



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 245**

51 Int. Cl.:
A61K 31/662 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05788233 .4**
96 Fecha de presentación : **30.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1810681**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Inhibidor de los pólipos intestinales.**

30 Prioridad: **13.10.2004 JP 2004-299217**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2011

73 Titular/es: **Japan as Represented by Director
General of Agency of National Cancer Center
1-1, Tsukiji 5-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0045, JP
OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, Inc.**

72 Inventor/es: **Wakabayashi, Keiji y
Mutoh, Michihiro**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 357 245 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 TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un inhibidor de los pólipos intestinales.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

5 Los pólipos intestinales son lesiones que protruyen del epitelio intestinal, que se presentan en los intestinos de manera crónica. El número de pólipos varía ampliamente entre 1 a 100 o superior en función de la afección subyacente. Desde el punto de vista patológico incluyen diversas lesiones que comprenden desde lesiones neoplásicas benignas a lesiones neoplásicas malignas, incluyendo lesiones hiperplásicas, lesiones displásicas, adenomas y adenocarcinomas. Desde una perspectiva clínica resulta particularmente preocupante que cuando una lesión sobrepasa 1,5 cm de tamaño puede resultar maligna, convirtiéndose finalmente en la base de un tumor de colon. Consecuentemente, los pólipos intestinales se extraen endoscópicamente mediante polipectomía o procedimientos similares utilizando un colonoscopio. Sin embargo, la cirugía endoscópica utilizando un colonoscopio ocupa demasiado tiempo y es molesta para el paciente, y no se puede considerar generalmente un tratamiento completamente satisfactorio. Además, los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (FAP) o poliposis adenomatosa coli (APC), un grupo con alto riesgo de padecer cáncer de colon, normalmente padecen aproximadamente 100 pólipos intestinales o más, y estos pólipos pueden convertirse en cancerosos. Por consiguiente, estos pacientes no tendrán otra elección que someterse a colonectomías completas cuando son jóvenes para evitar un cáncer intestinal.

20 Actualmente el único tratamiento para los pólipos intestinales es la cirugía endoscópica mencionada anteriormente y no se conocen fármacos destinados a la supresión. Es decir, no se conocen fármacos para el tratamiento y/o la prevención (supresión de la aparición). Las investigaciones con estos fármacos son de aparición reciente. Existe una demanda en la técnica de un fármaco que sea eficaz para la inhibición de la aparición de estos pólipos intestinales.

25 Se ha realizado mucha investigación orientada a proporcionar unos componentes farmacológicos eficaces. Durante el tratamiento de la presente investigación, se ha descubierto previamente que una serie de compuestos amida de ácido carboxílico resultan útiles como fármacos antiinflamatorios y antagonistas del calcio, y se ha perfeccionado una invención basada en este descubrimiento (solicitud de patente japonesa abierta al público nº S61-151199). Después se ha descubierto que otro grupo de compuestos amida de ácido carboxílico con una estructura similar presenta unas capacidades excelentes para reducir los lípidos y es útil para la prevención y el tratamiento de las hiperlipemias, y se ha perfeccionado una invención basada en este descubrimiento (patente #2584336, Descripción). Se ha descubierto asimismo entre este grupo de compuestos un nuevo compuesto que actúa sobre la excreción urinaria de proteínas y que es eficaz para el tratamiento de la nefritis, y se ha perfeccionado una invención basada en este descubrimiento (solicitud de patente japonesa abierta al público nº H10-265387). Además, se ha descubierto que este compuesto que es útil como agente para el tratamiento de la nefritis también presenta un efecto por separado de disminución de los lípidos neutrales (triglicéridos, TG), colesterol total y similares, en el hígado, y es útil como agente para la prevención y el tratamiento del hígado graso (solicitud de patente japonesa abierta al público nº H11-302178).

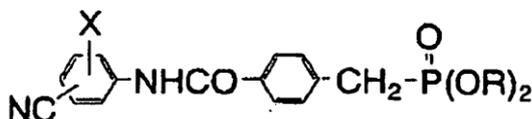
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

40 Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto que sea útil para la supresión de los pólipos intestinales. Más específicamente, la presente invención proporciona un medicamento (fármaco) que puede prevenir la aparición de pólipos intestinales, deteniendo su progresión, y proporcionando un efecto terapéutico. Otro objetivo de la invención consiste en proporcionar un compuesto para su utilización en un procedimiento para suprimir los pólipos intestinales.

