

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 544**

51 Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

C07H 19/00 (2006.01)

C07H 19/048 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06772157 .1**

96 Fecha de presentación: **05.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1890537**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **Métodos de tratamiento del cáncer y otras enfermedades o estados patológicos usando LFMAU y LDT**

30 Prioridad:

07.06.2005 US 688159 P

02.12.2005 US 741728 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

11.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

11.12.2012

73 Titular/es:

YALE UNIVERSITY (100.0%)

TWO WHITNEY AVENUE

NEW HAVEN, CT 06511, US

72 Inventor/es:

CHENG, YUNG-CHI

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 392 544 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

Métodos de tratamiento del cáncer y otras enfermedades o estados patológicos usando LFMAU y LDT

5 Sector de la técnica

Esta invención se refiere al uso de 2'-fluoro-5-metil-β-L-arabinofuranosiluridina (LFMAU o clevudina) o su análogo relacionado, β-L-2'-desoxirribofuranosilimidina (L-desoxitimidina, LDT, L-dT o telbivudina) que comprende estos agentes con otros agentes activos o profármacos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores, incluyendo cáncer, en combinación con otro agente.

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º US60/688.159, presentada el 7 de junio de 2005 y la solicitud provisional estadounidense n.º US60/741.728, presentada el 2 de diciembre de 2005, incorporándose ambas solicitudes como referencia en su totalidad en el presente documento.

15 Estado de la técnica

Un tumor es una proliferación no regulada, desorganizada de crecimiento celular. Un tumor es maligno o canceroso, si tiene las propiedades de invasividad y metástasis. Invasividad se refiere a la tendencia de un tumor a entrar en tejido circundante, abriéndose paso entre las láminas basales que definen los límites de los tejidos, a menudo entrando de ese modo al sistema circulatorio del cuerpo. Metástasis se refiere a la tendencia de un tumor a migrar a otras zonas del cuerpo y establecer zonas de proliferación lejos del sitio de aparición inicial.

El cáncer es actualmente la segunda causa principal de muerte en los Estados Unidos. Se ha diagnosticado a más de 8.000.000 personas en los Estados Unidos con cáncer, esperándose 1.208.000 nuevos diagnósticos en 1994. Más de 500.000 personas mueren anualmente de la enfermedad en ese país.

El cáncer no se entiende completamente a nivel molecular. Se sabe que la exposición de una célula a un agente carcinógeno tal como ciertos virus, ciertos compuestos químicos o radiación conduce a la alteración del ADN que inactiva un gen "supresor" o activa un "oncogén". Los genes supresores son genes reguladores de crecimiento, que tras mutación, ya no pueden controlar el crecimiento celular. Los oncogenes son inicialmente genes normales (denominados protooncogenes) que mediante mutación o contexto alterado de la expresión se vuelven genes transformantes. Los productos de los genes transformantes provocan crecimiento celular inapropiado. Más de veinte genes celulares normales diferentes pueden volverse oncogenes mediante alteración genética. Las células transformadas difieren de las células normales de muchas maneras, incluyendo en la morfología celular, interacciones célula a célula, contenido de membrana, estructura citoesquelética, secreción de proteínas, expresión génica y mortalidad (las células transformadas pueden crecer indefinidamente).

Todos los diversos tipos de células del cuerpo pueden transformarse en células tumorales benignas o malignas. El sitio de tumor más frecuente es el pulmón, seguido por colon y recto, mama, próstata, vejiga, páncreas y luego ovario. Otros tipos prevalentes de cáncer incluyen leucemia, cánceres del sistema nervioso central, incluyendo cáncer de cerebro, melanoma, linfoma, eritroleucemia, cáncer uterino y cáncer de cabeza y cuello.

Actualmente el cáncer se trata principalmente con una o una combinación de tres tipos de terapias: cirugía, radiación y quimioterapia. La cirugía implica la extirpación de la mayor parte del tejido enfermo. Aunque la cirugía es a veces eficaz en la extirpación de tumores ubicados en ciertos sitios, por ejemplo, en la mama, el colon y la piel, no puede usarse en el tratamiento de tumores ubicados en otras zonas, tales como la columna vertebral ni en el tratamiento de estados neoplásicos diseminados tales como la leucemia.

La quimioterapia implica la alteración de la replicación celular o el metabolismo celular. Se usa lo más a menudo en el tratamiento de la leucemia, así como del cáncer de mama, de pulmón y testicular.

Existen cinco clases principales de agentes quimioterápicos en uso para el tratamiento del cáncer: productos naturales y sus derivados; antraciclinas; agentes alquilantes; antiproliferativos (también denominados antimetabolitos); y agentes hormonales. A menudo los agentes quimioterápicos se denominan agentes antineoplásicos.

Se cree que los agentes alquilantes actúan mediante alquilación y reticulación de guanina y posiblemente otras bases en ADN, deteniendo la división celular. Los agentes alquilantes típicos incluyen mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenimina, alquilsulfatos, cisplatino y diversas nitrosoureas. Una desventaja con estos compuestos es que no sólo atacan células malignas, sino también otras células que se dividen de manera natural, tal como las de médula ósea, cutáneas, de mucosa gastrointestinal y de tejido fetal.

Los antimetabolitos son normalmente inhibidores enzimáticos reversibles o irreversibles, o compuestos que de otra manera interfieren con la replicación, traducción o transcripción de ácidos nucleicos.

Se han identificado varios nucleósidos sintéticos que muestran actividad anticancerígena. Un derivado de nucleósido bien conocido con potente actividad anticancerígena es el 5-fluorouracilo. Se ha usado 5-fluorouracilo clínicamente en el tratamiento de tumores malignos, incluyendo, por ejemplo, carcinomas, sarcomas, cáncer de piel, cáncer de los órganos digestivos y cáncer de mama. El 5-fluorouracilo, sin embargo, provoca reacciones adversas graves tales como náuseas, alopecia, diarrea, estomatitis, trombocitopenia leucocítica, anorexia, pigmentación y edema. Se han descrito derivados de 5-fluorouracilo con actividad anticancerígena en la patente estadounidense n.º 4.336.381 y en las publicaciones de patente japonesa n.ºs. 50-50383, 50-50384, 50-64281, 51-146482 y 53-84981.

La patente estadounidense n.º 4.000.137 da a conocer que el producto de oxidación peroxidado ofinosina, adenosina o citidina con metanol o etanol tiene actividad contra la leucemia linfocítica.

El arabinósido de citosina (también denominado citarabina, araC y citosar) es un análogo de nucleósido de desoxicitidina que se sintetizó por primera vez en 1950 y se introdujo en medicina clínica en 1963. Actualmente es un fármaco importante en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. También es activo contra la leucemia linfocítica aguda, y en menor grado, es útil en la leucemia mielocítica crónica y el linfoma no Hodgkin. La acción principal de araC es la inhibición de la síntesis de ADN nuclear. Handschumacher, R. y Cheng, Y., "Purine and Pyrimidine Antimetabolites", Cancer Medicine, capítulo XV-1, 3ª edición, editado por J. Holland, *et al.*, Lea and Febigol, editores.

La 5-azacitidina es un análogo de citidina que se usa principalmente en el tratamiento de la leucemia mielocítica aguda y el síndrome mielodisplásico.

El 2-fluoroadenosina-5'-fosfato (Fludara, también denominada FaraA) es uno de los agentes más activos en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. El compuesto actúa mediante la inhibición de la síntesis de ADN. El tratamiento de células con FaraA está asociado con la acumulación de células en el límite de la fase G1/S y en la fase S; por tanto, es un fármaco específico de la fase S del ciclo celular. La incorporación del metabolito activo, F-araATP, retarda la prolongación de la cadena de ADN. F-araA también es un potente inhibidor de la ribonucleótido reductasa, la enzima clave responsable de la formación de dATP.

La 2-clorodesoxiadenosina es útil en el tratamiento de neoplasias de células B de bajo grado tales como la leucemia linfocítica crónica, el linfoma no Hodgkin y leucemia de células pilosas. El espectro de actividad es similar al de Fludara. El compuesto inhibe la síntesis de ADN en células en crecimiento e inhibe la reparación de ADN en células en reposo.

Aunque se han identificado varios agentes quimioterápicos y actualmente se usan para el tratamiento del cáncer, se buscan nuevos agentes que sean eficaces y que muestren baja toxicidad hacia células sanas.

Las patentes estadounidenses n.ºs. 5.817.667 y 6.063.787 dan a conocer el uso de β -LOddC para el tratamiento de tumores, incluyendo cáncer o para el tratamiento de psoriasis y enfermedades/estados hiperproliferativos relacionados.

Las patentes estadounidenses n.ºs. 5.558.736; 5.565.438; 5.587.362; y 5.567.688; se refieren al uso de LFMAU y ciertos derivados relacionados del mismo como agentes antivirales en el tratamiento del virus de la hepatitis B y el virus de Epstein-Barr. La patente estadounidense n.º 6.894.159 se refiere a una síntesis alternativa de LFMAU.

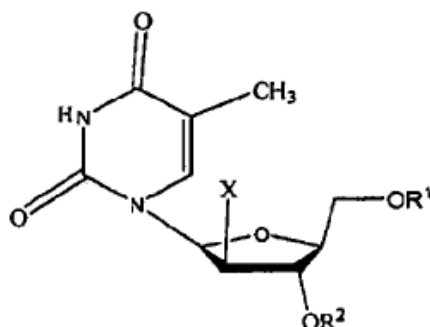
Objeto de la invención

Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que muestren actividad antitumoral, y en particular, anticancerígena.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer.

Uno o más objetos de la invención pueden extraerse de una revisión de la descripción de la invención que sigue.

La presente invención se refiere al uso según la reivindicación 1, del compuesto según la fórmula I



Fórmula I

en la que X es H o F;

R¹ y R² son independientemente H, un grupo acilo, un grupo éter o alquilo C₁-C₂₀, un grupo fosfato, difosfato, trifosfato o fosfodiéster y polimorfos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En aspectos preferidos de la presente invención, R¹ es H, un grupo acilo C₂-C₁₈ o un grupo fosfato y R² es H.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de agente anticancerígeno de uno o más de los compuestos de fórmula 1, en combinación con una cantidad eficaz de al menos un agente anticancerígeno adicional tal como se describe por lo demás en el presente documento y al menos un portador, aditivo o excipiente son aspectos adicionales de la presente invención.

Los aspectos adicionales de la presente invención se refieren al uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para tratar tumores, especialmente tumores malignos y cáncer. Este/estos aspecto(s) de la presente invención se refiere(n) al uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores y cáncer.

Prácticamente cualquier cáncer puede tratarse usando las composiciones y usos según la presente invención. Los cánceres a modo de ejemplo que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, cáncer de estómago, de colon, rectal, de hígado, pancreático, de pulmón, de mama, de cuello uterino, de cuerpo uterino, de ovario, de próstata, de testículos, de vejiga, renal, de cerebro/SNC, de cabeza y cuello, de garganta, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia, melanoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, coriocarcinoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilm, neuroblastoma, leucemia de células pilosas, cáncer de boca/faringe, de esófago, de laringe, de riñón y linfoma, entre muchos otros.

