



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 986**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02738789 .3**

96 Fecha de presentación : **24.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1407784**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

54

Título: **Agentes antitumorales.**

30

Prioridad: **25.06.2001 JP 2001-191067**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.04.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.04.2011**

73

Titular/es: **AJINOMOTO Co., Inc.**  
**15-1 Kyobashi 1-chome**  
**Chuo-ku, Tokyo 104-8315, JP**

72

Inventor/es: **Nihei, Yukio;**  
**Morinaga, Yoshihiro;**  
**Suzuki, Manabu y**  
**Suga, Yasuyo**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 986 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo agente antitumoral, y más particularmente se refiere a un agente antitumoral como una combinación de una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral con una sustancia activa antiinflamatoria según las reivindicaciones. Ya que el uso de un agente medicinal antitumoral (agente antitumoral) que contiene una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina en combinación con una sustancia activa antiinflamatoria puede significativamente aumentar la dosis letal de administración de la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina y al mismo tiempo puede mantener su dosificación farmacéuticamente eficaz a un nivel sustancialmente comparable al de la administración no combinada, la zona de seguridad para el agente medicinal puede expandirse. Además la toxicidad de la sustancia que inhibe la polimerización de tubulina a la dosificación farmacéuticamente eficaz puede ser significativamente mejorada al mismo tiempo. Como resultado, la utilidad de un agente antitumoral para ser administrado por los doctores en medicina, y semejantes puede ser notoriamente expandida, y los efectos negativos para los pacientes y similares puede ser reducido.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona también un medicamento antitumoral (preparación farmacéutica) que contiene una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina, que tiene actividad antitumoral seleccionada del grupo, integrado por combretastatinas y estilbenos para su uso en combinación con una sustancia activa antiinflamatoria seleccionada del grupo integrado por dexametasona, ésteres y sales de la misma, y un agente reductor de la toxicidad que se utiliza para un medicamento antitumoral que contiene la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina seleccionada del grupo integrado por combretastatinas y estilbenos, en donde el agente que comprende la sustancia activa antiinflamatoria se selecciona del grupo integrado por dexametasona, sus ésteres y sus sales.

La presente invención tiene utilidad en el campo del tratamiento antitumoral, por ejemplo, en los métodos para un tratamiento médico y una mejora de los tumores, una prevención de la progresión del tumor y una prevención del tumor. Se refiere a la utilización de los anteriormente mencionados dos componentes eficaces para un producto medicinal tal como un agente antitumoral; y a una combinación de los mencionados dos componentes eficaces en el que los dos componentes son para su uso como un producto medicinal tal como un agente antitumoral, simultáneamente o por separado.

Antecedentes de la técnica

Uno de los agentes antitumorales esperado para su desarrollo está relacionado con el desarrollo de agentes medicinales (agentes antitumorales), ahora en curso, que contengan una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina como un componente eficaz. (Véase Biochem. Mol. Biol. Int. 25 (6), 1153-1159 (1995); Br. J. Cancer 71 (4), 705-711 (1995); J. med. Chem. 34 (8), 2579-2588 (1991); Biochemistry 28 (17), 6904-6991 (1989); Documento de patente de los Estados Unidos N° 5.561.122; solicitud del documento de patente japonesa en tramitación JP-A-07-228.558 (1995); solicitud del documento de patente japonesa en tramitación JP-A-08-301.831 (1996); etc.).

Como resultado de estudios detallados sobre el agente medicinal que contiene una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina, los inventores presentes han predicho, entre otras, la posibilidad de ampliar la utilidad de este agente medicinal manteniendo la dosis farmacéuticamente eficaz, aumentando la dosis letal y mejorando la toxicidad a la dosis farmacéuticamente eficaz, ya que la administración de este agente medicinal se ha restringida debido a su zona de seguridad (relación entre la dosis letal de administración y la dosis farmacéuticamente eficaz) y la toxicidad a la dosis farmacéuticamente eficaz y, por tanto, han participado en la investigación y el examen de la creación de un agente medicinal mediante el mantenimiento de la dosis farmacéuticamente eficaz del componente eficaz en el agente antitumoral y al mismo tiempo aumentando la dosis letal de forma que la zona de seguridad para su administración pueda ser expandida, y el nivel de toxicidad de la dosis eficaz farmacéutica pueda ser reducido, a fin de ampliar su utilidad como agente medicinal y también a fin de reducir los efectos negativos para los pacientes y semejantes.

Debido a dicha situación, se desea el desarrollo de un agente antitumoral que mantenga la eficacia (efecto medicinal) del agente antitumoral que contiene una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina como componente eficaz pero que se haya mejorado únicamente en cuanto a su toxicidad.

Problema a resolver por la invención

El problema a resolver de acuerdo con la presente invención es cómo desarrollar un agente medicinal (agente antitumoral) que pueda mantener su dosis farmacéuticamente eficaz, pero al mismo tiempo pueda significativamente aumentar su dosis letal y mejorar la toxicidad a la dosis farmacéuticamente eficaz de la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina, cuando se utiliza una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina seleccionada del grupo integrado por combretastatinas y estilbenos como componente eficaz en un agente antitumoral.