45 En este caso se descubrió por primera vez como resultado de las investigaciones posteriores dirigidas a conseguir estos objetivos que los compuestos amida de ácido carboxílico específicamente desarrollados previamente, y la 4-dietoxifosfinoilmetil-N-(4-bromo-2-cianofenilo)benzamida en particular, presentan un efecto supresor de pólipos intestinales que cumple con el objetivo comentado anteriormente. La presente invención se perfeccionó como resultado de las investigaciones posteriores basadas en este descubrimiento.

50 La presente invención proporciona un compuesto descrito a continuación para su utilización en unos procedimientos para la supresión de pólipos intestinales y la utilización de un compuesto amida de ácido carboxílico para la preparación de un medicamento para la supresión de los pólipos intestinales.

Un compuesto amida de ácido carboxílico representado por la Fórmula General siguiente:



(en la que R es un grupo alquilo C₁-C₆ y X es un halógeno), preferentemente la 4-dietoxifosfinoilmetil-N-(4-bromo-2-cianofenilo)benzamida, para su utilización en un procedimiento para la supresión de la aparición y la progresión de los pólipos intestinales en pacientes con pólipos intestinales, pacientes con un riesgo elevado de padecer pólipos intestinales y pacientes con un riesgo elevado de padecer cáncer de colon, dicho procedimiento que comprende la administración a estos pacientes de una cantidad eficaz de un compuesto amida de ácido carboxílico descrito anteriormente.

La utilización de un compuesto amida de ácido carboxílico descrito anteriormente, preferentemente la 4-dietoxifosfinoilmetil-N-(4-bromo-2-cianofenilo) benzamida, para la preparación de un medicamento para la supresión de los pólipos intestinales.

Los compuestos utilizados por la presente invención proporcionan unos efectos excelentes de supresión de los pólipos intestinales. Es decir, el compuesto evita la aparición de pólipos intestinales (efecto preventivo) cuando se administra a pacientes con pólipos intestinales o a individuos con un riesgo elevado de desarrollar pólipos intestinales. Además, puede inhibir la progresión de pólipos intestinales ya existentes y reducir las lesiones (efecto terapéutico) cuando se administra a pacientes con pólipos intestinales.

Los compuestos que se utilizan en la presente invención también son adecuados como fármaco ya que no presentan efectos secundarios graves.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 representa los resultados del ensayo de supresión de pólipos intestinales descrita en el Ejemplo 2.

MEJOR MODO DE PONER EN PRÁCTICA LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención son compuestos amida del ácido carboxílico representados por la Fórmula General (1) anterior (este compuesto se denomina en ocasiones "Compuesto (1)" a continuación).

En la fórmula, R es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo y similares. El átomo halógeno representado por X puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

De entre los compuestos amida del ácido carboxílico representados por la Fórmula General (1) anterior resulta preferida la 4-dietoxifosfinoilmetil-N-(4-bromo-2-cianofenilo)benzamida debido a sus mejores efectos.

El Compuesto (1) se desarrolló previamente por los inventores en este caso (ver solicitud de patente japonesa abierta al público nº S61-121199, patente japonesa nº 2584336 y las solicitudes de patente japonesas abiertas al público nº H10-265387 y nº H11-302178), y se puede preparar mediante los procedimientos descritos en estos documentos. Más específicamente, se puede preparar mediante la reacción de un haluro de ácido carboxílico como la 4-dietoxi-fosfinoilmetil-benzocloruro con 4-bromo-2-cianofenilamina. Los detalles de esta reacción se describen en los documentos mencionados anteriormente, y las descripciones de estos documentos están incorporadas a la presente memoria.

Ninguno de los documentos mencionados anteriormente describe que este Compuesto (1) sea eficaz para la supresión de los pólipos intestinales. En el pasado, no se conocía ninguna asociación entre un efecto de supresión de los pólipos intestinales y los efectos farmacológicos descritos en estos documentos, como el antagonismo al calcio, la reducción de lípidos, y los efectos contra la excreción urinaria de proteínas.

El Compuesto (1) presenta unos efectos de supresión de los pólipos intestinales excelentes, y además presenta la propiedad muy deseable de no presentar ningún efecto secundario grave.

Es un requisito que el medicamento de la presente invención contenga el Compuesto (1) como un componente eficaz, y está normalmente preparado en una variedad de formulaciones que utilizan el compuesto junto con los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados normalmente en la técnica según el procedimiento de administración.