Se observa que el uso de LFMAU o su derivado en el tratamiento del cáncer muestra poca, o ninguna, toxicidad en huésped, y cuando se coadministra con otro agente anticancerígeno en el tratamiento del cáncer en un sujeto, no es sustancialmente más tóxico y en ciertos casos puede mostrar en realidad menor toxicidad, que el otro agente anticancerígeno solo, lo que es un resultado inesperado. Además, una combinación de una cantidad eficaz de uno de los compuestos de nucleósido según la presente invención con otro agente anticancerígeno ("el otro agente anticancerígeno"), en muchos casos, proporcionará una potenciación sinérgica (es decir, más que aditiva) de la actividad anticancerígena del otro agente anticancerígeno.

Descripción de las figuras

Las figuras 1-6 muestran los efectos de LFMAU, o bien solo o bien en combinación con otros agentes anticancerígenos sobre los tumores tal como se indica en las figuras y la sección experimental.

Las figuras 7-9 muestran los efectos de L-dT y LFMAU o L-dT o bien solos o bien en combinación con otros agentes anticancerígenos tal como se indica en las figuras y la sección experimental.

Las figuras 10-12 muestran los efectos de LFMAU solo y en combinación con gemcitabina sobre el crecimiento del tumor de colon en ratones Rag 1.

Descripción detallada de la invención

El término "compuesto", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier compuesto químico específico dado a conocer en el presente documento. Dentro de su uso en el contexto, el término se refiere de manera general a un único compuesto preferiblemente, anómeros L-β de FMAU o sus diversas formas racémicas, enriquecidas enantioméricamente (hasta un enriquecimiento enantiomérico de al menos el 75%, 85%, 95%, 98%, 99% o 99+%) o a diversos profármacos o formas derivadas tal como se describe por lo demás en el presente documento. Los compuestos de B-L nucleósido según la fórmula 1 que se usan en la presente

invención se denominan generalmente L-FMAU, L-dT (también, “LdT” o “LDT”) o sus derivados. Los compuestos según la fórmula I muestran poca o ninguna toxicidad para células huésped en el tratamiento del cáncer, un resultado inesperado.

El término “eficaz” se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, para describir una cantidad de un compuesto que, en el contexto, se usa para producir o llevar a cabo un resultado propuesto, se refiera ese resultado al tratamiento de un tumor incluyendo un tumor carcinogénico u otro cáncer o al tratamiento de una lesión precancerosa u otra(s) célula(s) que expresan proteínas anómalas o extrañas o inmunógenas sobre una superficie celular. En ciertos aspectos relacionados a la coadministración de un compuesto según el uso de la presente invención con otro agente anticancerígeno, la presente invención se refiere a la potenciación del efecto anticancerígeno de otro compuesto anticancerígeno. Este término incluye el resto de términos de cantidad eficaz o concentración eficaz que se describen por lo demás en la presente solicitud. Con respecto a un efecto anticancerígeno, ese efecto puede ser uno o más de inhibición de crecimiento adicional de tumor o células de cáncer, reducción de la probabilidad o eliminación de metástasis o producción de muerte celular en el tumor o células de cáncer, dando como resultado una contracción del tumor o una reducción del número de células de cáncer o prevención del crecimiento de nuevo de un tumor o cáncer una vez que el tumor o cáncer del paciente está en remisión. Tal como se indicó, LFMAU, LDT o sus derivados pueden mostrar un efecto anticancerígeno solo y/o pueden potenciar la capacidad de otro agente anticancerígeno de mostrar un efecto anticancerígeno de una manera aditiva o sinérgica (es decir, más que aditiva). En el caso de cantidades eficaces anticancerígenas, las cantidades de agente activo usado pueden ser más de dos veces, tres veces, cinco veces o incluso diez veces o más la cantidad usada para tratar indicaciones/infecciones antivirales. Esto se debe al hecho que en el tratamiento del cáncer, el paciente puede ser capaz de tolerar cantidades de fármaco mucho mayores, que no se recomienda usar al tratar indicaciones antivirales, porque la toxicidad puede convertirse en un problema clave a las concentraciones superiores (aun cuando los compuestos son relativamente bajos en toxicidad).

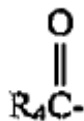
El término “paciente” o “sujeto” se usa en toda la memoria descriptiva para describir un animal, generalmente un mamífero y preferiblemente un ser humano, a quien se proporciona tratamiento, incluyendo tratamiento profiláctico, con las composiciones según la presente invención. Para el tratamiento de estas infecciones, enfermedades o estados patológicos que son específicos para un animal específico tal como un paciente humano, el término paciente se refiere a ese animal específico.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se usa en toda la memoria descriptiva para describir una forma de sal de una o más de las composiciones (y en aspectos particularmente preferidos según la presente invención, sales de fosfatos) en el presente documento que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en solución salina para la administración parenteral o en los jugos gástricos del tracto gastrointestinal del paciente con el fin de promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases o ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de metales alcalinos tales como potasio, sodio, metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y sales de amonio, entre otros ácidos numerosos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Se prefieren particularmente las sales de sodio y potasio como sales de neutralización de ácidos carboxílicos y fosfato de ácido libre que contiene composiciones según la presente invención. El término “sal” significa cualquier sal compatible con el uso de los compuestos según la presente invención. En el caso en el que los compuestos se usen en indicaciones farmacéuticas, incluyendo el tratamiento de neoplasia, incluyendo cáncer, el término “sal” significa un polimorfo, solvato o sal farmacéuticamente aceptable compatible con el uso de los compuestos como agentes farmacéuticos.

El término “derivado farmacéuticamente aceptable” o “derivado” se usa en toda la memoria descriptiva para describir cualquier forma de profármaco farmacéuticamente aceptable (tal como un grupo éster o éter u otro profármaco) que, tras la administración a un paciente, proporciona directa o indirectamente el presente compuesto o un metabolito activo del presente compuesto.

El término “alquilo” significa dentro de su contexto un radical hidrocarbonado completamente saturado lineal, de cadena ramificada o cíclico, C₁-C₂₀, preferiblemente C₁-C₁₀, que puede estar opcionalmente sustituido, tal como con un grupo fenilo, por ejemplo. El término “éter” significa un grupo éter C₁ a C₂₀, formado a partir de un grupo alquilo y de oxígeno en una posición en el resto de azúcar de compuestos según la fórmula I, y preferiblemente contiene al menos un grupo de oxígeno dentro de la cadena alquílica. El término alquilo también abarcará grupos aralquilo tales como grupos bencilo, cuyo grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido.

El término “acilo” se usa en toda la memoria descriptiva para describir un grupo en la posición 5' ó 3' del análogo de nucleósido (es decir, en la posición de hidroxilo libre en el sintón de azúcar) que contiene una cadena alquílica lineal, ramificada o cíclica, C₁ a C₂₀ o un grupo relacionado tal como se describe por lo demás en el presente documento. El grupo acilo en la posición 5' o 3' (R¹ o R²), en combinación con el grupo hidroxilo correspondiente da como resultado un éster, que tras su administración, puede escindirse para producir la forma de nucleósido libre. Los grupos acilo según la invención se representan por la estructura:



en la que R¹, es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, C₁ a C₂₀, alcoxialquilo, ariloxialquilo, tal como fenoximetilo, arilo, alcoxilo, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos, entre otros. Grupos acilo preferidos son aquellos en los que R₄ es un grupo alquilo C₁ a C₁₀. Los grupos acilo también incluyen, por ejemplo, aquellos grupos acilo derivados de ácido benzoico y ácidos relacionados, ácido 3-clorobenzoico, grupos succínico, cáprico y caproico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico y oleico, aminoácidos, entre muchos otros incluyendo ciertos grupos sulfonato farmacéuticamente aceptables, considerándose también grupos acilo para los fines en el presente documento. Un experto habitual en la técnica reconocerá que los grupos acilo tendrán utilidad en la presente invención, o bien para sintetizar los compuestos farmacéuticos objetivo o bien como formas de profármaco de los nucleósidos para su uso según la presente invención.

El término “éster de fosfato” o “fosfodiéster” se usa en toda la memoria descriptiva para describir grupos monofosfato en la posición 5' ó 3' del resto de ribosa o sintón de azúcar (preferiblemente, en la posición 5') que están diesterificados de manera que el grupo fosfato, se vuelve neutro, es decir, tiene una carga neutra. Los ésteres de fosfato para su uso en la presente invención incluyen los representados por las estructuras:



en las que R₅, R₆ y R'' se seleccionan de un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, C₁ a C₂₀, alcoxialquilo, ariloxialquilo, tal como fenoximetilo, arilo y alcoxilo, entre otros, y R₇ es un grupo alquilo o acilo lineal, ramificado o cíclico, C₁ a C₂₀, alcoxialquilo, ariloxialquilo, tal como fenoximetilo, arilo y alcoxilo, entre otros. Ésteres de monofosfato preferidos para su uso en formas de profármaco según la presente invención son aquellos en los que R₅ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, C₁ a C₂₀, más preferiblemente un grupo alquilo C₁ a C₃.

El término “neoplasia” o “cáncer” se usa en toda la memoria descriptiva para referirse al proceso patológico que da como resultado la formación y el crecimiento de una neoplasia cancerosa o maligna, es decir, tejido anómalo que crece mediante proliferación celular, a menudo más rápidamente de lo normal y continúa creciendo tras cesar los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento. Las neoplasias malignas muestran falta parcial o completa de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal y la mayoría invaden tejidos circundantes, producen metástasis en varios sitios, y es probable que se produzca recaída tras el intento de extirpación y que provoquen la muerte del paciente a menos que se traten de manera adecuada. Tal como se usa en el presente documento, el término neoplasia se usa para describir todos los estados patológicos cancerosos y abarca o engloba el proceso patológico asociado con tumores sólidos, ascíticos y hemáticos malignos. Los cánceres representativos incluyen, por ejemplo, de estómago, de colon, rectal, de hígado, pancreático, de pulmón, de mama, de cuello uterino, de cuerpo uterino, de ovario, de próstata, de testículos, de vejiga, renal, de cerebro/SNC, de cabeza y cuello, de garganta, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia, melanoma, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena aguda, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, coriocarcinoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilm, neuroblastoma, leucemia de células pilosas, cáncer de boca/faringe, de esófago, de laringe, de riñón y linfoma, entre otros, que pueden tratarse con uno o más compuestos según la fórmula I.

El término “tumor” se usa para describir un crecimiento o tumefacción maligno o benigno.