Solución del problema

A fin de resolver el problema, los inventores presentes principalmente han examinado combretastatinas y estilbenos como sustancias activas que inhiben la polimerización de tubulina que pueden ser utilizadas como componente eficaz en dicho agente antitumoral. Los inventores han realizado trabajos de investigación intensiva para averiguar un posible método para conservar la dosis farmacéuticamente eficaz al tiempo que aumenta la dosis letal y también para la mejora de varios tipos de toxicidad causada por la administración de la dosis farmacéuticamente eficaz, particularmente la toxicidad gastrointestinal, toxicidad hepática y toxicidad cardiovascular. Este trabajo ha dado lugar al descubrimiento de que el uso combinado de una sustancia activa antiinflamatoria, particularmente un esteroide activo antiinflamatorio seleccionado del grupo integrado por dexametasona, sus ésteres y sus sales puede aumentar significativamente la dosis letal de administración de la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina seleccionada del grupo integrado por combretastatinas y estilbenos, favorablemente al doble aproximadamente de la dosis letal original y pueden significativamente disminuir la toxicidad, sobre todo, su toxicidad gastrointestinal, toxicidad hepática y toxicidad cardiovascular, mientras que la dosis farmacéuticamente eficaz puede retenerse sustancialmente en el mismo nivel que sin el uso de la combinación. Por lo tanto, su zona de seguridad como agente medicinal puede ser ampliada notablemente y la toxicidad puede ser significativamente mejorada dentro del intervalo de dosis farmacéuticamente eficaces, la presente invención eventualmente se ha completado basada en conocimientos diversos incluyendo este hallazgo.

A saber, la presente invención se refiere a un agente antitumoral que comprende al menos una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral seleccionada del grupo integrado por combretastatinas y estilbenos y al menos una sustancia activa antiinflamatoria seleccionada del grupo integrado por dexametasona, sus ésteres y sus sales (que cubre la combinación de ambas sustancias) [un agente antitumoral según la presente invención].

El agente antitumoral de acuerdo con la presente invención puede estar en forma de un medicamento (preparación farmacéutica) que contengan al menos una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina seleccionada del grupo integrado por combretastatinas y estilbenos y una sustancia activa antiinflamatoria seleccionada del grupo, integrado por dexametasona, sus ésteres y sus sales en un único medicamento (preparación farmacéutica), o puede estar en forma de un conjunto de productos de dos medicamentos (preparados farmacéuticos), por ejemplo; un agente antiinflamatorio y un medicamento antitumoral (preparación farmacéutica) que contengan la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina, o en la forma de medicamentos diferentes (preparaciones farmacéuticas) en donde dos clases de medicamentos (preparaciones farmacéuticas) se utilizan en combinación.

La sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina se selecciona del grupo integrado por combretastatinas y estilbenos.

Ha habido diversos informes sobre combretastatinas y estilbenos que tienen actividad antitumoral (véase J. Med.Chem. 41: 3022-3032 (1998); Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:3153-3158 (1998); Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:3371-3374(1998); Documentos de patentes de los Estados Unidos N° 5.561.122; N° 5.430.062; Solicitud de documento de patentes japonesas en tramitación JP-A-07-228.558 (1995); JP-A-08-301.831 (1996); los documentos de patente internacional WO93/23.357, WO99/51.246; etc.), y esas sustancias descritas en estos documentos pueden ser utilizadas de acuerdo con la presente invención. Como un ejemplo típico de los derivados, puede citarse el hidrocloruro de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida (en lo sucesivo denominado "AC-7700").

Algunas de las sustancias citadas en el documento de patente internacional WO 00/48.606 como sustancias activas que inhiben la polimerización de tubulina pueden utilizarse como una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina de acuerdo con la invención presente.

La sustancia activa antiinflamatoria para utilizarse de acuerdo con la presente invención se selecciona del grupo integrado por dexametasona y sus derivados, a saber, sus ésteres y sus sales particularmente el éster del fosfato de dexametasona y sales (tal como la sal de sodio). Convenientemente, un agente antiinflamatorio comercializado puede ser adquirido para el uso en el mercado.

Un medicamento (preparación farmacéutica) que contenga la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina como se definió anteriormente (un medicamento antitumoral (preparación farmacéutica)) y un medicamento (preparación farmacéutica) que contenga una sustancia activa antiinflamatoria como se definió anteriormente (un agente antiinflamatorio) pueden ser administrados simultáneamente o puede ser administrados en diferentes momentos. En consecuencia, estos medicamentos (preparaciones farmacéuticas) pueden estar en estas formas para las respectivas administraciones o en la forma de un medicamento único (preparación farmacéutica). Ambos medicamentos pueden estar en diferentes formas para la respectiva administración y, en este caso, ambos medicamentos tienen que constituir respectivamente diferentes medicamentos.

La sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina puede utilizarse en forma de un medicamento antitumoral (preparación farmacéutica; agente farmacéutico) y la sustancia activa antiinflamatoria puede utilizarse en la forma de un agente antiinflamatorio.

De acuerdo a otro modo, la presente invención se refiere a un medicamento antitumoral (preparación farmacéutica; agente farmacéutico) que contenga una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral como se definió anteriormente, en la que el medicamento antitumoral se va a usar en combinación con o como un conjunto con una sustancia activa antiinflamatoria según la definición anterior (un medicamento antitumoral (preparación farmacéutica; agente farmacéutico) de acuerdo con la presente invención).

De acuerdo con además otro modo, la presente invención se refiere a un agente de reducción de la toxicidad que se utiliza para un medicamento antitumoral (preparación farmacéutica; agente farmacéutico) que contiene una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina según se definió anteriormente, en donde el agente de reducción de la toxicidad comprende una sustancia activa antiinflamatoria como se definió anteriormente (un agente de reducción de la toxicidad de acuerdo con la presente invención).

La presente invención cubre en primer lugar el agente antitumoral con arreglo a la presente invención, pero además cubre los dos modos diferentes de la invención. Estos agentes de acuerdo con los dos modos diferentes de la invención son sustancialmente el mismo con el agente antitumoral según la presente invención en el sentido de que ambos de los dos modos diferentes de la invención están relacionados con un agente medicinal en el que los dos tipos de componentes eficaces: una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral como se definió anteriormente y una sustancia activa antiinflamatoria como se definió anteriormente se combinan, y por lo tanto, pueden ser fácilmente trabajadas basadas en las explicaciones sobre el agente antitumoral de acuerdo con la presente invención. El término de "un medicamento antitumoral (preparación farmacéutica; agente farmacéutico)" es un término utilizado para su diferenciación del "agente antitumoral" con arreglo a la presente invención y cualquiera y todos los agentes medicinales que contengan la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina como se definió anteriormente y utilizados para la terapia, mejora u otros tratamientos de tumores son igual y completamente cubiertas bajo el término, independientemente de cuáles sean los nombres que denominan esos agentes medicinales, incluyendo los agentes antitumorales.

