injektion dar, welches denselben Verabreichungsweg darstellt wie derjenige, der für das Mittel allein verwendet wird. Beliebige zytotoxische oder zytostatische Mittel können zusammen mit einer

Arylharnstoff-Verbindung durch beliebige der erwähnten Verabreichungswege verabreicht werden.

**[0069]** Zum Verabreichen der Arylharnstoff-Verbindung und des zytotoxischen/zytostatischen Mittels durch beliebige der hierin erörterten Verabreichungswege kann die Arylharnstoff-Verbindung gleichzeitig mit dem zytotoxischen oder zytostatischen Mittel verabreicht werden. Dies kann durch Verabreichen einer einzelnen Formulierung, welche sowohl die Arylharnstoff-Verbindung als auch das zytotoxische/zytostatische Mittel enthält, oder durch Verabreichen der Arylharnstoff-Verbindung und der zytotoxischen/zytostatischen Mittel in unabhängigen Formulierungen gleichzeitig an einen Patienten durchgeführt werden.

**[0070]** Alternativ kann die Arylharnstoff-Verbindung hintereinander mit dem zytotoxischen/zytostatischen Mittel verabreicht werden. Die Arylharnstoff-Verbindung kann vor dem zytotoxischen/zytostatischen Mittel verabreicht werden. Zum Beispiel kann die Arylharnstoff-Verbindung ein oder mehrere Male pro Tag bis hin zu 28 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden, wobei sich die Verabreichung des zytotoxischen oder zytostatischen Mittels anschließt. Das zytotoxische oder zytostatische Mittel kann auch als erstes verabreicht werden, wobei sich die Verabreichung der Arylharnstoff-Verbindung anschließt. Die Auswahl der Reihenfolge der Verabreichung der Arylharnstoff-Verbindung im Verhältnis zu dem zytotoxischen/zytostatischen Mittel kann für verschiedene Mittel variieren. Das zytotoxische oder zytostatische Mittel kann auch unter Verwendung eines beliebigen Behandlungsschemas, welches herkömmlicherweise für diese Mittel verwendet wird, verabreicht werden.

**[0071]** In einem weiteren Verabreichungsschema kann die Arylharnstoff-Verbindung und das zytotoxische/zytostatische Mittel ein oder mehrere Male pro Tag am Verabreichungstag verabreicht werden.

**[0072]** Ein beliebiger Weg und beliebige Schemata der Verabreichung können in Anhängigkeit von beliebigen überlegenen oder unerwarteten Ergebnissen modifiziert werden, welche gemäß routinemäßiger Bestimmung innerhalb dieser Erfindung erhalten werden können.

**[0073]** Ohne weitere ausführliche Darstellung wird angenommen, dass ein Fachmann unter Verwendung der vorhergehenden Beschreibung die vorliegende Erfindung in ihrem vollständigen Umfang verwenden kann. Die folgenden bevorzugten spezifischen Ausführungsformen sind daher lediglich als veranschaulichend und im Hinblick auf den Rest der Offenbarung nicht auf irgendeine andere Art und Weise auszulegen.

**[0074]** Im Vorhergehenden und in den folgenden

Beispielen sind alle Temperaturen unberichtigt in Grad Celsius und alle Teile und prozentuale Anteile gewichtsbezogen dargelegt, soweit nicht anderweitig angegeben.

**[0075]** Für Zwecke der hierin in den Beispielen beschriebenen Versuche stellt die Arylharnstoff-Verbindung (Verbindung A) ein Tosylatsalz von N-(4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl) harnstoff dar.

## BEISPIELE

### Tiere

**[0076]** Weibliche Ncr nu/nu-Mäuse (Taconic Farms, Germantown, NY) wurden für alle in vivo-Untersuchungen einschließlich der DLD-1- und NCI-H460-Tumormodelle verwendet. Weibliche CB-17 SCID-Mäuse (Taconic Farms, Germantown, NY) wurden für Untersuchungen einschließlich des Mia-PaCa-2-Tumormodells verwendet. Die Mäuse wurden untergebracht und gemäß Bayer IACUC, State, and Federal Guidelines für die humane Behandlung und Pflege von Labortieren im Comparative Medicine Department bei Bayer Corporation, West Haven, CT, gehalten. Die Mäuse erhielten nach Belieben Nahrung und Wasser.

### Verbindungen

**[0077]** Verbindung A (Charge 9910071) wurde in allen Untersuchungen verwendet. Verbindung A ist ein trockenes Pulver mit einer Farbe, die im Bereich von Weiß bis Elfenbein oder Hellgelb reicht. Verbindung A wurde bis zur Verwendung im Dunkeln gelagert.

**[0078]** Camptosar® (Chargennummern 09FDY und 27FMR) wurde von Pharmacia-Upjohn hergestellt und als 20 mg/ml Lösung geliefert. Sie wurde bei Raumtemperatur wie auf dem Beipackzettel angegeben gelagert.

**[0079]** Gemzar® (Gemcitabin HCl) wurde von Eli Lilly und Company hergestellt und als trockenes Pulver geliefert. Es wurde bei Raumtemperatur wie auf dem Beipackzettel angegeben gelagert.

**[0080]** Navelbin® (Vinorelbintartrat) wurde von GlaxoWellcome hergestellt und als 10 mg/ml Lösung geliefert. Sie wurde bei 4°C wie auf der Packung angegeben gelagert.

**[0081]** DOX (Doxorubicin HCl) wurde von Bedford Laboratories (Charge 110033) hergestellt und als gefriergetrocknetes rot/oranges Pulver geliefert. Es wurde bei 4°C gelagert und vor Licht geschützt.

**[0082]** Gefitinib (ZD1839) (4-(3-Chlor-4-fluoranilino)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)chinazolin

wurde von Albany Medical Research (Syracuse, NY) synthetisiert. ZD1839 wurde bis zur Verwendung im Dunkeln bei Raumtemperatur gelagert.

#### Vehikel

**[0083]** Cremophor EL/Ethanol (50:50) (Sigma Cremophor EL Kat.# C-5135; 500 g, 95 % Ethylalkohol) wurde als Stammlösung hergestellt, mit Aluminiumfolie eingewickelt und bei Raumtemperatur gelagert. Verbindung A wurde in 4-facher Menge (4X) der höchsten Dosis in dieser Cremophor EL/Ethanol (50:50)-Lösung formuliert. Diese 4X-Stammlösung wurde alle drei Tage frisch hergestellt. Endgültige Dosierungslösungen wurden am Tag der Verwendung durch Verdünnung auf 1X mit nach Endotoxin-durchmustertem destilliertem H<sub>2</sub>O (GIBCO, Kat.# 15230-147) hergestellt und durch Vortexen kurz vor dem Dosieren gemischt. Niedrigere Dosierungen wurden durch Verdünnung der 1X-Lösung mit Cremophor EL/Ethanol/Wasser (12,5:12,5:75) hergestellt. Das Vehikel für Camptosar® und Gemzar® war 0,9 % Kochsalzlösung und das Vehikel für Navelbin® war D5W. Alle Vehikel und Verbindungslösungen wurden bei Raumtemperatur gelagert und in Folie eingewickelt.