El término “compuesto anticancerígeno” o “agente anticancerígeno” se usa para describir cualquier compuesto (incluyendo sus derivados) que puede usarse para tratar cáncer. Los compuestos anticancerígenos para su uso en la presente invención se coadministran con uno o más de L-FMAU o sus derivados para obtener el efecto que tiene L-FMAU o sus compuestos derivados sobre la potenciación del efecto del compuesto anticancerígeno en el tratamiento del cáncer en un paciente de conformidad con la presente invención. En muchos casos la

coadministración de L-FMAU o su derivado y otro compuesto anticancerígeno da como resultado un efecto anticancerígeno sinérgico. Los compuestos anticancerígenos a modo de ejemplo para su uso en la presente invención para su coadministración con L-FMAU o su derivado incluyen agentes antimetabolitos que están caracterizados en líneas generales como antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I y II, agentes alquilantes e inhibidores de microtúbulos (por ejemplo, taxol), así como inhibidores de tirosina cinasa (por ejemplo, surafenib), inhibidores de EGF cinasa (por ejemplo, tarceva o erlotinib) e inhibidores de ABL cinasa (por ejemplo gleevec o imatinib). Los compuestos anticancerígenos para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, aldesleukina; alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina; anastrozol; trióxido de arsénico; asparaginasa; BCG vivo; cápsulas de bexaroteno; gel de bexaroteno; bleomicina; busulfano intravenoso; busulfano oral; calusterona; capecitabina; carboplatino; carmustina; implante de carmustina con polifeprosán 20; celecoxib; clorambucilo; cisplatino; cladribina; ciclofosfamida; citarabina; citarabina liposómica; dacarbazina; dactinomicina; actinomicina D; darbeopetina alfa; daunorubicina liposómica; daunorubicina, daunomicina; denileukina diftiox; dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina liposómica; propionato de dromostanolona; solución de Elliott B; epirubicina; epoyetina alfa; estramustina; fosfato de etopósido; etopósido (VP-16); exemestano; filgrastim; floxuridina (intraarterial); fludarabina; fluorouracilo (5-FU); fulvestrant; gemtuzumab ozogamicina; gleevec (imatinib); acetato de goserelina; hidroxiaurea; ibritumomab tiuxetán; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; interferón alfa-2a; interferón alfa- 2b; irinotecán; letrozol; leucovorina; levamisol; lomustina (CCNU); mecloretamina (mostaza nitrogenada); acetato de megestrol; melfalán (L-PAM); mercaptopurina (6-MP); mesna; metotrexato; metoxsaleno; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; fenpropionato de nandrolona; nifedumomab; LOddC; oprelvekin; oxaliplatino; paclitaxel; pamidronato; pegademasa; pegaspargasa; pegfilgrastim; pentostatina; pipobromán; plicamicina; mitramicina; porfímero sódico; procarbazona; quinaquina; rasburicasa; rituximab; sargramostim; estreptozocina; surafenib; talbuvudina (LDT); talco; tamoxifeno; tarceva (erlotinib); temozolomida; tenipósido (VM-26); testolactona; tioguanina (6-TG); tiotepa; topotecán; toremifeno; tositumomab; trastuzumab; tretinoína (ATRA); mostaza de uracilo; valrubicina; valtorcitabina (monoval LDC); vinblastina; vinorelbina; zoledronato y mezclas de los mismos, entre otros.

El término "agente bioactivo" incluye cualquier agente biológicamente activo, incluyendo una forma de profármaco del agente activo, que puede administrarse en combinación con LFMAU o LDT o un derivado (tal como una forma de profármaco) de conformidad con la presente invención y puede incluir agentes activos o sus derivados que forman agentes de doble acción en los que el agente bioactivo o su derivado y los compuestos de nucleósido o su derivado se unen químicamente tal como se describe por lo demás en el presente documento.

Además de los agentes anticancerígenos descritos anteriormente, los agentes bioactivos a modo de ejemplo que pueden unirse químicamente a LFMAU o LDT o un derivado tal como se describe en el presente documento incluyen por ejemplo,

atazanavir (BMS-232632) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

bis(POM)-PMEA (Adefovir dipivoxil) que usa el grupo amina libre;

bis(POC)-PMPA (Tenofovir disoproxil) que usa el grupo amina libre;

entecavir usando el grupo hidroxilo primario sobre el sintón del azúcar carboxílico;

idnavir (Crixivan, MK-639 L-735,524 de Merck) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

KHI-227 (Kynostatin de Nikko Kyodo Co.) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

2-[3-[3-(S)-[(tetrahidrofuranilo)carbonil]amino]-4-fenil-2(R)-hidroxibutil]-N-(1,1-dimetiletil)decahidro-3-isoquinolinacarboxamida (análogo de IsoquinCON-furaniluretano de Merck) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

éster [3[(4-metoxifenil)sulfonil](ciclofenilmetil)amino]-2-hidroxi-1-(fenilmetil)propil]-tetrahidrofuranílico del ácido carbámico (VB-1 1,328 de Vertex) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

KNI-174 de Nikko Kyodo Co. que usa el grupo hidroxilo secundario (o amina libre);

Val-Val-Sta de Sandoz (Austria) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

CPG53820 de Ciba-Geigy que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

isómero de aza-péptido bis-Val HOEt-N2 que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

derivado de amida fosfínica C2-Sym de Hoechst AG que usa el grupo amina libre;

2,5,-diamino-N,N'-bis(N-benciloxycarbonil)lil)-1,6-difenil-3(S),4(S)-hexanodiol, BzOCValPhe[diCHOH(SS)]PheValBzOC de Abbott que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

- 2,5,-Diamino-N,N'-bis(N-benciloxicarboniluelil)-1,6-difenil-3(R),4(R)-hexanodiol,
BzOCValPhe[diCHOH(RR)]PheValBzOC de Abbott que usa el grupo hidroxilo secundario libre;
- 5 bis(S-acetil-2-tioetil)fosfotriéster de ddA o [bis(SATE)ddAMP] que usa la amina libre; BILA 2186 BS (Bio-Mega/Boehringer Ingelheim) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;
- agenerasa (Amprenavir; VX-478; 141W94) de Vertex/ Kissei/Glaxo Wellcome en el grupo amina o hidroxilo secundario libre;
- 10 A-98881 (derivado de urea azacíclica) de Abbott que usa el grupo hidroxilo fenólico o el grupo hidroxilo secundario libre;
- A-83962 (derivado de rifonavir) de Abbott que usa el grupo hidroxilo secundario libre;
- 15 A-80987 (derivado de rifonavir) de Abbott que usa el grupo hidroxilo secundario libre;
- (2-naftalcarbonil)Asn[descarbonilPhe-hidroxietyl]ProOtertButil o 2NaphCOAsnPhe[CHOHCH₂]Pro-OtBu de Roche que usa el hidroxilo secundario libre;
- 20 derivado de 2-aminobencilestatina Valyl Cbz de Sandoz que usa la amina o hidroxilo secundario libre;
- derivado de 2-aminobencilstatina Valyl Cbz de Sandoz que usa el hidroxilo libre;
- 25 derivado de 10H-2(Cbz-ValNH)3PhPr[14]paraciclofano de Sandoz que usa el hidroxilo secundario libre;
- derivado de 10H-2(Cbz-ValNH)3PhPr[13]paraciclofano de Sandoz que usa el hidroxilo secundario libre;
- derivado de 10H-2(Cbz-ValNH)3PhPr[13]metaciclofano de Sandoz que usa el hidroxilo secundario libre;
- 30 derivado de 10H-2(Cbz-Tle)3PhPr[14]paraciclofano de Sandoz que usa el hidroxilo secundario libre;
- 1-(20HPr)-piperazina sustituida en la ubicación 4 (ciclopropil), deriv. de carbamato de tienilo (de Merck) usando el grupo hidroxilo secundario libre;
- 35 1-(20HPr)-piperazina sustituida en la ubicación 4 (ciclobutilo), deriv. de carbamato de tienilo (de Merck) usando el grupo hidroxilo secundario libre;
- 40 1-(20HPr)-piperazina sustituida en la ubicación 4 (3-pentilo), deriv. de carbamato de tienilo (de Merck) usando el grupo hidroxilo secundario libre;
- derivado de 10H-2(Cbz-ValNH)3PhPr[17]paraciclofano (de Sandoz) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;
- 45 A-81525 (de Abbott) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;
- XM323 (DMP-323 de DuPont Merck) que usa los grupos hidroxilo primario o secundario libres;
- tipranavir (U-140690 o PHU-140690 de Pharmacia & Upjohn) que usa el grupo hidroxilo fenólico;
- 50 derivados de tienopiridCON-tieniluretano (isómero de HOCH₂CH₂ de Lilly) (el derivado sustituido con bencilo o los derivados sustituidos con metilmercaptofenilo) que usan los grupos hidroxilo secundarios libres;
- SDZ PRI 053 (de Sandoz) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;
- 55 SD 146 (de DuPont Merck) que usa cualquiera de los grupos hidroxilo secundarios libres;
- telinavir (SC-52151 de Searle/Monsanto) que usa la amina o el grupo hidroxilo secundario libre;
- (R)2QuinCOAsnPhe[CHOHCH₂]PipCONHtBu (de Roche) que usa la amina o el grupo hidroxilo secundario libre;
- 60 saquinavir (invirasa o RO 31-8959 de Roche) que usa la amina o el grupo hidroxilo secundario libre;
- derivado de saquinavir/melfinavir (de Lilly) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;
- 65 análogo de IsoquinCON-Thf-Thf-uretano (de Merck) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

análogo de IsoquinCON-tieniluretano (de Merck) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

R-87366 (análogo de AHPBA de Sankyo) que usa el grupo amina libre;

5 DMP 460 (de Dupont Merck/Avid) que usa los grupos hidroxilo secundario libre o cualquiera de los grupos anilina;mina;

L685,434 (de Merck) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

10 derivado de L685,434-6-hidroxilo (de Merck) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

L685,434-OEtNMe₂ (de Merck) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

15 derivado de L685,434-OPrmorf (de Merck) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

L689,502 (de Merck) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

lasinavir (CGP 61755 de CIBA/Novartis) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

20 aluviran (lopinavir, ABT-378, RS-346 A1 57378 de Abbott) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

análogo de nelfinavir-octahidro-tienopiridina (de Lilly) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

P9941 (de DuPot Merck) que usa cualquiera de los grupos hidroxilo secundarios libres;

25 palinavir (BILA 2011 BS de BIO-MEGA/Boehringer Ingelheim) que usa el grupo hidroxilo secundario libre;

penicilina, análogo 2Isoquin-OHPrNH₂ (de Glaxo Wellcome) que usa los grupos hidroxilo secundarios libres, entre muchos otros.

30 Los compuestos activos anteriores, y otros agentes bioactivos relevantes para su uso en el aspecto antagonista doble de la presente invención pueden encontrarse en el sitio web de NIH en <http://www.niaid.nih.gov/daids/dtpdb/>, cuyas partes relevantes se incorporan como referencia en el presente documento.