De acuerdo con la presente invención, un agente antitumoral medicinal puede ser, por ejemplo, una combinación de los dos tipos de componentes eficaces en respectivamente diferentes formas farmacéuticas y además en formas que pueden administrarse al mismo tiempo o a tiempos diferentes. Además, estos dos componentes eficaces pueden incluirse en el mismo medicamento (preparación farmacéutica; agente farmacéutico) que permite la administración individual en formas farmacéuticas individuales. Incluso en esos modos de aplicaciones, los agentes medicinales que contengan al menos los dos tipos de componentes eficaces también están cubiertos por el agente antitumoral de acuerdo con la presente invención.

En consecuencia, no es necesario que todo el conjunto de medicamentos contengan respectivamente al menos los dos tipos de componentes eficaces que se utilizarán de acuerdo con la presente invención conjuntamente y que estén en un paquete específico o contenedor, e incluso cuando estos medicamentos estén respectiva e independientemente presentes, estos medicamentos estarán cubiertos por el agente antitumoral de acuerdo con la presente invención en cuanto a que estos medicamentos se usan para el mismo propósito, de acuerdo con la presente invención (la realización de un efecto antitumoral).

Además, aunque es indispensable que el agente antitumoral contenga de acuerdo con la presente invención los dos tipos de componentes eficaces que se utilizan en una combinación adecuada, pueden usarse diferentes componentes eficaces [componentes que tengan el mismo efecto terapéutico (componentes antitumorales) o componentes que tengan diferente efecto terapéutico, componentes para mejorar un efecto terapéutico perseguido, componentes para la mayor reducción de toxicidad (un efecto secundario) y otros componentes] para la combinación o inclusión en los medicamentos, de acuerdo con la presente invención, siempre que estos componentes adicionales no obstaculicen el efecto de la presente invención. En la preparación de medicamentos, los componentes adicionales necesarios pueden seleccionarse adecuadamente y utilizarse en la preparación farmacéutica.

Según otro modo, la presente invención se refiere a usos de una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral como se definió anteriormente y una sustancia activa antiinflamatoria como se definió anteriormente para un producto medicinal tal como un agente antitumoral. La sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral y la sustancia activa antiinflamatoria pueden utilizarse individualmente en formas de preparaciones farmacéuticas diferentes. La forma de uso del producto medicinal como tal se pueden seleccionar de diversas formas del citado agente antitumoral de acuerdo con la presente invención, la preparación farmacéutica del antitumoral (agente), y del agente de reducción de la toxicidad.

Según otra forma adicional, la presente invención se refiere a una combinación de una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral tal como se definió anteriormente con una sustancia activa antiinflamatoria como se definió anteriormente en donde las dos sustancias se utilizan como un producto medicinal tal como un agente antitumoral, simultáneamente o por separado.

Breve explicación de los dibujos

[Figura 1]

La figura 1 muestra los resultados de la prueba de toxicidad con ratas que tienen tumores en el ejemplo 1 (prueba de f de Scheffe; \* p < 0,05, \*\* p < 0,01)

5 Ratas F344 trasplantadas por vía subcutánea con tumores MT-9/ dexametasona (1 mg/kg) / AC-7700 (10 mg/kg); índices bioquímicos de la sangre : GPT; ■: -DEX; □: + DEX

[Figura 2]

La figura 2 muestra los resultados de la prueba de toxicidad con ratas con tumores del ejemplo 1 (prueba de F de Scheffe; \* p < 0,05).

10 Ratas F344 trasplantadas por vía subcutánea con tumores MT-9 /dexametasona (1 mg/kg)/AC-7700 (10 mg/kg); índices bioquímicos de la sangre: CPK; ■: -DEX; □: + DEX.

Modo de realizar la invención

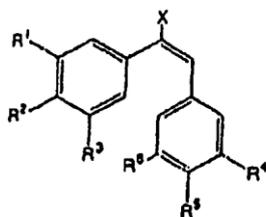
15 A continuación, se explicará la presente invención principalmente en la forma de un agente antitumoral de acuerdo con la presente invención, pero otros modos de la presente invención pueden asimismo entenderse en función de esta explicación porque los mismos 2 tipos de componentes medicinales: una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral y una sustancia activa antiinflamatoria se combinan en todos estos modos para realizar la presente invención.

20 El agente antitumoral de acuerdo con la presente invención es un agente medicinal que contiene al menos dichas dos clases de componentes eficaces, componentes plurales que pueden ser administrados en el mismo o diferente momento, los dos tipos de componentes se administran en forma de una misma forma farmacéutica o distintas formas farmacéuticas para uso combinado con el propósito general de supresión del tumor, tales como el mejoramiento, la prevención, la terapia, y la inhibición del crecimiento de los tumores en los mamíferos, especialmente en seres humanos. Como se describió anteriormente, en lo que se refiere a lograr este efecto, puede además contener o combinarse con otros componentes medicinales, y también puede contener otros componentes que sean necesarios para la preparación farmacéutica.

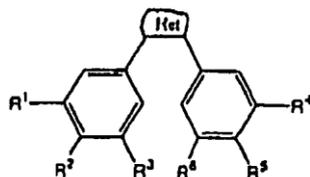
25 Como se explicó anteriormente, la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que se utiliza de acuerdo con la presente invención se selecciona de las sustancias activas que inhiben la polimerización de tubulina conocidas que poseen actividad antitumoral, pudiéndose citar combretastatinas o estilbenos y los estilbenos descritos a continuación son especialmente preferidos.