#### Tumorlinien

**[0084]** Das humane DLD-1-Kolon-Karzinom und das humane MiaPaCa-2-Pankreas-Karzinom wurden von der American Type Tissue Culture Collection Repository erhalten. Der humane MX-1-Brusttumor wurde von dem NCI-Tumorkollegen erhalten. Die Tumoren wurden als serielle In vivo-Passage von s.c.-Fragmenten (3 × 3 mm) beibehalten, die unter Verwendung eines Trokars von 12 Gauge implantiert wurden. Eine neue Generation der Passage wurde alle drei oder vier Wochen initiiert.

**[0085]** Die humanen NCI-N460- und A549-Linien des nicht-kleinzelligen Lungen-Karzinoms wurden von der American Type Tissue Culture Collection Repository erhalten. Die NCI-H460-Zellen wurden beibehalten und in vitro unter Verwendung von DMEM (GIBCO Kat. # 11995-065: 500 ml), welches mit 10 Hitze-inaktiviertem fetalen Rinderserum (JRH Biosciences Kat. # 12106-500M), 2 mM L-Glutamin (GIBCO Kat. # 25030-81), 10 mM HEPES-Puffer (GIBCO Kat # 15630-080) und Penicillin-Streptomycin (GIBCO Kat. # 15140-122: 5 ml/50 ml DMEM) ergänzt wurde, beibehalten. Die A549-Zellen wurden beibehalten und unter Verwendung von RPMI 1640-Nährlösungen (GIBCO Kat.# 11875-085: 1000 ml), welche mit 10 % Hitze-inaktiviertem fetalen Rinderserum (JRH Biosciences Kat.# 12106-500 M) ergänzt wurde, beibehalten. Alle Zellen wurden bei 37°C und 5 % CO<sub>2</sub> in einem Fisher Scientific 610 CO<sub>2</sub>-Inkubator beibehalten.

#### Tumor-Xenografttransplantat-Versuche

**[0086]** Weibliche Mäuse wurden s.c. mit DLD-1, MX-1 oder Mia-PaCa-2-Tumor-Fragmenten aus einer in vivo-Passage implantiert. Untersuchungen mit den NCI-H460- und A549-Zellen wurden durch Ernten der Zellen aus einer in vitro-Kultur durch Hinzufügen von Trypsin-EDTA (GIBCO Kat # 25200-056) für 2 Minuten gestartet, woran sich Zentrifugation der Zellen in ein Pellet und Resuspension in HBSS (GIBCO Kat # 14025-092) auf eine endgültige Zellanzahl von 3–5 × 10<sup>7</sup> lebensfähigen Zellen/ml anschloss. Ein Volumen von 0,1 ml der Zellsuspension wurde s.c. in die rechte Lende von jeder Maus injiziert. Die gesamte Behandlung wurde gestartet, als alle Mäuse in dem Versuch Tumoren im Größenbereich von 100 bis 150 mg entwickelt hatten. Der allgemeine Gesundheitszustand der Mäuse wurde überwacht und die Sterblichkeit wurde täglich aufgezeichnet. Die Tumorausmaße und Körpergewichte wurden zweimal pro Woche beginnend mit dem ersten Tag der Behandlung aufgezeichnet. Die Tiere wurden gemäß den Bayer IACUC-Richtlinien eingeschläfert. Behandlungen, die mehr als 20 % Letalität und/oder 20 % Nettokörpergewichtsverlust erzeugten, galten als „toxisch“.

**[0087]** Tumorgewichte wurden unter Verwendung der Gleichung  $(l \times w^2)/2$  berechnet, wobei sich l und w auf die größeren und kleineren Ausmaße, die bei jeder Messung gesammelt wurden, beziehen. In jedem Versuch wurde ein Endpunkt der Auswertung so ausgewählt, dass die Halbwertszeit für die Tumoren in der Kontrollgruppe zum Erreichen der Größe geringfügig länger als die Dauer der Behandlung war. Die die Tumorbildung hemmende Wirksamkeit wurde als Häufigkeit der vollständigen Rückbildung (CR), die als Tumoren definiert ist, die sowohl in Länge als auch in der Breite unterhalb der Messgrenze (3 mm) vermindert sind, der teilweisen Rückbildungen (PR), die als Tumoren definiert sind, die um mehr als 50 %, jedoch weniger als 100 % ihrer ursprünglichen Größe vermindert sind, als auch als prozentuale Tumorstadiumshemmung (% TGS) gemessen. Die TGS wird durch die Gleichung  $[(T - C)/C] \cdot 100$  berechnet, wobei T und C die Dauer für die mittleren Tumoren bei behandelten (T) bzw. unbehandelten Kontroll (C)-Gruppen zum Erreichen einer Auswertungsgröße für den Versuch darstellen.

#### Ergebnisse

##### Kombination von Verbindung A und zytotoxischen/zytostatischen Mitteln

**[0088]** Die intensivste Kombinationschemotherapie, die in der klinischen Entwicklung von Verbindung A für die Behandlung von Krebs geplant wurde, umfasst die tägliche Verabreichung von Verbindung A, die während des Zeitraums verabreicht wurde, der

die abwechselnde Verabreichung von zytotoxischen/zytostatischen Mitteln mit sich bringt, wie zum Beispiel Camptosar<sup>®</sup>, Gemzar<sup>®</sup>, Navelbin<sup>®</sup> oder DOX, die die gegenwärtige klinische Praxis mit jedem dieser Mittel bilden. Um die potenziellen Wechselwirkungen dieser Mittel zu untersuchen, bildeten wir diesen geplanten klinischen Plan in unserem vorklinischen Modell durch Überlagern der Pläne der einzelnen Mittel (ausreichende Dosis (qd × 9 für Verbindung A und q4d × 3 für Camptosar<sup>®</sup>, Gemzar<sup>®</sup>, Navelbin<sup>®</sup> oder DOX), wobei beide Therapien in jedem Versuch am selben Tag begannen. Ein alternativer Plan der Kombinationschemotherapie besteht aus der täglichen Verabreichung von Verbindung A während der Zeitdauer, die die kontinuierliche Verabreichung von zytostatischen Mitteln, wie zum Beispiel Iressa<sup>®</sup>, umfasst. Um die potenziellen Wechselwirkungen dieser Mittel zu untersuchen, wurde das vorklinische Modell durch Überlagern der Pläne der einzelnen Mittel (qd × 9 oder 10 sowohl für Verbindung A als auch für Iressa<sup>®</sup>) gebildet. Diese Pläne werden als „gleichzeitige Therapie“ bezeichnet. Jede Untersuchung bestand aus einer unbehandelten Kontrollgruppe von 10–20 Tieren und behandelten Gruppen von 10 Mäusen pro Gruppe.