35 El término "coadministración" o "terapia de combinación" se usa para describir un tratamiento en el que se usan al menos dos compuestos activos en cantidades eficaces para tratar el cáncer u otra o enfermedad o estado patológico tal como se describe por lo demás en el presente documento al mismo tiempo. Aunque el término coadministración incluye preferiblemente la administración de dos compuestos activos al paciente al mismo tiempo, no es necesario que los compuestos se administren al paciente al mismo tiempo, aunque cantidades eficaces de los compuestos individuales estarán presentes en el paciente al mismo tiempo. Los compuestos según la fórmula I pueden administrarse con uno o más agentes anticancerígenos, incluyendo antimetabolitos, agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasa I y topoisomerasa II así como inhibidores de microtúbulos, entre otros. Los compuestos anticancerígenos para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, aldesleukina; alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina; anastrozol; trióxido de arsénico; asparaginas; BCG vivo; cápsulas de bexaroteno; gel de bexaroteno; bleomicina; busulfano intravenoso; busulfano oral; calusterona; capecitabina; carboplatino; carmustina; implante de carmustina con polifeprosán 20; celecoxib; clorambucilo; cisplatino; cladribina; ciclofosfamida; citarabina; citarabina liposómica; dacarbazina; dactinomicina; denileukina difitox, dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina liposómica; propionato de dromostanolona; solución de Elliott B; epirubicina; epoyetina alfa; estramustina; fosfato de etopósido; etopósido (VP-16); exemestano; filgrastim; floxuridina (intraarterial); fludarabina; fluorouracilo (5-FU); fulvestrant; gemtuzumab ozogamicina; gleevec (imatinib); acetato de goserelina; hidroxiurea; ibritumomab tiuxetán; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; irinotecán; letrozol; leucovorina; levamisol; lomustina (CCNU); mecloretamina (mostaza nitrogenada); acetato de megestrol; melfalán (L-PAM); mercaptopurina (6-MP); mesna; metotrexato; metoxsaleno; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; fenpropionato de nandrolona; nifetumomab; LOddC; oprelvekin; oxaliplatino; paclitaxel; pamidronato; pegademasa; pegaspargasa; Pegfilgrastim; pentostatina; pipobromán; plicamicina; mitramicina; porfímero sódico; procabazina; quinacrina; rasburicasa; Rituximab; Sargramostim; estreptozocina; surafenib; talbuvina (LDT); talco; tamoxifeno; tarceva (erlotinib); temozolomida; tenipósido (VM-26); testolactona; tioguanina (6-TG); tiotepa; topotecán; toremifeno; tositumomab; trastuzumab; tretinoína (ATRA); mostaza de uracilo; valrubicina; valtorcitabina (monoval LDC); vinblastina; vinorelbina; zoledronato y mezclas de los mismos, entre otros.

60 La coadministración de uno de los presentes compuestos de nucleósido con otro agente anticancerígeno a menudo dará como resultado una potenciación sinérgica de la actividad anticancerígena del otro agente anticancerígeno, un resultado inesperado.

65 Las composiciones comprenden las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente útiles en esta invención son los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es

decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)], entre otros.

Las composiciones comprenden sales de adición de base de los compuestos de fórmula I. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de base farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos, que son de naturaleza ácida, son las que forman sales de base no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de base no tóxicas incluyen, pero no se limitan a las derivadas de cationes farmacéuticamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amina solubles en amonio o agua tales como N-metilglucamina (meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y de otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, entre otros.

Los compuestos de esta fórmula se refieren principalmente a compuestos de nucleósido que se caracterizan como β -L nucleósidos, pero pueden incluir otros estereoisómeros cuando sea relevante, incluyendo isómeros ópticos de los presentes compuestos, así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros, así como todos los polimorfos de los compuestos.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y también pueden administrarse en formulaciones de liberación controlada. Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de prolamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol, lanolina.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverizador de inhalación, por vía tópica, recta, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasínovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensión acuosa u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas suspensiones o disoluciones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como Ph. Helv o alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitarse a cápsulas, comprimidos, disoluciones o suspensiones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios, para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente para tratar cánceres de piel. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas zonas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de

supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos tópicamente aceptables.

Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, compuesto de polioxipropileno, polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca, vaselina líquida, aceite mineral, cera emulsionante y agua.

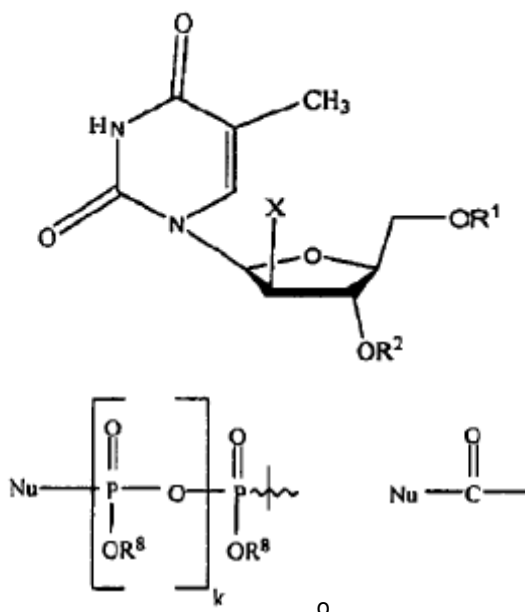
Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una crema o loción adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftalmológico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica o, preferiblemente, como disoluciones en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica, o bien con o bien sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para uso oftalmológico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse mediante inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes dispersantes o de solubilización convencionales.

La cantidad de compuesto en una composición farmacéutica de la presente invención que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del modo particular de administración, del huésped y la enfermedad tratados. Preferiblemente, las composiciones deben formularse para contener entre aproximadamente 0,5 miligramos y aproximadamente 750 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 600 miligramos e incluso más preferiblemente de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de principio activo.

También debe entenderse que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármaco y el criterio del médico tratante y la gravedad del estado o enfermedad particular que se está tratando.



Ejemplos específicos de derivados farmacéuticamente aceptables de LFMAU o LDT incluyen, pero no se limitan a: componentes en los que R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo y acilo, incluyendo específicamente pero sin limitarse a metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, isopentilo, amilo, t-pentilo, 3-metilbutirilo, succinato de hidrógeno, 3-clorobenzoato, ciclopentilo,

ciclohexilo, benzoílo, acetilo, pivaloílo, mesilato, propionilo, butirilo, valerilo, ácidos caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico y aminoácidos incluyendo pero sin limitarse a alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoílo, glutaoílo, lisinilo, argininilo e histidinilo, y en los que uno de R^1 y R^2 puede ser H.

LFMAU, LDT o sus derivados pueden proporcionarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, el término sales o complejos farmacéuticamente aceptables se refiere a sales o complejos de LFMAU y/o LDT que conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos o ninguno. Ejemplos no limitativos de tales sales son (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácidos naftalenosulfónicos, ácidos naftalenodisulfónicos y ácido poligalacturónico; (b) sales de adición de base formadas con cationes de metales polivalentes tales como zinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio, sodio, potasio y similares, o con un catión orgánico formado a partir de N,N-dibenciletileno-diamina, amonio o etilenodiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b); por ejemplo, una sal de zinc-tanato o similares.

Modificaciones del compuesto activo, específicamente en las posiciones 5'-0 y 3'-0, pueden afectar la solubilidad, biodisponibilidad y tasa metabólica de las especies activas, proporcionando por tanto control sobre la administración de las especies activas. Además, las modificaciones pueden afectar a la actividad anticancerígena del compuesto, aumentando en algunos casos la actividad con respecto al compuesto original. Esto puede evaluarse fácilmente preparando el derivado y sometiendo a prueba su actividad anticancerígena según los métodos descritos en el presente documento u otro método que conocen los expertos en la técnica.

Preparación y administración de las composiciones y compuestos activos:

LFMAU o sus derivados pueden prepararse según los métodos dados a conocer en detalle en una o más de las patentes estadounidenses n.ºs 5.565.438; 5.808.040; 6.894.159; 5.558.736; 5.587.362 y 5.567.688; cuyas partes relevantes se incorporan como referencia en el presente documento, o mediante cualquier otro método que conocen los expertos en la técnica. LDT o sus derivados pueden prepararse fácilmente usando métodos bien conocidos en la técnica. En el caso de compuestos que contienen dos agentes activos, la unión de LFMAU o LDT o sus derivados a otro agente activo puede lograrse fácilmente siguiendo técnicas convencionales. Pueden usarse fácilmente agentes y grupos de bloqueo apropiados para formar los grupos de unión.

Seres humanos, equinos, caninos, bovinos y otros animales, y en particular, mamíferos, que padecen de cáncer pueden tratarse mediante la administración al paciente (sujeto) de una cantidad eficaz de LFMAU, LDT o su derivado, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos opcionalmente en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, en combinación con otros agentes farmacéuticos o anticancerígenos conocidos. Este tratamiento también puede administrarse conjuntamente con otros tratamientos de cáncer convencionales, tales como radioterapia o cirugía.

Estos compuestos pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, en forma líquida, de crema, de gel o sólida o mediante forma de aerosol.

El compuesto activo se incluye en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz para la indicación deseada, sin provocar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todos los estados mencionados en el presente documento está en el intervalo de desde aproximadamente 10 ng/kg hasta 300 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 100 mg/kg al día, más generalmente de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día. Una dosificación tópica típica oscilará entre el 0,01 y el 3% p/p en un portador adecuado.

El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma farmacéutica unitaria adecuada, incluyendo pero sin limitarse a una que contiene de 1 a 3000 mg, preferiblemente de 5 a 500 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria. Habitualmente es conveniente una dosificación oral de aproximadamente 25-250 mg.

El principio activo se administra preferiblemente para conseguir concentraciones plasmáticas pico del compuesto activo de aproximadamente 0,0001-30 mM, preferiblemente de aproximadamente 0,1-30 μ M. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una disolución o formulación del principio activo, opcionalmente en solución salina, o un medio acuoso o administrarse como un bolo del principio activo.

La concentración del compuesto activo en la composición farmacológica dependerá de la absorción, distribución, inactivación y tasas de excreción del fármaco, así como otros factores que conocen los expertos en la técnica. Debe observarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad del estado que ha de aliviarse. Debe

entenderse además que para cualquier sujeto particular, deben ajustarse regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración que se exponen en el presente documento son sólo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance ni la práctica de la composición reivindicada. El principio activo puede administrarse de una vez, o puede dividirse en varias dosis más pequeñas que van a administrarse en intervalos variables de tiempo.

Las composiciones orales incluirán generalmente un portador comestible o un diluyente inerte. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para los fines de administración terapéutica oral, el compuesto activo o su derivado de profármaco puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Pueden incluirse como parte de la composición materiales adyuvantes y/o agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes componentes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente dispersante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, formas de dosificación unitarias pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos.

El compuesto activo de fórmula según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, chicle o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, pigmentos y colorantes y aromas.

El compuesto activo de fórmula según la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo también puede mezclarse con otros materiales activos que no afectan a la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tal como otro agente anticancerígeno. En la invención, LFMAU, LDT o sus derivados se coadministran con otro agente anticancerígeno, tal como se describe por lo demás en el presente documento.

Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples fabricadas de vidrio o plástico.

Si se administra por vía intravenosa, los portadores preferidos son solución salina o solución salina tamponada con fosfato (PBS).

En una realización, los compuestos activos se preparan con portadores que protegerán el compuesto frente a la rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biocompatibles, biodegradables, tal como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica.

Las suspensiones liposomales también pueden ser portadores farmacéuticamente aceptables. Éstas pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.522.811 (que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad). Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de liposoma disolviendo lípido(s) apropiado(s) (tales como estearoil-fosfatidiletanolamina, estearoil-fosfatidilcolina, aracadoil-fosfatidilcolina y colesterol) en un disolvente inorgánico que luego se evapora, dejando una película fina de lípido seco sobre la superficie del envase. Entonces se introduce una disolución acuosa del compuesto activo en el envase. Entonces se agita el envase con la mano para liberar el material de lípido de los lados del envase y para dispersar los agregados de lípido, formando de ese modo la suspensión liposomal.