30 Ejemplos de los estilbenos a utilizarse de acuerdo con la presente invención pueden incluir compuestos que tienen el esqueleto fundamental del cis-estilbeno, que exhiben in vitro actividad de inhibición de la polimerización de tubulina y actividad antitumoral. En cuanto a la actividad antitumoral, son especialmente preferibles aquellos compuestos que exhiben actividad de inhibición del crecimiento de células tumorales. También se pueden utilizar derivados que se conviertan en estilbeno en un cuerpo animal. Siempre que el estilbeno pueda exhibir la actividad antitumoral prevista de acuerdo con la presente invención cuando se utiliza en un organismo animal, se puede utilizar. Puede estar en la forma de una sal, éster, y solvato tal como un hidrato, siempre que sea un derivado farmacéuticamente aceptable.

40 Estilbenos típicos que tienen el esqueleto fundamental de cis-estilbeno incluyen compuestos preferentemente representados por las fórmulas siguientes (1) y (2). Estos compuestos incluyen aquellos en forma de diversas sales, hidratos y solvatos y especialmente a las formas farmacéuticamente aceptables.



(1)



(2)

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  respectivamente y de forma independiente denotan un grupo alcoxi de cadena corta,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  respectivamente y de forma independiente denotan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (flúor, cloro, etc.), cualquiera de los grupos de sustitución incluyendo nitro, hidroxilo, alcoxi de cadena corta, éster de fosfato (un grupo de sustitución formado por la formación de un éster fosfórico con  $OP_3H_2$  y un grupo hidroxilo, significará siempre esto a lo largo del documento), amida de fosfato (un grupo de sustitución formado por la formación de una amida fosfórica con  $OP_3H_2$  y un grupo amino, significará siempre esto a lo largo del documento), aminoalcoxi de cadena corta, alquilamino de cadena corta alcoxi de cadena corta, dialquilamino de cadena corta alcoxi de cadena corta, mercapto, alquiltío de cadena corta, amino, alquilamino de cadena corta, dialquilamino de cadena corta, alquilo de cadena corta, alquilamino de cadena corta, trifluorometilo, alcanilo de cadena corta, aminoalcanilo de cadena corta y acilamino de aminoácido, X denota un átomo de hidrógeno o un grupo nitrilo y Het denota un heterociclo.

Los grupos alquilo y grupos alcoxi de cadena corta respectivamente tienen de 1 -5 átomos de carbono. Además, el grupo alcanilo de cadena corta tiene de 2-6 átomos de carbono.

Un grupo acilo de aminoácido en el grupo acilamino de aminoácido es un grupo acilo derivado de un aminoácido, y los ejemplos del aminoácido pueden incluir un  $\alpha$ -aminoácido,  $\beta$ -aminoácido y  $\gamma$ -aminoácido. Ejemplos preferidos de aminoácidos pueden incluir la glicina, alanina, leucina, serina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico, treonina, valina, isoleucina, ornitina, glutamina, asparagina, tirosina, fenilalanina, cistina, metionina, arginina,  $\beta$ -alanina, triptófano, prolina, histidina, etc. Especialmente preferibles en cuanto al efecto farmacéutico y la seguridad son la treonina y serina. Estos aminoácidos pueden ser de cualquiera de las formas L-, D- y DL- pero la forma L es preferible.

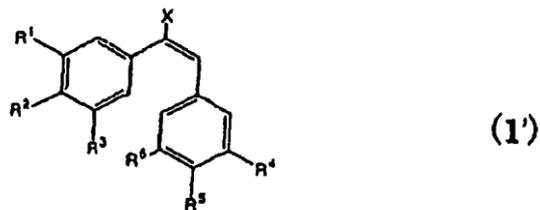
Ejemplos del heterociclo pueden incluir un anillo de tetrazol, y un anillo de tiazol. Cuando el heterociclo es un anillo de tiazol, puede estar sustituido. Ejemplos de un grupo de sustitución, en este caso, pueden incluir alquilo de cadena corta, amino, monoalquilamino de cadena corta, dialquilamino de cadena corta, hidrazino, átomo de halógeno (flúor, cloro) y alcoxi de cadena corta. Por lo demás, los grupos alquilo y alcoxi de cadena corta respectivamente tienen de 1-5 átomos de carbono.

Como se describió anteriormente, un estilbeno que se utilizará de acuerdo con la presente invención puede ser un compuesto que tiene un esqueleto de cis-estilbeno, y que exhibe actividad que inhibe la polimerización de tubulina y actividad antitumoral. Como un ejemplo específico del derivado de estilbeno, puede citarse a la combretastatina-A4, pero el estilbeno no está particularmente restringido y puede incluir cualquier estilbeno capaz de inhibir el crecimiento tumoral, tales como los que se han comunicado en publicaciones de estado de la técnica anterior, por ejemplo, boletines de patentes (consúltese los documentos de patente de Estados Unidos N° 4.996.237; 5.561.122 y 5.430.062; y documentos de solicitud de los documentos de patente japonesa en tramitación N° JP-A-07-228.558 (1995); JP-A-08-301.831 (1996) y JP-A-10-81.673(1998)).

Los estilbenos pueden ser fabricados con tecnología conocida incluyendo procesos de fabricación divulgados en las publicaciones que se mencionan anteriormente. Los estilbenos a desarrollarse en el futuro pueden ser también fabricados y utilizados de la misma manera como se describió anteriormente.

Los estilbenos que se utilizarán de acuerdo con la presente invención pueden incluir aquellos en forma de sales, ésteres y solvatos tales como hidratos.

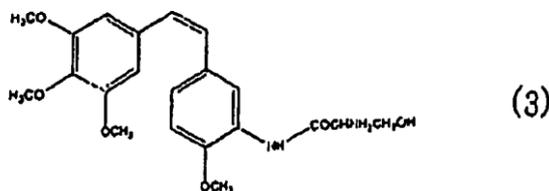
Los estilbenos más preferibles que se utilizarán de acuerdo con la presente invención se representan mediante la siguiente fórmula (1 '):



(1')

En la fórmula (1'), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> respectivamente denotan un grupo metoxi, R<sup>4</sup> denota un grupo amino o un grupo acilamino de un aminoácido y R<sup>6</sup> y X respectivamente denotan un átomo de hidrógeno.