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen varios diluyentes y solventes, espesantes, expansores, aglutinantes, agentes de suspensión, disgregantes, agentes surfactantes, lubricantes, excipientes, humectantes y similares que son utilizados habitualmente en la técnica. Uno de estos se puede utilizar por separado, o dos o más se pueden utilizar en combinación según la formulación que se esté preparando. También se pueden añadir a la preparación si es necesario uno o más solubilizantes, tampones, conservantes, colorantes, perfumes, aromatizantes o similares que se utilizan habitualmente en la técnica farmacéutica.

La formulación y la vía de administración del medicamento de la presente invención no están particularmente limitados y se pueden determinar adecuadamente. Los ejemplos de formulaciones incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, jarabes, líquidos, emulsiones, suspensiones y otras formas administradas oralmente así como inyecciones (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, etc.) y otras formas administradas parenteralmente. Las formas de administración oral se administran por vía oral. Las inyecciones y otras formas que se administran por vía parenteral se pueden administrar por vía intravenosa por

separado o en combinación con reconstituyentes utilizados habitualmente como glucosa, aminoácidos y similares, o se puede administrar por separado tanto por vía intramuscular, subcutánea o intraperitoneal.

El medicamento de la presente invención se prepara mediante los procedimientos utilizados habitualmente en la técnica de estas preparaciones que utilizan unos vehículos farmacéuticamente aceptables. En el caso de la forma administrada por vía oral como comprimidos, cápsulas, gránulos, píldoras o similares, el medicamento se puede preparar mediante los procedimientos habituales utilizando excipientes como sacarosa, lactosa, glucosa, almidón y manitol; aglutinantes como jarabe, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, metilcelulosa y polivinilpirrolidona; disgregantes como almidón, carboximetilcelulosa o sus sales cálcicas, celulosa microcristalina y polietilenglicol; lubricantes como talco, estearato de magnesio, estearato cálcico y sílice; y humectantes como laureato sódico, glicerol y similares.

Una inyección, un líquido, una suspensión o un jarabe se pueden preparar mediante los procedimientos habituales que utilizan si es necesario solventes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, polietilenglicol y aceite de semillas de sésamo para disolver el componente activo; surfactantes como éster de sorbitán de ácido graso, éster de sorbitán polioxietileno de ácido graso, éster de polioxietileno de ácido graso, polioxietileno éter de aceite de ricino hidrogenado y lecitina; agentes de suspensión como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa y otros compuestos de celulosa y tragacanto, goma arábiga y similares; y conservantes como ésteres de ácidos paraoxibenzoicos, cloruro de benzalconio, sales ácidas de sorbitán y similares.

La cantidad de un componente activo del compuesto que está contenido en el medicamento de la presente invención se puede seleccionar adecuadamente de entre un amplio intervalo. Normalmente, se seleccionará de entre un intervalo en el que constituye del 1 al 70% en peso de la preparación.

La cantidad administrada del medicamento de la presente invención se puede determinar cuando se desee dependiendo de la formulación, la vía de administración, de la edad y del peso del paciente, la gravedad de la enfermedad y similares, sin ninguna limitación particular. En el caso de una forma de administración oral, la cantidad del componente activo contenido en cada formulación se establece normalmente de manera que se administran aproximadamente 0,05 a 80 mg o preferentemente aproximadamente 0,1 a 50 mg por 1 kg del peso corporal del adulto por día, pero esto se puede aumentar o disminuir adecuadamente si es necesario. En el caso de las formas de administración parenterales, la dosificación se puede determinar adecuadamente de forma que concuerde con la cantidad administrada de la forma de administración oral.

Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la "aparición o la progresión de pólipos de colon cuando se administra a pacientes que padecen pólipos intestinales y a personas con un riesgo elevado de desarrollar pólipos intestinales, incluyendo pacientes con poliposis adenomatosa familiar típica (FAP) y a sus familiares por ejemplo. En particular, ya que es posible que los cánceres se originen a partir de pólipos de colon superiores a 1,5 cm, los compuestos de la presente invención se pueden aplicar eficazmente no sólo a pacientes con FAP, que están en un grupo de riesgo elevado de contraer cáncer de colon, pero incluso a pacientes con pólipos de colon esporádicos si los pólipos son de gran tamaño, así como a individuos con un historial familiar de cáncer de colon (portadores de FAP).