Actividad biológica:

Se han usado y se aceptan una amplia variedad de ensayos biológicos por los expertos en la técnica para evaluar la actividad anticancerígena de los compuestos. Pueden usarse cualquiera de estos métodos para evaluar la actividad de los compuestos dados a conocer en el presente documento.

Un método común para evaluar la actividad es mediante el uso de conjunto de pruebas del National Cancer Institute ("NCT") de líneas celulares de cáncer. Estas pruebas evalúan la actividad anticancerígena *in vitro* de compuestos particulares, y proporcionan datos predictivos con respecto al uso de los compuestos sometidos a prueba *in vivo*. Otros ensayos incluyen evaluaciones *in vivo* del efecto del compuesto sobre células tumorales de ratón o humanas implantadas o injertadas en ratones desnudos.

Ejemplos:

En estos ejemplos se usa LFMAU y/o LDT para determinar el efecto sobre el crecimiento tumoral de varias cepas de ratones.

En general, se usó el siguiente protocolo para implantar líneas celulares de tumores en ratones y para someter a prueba fármacos para determinar el efecto anticancerígeno.

Pase de colon 38:

Se realizan pases de este tumor desde un tumor sólido que crece en ratones. Se presionan a través de un tamiz estéril varios gramos (suponiendo un gramo por ml) se suspenden en un medio de cultivo tisular sin rojo de fenol ni suero de ternero fetal (una solución salina equilibrada) a 2 ml/gramo de tumor. Entonces se implantan 0,1 ml de esta suspensión de tumor en el costado del ratón. De diez días a dos semanas tras la implantación (cuando los tumores pueden medirse con un calibrador), a menos que se indique lo contrario, se inició el tratamiento farmacológico.

Implantación de células HepG2 humanas:

Se trata de un hepatocarcinoma humano que se hace crecer en cultivo de tejidos como una monocapa en MEM con FBS al 10%. Se hacen crecer células en varios matraces, luego se recogen con pancreatina y resuspenden en una solución salina equilibrada a 10^8 por ml. Se implantan 0,1 ml de esta suspensión en el costado de un ratón desnudo NCR (células T con crecimiento deficiente en tejidos humanos). Entonces aproximadamente 10 días después, cuando el tumor fue medible, comenzó el tratamiento farmacológico.

En general, se administraron fármacos a una razón de 0,1 ml por 10 gramos de peso corporal. Se pesaron todos los días los ratones para determinar la cantidad que debía inyectarse y como índice de toxicidad.

Se calcula el volumen del tumor a partir de las mediciones mediante la fórmula: longitud (mm) X anchura (mm) X anchura (mm) X $\pi/6$ (como % del día 1).

Experimento 1

Se diseñó este experimento para determinar el efecto de LFMAU sobre el crecimiento del tumor de ratón (colon 38) en ratón inmunocompetente. La figura 1 indica que LFMAU desacelera el crecimiento del tumor de ratón colon 38 en ratones inmunocompetentes. El experimento demostró que 14 de 15 ratones en el grupo control duplicaron su tamaño de tumor en 5 días, mientras que sólo 5 de 15 ratones en el grupo tratado con LFMAU duplicaron su tamaño de tumor.

Experimento 2

El experimento 2 sometió a prueba los efectos de LFMAU sobre la potenciación del efecto del fármaco anticancerígeno (oxiplatino) en colon 38 que se hizo crecer en ratones hembra BDF1. La figura 2 muestra los resultados del experimento, en el que LFMAU potenció claramente el efecto antitumoral del oxiplatino en colon 38. El efecto dura bastante tras detenerse el tratamiento con LFMAU.

Experimento 3

El experimento 3 sometió a prueba los efectos de LFMAU sobre la potenciación del efecto del fármaco anticancerígeno (oxiplatino) en colon 38 que se hizo crecer en ratones NCR Nu/Nu. La figura 3 muestra los resultados del experimento, en el que LFMAU potenció claramente el efecto antitumoral del oxiplatino en colon 38 en ratones desnudos. Este experimento indica que la acción de LFMAU no es probablemente un fenómeno de células T. El efecto dura bastante tras detenerse el tratamiento con LFMAU.

Experimentos 4 y 5

Se sometió a prueba el efecto de potenciación antitumoral de LFMAU con oxaliplatino para otras clases de agentes anticancerígenos. Este experimento sometió a prueba los efectos de LFMAU sobre la potenciación de FU (un uracilo halogenado), gemcitabina (un análogo de D nucleósido) y LOddC (un análogo de L nucleósido) en colon 38 en ratones hembra BCF1. Las figuras 4 y 5 muestran los resultados del experimento, en el que LFMAU aumentó

claramente el efecto anticancerígeno de FU, LOddC y gemcitabina. En el caso del FU, el efecto de LFMAU dura bastante tras detenerse el tratamiento con LFMAU. En el caso de LOddC, LFMAU potencia el efecto anticancerígeno y con gemcitabina, LFMAU disminuye el volumen del tumor hasta por debajo de su nivel de partida en el día 1.

5 Experimentos 6

Estos experimentos incluyen melanoma B16 que se inyectó por vía subcutánea en ratones C57 BL6 que se pretrataron durante 5 días con LFMAU (b.i.d.) y luego posteriormente durante 10 días con LFMAU (b.i.d.) a 50 mg/kg sin ningún otro compuesto anticancerígeno. Este experimento produjo DE de tamaño tumoral para los controles de $831 \pm 474,5$ y para los ratones tratados con LFMAU de $160 \pm 150,3$. La LFMAU mostró claramente un efecto anticancerígeno sobre el melanoma B156.

Como experimento separado, se sometió a prueba el efecto de LFMAU sobre tumores humanos, esta vez mediante la implantación en ratones NCR Nu/Nu (ratones desnudos) para someter a prueba los efectos de LFMAU sola o en combinación con otros agentes anticancerígenos (figura 6). El experimento mostró que LFMAU es eficaz frente a tumor humano y cuando se combina con otros fármacos anticancerígenos, mostró que se potenciaba ese efecto, en algunos casos hasta por debajo de los volúmenes del tumor de partida del día 1.

20 Experimento 7

Se diseñó este experimento para determinar el efecto de LDT y LFMAU solos y en combinación con rescate de 5-fluorouracilo con leucovorina sobre el crecimiento del tumor de ratón (colon 38) en ratones inmunocompetentes. Se administraron los fármacos a los ratones según el siguiente programa:

25 Control- sólo vehículo;

5FU/LV- 150 mg/kg cada uno i.p. una vez en el día uno

30 LDT- 100 mg/kg v.o. b.i.d. durante 5 días

LFMAU- 50 mg/kg v.o. b.i.d. durante 5 días

Los grupos de combinación recibieron ambos tratamientos de acuerdo con los programas anteriores.

35 La figura 7 indica que LDT (L-dT) y LFMAU desaceleran el crecimiento del tumor de ratón colon 38 en ratones inmunocompetentes. El efecto duró bastante pasado el tratamiento de 5 días. En cada caso fue significativo el efecto de cada uno de estos análogos de nucleósido sobre la actividad anticancerígena de 5-FU/LV (aditivo o sinérgico).

40 Experimento 8

El experimento 8 sometió a prueba los efectos de LDT (L-dT) y LFMAU (15 mg/kg de cada una, mismo programa que anteriormente) sobre la potenciación del efecto del fármaco anticancerígeno (oxaliplatino 10 mg/kg i.p., una vez en el día 1) en colon 38 que se hizo crecer en ratones hembra C57BL6. La figura 8 muestra los resultados del experimento, en el que cada una de LDT y LFMAU potenciaban claramente el efecto antitumoral de oxaliplatino en colon 38 (aditivo o sinérgico). El efecto dura bastante tras detenerse el tratamiento con nucleósidos.

Experimento 9

50 El experimento 9 sometió a prueba los efectos de LDT (15 mg/kg, mismo programa que anteriormente) sobre la potenciación del efecto del fármaco anticancerígeno (oxaliplatino 10 mg/kg i.p., una vez en el día 1) sobre células HepG2 en ratones macho NCR Nu/Nu inmunodeficientes. La figura 9 muestra los resultados del experimento, en el que LDT fue eficaz solo o en combinación con oxaliplatino y potenció claramente el efecto antitumoral de oxaliplatino sobre células HepG2 (aditivo o sinérgico). El efecto dura tras detenerse el tratamiento con nucleósidos.

55 Experimento 10

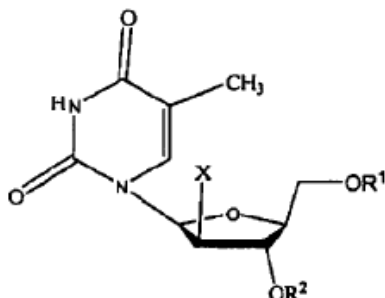
60 El experimento 10 sometió a prueba los efectos de L-FMAU sobre la potenciación del efecto del fármaco anticancerígeno (gemcitabina 400 mg/kg i.p. una vez en el día 1) tal como se indica en las figuras 10-12 en ratón Rag 1 (inmunodeficiencia combinada grave-sin producción de células B o células T maduras). En este experimento, se colocó el tumor murino colon 38 en ratones Rag 1 y ratones inmunodeficientes C57B1 (pero con producción de células T maduras). Se administró gemcitabina una vez en el día uno (400 mg/kg) i.p. y se administró LFMAU en los días 1-5 a dos concentraciones diferentes (15+50 mg/kg).

65 Los resultados, que se exponen en las figuras adjuntas 10-12 demuestran que L-FMAU mostró efecto antitumoral en ambos grupos. L-FMAU funcionó mejor con gemcitabina en ambos grupos. L-FMAU a 15 mg/kg con gemcitabina fue ligeramente mejor en el grupo C57B1 inmunocompetente, lo que sugiere la implicación de células T tal como se

experimentó en los experimentos anteriores. No se logró un efecto principal significativo de interacción por la carencia de células T y la disminución de células B.

REIVINDICACIONES

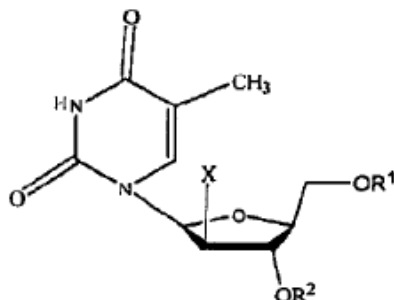
1. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, siendo dicho compuesto según la estructura:



en la que X es H o F;

2. R^1 y R^2 son independientemente H, un grupo acilo, un grupo éter o alquilo C_1 - C_{20} , un grupo fosfato, difosfato, trifosfato o fosfodiéster, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho cáncer es cáncer de estómago, de colon, rectal, pancreático, de pulmón, de mama, de cuello uterino, de cuerpo uterino, de ovario, de próstata, de testículos, de vejiga, renal, de cerebro/SNC, de cabeza y cuello, de garganta, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia, melanoma, sarcoma de Ewing, cáncer de pulmón de células pequeñas, coriocarcinoma, rhabdomioma, tumor de Wilm, neuroblastoma, leucemia de células pilosas, de boca/faringe, de esófago, de laringe, de riñón y linfoma, caracterizado porque dicho compuesto se combina con un agente anticancerígeno adicional.
3. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según la reivindicación 1, caracterizado porque X es F.
4. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según la reivindicación 1, caracterizado porque X es H.
5. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho paciente o sujeto es un ser humano y R^1 es H, un grupo acilo C_2 - C_{18} o un grupo fosfato y R^2 es H.
6. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque R^1 y R^2 es H.
7. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque dicho cáncer es un tumor canceroso.
8. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, rectal, pancreático y melanoma.
9. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer pancreático.
10. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque dicho cáncer es leucemia.
11. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer de colon.

11. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer de vejiga.
- 5 12. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer de próstata.
- 10 13. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer de mama.
- 15 14. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer de pulmón.
- 20 15. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer de boca/faringe.
- 25 16. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho cáncer es cáncer de ovario.
- 30 17. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho cáncer es linfoma.
- 35 18. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque dicho cáncer es melanoma o cáncer pancreático.
- 40 19. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque dicho agente anticancerígeno adicional es un antimetabolito, un inhibidor de topoisomerasa I y II, un agente alquilante o un inhibidor de microtúbulos.
- 45 20. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que dicho compuesto anticancerígeno adicional se selecciona del grupo que consiste en aldesleukina; alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina; anastrozol; trióxido de arsénico; asparaginasa; BCG vivo; cápsulas de bexaroteno; gel de bexaroteno; bleomicina; busulfano intravenoso; busulfano oral; calusterona; capecitabina; carboplatino; carmustina; implante de carmustina con polifeprosán 20; celecoxib; clorambucilo; cisplatino; cladribina; ciclofosfamida; citarabina; citarabina liposómica; dacarbazina; dactinomicina; actinomicina D; darbepoetina alfa; daunorubicina liposómica; daunorubicina, daunomicina; denileukina diftitox, dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina liposómica; propionato de dromostanolona; solución de Elliott B; epirubicina; epoyetina alfa; estramustina; fosfato de etopósido; etopósido (VP-16); exemestano; filgrastim; floxuridina (intraarterial); fludarabina; fluorouracilo (5-FU); fulvestrant; gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina; gleevec; acetato de goserelina; hidroxiurea; ibritumomab tiuxetán; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; irinotecán; letrozol; leucovorina; levamisol; lomustina (CCNU); mecloretamina (mostaza nitrogenada); acetato de megestrol; melfalán (L-PAM); mercaptopurina (6-MP); mesna; metotrexato; metoxsaleno; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; fenpropionato de nandrolona; nofetumomab; LOddC; oprelvekin; oxaliplatino; paclitaxel; pamidronato; pegademasa; pegaspargasa; pegfilgrastim; pentostatina; pipobromán; plicamicina; mitramicina; porfímero sódico; procarbazona; quinacrina; rasburicasa; rituximab; sargramostim; estreptozocina; surafenib; talbuvudina (LDT); talco; tamoxifeno; tarceva; temozolomida; tenipósido (VM-26); testolactona; tioguanina (6-TG); tiotepa; topotecán; toremifeno; tositumomab; trastuzumab; tretinoína (ATRA); mostaza de uracilo; valrubicina; valtorcitabina (monoval LDC); vinblastina; vinorelbina; zoledronato y mezclas de los mismos.
- 60 21. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un paciente o sujeto que necesita del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque dicho agente anticancerígeno adicional es fluorouracilo, oxaliplatino, gemcitabina o mezclas de los mismos.
- 65 22. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la estructura:



en la que X es H o F;

R^1 y R^2 son independientemente H, un grupo acilo, un grupo éter o alquilo C_1 - C_{20} , un grupo fosfato, difosfato, trifosfato o fosfodiéster y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente en combinación con un excipiente, aditivo, portador farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque comprende un agente anticancerígeno adicional.

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, caracterizada porque R^1 es H, un grupo acilo C_2 - C_{18} o un grupo fosfato y R^2 es H.

24. Composición farmacéutica según la reivindicación 22 ó 23, caracterizada porque dicho compuesto anticancerígeno es un antimetabolito, un inhibidor de topoisomerasa I y II, un agente alquilante o un inhibidor de microtúbulos.

25. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 22-24, caracterizada porque el agente anticancerígeno adicional se selecciona del grupo que consiste en aldesleukina; alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina; anastrozol; trióxido de arsénico; asparaginasa; BCG vivo; cápsulas de bexaroteno; gel de bexaroteno; bleomicina; busulfano intravenoso; busulfano oral; calusterona; capecitabina; carboplatino; carmustina; implante de carmustina con polifeprosán 20; celecoxib; clorambucilo; cisplatino; cladribina; ciclofosfamida; citarabina; citarabina liposómica; dacarbazina; dactinomicina; actinomicina D; darbepoetina alfa; daunorubicina liposómica; daunorubicina, daunomicina; denileukina diftotox, dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina liposómica; propionato de dromostanolona; solución de Elliott B; epirubicina; epoyetina alfa; estramustina; fosfato de etopósido; etopósido (VP-16); exemestano; filgrastim; floxuridina (intraarterial); fludarabina; fluorouracilo (5-FU); fulvestrant; gemtuzumab ozogamicina; gleevec (imatinib); acetato de goserelina; hidroxiurea; ibritumomab tiuxetán; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; irinotecán; letrozol; leucovorina; levamisol; lomustina (CCNU); mecloretamina (mostaza nitrogenada); acetato de megestrol; melfalán (L-PAM); mercaptopurina (6-MP); mesna; metotrexato; metoxsaleno; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; fenpropionato de nandrolona; nofetumomab; LOddC; oprelvekin; oxaliplatino; paclitaxel; pamidronato; pegademasa; pegaspargasa; pegfilgrastim; pentostatina; pipobromán; plicamicina; mitramicina; porfímero sódico; procarbazona; quinacrina; rasburicasa; rituximab; sargramostim; estreptozocina; surafenib; talbuvudina (LDT); talco; tamoxifeno; tarceva (erlotinib); temozolomida; tenipósido (VM-26); testolactona; tioguanina (6-TG); tiotepa; topotecán; toremifeno; tositumomab; trastuzumab; tretinoína (ATRA); mostaza de uracilo; valrubicina; valtorcitabina (monoval LDC); vinblastina; vinorelbina; zoledronato y mezclas de los mismos.

FIGURA 1

Efecto de LFMAU sobre el crecimiento del tumor de ratón
(colon 38) en ratones inmunocompetentes

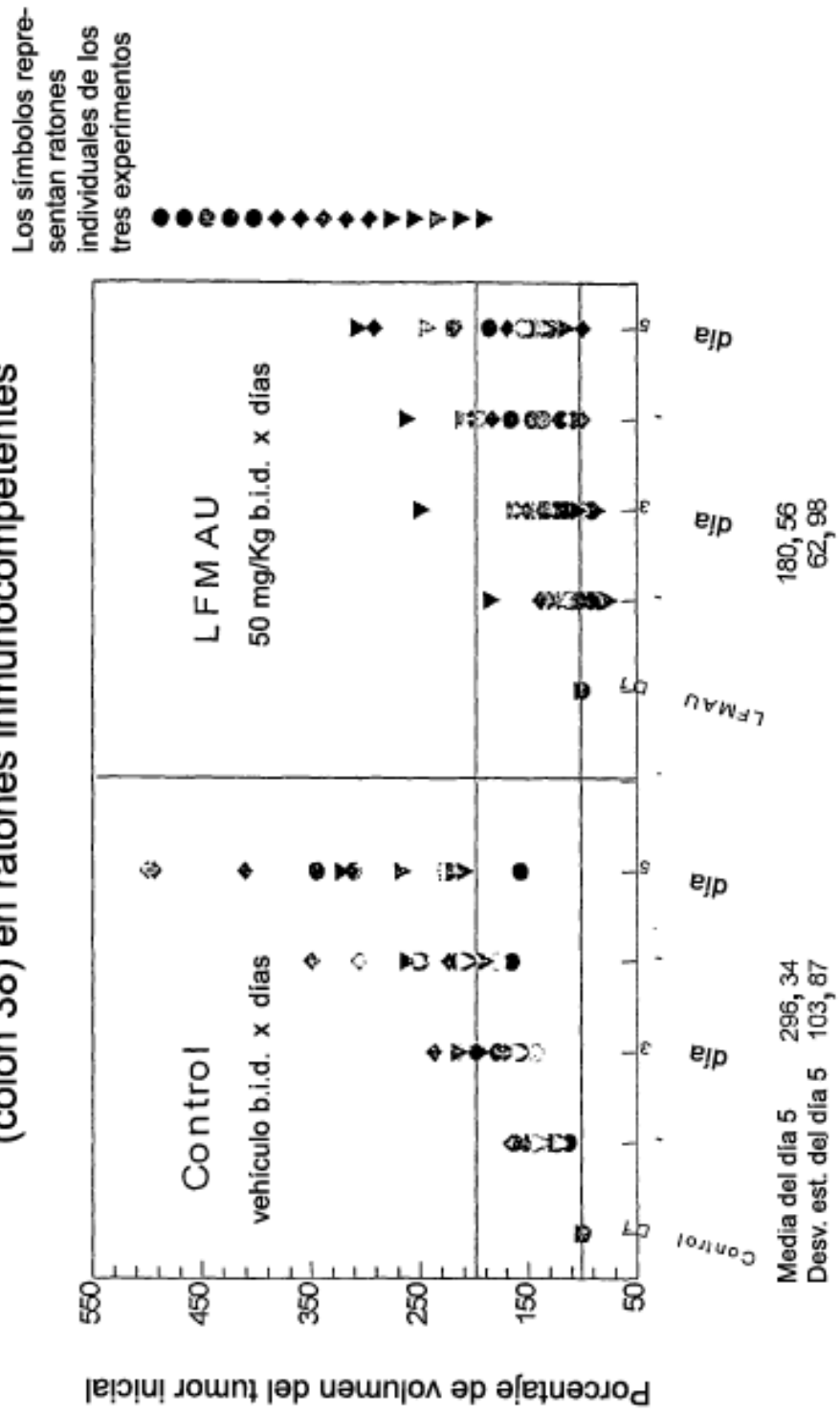


FIGURA 2

Potenciación del efecto del fármaco anticancerígeno mediante LFMAU sobre colon 38 que se hizo crecer en hembras BDF1