#### Beispiel 1

**[0089]** In der ersten Untersuchung wurde Camptosar<sup>®</sup> i.p. mit 40 mg/kg/Dosis verabreicht. Verbindung A wurde p.o. mit 80 mg/kg/Dosis gemäß einem Behandlungsplan 1 × täglich (qd) 9 Tage lang verabreicht. Die gesamte Behandlung wurde am Tag 7 nach der Implantation gestartet, sobald alle Tiere kleine, jedoch etablierte humane DLD-1-Kolontumor-Xenografttransplantate mit einer Durchschnittsgröße von 108 mg entwickelt hatten. Kontrolltumoren wuchsen in allen Tieren schrittweise mit einer durchschnittlichen Verdopplungszeit von 4,4 Tagen. Der Endpunkt der Auswertung, der zur Berechnung der Wachstumsverzögerungsparameter verwendet wurde, stellte Dauer mal drei Massenverdopplungen dar. Die Halbwertszeit für die Tumoren in der unbehandelten Kontrollgruppe zum Erreichen der Größe betrug 10,4 Tage.

**[0090]** Camptosar<sup>®</sup> wurde als einzelnes Mittel mit minimalem Gewichtsverlust und ohne Letalität gut vertragen. Die Dosismenge von 40 mg/kg verursachte eine TGS von 71 %, wobei keine vollständigen oder teilweisen Tumorrückgänge auftraten.

**[0091]** Verbindung A wurde auch als einzelnes Mittel gut vertragen und erzeugte bei 80 mg/kg/Dosis keinen wesentlichen Gewichtsverlust und keine Letalität. Verbindung A erzeugte eine TGS von 100 %.

**[0092]** Es lag keine Steigerung an Gewichtsverlust und keine Letalität vor, die mit der Kombination von Camptosar<sup>®</sup> mit Verbindung A in Beziehung stand.

Die die Tumorbildung hemmende Wirksamkeit der Kombinationstherapie war mindestens synergistisch, wobei eine TGS von 229 % erreicht wurde. Dies stand mit 3 PRs in Zusammenhang.

#### Beispiel 2

**[0093]** Die zweite Untersuchung bewertete Gemzar<sup>®</sup>, welches i.p. mit 120 mg/kg/Dosis gemäß einem Behandlungsplan 4 × täglich 3 Tage lang verabreicht wurde, und Verbindung A, welche p.o. mit 40 mg/kg/Dosis gemäß einem Behandlungsplan 1 × täglich 9 Tage lang verabreicht wurde. Die gesamte Behandlung wurde am Tag 7 nach der Implantation gestartet, sobald alle Tiere kleine, jedoch etablierte humane MiaPaCa-Pankreastumor-Xenografttransplantate mit einer durchschnittlichen Größe von 108 mg aufwiesen. Kontrolltumoren wuchsen schrittweise in allen Tieren mit einer durchschnittlichen Verdopplungszeit von 4,1 Tagen. Der zur Berechnung der Wachstumsverzögerungsparameter verwendete Endpunkt der Auswertung stellte Zeit mal zwei Massenverdopplungen dar. Die Halbwertszeit für die Tumoren in der unbehandelten Kontrollgruppe zum Erreichen der Größe betrug 5,8 Tage.

**[0094]** Gemzar<sup>®</sup> wurde als einzelnes Mittel ohne Gewichtsverlust und ohne Letalität gut vertragen. Diese Dosismenge erzeugte eine TGS von 154 % ohne vollständige oder teilweise Tumorrückbildungen. Verbindung A wurde auch als einzelnes Mittel gut vertragen, wobei bei einer Dosismenge von 80 mg/kg kein wesentlicher Gewichtsverlust und keine Letalität auftrat. Verbindung A erzeugte eine TGS von 112 %. Es lag keine Zunahme an Gewichtsverlust und keine Letalität vor, die mit der Kombination von Gemzar<sup>®</sup> mit Verbindung A in Zusammenhang stand. Die die Tumorbildung hemmende Wirksamkeit der Kombinationstherapie von 120 mg/kg Gemzar und 40 mg/kg von Verbindung A war mindestens synergistisch, wobei eine TGS von 222 % erreicht wurde. Dies stand mit 2 PRs in Zusammenhang.

#### Beispiel 3

**[0095]** Das dritte Beispiel zeigt die Wirkung der Kombination von Verbindung A, die mit 40 mg/kg/Dosis gemäß einem Behandlungsplan von 1 × täglich 9 Tage lang verabreicht wurde und Navelbin<sup>®</sup>, das mit 6,7 mg/kg/Dosis gemäß einem Behandlungsplan 4 × täglich 3 Tage lang verabreicht wurde. Die gesamte Behandlung wurde am Tag 6 nach der Implantation gestartet, sobald alle Tiere kleine, jedoch etablierte humane NCI-H460 nicht-kleinzellige Lungentumor-Xenografttransplantate mit einer Durchschnittsgröße von 100 mg entwickelten. Kontrolltumoren wuchsen in allen Tieren mit einer durchschnittlichen Verdopplungszeit von 3,1 Tagen schrittweise. Der zur Berechnung der Wachstumsverzögerungsparameter verwendete Endpunkt der Auswertung stellte Dauer

mal drei Massenverdopplungen dar. Die Halbwertszeit für die Tumoren in der unbehandelten Kontrollgruppe zum Erreichen der Größe betrug 7,4 Tage. Die Dosismenge von 6,7 mg/kg von Navelbin stellte etwa eine maximal verträgliche Dosis dar, die einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 19 % während der Behandlungsdauer als einzelnes Mittel erzeugte. Dies stand mit einer TGS von 32 % in Zusammenhang. Verbindung A wurde ohne wesentlichen Gewichtsverlust gut vertragen und erzeugte eine TGS von 104 %. Die Kombination dieser Behandlungen wurde ohne Letalität und mit einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 14 % (weniger als derjenige, der von Navelbin allein verursacht wurde), vertragen. Die die Tumorbildung hemmende Wirksamkeit dieser Kombination war auch etwa synergistisch, wobei eine TGS von 133 % erreicht wurde.

#### Beispiel 4

**[0096]** Das vierte Beispiel zeigt die Wirkung der Kombination von Verbindung A, die p.o. mit 40 mg/kg/Dosis gemäß einem Behandlungsplan 1 × täglich 9 Tage lang verabreicht wurde und DOX, welches i.v. mit 4 mg/kg/Dosis gemäß einem Behandlungsplan 4 × täglich 3 Tage lang verabreicht wurde. Alle Behandlungen wurden am Tag 6 nach der Implantation gestartet, sobald alle Tiere kleine, jedoch etablierte Tumore mit einer durchschnittlichen Größe von 66 mg aufwiesen. Die Kontrolltumoren wuchsen in allen Tieren mit einer durchschnittlichen Verdopplungszeit von 3,7 Tagen schrittweise. Der zur Berechnung der Wachstumsverzögerungsparameter verwendete Endpunkt der Auswertung stellte Dauer mal vier Massenverdopplungen dar. Die Halbwertszeit für die Tumoren in der unbehandelten Kontrollgruppe zum Erreichen der Größe betrug 14,5 Tage. Die Dosismenge von 4 mg/kg DOX als einzelnes Mittel, die während der Behandlungsdauer einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 5 % verursachte, wurde gut vertragen. Dies stand mit einer TGS von 43 % in Zusammenhang. Verbindung A wurde ohne wesentlichen Gewichtsverlust gut vertragen und verursachte eine TGS von 46 %. Die Kombination dieser Behandlungen wurde ohne Letalität und mit einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 12 % vertragen. Die die Tumorbildung hemmende Wirksamkeit dieser Kombination war auch etwa synergistisch, wobei eine TGS von 133 % erreicht wurde.