5 Entre los compuestos representados por la fórmula (1'), un compuesto representado por la fórmula (3) [(Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida] es particularmente preferible [en este documento se llamará el compuesto (3)]. El compuesto (3) puede estar en forma de una sal, por ejemplo, hidrocloreuro (AC-7700), acetato o metanosulfonato.



(3)

10 La fabricación del compuesto (3) (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos), así como la fabricación de composiciones farmacéuticas administradas por vía oral o por vía no oral que contienen el compuesto (3) y vehículos o diluyentes inertes farmacéuticamente aceptables se han descrito en la solicitud del documento de patente japonesa en tramitación JP-A-08-301.831 (1996) en una amplia gama, a la que se puede hacer referencia para la fabricación de los mismos.

15 El compuesto puede utilizarse, como un agente medicinal de acuerdo con la presente invención, en forma de un medicamento (preparación farmacéutica) que contiene la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral. En este caso, se puede utilizar en forma de un único medicamento (preparación farmacéutica) que contenga la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina como un componente eficaz (principal), o puede utilizarse también en forma de un medicamento (preparación farmacéutica) que combine la sustancia activa antiinflamatoria con este componente (un fármaco que combine los dos tipos de componentes eficaces). No hay ninguna restricción especial en la forma de los preparados farmacéuticos en este caso. Se puede utilizar en forma de un preparado farmacéutico administrado por vía oral o un preparado farmacéutico no oralmente administrado, particularmente en la forma de una inyección. Las investigaciones sobre el uso como agentes antitumorales de algunas de las sustancias activas que inhiben la polimerización de tubulina (por ejemplo, combretastatinas) se están llevando a cabo en la actualidad y por lo tanto, sus productos farmacéuticos (preparaciones farmacéuticas) pueden ser fácilmente preparados basado en el conocimiento público obtenido en relación con tales investigaciones.

25 Una sustancia activa antiinflamatoria como se definió anteriormente que puede utilizarse como agente antitumoral de acuerdo con la presente invención puede combinarse y utilizarse en dichos productos farmacéuticos, pero lo que se ha conocido y utilizado como un agente antiinflamatorio puede utilizarse por separado para el uso combinado con un medicamento que contiene la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tenga actividad antitumoral como se definió anteriormente. Se puede utilizar de acuerdo con un método de administración conocido, etc. para un agente antiinflamatorio. Debido a la combinación con otro componente o al uso combinado con una sustancia antiinflamatoria activa de acuerdo con la presente invención, la dosis letal de la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina se incrementa, preferiblemente a sobre dos veces o más y se puede obtener una mejora notable en la toxicidad a la dosis eficaz, especialmente en la toxicidad gastrointestinal (mejora de la diarrea), la toxicidad hepática (reducción de GPT) y la toxicidad cardiovascular (reducción de CPK). Por otra parte, se ha encontrado que la dosis eficaz farmacéuticamente no ha sido afectada por la presencia o ausencia del uso combinado de acuerdo con la presente invención.

30 Como resultado, cuando se usa una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina como agente antitumoral, puede lograrse una notable mejora en la toxicidad letal y la toxicidad a la dosis farmacéuticamente eficaz, de manera que sanitarios como los médicos, et al. pueden convenientemente utilizar este agente médico y los efectos negativos en los pacientes administrados con este agente medicinal pueden ser también reducidos considerablemente.

Por ejemplo, dependiendo de los síntomas de los pacientes, etc., la dosis de la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina, por ejemplo en el caso de AC-7700 (una inyección), puede ser preferentemente alrededor de 0,1-10.000 mg, más preferiblemente alrededor de 0,5-1.000 mg, y aún más preferentemente alrededor de 1-500 mg por paciente al día. La dosis de un agente con actividad antiinflamatoria que se utilice en combinación con arreglo a la presente invención, por ejemplo en el caso del fosfato de sodio de dexametasona (una inyección), puede ser preferentemente alrededor de 0,1-10.000 mg, más preferiblemente alrededor de 0,5-1.000 mg y más preferentemente alrededor de 1-500 mg por paciente por día.

Cuando se administran por vía oral, las dosis respectivas de estos agentes pueden estar dentro de un intervalo de alrededor de 2 - 20 veces la dosis utilizada en una inyección.

La dosis para la administración de los dos tipos de componentes eficaces de acuerdo con la presente invención junto con otros componentes puede seleccionarse de manera opcional usando la tecnología y medidas de la técnica anterior, haciendo referencia a los intervalos de dosis descritos anteriormente.

Los dos tipos de componentes como indispensables componentes eficaces que se utilizan de acuerdo con la presente invención pueden estar contenidos respectivamente en diferentes formas farmacéuticas y administrarse de forma independiente a los pacientes que deseen un efecto antitumoral, pero como se describió anteriormente, estos 2 componentes pueden contener o estar combinados con otros componentes farmacéuticos para ser utilizados como medicinas que exhiben un efecto antitumoral, y estos casos también, naturalmente, están cubiertos por la presente invención, por lo que respecta a estos agentes medicinales que ejercen un efecto antitumoral. Una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina se puede combinar con una sustancia activa antiinflamatoria para usos medicinales, y en este caso, componentes adicionales pueden estar contenidos o combinados con estos dos tipos de componentes para el uso de una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina de manera que se pueda ejercer un efecto antitumoral similar, y dicho uso está también cubierto por la presente invención.