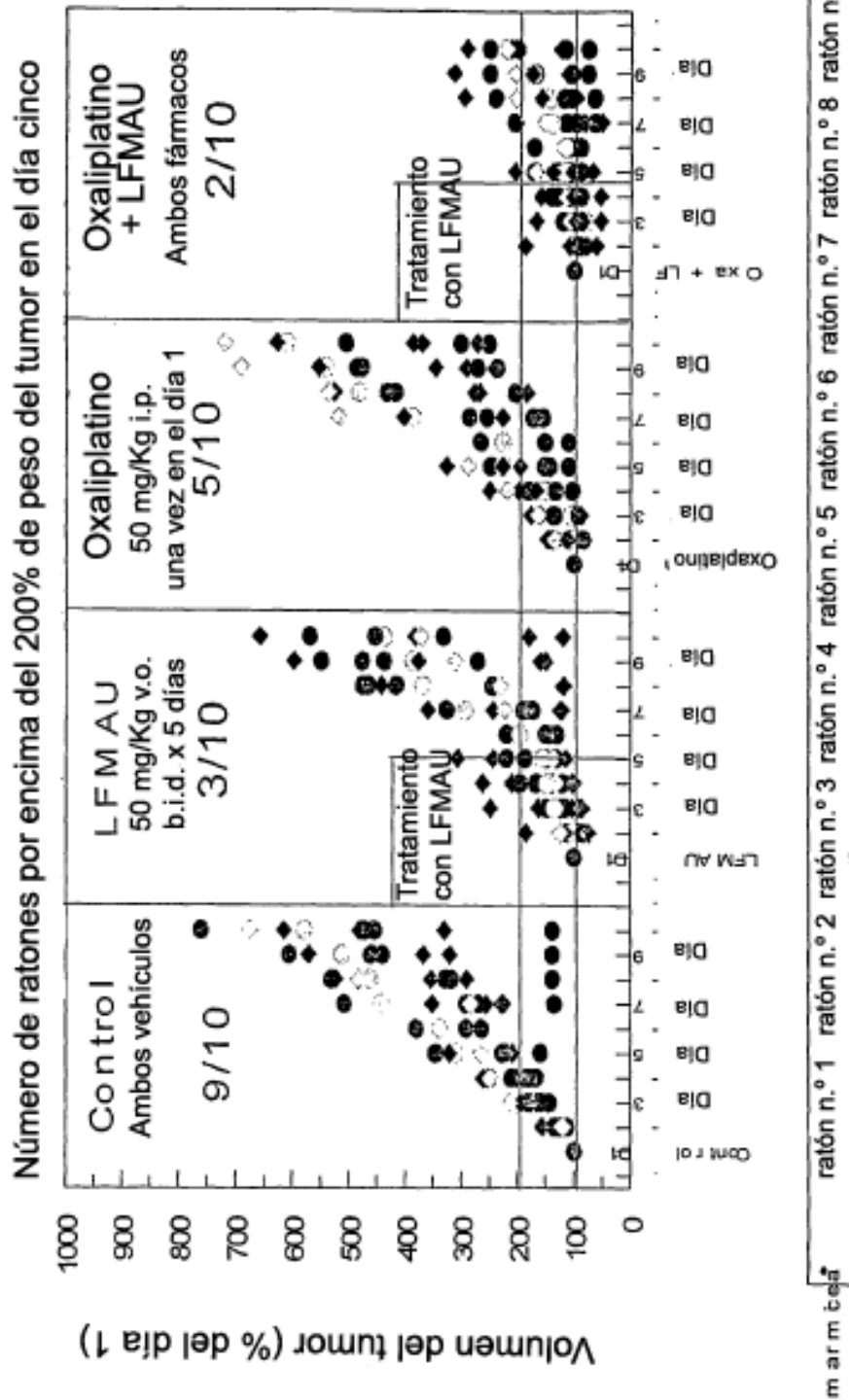
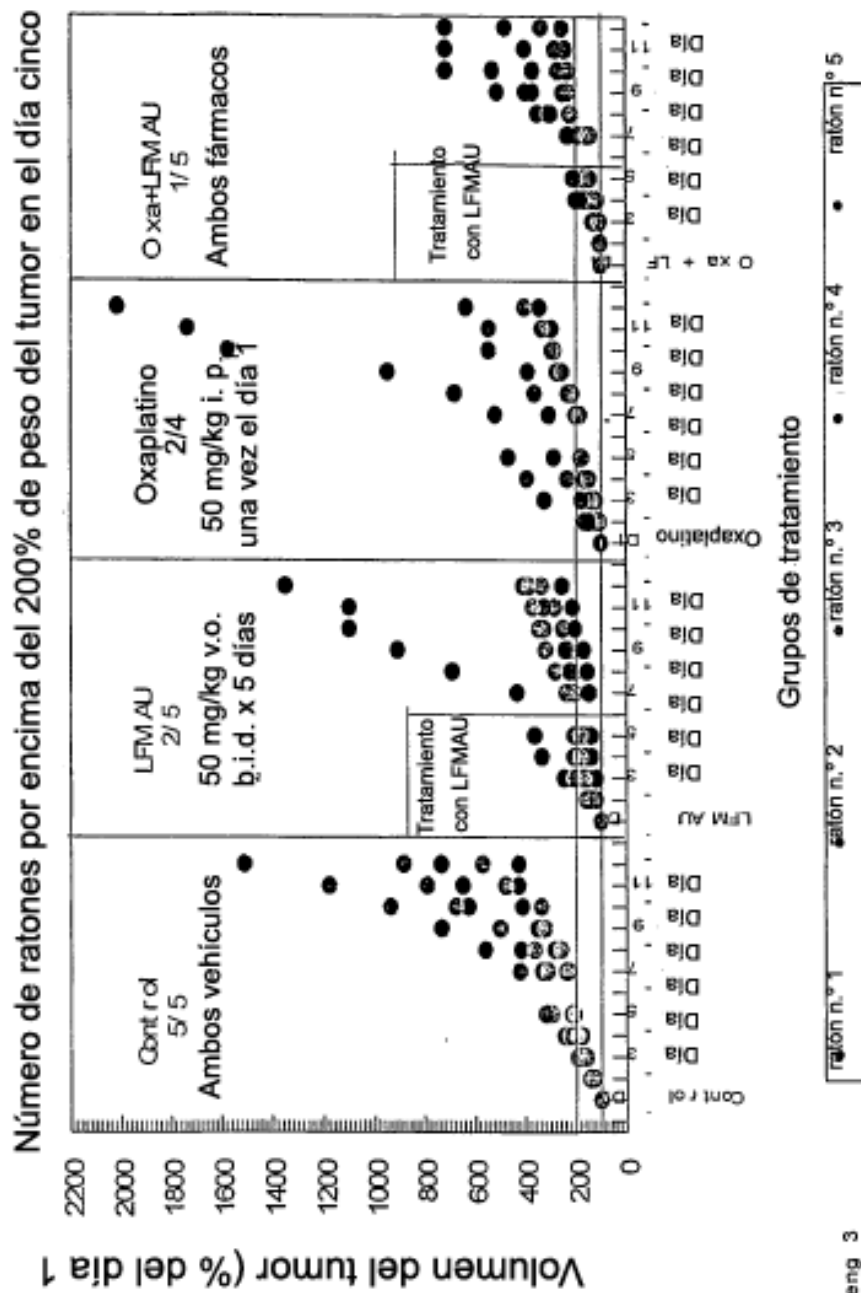


FIGURA 3

Efecto de LFMAU sobre oxaplatino
Ratones macho NCR Nu/Nu exp. n.º 8



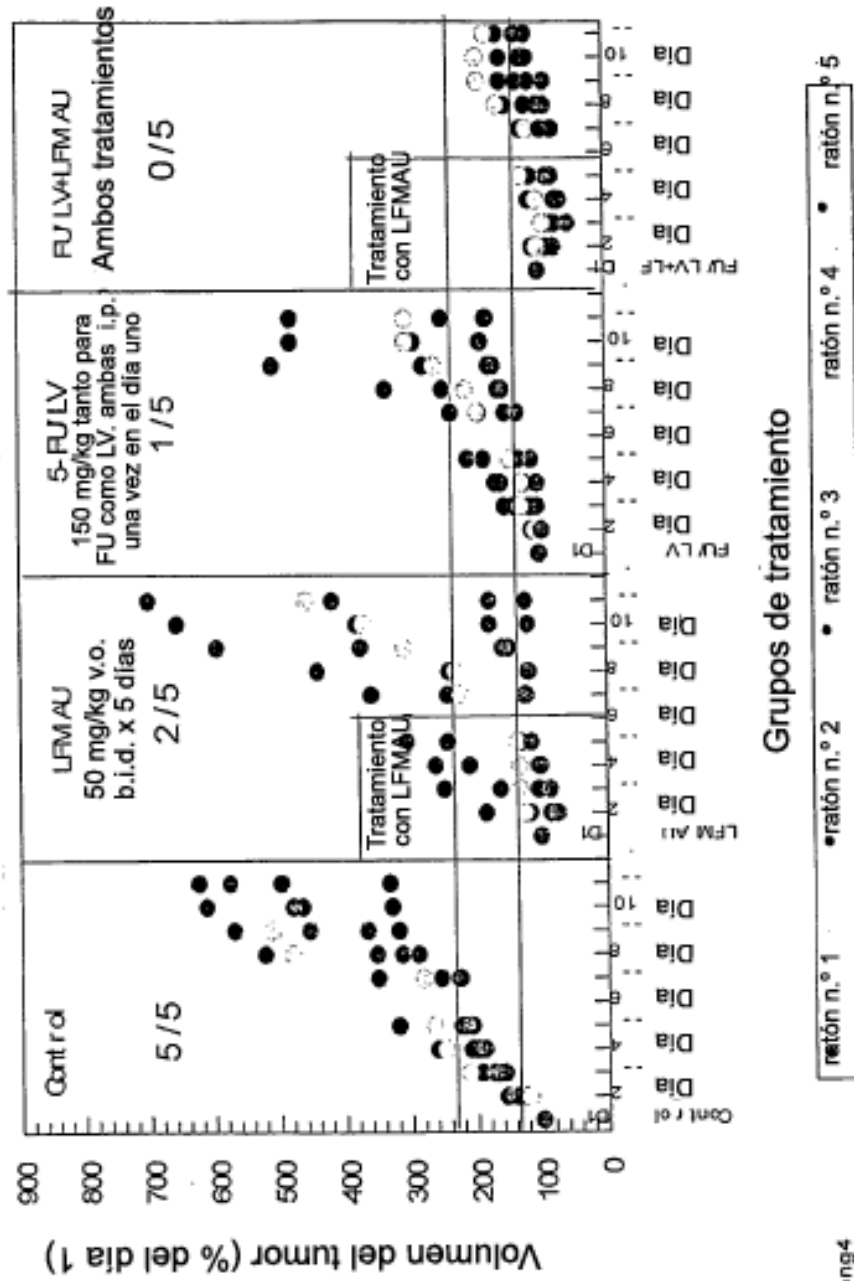
Cheng 3

FIGURA 4

Potenciación de 5-fluorouracilo mediante LFMAU

frente a colon 38 en hembras BDF1 (exp. n.º7)