#### Beispiel 5

**[0097]** Das fünfte Beispiel zeigt die Wirkung der Kombination von Verbindung A, die p.o. mit 80 mg/kg/Dosis gemäß einem Behandlungsplan 1 × täglich 9 Tage lang verabreicht wurde und Gefitinib (Iressa®), welches p.o. mit 150 mg/kg/Dosis gemäß einem Behandlungsplan 1 × täglich 9 Tage lang verabreicht wurde. Die gesamte Behandlung wurde am Tag 15 nach der Implantation gestartet, sobald alle

Tiere kleine, jedoch etablierte humane A549 nicht-kleinzellige Lungentumor-Xenografttransplantate mit einer durchschnittlichen Größe von 110 mg aufwiesen. Kontrolltumoren wuchsen in allen Tieren mit einer durchschnittlichen Verdopplungszeit von 10,5 Tagen schrittweise. Der zur Berechnung der Wachstumsverzögerungsparameter verwendete Endpunkt der Auswertung stellte Dauer mal eine Massenverdopplung dar. Die Dosismenge von Iressa® von 150 mg/kg als einzelnes Mittel wurde gut vertragen, wobei während der Behandlungsdauer kein Gewichtsverlust und keine Letalität verursacht wurde. Diese Behandlung stand mit einer TS von 101 % und 1 PR in Zusammenhang. Verbindung A wurde auch als einzelnes Mittel ohne Gewichtsverlust oder Letalität gut vertragen und erzeugte eine TGS von 218 mit 1 CR und 2 PRs. Die Kombination dieser Behandlungen wurde vertragen, wobei von 10 Mäusen eine einen unspezifischen Tod erlitt und ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 10 % auftrat. Die die Tumorbildung hemmende Wirksamkeit dieser Kombination war etwa synergistisch, wobei eine TGS von 314 % erreicht wurde. Diese Behandlung erzeugte auch 6 CRs und 3 PRs.

**[0098]** Die vorhergehenden Beispiele können mit ähnlichem Erfolg durch Ersetzen der allgemeinen oder speziell beschriebenen Reaktionsmittel und/oder Betriebsbedingungen dieser Erfindung mit denjenigen, die in den vorhergehenden Beispielen verwendet wurden, wiederholt werden.

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung umfassend eine Arylharnstoff-Verbindung, die ein raf-Kinase Inhibitor ist, und (a) ein zytotoxisches Mittel oder (b) ein zytostatisches Mittel oder (c) ein pharmazeutisch annehmbares Salz von (a) oder (b).

2. Zusammensetzung umfassend eine Arylharnstoff-Verbindung und (a) ein zytotoxisches Mittel oder (b) ein zytostatisches Mittel oder (c) ein pharmazeutisch annehmbares Salz von (a) oder (b), wobei die Arylharnstoff-Verbindung eine substituierte verbrückte Arylharnstoff-Verbindung oder eine substituierte verbrückte Arylharnstoff-Verbindung, die mindestens eine Arylharnstoff-Struktur aufweist, die am äußersten Ring einen Substituenten trägt, oder eine  $\gamma$ -Carboxamid substituierte verbrückte Arylharnstoff-Verbindung oder eine Verbindung der Formel I

A-D-B (I)

ist, wobei in der Formel I, D-NH-C(O)-NH ist, A ein substituierter Rest mit bis zu 40 Kohlenstoffatomen der Formel:  $L-(M-L^1)_q$  ist, wobei L eine an D direkt gebundene 5- oder 6-gliedrige zyklische Struktur ist,  $L^1$  einen mindestens 5-gliedrigen substituierten

zyklischen Rest umfasst, M eine verbrückende Gruppe ist, die mindestens ein Atom aufweist, q eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, und wobei jede zyklische Struktur von L und L<sup>1</sup> 0 bis 4 Mitglieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel umfasst, und

B ein substituierter oder nicht substituierter, bis zu trizyklischer Aryl- oder Heteroaryl-Rest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ist, wobei mindestens eine 6-gliedrige zyklische Struktur direkt an D gebunden ist, die 0 bis 4 Mitglieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel umfasst,

wobei L<sup>1</sup> mindestens mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -SO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)R<sub>x</sub> und -C(NR<sub>y</sub>)R<sub>2</sub> substituiert ist,

R<sub>y</sub> Wasserstoff ist oder ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, bis zu per-Halogen, substituiert ist,

R<sub>z</sub> Wasserstoff ist oder ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind,

R<sub>x</sub> bedeutet R<sub>z</sub> oder NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, wobei R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> bedeuten

a) unabhängig voneinander Wasserstoff, ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind, oder

-OSi(R<sub>f</sub>)<sub>3</sub> wobei R<sub>f</sub> Wasserstoff ist oder ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind, oder

b) R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> zusammen eine 5- bis 7-gliedrige heterozyklische Struktur mit 1 bis 3 Heteroatomen ausgewählt aus N, S und O bilden oder eine substituierte 5- bis 7-gliedrige heterozyklische Struktur mit 1 bis 3 Heteroatomen ausgewählt aus N, S und O bilden, die mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind, oder

c) einer von R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> -C(O)-, eine zweiwertige

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylengruppe oder eine substituierte zweiwertige C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylengruppe ist, die an den L-Rest gebunden ist um eine mindestens 5-gliedrige zyklische Struktur zu bilden, wobei die Substituenten der substituierten zweiwertigen C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylengruppe ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind, wenn B substituiert ist, L substituiert ist oder L, zusätzlich substituiert ist, sind die Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, bis zu per-Halogen, und W<sub>n</sub>, wobei n 0 bis 3 ist,

wobei jedes W unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -Q-Ar und Kohlenstoff-basierten Resten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> und Halogen, bis zu per-Halogen, ausgewählt sind, wobei jedes R<sup>7</sup> unabhängig voneinander aus Wasserstoff oder einem Kohlenstoff-basierten Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, ausgewählt ist, wobei Q -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CHX<sup>a</sup>, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ist, wobei m = 1 bis 3 und X<sup>a</sup> Halogen ist, und

Ar ein 5- oder 6-gliedrige aromatische Struktur ist, die 0 bis 2 Mitglieder ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält und die gegebenenfalls mit Halogen, bis zu per-Halogen, substituiert ist und die gegebenenfalls mit Z<sub>n1</sub> substituiert ist, wobei n1 0 bis 3 bedeutet und jedes Z unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)

R<sup>7</sup>, und einem Kohlenstoff-basierten Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup> und -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>7</sup> wie oben definiert ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei B 2- oder 4-Triazinyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pirimidinyl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-

oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-1,3-Oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyll, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-Isochinolinyll, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyll oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl ist, oder zusätzlich gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 4-Methyl-Phenyl ist.