En la preparación de productos farmacéuticos, farmacológicamente aceptables, diversas sustancias preparatorias pueden también estar contenidas (como agentes adicionales). Pueden seleccionarse sustancias para preparaciones farmacéuticas opcionalmente en función de la forma de los preparados, ejemplos de las cuales pueden incluir vehículos, diluyentes, aditivos, desintegrantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, lubricantes, agentes de deslizamiento, suavizantes, saborizantes, edulcorantes, y solubilizantes. Además, ejemplos concretos de sustancias preparatorias pueden incluir el carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros sacáridos, talco, caseína de la leche, gelatina, almidón, celulosa y derivados de éstos, aceites animales y aceites vegetales, polietilenglicol y disolventes tales como agua estéril y mono - o polialcoholes, por ejemplo, glicerol.

No es necesario incluir todos los componentes eficaces que puedan utilizarse de acuerdo con la presente invención en la misma forma farmacéutica única y los componentes respectivos o los dos componentes pueden estar contenidos de forma adecuada en una o dos preparaciones farmacéuticas. En este caso, los componentes se pueden preparar como diversas formas de productos farmacéuticos, ya sean conocidos o a ser desarrollados en el futuro, por ejemplo, incluyendo varias formas de administración como para administración oral, administración abdominal, administración dérmica, administración por inhalación, y administración intravenosa. Para preparar los componentes farmacéuticos que se utilizarán de acuerdo con la presente invención en estas diversas formas farmacéuticas, métodos, ya sea conocidos o a desarrollarse en el futuro, podrán opcionalmente adoptarse.

Ejemplos de tales formas diversas de los productos farmacéuticos pueden incluir formas farmacéuticas sólidas o líquidas adecuadas, tales como gránulos, polvos, comprimidos recubiertos, comprimidos, microcápsulas, depositarios, jarabes, jugos, suspensiones, emulsiones, gotas, soluciones de inyección, y preparaciones para la liberación retardada de una sustancia activa.

Los agentes médicos según la presente invención, preparados en formas farmacéuticas tales como las que se han mencionado anteriormente en los ejemplos deberían naturalmente contener cantidades farmacéuticamente eficaces de dichos componentes a fin de conseguir el efecto deseado.

(Fármaco antitumoral de acuerdo con la presente invención)

Como se describió anteriormente, un medicamento antitumoral que contiene una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral como se definió anteriormente, que está caracterizado por el uso combinado con una sustancia antiinflamatoria activa como se definió anteriormente, está cubierto por la presente invención, y puesto que este medicamento es sustancialmente el mismo que el agente antitumoral de acuerdo con la presente invención en relación al uso combinado de los dos tipos de componentes médicos, una persona con conocimientos de la técnica debería ser capaz de practicar esta invención basada en la detallada explicación descrita anteriormente y los ejemplos descritos a continuación, así como en la técnica anterior.

(Agente reductor de la toxicidad de acuerdo con la presente invención)

De forma similar, un agente de reducción de la toxicidad para un medicamento antitumoral que contiene una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina como se ha definido anteriormente, en donde un sustrato activo antiinflamatorio como se definió anteriormente está contenido, también está cubierto por la presente invención y dado que este agente de reducción de la toxicidad es sustancialmente igual con el agente antitumoral de acuerdo con la presente invención en relación con el uso combinado de los dos tipos de componentes médicos de la misma manera como se describió anteriormente, una persona con conocimientos de la técnica debería poder practicar esta invención basada en la explicación detallada descrita anteriormente y ejemplos descritos más adelante, así como en la tecnología anterior

Como se describió anteriormente, de acuerdo con otros modos, la presente invención podrá ser empleada en un uso para el tratamiento antitumoral, que comprende una administración que contenga una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tenga actividad antitumoral tal como se definió anteriormente y una sustancia activa antiinflamatoria como se definió anteriormente a un sujeto viviente, en la cual el uso incluye usos para un tratamiento médico y la mejora de tumores, la prevención de la progresión del tumor y la prevención del tumor. En los modos adicionales la invención se refiere a la utilización de una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral como se definió anteriormente y una sustancia activa antiinflamatoria como se definió anteriormente para un producto medicinal tal como un agente antitumoral; y a la combinación de una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral tal como se definió anteriormente con una sustancia activa antiinflamatoria como se definió anteriormente en la que las dos sustancias se utilizan simultáneamente como un producto médico tal como un agente antitumoral, simultáneamente o por separado.

Estos modos de la presente invención pueden todos realizarse fácilmente sobre la base de las descripciones acerca del agente antitumoral mencionado anteriormente, la preparación farmacéutica antitumoral (agente) y/o el agente reductor de la toxicidad de acuerdo con la presente invención o los ejemplos descritos a continuación y similares, en relación con la técnica conocida, si es necesario.

#### Formas preferidas de operación

A continuación, se explicará la invención presente en referencia a ejemplos ilustrativos.

[Ejemplo 1]

(1) Línea celular tumoral y animales experimentales

Línea celular tumoral de rata (raza de la rata de trasplante);

Histiocitoma fibroso maligno MT-9 (F344, machos)

MT-9 fue obtenido como células cultivadas in vitro, que fueron cultivadas en medio de RPMI1640 con un 10% de SFB (suero fetal bovino) y, a continuación,  $10^7$  o más de las células fueron transplantadas a las ratas por vía subcutánea en su espalda. Después de la formación del tumor, cortes del tumor (alrededor de 100 mg) fueron inoculados por vía subcutánea en ratas usando una cánula para el pasaje serial.

Ratas F344 (de 5 semanas de edad) fueron adquiridas en Charles River Japón.

(2) Medicamentos y método de administración

Se usó como sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina con actividad antitumoral el hidrocloreto de (Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida (AC-7700).

AC-7700 había sido almacenado en un lugar oscuro a baja temperatura (5° C) después de su síntesis, y después de ser pesado, fue disuelto en suero fisiológico inmediatamente antes de la administración.

Como dexametasona (su derivado), se usó "Decadron S injection" fabricado por Banyu Pharmaceutical (fosfato de sodio de Demetasona, su nombre químico es 21- sal disódica de fosfato de 16 a-metil-9 $\alpha$ -fluoroprednisolona, denominada en lo sucesivo simplemente "Dexametasona" o "DEX") fue diluido con suero fisiológico inmediatamente antes de la administración y se inyectó por vía intravenosa.