La presente invención proporciona los compuestos (1) para su utilización en un procedimiento para la supresión de los pólipos intestinales, que comprende la administración de una cantidad de compuesto (1) suficiente para suprimir los pólipos intestinales en un paciente con pólipos intestinales, un paciente dentro de un grupo de riesgo elevado de padecer pólipos intestinales o un paciente dentro de un grupo de riesgo elevado de padecer cáncer de colon.

Además, la presente invención comprende asimismo la utilización del Compuesto (1) para la preparación de un medicamento para la supresión de los pólipos intestinales.

EJEMPLOS

Para explicar con mayor detalle la presente invención, se proporciona a continuación el Ejemplo 1 a título de ejemplo preceptivo de la presente invención.

EJEMPLO 1

(1) Preparación de los comprimidos

Los comprimidos (1.000 comprimidos) que contienen cada uno 250 mg del componente activo del compuesto 4-dietoxifosfinoilmetil-N-(4-bromo-2-cianofenilo)benzamida (en adelante "Compuesto A") se prepararon según la formulación siguiente.

Componente	Cantidad (g)
Compuesto A	250

Lactosa (por Japanese Pharmacopeia)	33,3
Almidón de maíz (por Japanese Pharmacopeia)	16,4
Carboximetilcelulosa cálcica (por Japanese Pharmacopeia)	12,8
Metilcelulosa (por Japanese Pharmacopeia)	6,0
Estearato de magnesio (por Japanese Pharmacopeia)	1,5
<hr/>	
Total	320

El Compuesto A, la lactosa, el almidón de maíz y la carboximetilcelulosa cálcica se mezclaron a fondo según esta formulación, y la mezcla se granuló con una solución acuosa de metilcelulosa, se pasó a través de una malla #24, se mezcló con estearato de magnesio y se prensó en los comprimidos.

5 (2) Preparación de cápsulas

Las cápsulas duras de gelatina (1.000 cápsulas) que contienen cada una 250 mg del Compuesto A se prepararon según la formulación siguiente.

Componente	Cantidad (g)
<hr/>	
Compuesto A	250
Celulosa cristalina (por Farmacopea japonesa)	30
Almidón de maíz (por Farmacopea japonesa)	17
Talco (por Farmacopea japonesa)	2
Estearato de magnesio (por Farmacopea Japonesa)	1
<hr/>	
Total	320

10 Los diversos componentes se convirtieron en polvo fino y se mezclaron a fondo para obtener una mezcla uniforme según esta formulación, y se empaquetaron a continuación dentro de unas cápsulas de gelatina para su administración oral de las dimensiones deseadas para obtener las cápsulas.

(3) Preparación de gránulos

15 Los gránulos (1.000 g) que contienen 500 mg del Compuesto A por gramo se prepararon según la formulación siguiente.

Componente	Cantidad (g)
<hr/>	
Compuesto A	500
Almidón de maíz (por Farmacopea japonesa)	250
Lactosa (por Farmacopea japonesa)	100
Celulosa cristalina (por Farmacopea japonesa)	100
Carboximetilcelulosa cálcica (por Farmacopea japonesa)	40
Hidroxipropilcelulosa (por Farmacopea Japonesa)	10
<hr/>	
Total	1.000

20 El Compuesto A, el almidón de maíz, la lactosa, la celulosa cristalina y la carboximetilcelulosa cálcica se mezclaron según esta formulación, y se añadió una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y se amasó la mezcla, que después se granuló en un granulador de extrusión y se secó durante 2 horas a 50°C para obtener los gránulos deseados.

Un ejemplo de un ensayo farmacológico realizado con el componente activo del compuesto de la presente

invención se proporciona a continuación como Ejemplo 2.

EJEMPLO 2

Los efectos supresores de los pólipos intestinales del componente activo del compuesto de la presente invención se investigaron de la manera siguiente.

5 (1) Animales experimentales

Los animales experimentales fueron ratones Min machos de un modelo de poliposis adenomatosa familiar (Apc (Poliposis coli adenomatosa) ratones deficientes en el gen, C57BL/6-ApcMin/+, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME). Estos ratones se adquirieron cuando tenían 5 semanas de edad, y se aclimataron durante 2 semanas a las condiciones del laboratorio (24 ± 2°C, humedad 55%, ciclo de 12 horas día/12 horas noche, acceso libre a alimentos y bebida) antes de ser utilizados para los experimentos. El alimento fue el alimento básico "AIN-76A" (Clea, Japón).