4. Zusammensetzung umfassend eine Arylharnstoff-Verbindung, die ein raf-Kinase Inhibitor ist, und (a) ein zytotoxisches Mittel oder (b) ein zytostatisches Mittel oder (c) ein pharmazeutisch annehmbares Salz von (a) oder (b), wobei die Arylharnstoff-Verbindung ein Tosylatsalz von N-(4-Chlor-3-(Trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-Methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff ist.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägermolekülen.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das zytotoxische Mittel oder das zytostatische Mittel ein DNA Topoisomerase I Inhibitor, ein DNA Topoisomerase II Inhibitor, ein DNA Interkalator, ein Alkylierungsmittel, ein Mikrotubuli-spaltendes Mittel, ein Antagonist/Agonist eines Hormonfaktor-Rezeptors oder ein Antagonist/Agonist eines Wachstumsfaktor-Rezeptors ist.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das zytotoxische Mittel oder das zytostatische Mittel Irinotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Gefitinib, Paclitaxel, Taxoter, Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, BCNU, CCNU, DTIC, Melphalan, Cyclophosphamid, Ara A, Ara C, Etoposid, Vincristin, Vinblastin, Actinomycin D, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Herceptin und Mitomycin C ist.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das zytotoxische Mittel Irinotecan ist.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das zytotoxische Mittel Paclitaxel ist.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das zytotoxische Mittel Vinorelbin ist.

11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das zytotoxische Mittel Gemcitabin ist.

12. Zusammensetzung nach einem der Ansprü-

che 1 bis 4, wobei das zytotoxische Mittel Doxorubicin ist.

13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das zytotoxische Mittel Gefitinib ist.

14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Zusammensetzung einem bedürftigen Patienten in einer oralen, intramuskulären, intravenösen, subkutanen oder parenteralen Dosis verabreicht wird die in einem Bereich von circa 0,1 bis circa 300 mg/kg pro Gesamtkörpergewicht liegt.

15. Verwendung einer Arylharnstoff-Verbindung, die ein raf-Kinase Inhibitor ist, und (a) eines zytotoxischen Mittels oder (b) eines zytostatischen Mittels oder (c) eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes von (a) oder (b) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.

16. Verwendung einer Arylharnstoff-Verbindung, die ein raf-Kinase Inhibitor ist, und (a) eines zytotoxischen Mittels oder (b) eines zytostatischen Mittels oder (c) eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes von (a) oder (b) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs, wobei der Krebs durch raf-Kinase vermittelt wird.

17. Verwendung einer Arylharnstoff-Verbindung, die ein raf-Kinase Inhibitor ist, und (a) eines zytotoxischen Mittels oder (b) eines zytostatischen Mittels oder (c) eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes von (a) oder (b), wobei die Arylharnstoff-Verbindung eine substituierte verbrückte Arylharnstoff-Verbindung oder eine substituierte verbrückte Arylharnstoff-Struktur aufweist, die am äußersten Ring einen Substituenten trägt, oder eine  $\gamma$ -Carboxamid substituierte verbrückte Arylharnstoff-Verbindung oder eine Verbindung der Formel I

A-D-B (I)

ist, wobei in der Formel I, D -NH-C(O)-NH ist, A ein substituiertes Rest mit bis zu 40 Kohlenstoffatomen der Formel:  $L-(M-L^1)_q$  ist, wobei L eine an D direkt gebundene 5- oder 6-gliedrige zyklische Struktur ist,  $L^1$  einen mindestens 5-gliedrigen substituierten zyklischen Rest umfasst, M eine verbrückende Gruppe ist, die mindestens ein Atom aufweist, q eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, und wobei jede zyklische Struktur von L und  $L^1$  0 bis 4 Mitglieder der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel umfasst, und

B ein substituiertes oder nicht substituiertes, bis zu tri-zyklischer Aryl- oder Heteroaryl-Rest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ist, wobei mindestens eine 6-gliedrige zyklische Struktur direkt an D gebunden ist, die 0 bis 4 Mitglieder der Gruppe bestehend aus

Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel umfasst, wobei L<sup>1</sup> mindestens mit einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -SO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>, -C(O)R<sub>x</sub> und -C(NR<sub>y</sub>)R<sub>z</sub> substituiert ist,

R<sub>y</sub> Wasserstoff ist oder ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, bis zu per-Halogen, substituiert ist,

R<sub>z</sub> Wasserstoff ist oder ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind,

R<sub>x</sub> bedeutet R<sub>z</sub> oder NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, wobei R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> bedeuten

a) unabhängig voneinander Wasserstoff, ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind, oder

-OSi(R<sub>f</sub>)<sub>3</sub> wobei R<sub>f</sub> Wasserstoff ist oder ein Kohlenstoff-basierter Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind, oder

b) R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> zusammen eine 5- bis 7-gliedrige heterozyklische Struktur mit 1 bis 3 Heteroatomen ausgewählt aus N, S und O bilden oder eine substituierte 5- bis 7-gliedrige heterozyklische Struktur mit 1 bis 3 Heteroatomen ausgewählt aus N, S und O bilden, die mit Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen substituiert ist, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind, oder

c) einer von R<sub>a</sub> oder R<sub>b</sub> -C(O)-, eine zweiwertige C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylengruppe oder eine substituierte zweiwertige C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylengruppe ist, die an den L-Rest gebunden ist um eine mindestens 5-gliedrige zyklische Struktur zu bilden, wobei die Substituenten der substituierten zweiwertigen C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> Alkylengruppe ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy und Kohlenstoff-basierten Substituenten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit Halogen substituiert sind, wenn B substituiert ist, L substituiert ist oder L<sub>1</sub> zu-

sätzlich substituiert ist, sind die Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, bis zu per-Halogen, und W<sub>n</sub>, wobei n 0 bis 3 ist,

wobei jedes W unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -Q-Ar und Kohlenstoff-basierten Resten mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthalten und die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)-R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> und Halogen, bis zu per-Halogen, ausgewählt sind, wobei jedes R<sup>7</sup> unabhängig voneinander aus Wasserstoff oder einem Kohlenstoff-basierten Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit Halogen substituiert ist, ausgewählt ist, wobei Q -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -CH(OH), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CHX<sup>a</sup>, -CX<sup>a</sup><sub>2</sub>, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- und -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ist, wobei m = 1 bis 3 und X<sup>a</sup> Halogen ist, und

Ar ein 5- oder 6-gliedrige aromatische Struktur ist, die 0 bis 2 Mitglieder ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält und die gegebenenfalls mit Halogen, bis zu per-Halogen, substituiert ist und die gegebenenfalls mit Z<sub>n1</sub> substituiert ist, wobei n1 0 bis 3 bedeutet und jedes Z unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>, und einem Kohlenstoff-basierten Rest mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls Heteroatome ausgewählt aus N, S und O enthält und der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -CN, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup> und -NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>7</sup> wie oben definiert ist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.