(3) Procedimiento para las pruebas bioquímicas de la sangre

Las ratas se sometieron a ventrotomía bajo anestesia de éter, y se tomaron muestras de sangre de la vena cava inferior utilizando jeringas que contenían heparina. Las muestras de sangre se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos para recuperar el plasma, y se determinaron las concentraciones en plasma de GOT, GPT, CPK y LDH utilizando Fuji Dry Chem. Cuando la medición no se realizó inmediatamente, las muestras de plasma fueron almacenadas a -80° C hasta que se realizó la determinación.

## 4) Procedimiento para la evaluación del efecto farmacéutico in vivo

(efecto antitumoral)

5 El sistema MT-9/F344: se extirparon los tumores de pasaje en serie por el trasplante subcutáneo. Después de que se eliminaran el tejido conectivo y las partes necrosadas de los tumores, los tejidos tumorales se cortaron en pequeñas porciones con tijeras y se formó una pasta, y unos 50-100 mg de los tejidos tumorales fueron transplantados por vía subcutánea a ratas F344 en su espalda (día 0).

Después de que los tumores se multiplicaran para poder ser medidos (alrededor de 1-2 semanas más tarde), el tamaño del tumor (volumen del tumor) y el peso corporal se midieron y se dividieron en grupos pareados en cuanto al tamaño del tumor y el peso del cuerpo.

10 El tamaño del tumor (volumen del tumor) y los pesos corporales se midieron todos los días desde el día siguiente a alrededor del tercer día después de que la administración se había completado. El volumen del tumor se calculó de acuerdo con la fórmula siguiente:

**Volumen del tumor (mm<sup>3</sup>) =**

**[(diámetro mayor, mm) X (diámetro menor, mm)<sup>2</sup> X 1/2.**

15 Para la determinación del efecto antitumoral, se calcularon los valores T/C y I.R. de acuerdo con la siguiente fórmula, y cuando el valor T/C fue de 50% o menos (siendo el valor de I.R. de 50% o más) y existía una diferencia estadísticamente significativa del valor para el control, el efecto antitumoral fue considerado positivo, y el efecto antitumoral en el día en que se observó el máximo efecto antitumoral se determinó como el efecto farmacéutico.

20 **T/C(%) = [(volumen tumoral del grupo administrado con la medicina) : (volumen tumoral del grupo de control)] X 100.**

**I.R. (%) = 100 · T/C.**

25 Los cambios de peso se derivaron de la deducción del peso corporal en el día en que el tratamiento se inició del peso corporal en el día de evaluación del efecto farmacéutico. El peso del tumor (g) fue calculado por la conversión (volumen tumoral X 1/1000), y cambios en el peso corporal, excluyendo el peso tumoral se determinaron en función de la deducción de los respectivos pesos tumorales del peso corporal.

## (5) Análisis estadístico

30 Estadísticamente, el crecimiento de los tumores de las ratas fue analizado en el supuesto de que no seguía una distribución normal. En la comparación entre el grupo de control y los grupos tratados administrados con las dosis respectivas (comparación de 2 grupos), se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y un valor p de 0,5 o menos fue considerado significativo. En la comparación de grupo múltiples, se utilizó la prueba F de Scheff, y un valor p de 0,05 o menos fue considerado significativo.

## (6) Resultados

## (1) Reducción de la toxicidad de AC-7700 con dexametasona

35 MT-9 fue trasplantado por vía subcutánea a ratas F344 en su espalda, y después de que se formara el tumor, se administró el agente medicinal. AC-7700 se administró a la dosis única de agente farmacéuticamente eficaz de 10 mg/kg, y dexametasona fue administrada a la dosis de 1 mg/kg en el día anterior a la administración de AC-7700. Los índices bioquímicos de la sangre se midieron 6 horas después de la administración de AC-7700. Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

40 Los resultados muestran que la dexametasona redujo notablemente la toxicidad de AC-7700 (10 mg/kg), la toxicidad hepática (GPT) y la toxicidad cardiovascular (CPK) en las ratas que contenían los tumores.

En lo que respecta a la toxicidad gastrointestinal, el uso combinado de dexametasona con AC-7700 ha revelado que la diarrea inducida por AC-7700 en ratones mejoró significativamente.

## (2) Influencia de la dexametasona en el efecto farmacéutico de AC-7700

45 La influencia de la dexametasona en el efecto farmacéutico de AC-7700 fue investigada usando ratas F344, con MT-9 trasplantado por vía subcutánea. Se administró AC-7700 a la dosis de 10 mg/kg y se administró 1 mg/kg de dexametasona el día antes de la administración de AC-7700. Ambos agentes médicos se administraron 3 veces cada 3 días.

AC-7700 significativamente inhibió el crecimiento tumoral cuando fue usado como agente único. La administración de AC-7700 en combinación con la dexametasona también inhibió el crecimiento tumoral de la misma manera (consúltese la tabla 1). No hubo diferencias significativas entre el efecto antitumoral de AC-7700 y el de AC-7700 combinado con dexametasona (prueba F de Scheffe).

5

[Tabla 1] Influencia de dexametasona en el efecto farmacéutico de AC-7700

DEX (mg/kg/día)	AC-7700 (mg/kg/día)	I.R.(%)
0	0	0
0	10	84**
1	0	21
1	10	72**
(Nota: prueba U de Mann-Whitney; **: p<0,01 frente al control)		

Además, en la investigación que usó ratones CDF1 (hembras), dexametasona (5 mg/kg/día administrada por inyección intravenosa en la cola, un día antes y el día de la administración de AC-7700), aumentó la dosis máxima tolerable de AC-7700 (3 veces administrada por vía subcutánea cada 3 días) de 43,6 mg/kg/día a más de 90 mg/kg/día.