Los ratones C5 7BL6J de tipo salvaje (de la misma fuente) se sometieron el mismo ensayo como grupo de control.

15 (2) Medicamento experimental

El compuesto A se utilizó como medicamento experimental. El compuesto se mezcló a una concentración específica (400 ppm o 800 ppm) con el alimento básico AIN-76A para su utilización en los ensayos.

20 (3) Procedimientos experimentales

Se administró el alimento que comprendía una cantidad específica del medicamento experimental mezclado a una concentración específica con el alimento básico (AIN-76A) al grupo experimental de ratones (2 grupos de 10 ratones) y al grupo de ratones control (1 grupo de 10 ratones) durante 13 semanas desde las 7 semanas de edad hasta las 20 semanas de edad (alimentación natural). Cuando se confirmó el fallecimiento durante el experimento, sin embargo, la administración se interrumpió de forma natural.

Como grupo control se estableció un grupo de 10 ratones (grupo experimental sin administración de fármaco) que recibía alimentación básica (AIN-76A) sin la adición del medicamento experimental durante el mismo periodo de tiempo.

25 (4) Ensayo de pólipo intestinal

Se practicó la eutanasia 13 semanas después del inicio del experimento a los ratones de todos los grupos (excluyendo los que habían muerto) y se realizó un ensayo de pólipo intestinal de la forma siguiente.

30 Murieron 3 ratones en el grupo control y 2 en el grupo experimental que fue alimentado con alimento mezclado con 400 ppm del medicamento experimental, la muerte fue debida al sangrado de los pólipos en todos los casos.

35 Se extrajeron los intestinos de los ratones en todos los grupos, se colocaron en un tampón fosfato que contiene formalina al 10%, y después se separaron en cuatro partes: (1) el colon, (2) la parte proximal del intestino delgado (aproximadamente 4 cm de largo empezando desde el píloro), (3) la parte central del intestino delgado (el centro de la mitad restante del intestino delgado) y (4) la parte distal del intestino delgado (la parte distal de la mitad restante del intestino delgado). Cada parte se abrió longitudinalmente, y se fijó plana entre dos láminas de papel de filtro en un tampón fosfato que contiene 10% de formalina.

40 Se contó, midió y evaluó el número y el tamaño de los pólipos y su distribución en los intestinos al microscopio óptico. Estos procedimientos están descritos en las referencias bibliográficas (Watanabe, K. *et al.*, "Role of the prostaglandin E receptor subtype EP1 in colon carcinogenesis", *Cancer Res.*, 59, 5093-6 (1999)).

(5) Resultados

Los resultados se representan en la Tabla 1 y en la figura 1.

La Tabla 1 muestra los resultados para el número de pólipos por ratón en cada grupo (media ± DS)

Tabla 1

Dosis (ppm)	Ratón	Número de pólipos /ratón				
		Intestino delgado			Colon	Total
		Proximal	Central	Distal		
0	7/10	23,1±4,2 ^a	37,1±11,1	60,4±12,2	1,0±0,2	121,7±26,0
400	8/10	8,5±1,4 (37) ^d	16,1±3,8 (43)	33,0±6,5 (55)	0,4±0,2 (38) ^c	58,0±10,8 (48) ^c

800	10/10	5,9±1,0 (26) ^d	13,8±2,6 (37) ^c	30,5±5,0 (51) ^c	0,3±0,2 (30) ^c	50,5±7,8 (42) ^c
-----	-------	---------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------------	----------------------------

Los números entre paréntesis en la tabla indican el porcentaje de los resultados en la dosis 0 del grupo control. Los superíndices indican lo siguiente:

a: media ± DS

5 c: significativamente diferente ($p < 0,05$) de los resultados para la dosis 0 del grupo (control).

c: significativamente diferente ($p < 0,01$) de los resultados para la dosis 0 del grupo (control).

10 La figura 1 es una gráfica que representa la asociación entre el número y el diámetro del pólipo, el eje vertical representa el número de pólipos por ratón experimental de la Tabla 1 y el eje horizontal representa el diámetro del pólipo (en mm). En la figura 1 una barra negra indica los resultados para el grupo control (grupo al que no se administra el medicamento del ensayo), una barra blanca indica los resultados para el grupo de las 400 ppm (grupo que recibió alimento mezclado con 400 ppm del medicamento del ensayo), y una barra sombreada indica los resultados para el grupo de las 800 ppm (grupo que recibió alimento mezclado con 800 ppm del medicamento del ensayo). Los dos asteriscos en la figura indican lo siguiente.