18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei B 2- oder 4-Triazinyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pirimidinyl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2N-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-1,3-Oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-Isochinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl ist, oder zusätzlich gegebenenfalls substituiertes

Phenyl, 4-Methyl-Phenyl ist.

19. Verwendung nach Anspruch 15, 16 oder 17, wobei die Arylharnstoff-Verbindung ein Tosylatsalz von N-(4-Chlor-3-(Trifluormethyl)phenyl)-N'-(4-(2-(N-Methylcarbamoyl)-4-pyridyloxy)phenyl)harnstoff ist.

20. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei der Krebs ein Kolon-, Magen-, Lungen-, Pankreas-, Eierstock-, Prostata-, Leukämie-, Melanom-, Leberzell-, Nieren-, Glioma-, Brust- oder Kopf- und Nacken-Krebs ist.

21. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei das zytotoxische Mittel oder das zytostatische Mittel ein DNA Topoisomerase I Inhibitor, ein DNA Topoisomerase II Inhibitor, ein DNA Interkalator, ein Alkylierungsmittel, ein Mikrotubuli-spaltendes Mittel, ein Antagonist/Agonist eines Hormonfaktor-Rezeptors oder ein Antagonist/Agonist eines Wachstumsfaktor-Rezeptors ist.

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei das zytotoxische Mittel oder das zytostatische Mittel Irinotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Gefitinib, Paclitaxel, Taxoter, Doxorubicin, Cisplatin, Carboplatin, BCNU, CCNU, DTIC, Melphalan, Cyclophosphamid, Ara A, Ara C, Etoposid, Vincristin, Vinblastin, Actinomycin D, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Herceptin und Mitomycin C ist.

23. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei das zytotoxische Mittel Irinotecan ist.

24. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei das zytotoxische Mittel Paclitaxel ist.

25. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei das zytotoxische Mittel Vinorelbin ist.

26. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei das zytotoxische Mittel Gemcitabin ist.

27. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei das zytotoxische Mittel Doxorubicin ist.

28. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei das zytotoxische Mittel Gefitinib ist.

29. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei die Zusammensetzung einem bedürftigen Patienten in einer therapeutisch wirksamen Menge mittels oraler Verabreichung oder mittels intravenöser Injektion oder Infusion verabreicht wird.

30. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei die Zusammensetzung einem bedürftigen Patienten in einer therapeutisch wirksamen Menge in Form einer Tablette, einer Flüssigkeit, eines to-

pischen Gels, eines Inhalators oder in Form einer Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung verabreicht wird.

31. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, wobei die Zusammensetzung einem Patienten in einer oralen, intramuskulären, intravenösen, subkutanen oder parenteralen Dosis verabreicht wird, die in einem Bereich von circa 0,1 bis circa 300 mg/kg pro Gesamtkörpergewicht liegt.

32. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Hemmung der Proliferation von Krebszellen in einem Patienten umfassend das in Kontakt bringen der Krebszellen mit einer pharmazeutischen Zubereitung, die die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 umfasst.

33. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Arylharnstoff Verbindung eine substituierte verbrückte Arylharnstoff-Verbindung ist.

34. Verwendung einer Arylharnstoff-Verbindung, die ein raf-Kinase Inhibitor ist, und (a) eines zytotoxischen Mittels oder (b) eines zytostatischen Mittels oder (c) eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes von (a) oder (b), umfassend eine wirksame Menge, wobei diese Mengen zur Behandlung von Tumoren wirksam sind und, im Vergleich zu der Verabreichung von entweder (a) oder (b) oder (c) allein, eine bessere Wirksamkeit bei der Verringerung von Tumorstadium aufweisen, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen

Wirkung der Kombinationstherapie mit Verbindung A und Camptosar auf etablierte humane s.c. DLD-1 Colontumor-Xenografttransplantate

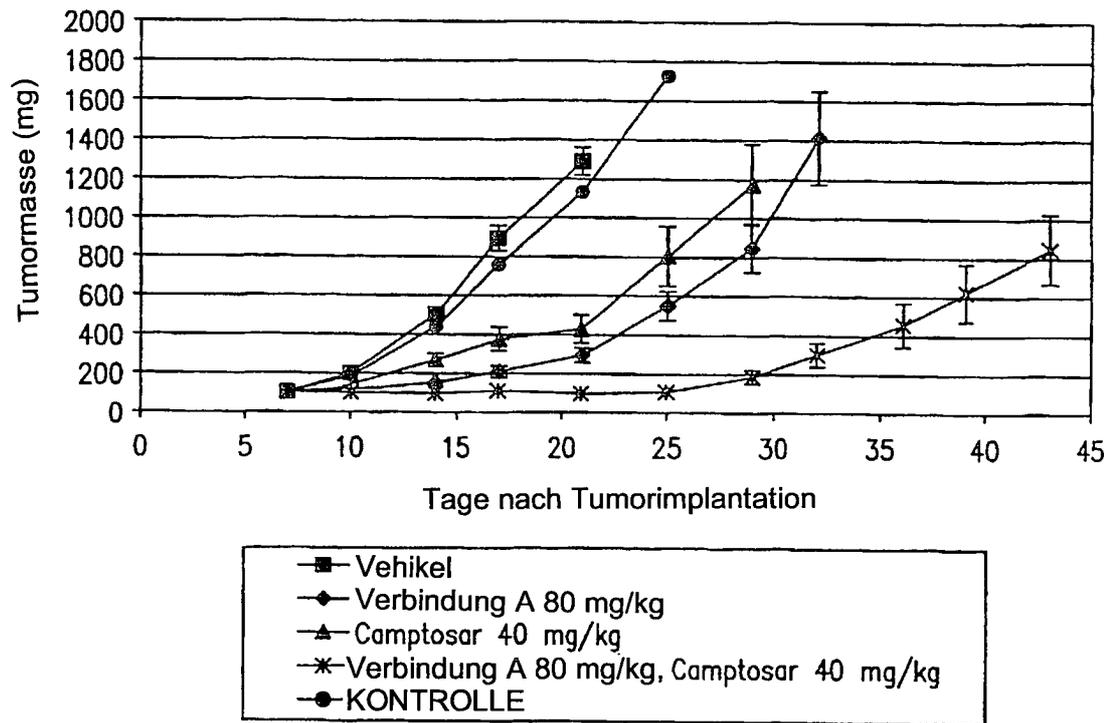


FIG. I

Wirkung der Kombinationstherapie mit Verbindung A und Gemzar auf etablierte humane s.c. Mia-PaCa-2-Pankreas-Xenografttransplantate