10 Ventajas de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un agente antitumoral que contiene una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina seleccionada del grupo que consiste en combretastatinas y estilbenos como componente eficaz, en el que el agente medicinal (agente antitumoral) en combinación con una sustancia activa antiinflamatoria seleccionada del grupo que consiste en dexametasona, sus ésteres y sus sales puede conservar su dosificación farmacéuticamente eficaz pero puede tener una toxicidad notablemente mejorada de la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina y un aumento de la dosis letal de manera que pueda ampliarse su zona de seguridad.

15

Se amplía la zona de seguridad y, por tanto, su aplicación por doctores en medicina y otros en la terapia, y el mejoramiento de los tumores, mientras los efectos negativos sobre los pacientes, y otros pueden reducirse.

20

Además, la presente invención también proporciona lo siguiente:

i) el uso de un método para el tratamiento antitumoral, en donde el uso incluye usos para un tratamiento médico y una mejora de los tumores, una prevención de la progresión del tumor y una prevención del tumor;

ii) el uso de los dos componentes eficaces mencionados anteriormente para un producto médico tal como un agente antitumoral; y

25

iii) una combinación de los dos componentes eficaces mencionados anteriormente en la que los dos componentes se utilizan como un producto medicinal tal como un agente antitumoral, simultáneamente o por separado.

Según esto, la presente invención puede ser llevada a cabo en el área de productos medicinales y similares, y por lo tanto es muy útil desde un punto de vista industrial.

**REIVINDICACIONES**

1. Un agente antitumoral que comprende: una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina seleccionada del grupo que consiste en combretastatinas y estilbenos; y una sustancia activa antiinflamatoria seleccionada del grupo que consiste en la dexametasona y sus ésteres y sales.
- 5 2. Un agente antitumoral según la reivindicación 1, en donde la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina es la [(Z)-N-[2-metoxi-5-[2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]fenil]-L-serinamida] o sus sales.
3. Un agente antitumoral según la reivindicación 1, en donde la sustancia activa antiinflamatoria es el éster de fosfato de la dexametasona.
- 10 4. Un agente antitumoral según la reivindicación 1, en donde la sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina está en la forma de una preparación farmacéutica antitumoral y la sustancia activa antiinflamatoria está en la forma de un agente antiinflamatorio.
5. Un agente antitumoral según la reivindicación 4, en donde la preparación farmacéutica antitumoral y el agente antiinflamatorio son para administraciones separadas.
- 15 6. El uso de una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina seleccionada del grupo que consiste en combretastatinas y estilbenos en la fabricación de una preparación farmacéutica antitumoral, dicha preparación va a usarse en combinación con una sustancia activa antiinflamatoria seleccionada del grupo que consiste en la dexametasona y sus ésteres y sales.
- 20 7. El uso de una sustancia activa antiinflamatoria seleccionada del grupo que consiste en la dexametasona y sus ésteres y sales en la fabricación de un agente reductor de la toxicidad para su uso en la reducción de la toxicidad de un agente farmacéutico antitumoral que comprende una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina seleccionada del grupo que consiste en combretastatinas y estilbenos.
- 25 8. El uso de una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral seleccionada del grupo que consiste en combretastatinas y estilbenos y una sustancia activa antiinflamatoria seleccionada del grupo que consiste en la dexametasona y sus ésteres y sales en la fabricación de un agente antitumoral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
9. Un producto medicinal que comprende una combinación de una sustancia activa que inhibe la polimerización de tubulina que tiene actividad antitumoral seleccionada del grupo que consiste en combretastatinas y estilbenos con una sustancia activa antiinflamatoria seleccionada del grupo que consiste en la dexametasona y sus ésteres y sales en donde las dos sustancias están estructuradas para una administración simultánea o por separado.

Fig.1

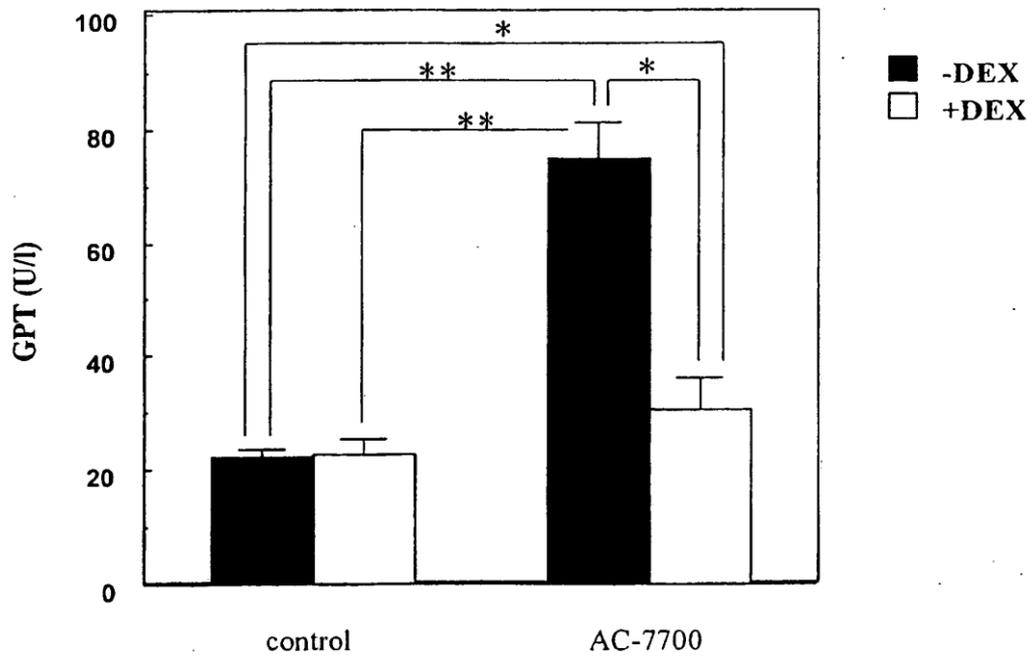


Fig.2