15 *: significativamente diferente ($p < 0,05$) del grupo control según una prueba de comparación múltiple de Dunnett.

** : significativamente diferente ($p < 0,01$) del grupo control según una prueba de comparación múltiple de Dunnett.

(6) Discusión

20 A partir de los resultados representados en la Tabla 1 y la figura 1, puede apreciarse que el compuesto A utilizado como componente activo en la presente invención presenta un efecto de supresión de los pólipos excelente a una dosis ya sea de 400 ppm o bien 800 ppm.

25 Más específicamente, a ambas dosis el compuesto A puede presentar un efecto dosis dependiente que reduce el número de pólipos. En particular, se observó una reducción en el número de pólipos de todos los tamaños debida a la administración del compuesto A. Esto sugiere que el compuesto A no sólo retrasa la aparición del pólipo sino que también actúa inhibiendo el crecimiento del pólipo. Puesto que se utilizaron para este ensayo unos ratones deficientes en el gen Apc, el efecto sobre el periodo de iniciación (periodo en el cual se produce el daño del ADN) de la aparición de los tumores humanos no se puede evaluar, pero parece que el compuesto A puede ser eficaz durante el periodo de promoción (periodo durante el cual el tumor progresa). En particular, la supresión del número de pólipos grandes (3 mm o mayores) tiene el efecto de reducir el número de pólipos próximos al sitio original de la carcinogénesis, que sugiere que el compuesto A también es efectivo en la supresión de la progresión de la malignidad del tumor. De modo similar a los fármacos candidatos para la prevención del cáncer, el compuesto A presenta el efecto de supresión del crecimiento del tumor y también podría resultar útil como un fármaco terapéutico contra el cáncer.

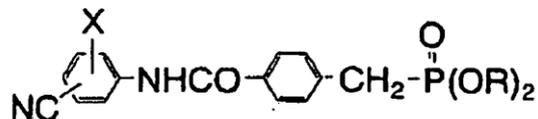
35 A partir de los resultados representados en la Tabla 1 y en la figura 1, se aprecia que el compuesto A presenta el efecto de la supresión tanto de la aparición como del crecimiento de los pólipos.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El supresor de pólipos intestinales de la presente invención resulta útil en el campo de los fármacos porque puede evitar la aparición e inhibir el desarrollo de los pólipos intestinales cuando es administrado, y al mismo tiempo proporciona unos efectos terapéuticos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto amida del ácido carboxílico representado por la fórmula general siguiente:



(1)

5

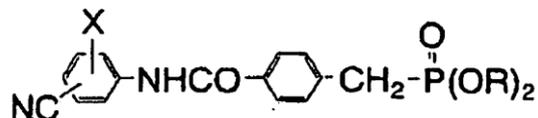
(en la que R es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y X es un átomo halógeno) para su utilización en un procedimiento para la supresión de los pólipos intestinales.

2. Compuesto amida del ácido carboxílico para su utilización en un procedimiento para la supresión de los pólipos intestinales según la reivindicación 1, en el que el compuesto es para su utilización en un procedimiento para la reducción o inhibición de la aparición y la progresión de los pólipos intestinales.

10

3. Compuesto amida del ácido carboxílico para su utilización en un procedimiento para la supresión de los pólipos intestinales según la reivindicación 1 o para su utilización en un procedimiento para la reducción o inhibición de la aparición y la progresión de los pólipos intestinales según la reivindicación 2, que es la 4-dietoxifosfinoilmetil-N-(4-bromo-2-cianofenil)benzamida.

4. Utilización del compuesto amida del ácido carboxílico representado por la fórmula general siguiente:



15

(1)

(en la que R es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, y X es un átomo halógeno) para la preparación de un medicamento para la supresión de los pólipos intestinales.

20

5. Utilización según la reivindicación 4, en la que el medicamento está destinado a la reducción o la inhibición de la aparición y progresión de los pólipos intestinales.

6. Utilización según la reivindicación 4 ó 5, en la que el compuesto amida del ácido carboxílico es la 4-dietoxifosfinoilmetil-N-(4-bromo-2-cianofenil)benzamida.

[FIGURA 1]