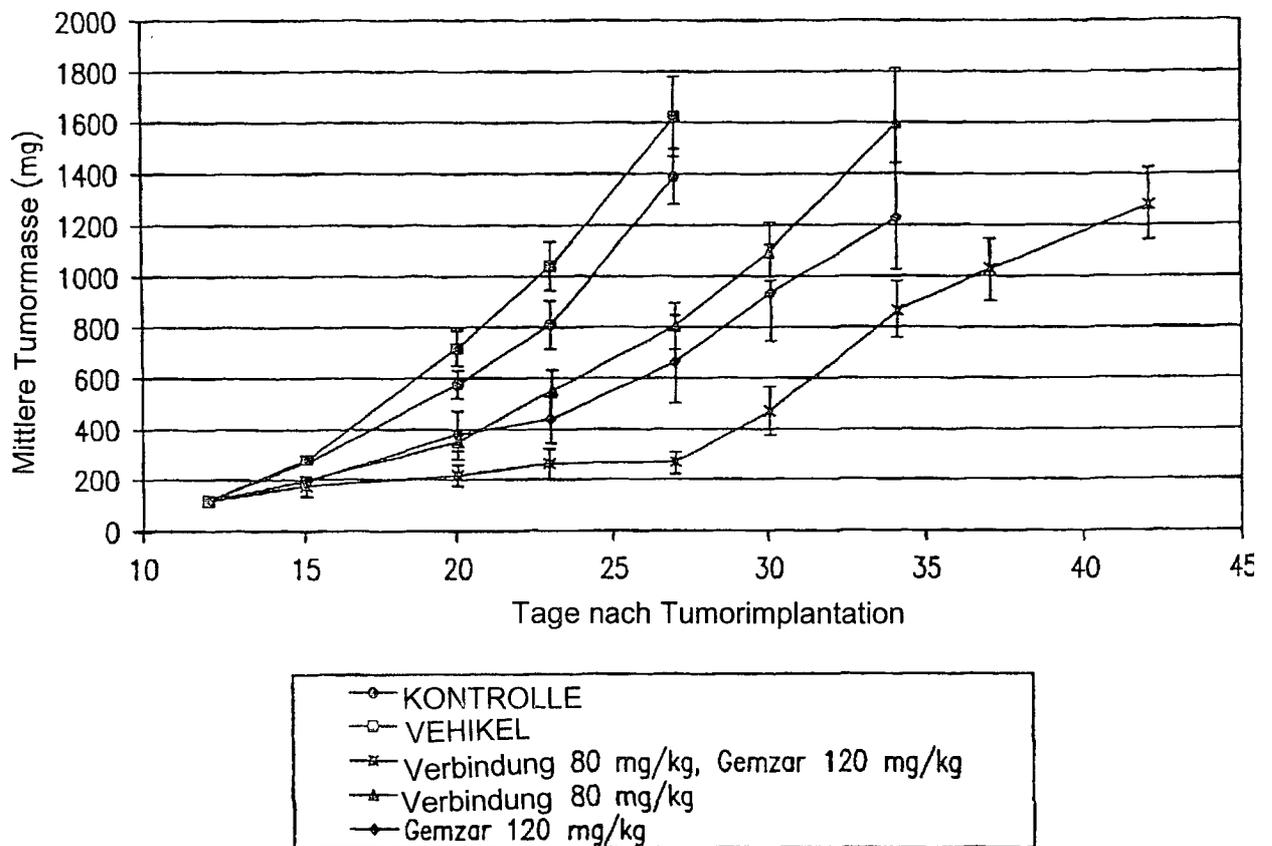


FIG. 2

Wirkung der gleichzeitigen Therapie mit Verbindung A und Navelbin auf etablierte humane s.c. NCI-H460-NSCLC-Xenografttransplantate

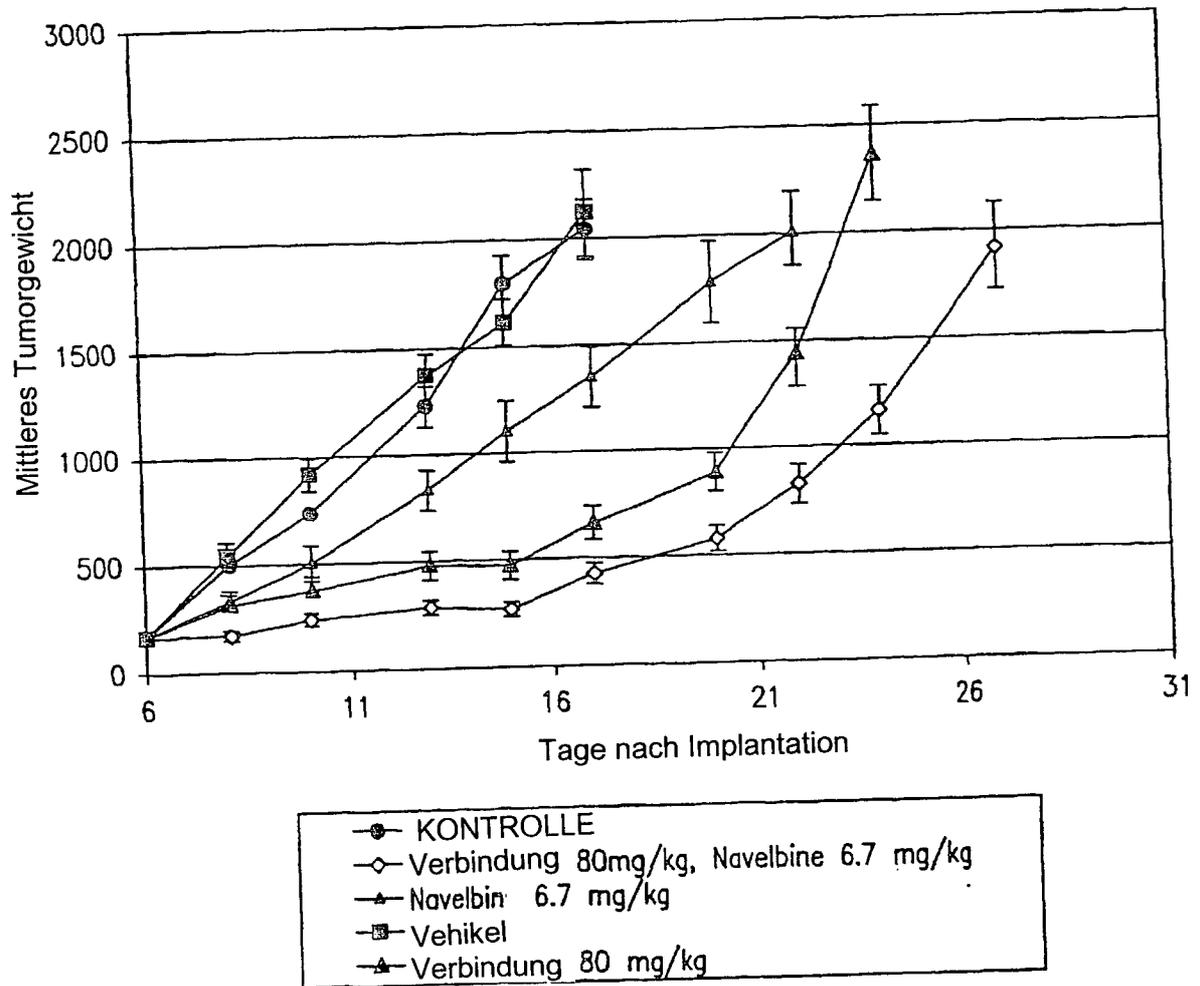


FIG. 3

Ansprechen von etablierten MX-1- Brusttumor-Xenograftransplantaten auf DOX und Verbindung A allein und in Kombination

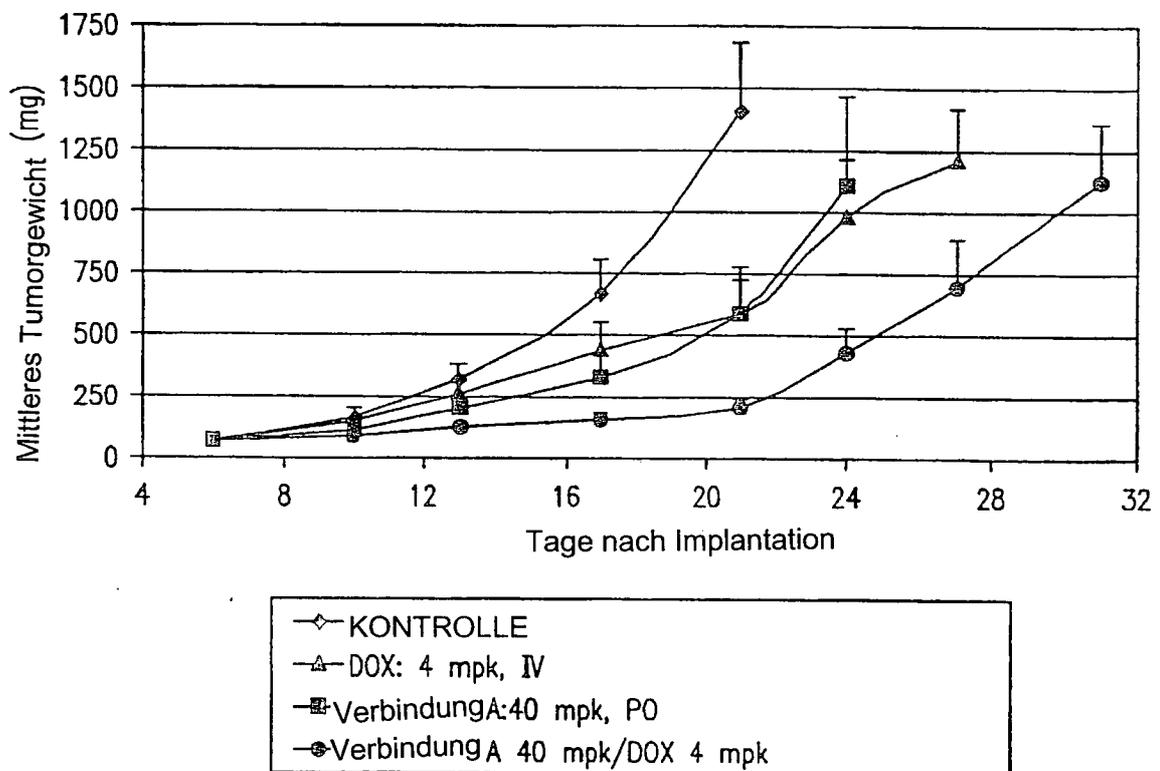


FIG. 4

Ansprechen von etablierten A549-nicht-kleinzelligen Lungentumor-  
Xenografttransplantaten auf Gefitinib und Verbindung A allein und in Kombination

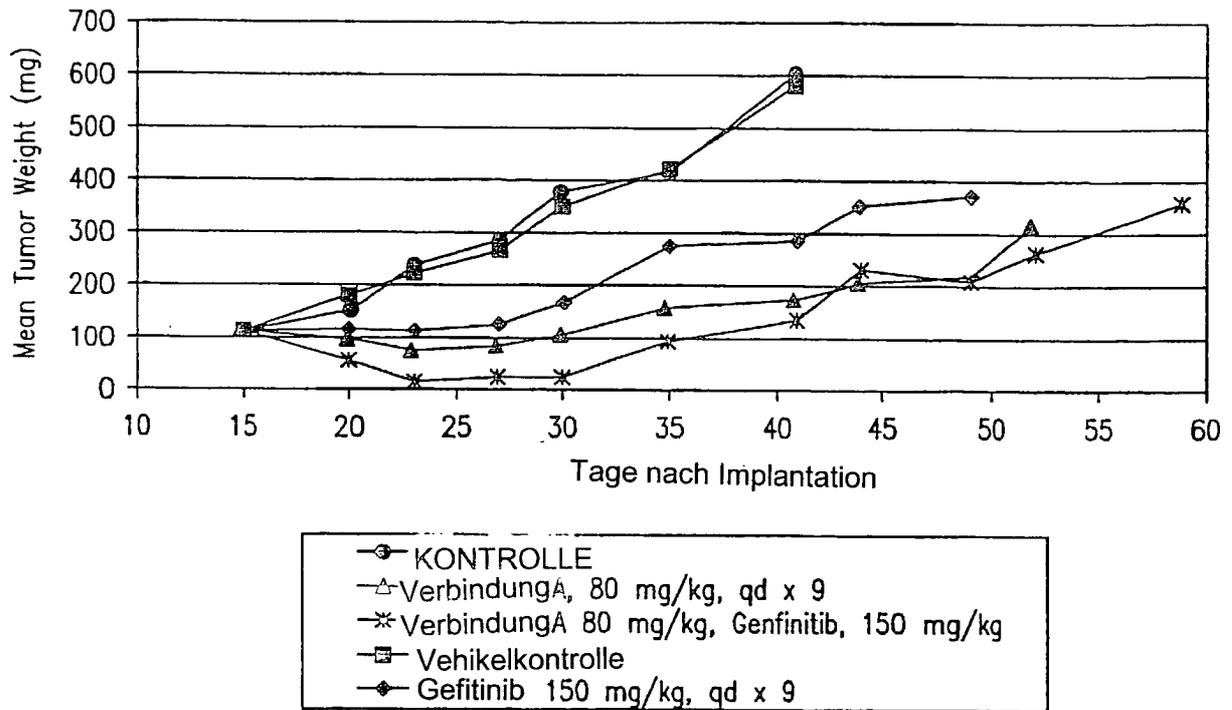


FIG. 5