Número de ratones por encima del 200% de peso del tumor en el día 5

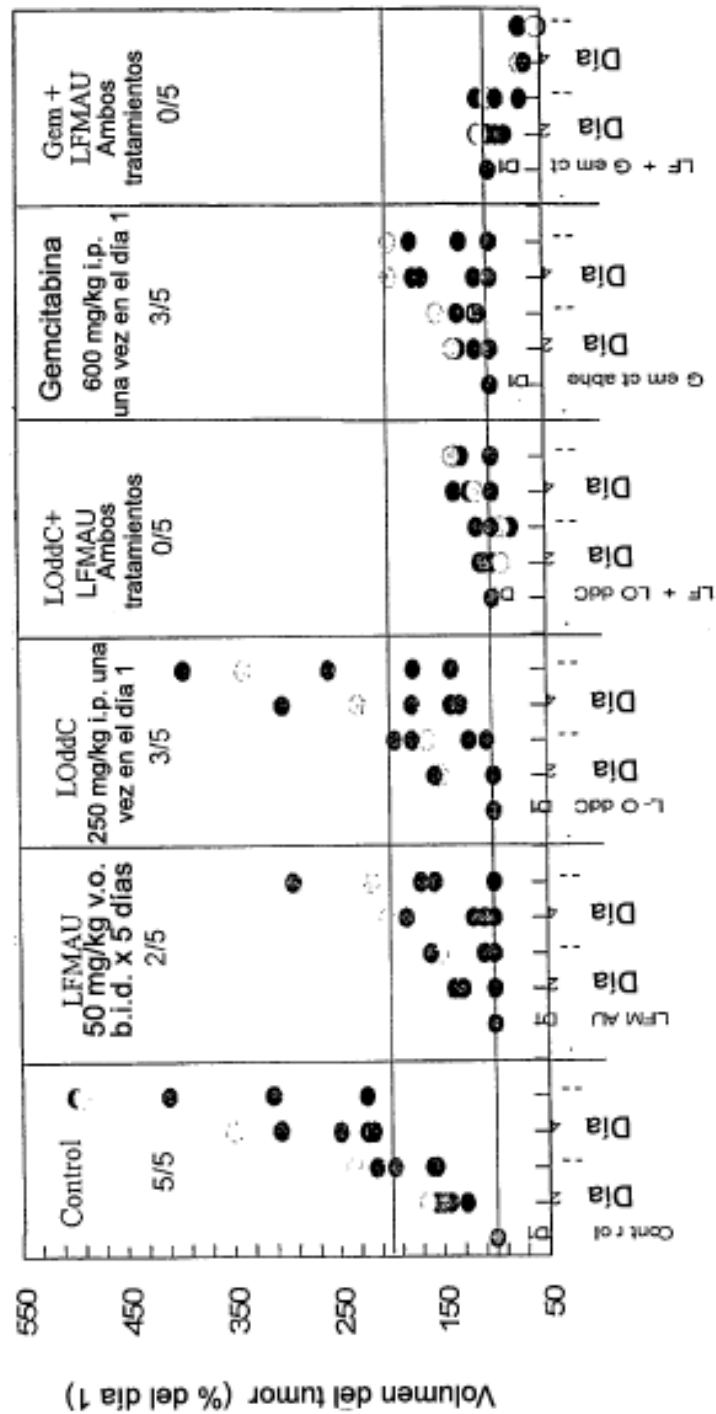


Cheng4

FIGURA 5 Efecto de LFMAU sobre compuestos anticancerígenos

Hembras C57BL6 exp # 9

Número de ratones encima del 200% de peso de tumor en el día 5



Grupos de tratamiento

• ratón n.º 1 • ratón n.º 2 • ratón n.º 3 • ratón n.º 4 • ratón n.º 5

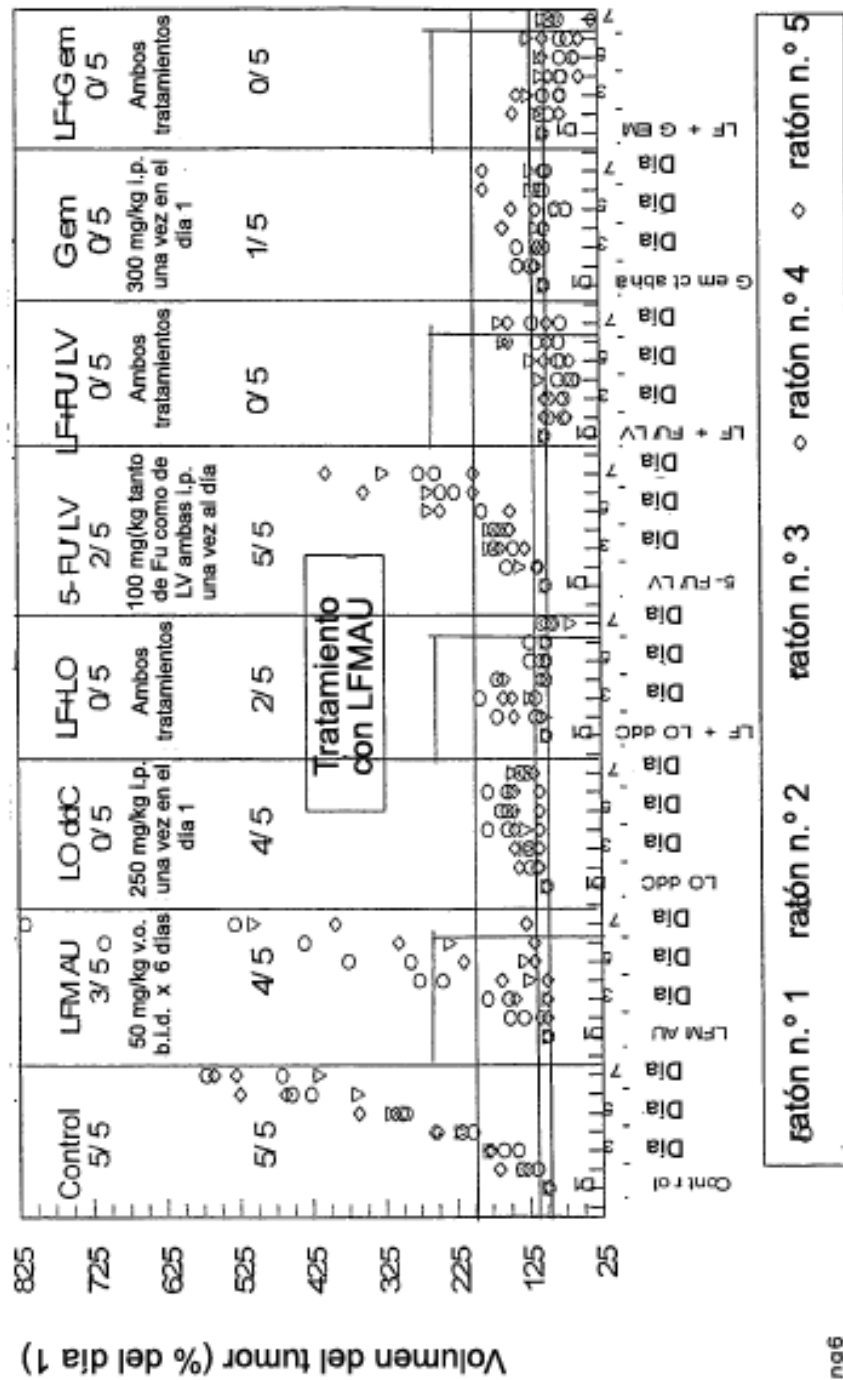
Cheng5

FIGURA 6

Efecto de LFMAU sobre compuestos anticancerígenos

Ratones macho NCR Nu/Nu exp. n.º 10

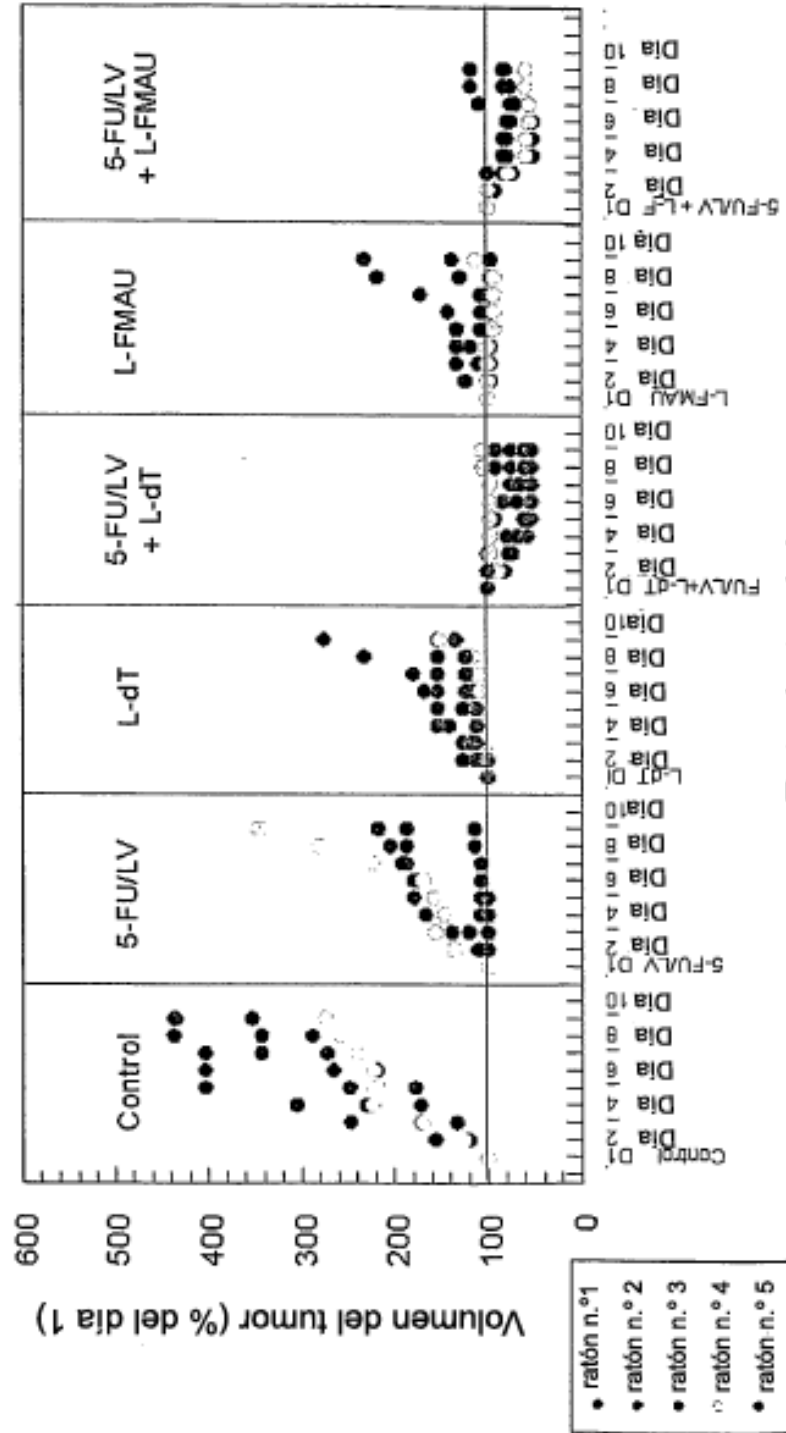
Peso del tumor por encima del 200% en el día 5 por encima del 120% en el día 4



Cheng6

FIGURA 7

Efecto de nucleósidos de L-timidina sobre la actividad anticancerígena de 5-Fu/LV en hembras C57BL6 que portan colon 38



Bp de ratones del "2 de julio

Control- sólo vehículo, 5-FU/LV (150 mg/kg cada uno) i.p. una vez en el día uno, L-dT (100 mg/kg) v.o. b.i.d. x 5 días, L-FMAU (50 mg/kg) v.o. b.i.d. x 5 días, los grupos de combinación recibieron ambos tratamientos

FIGURA 8

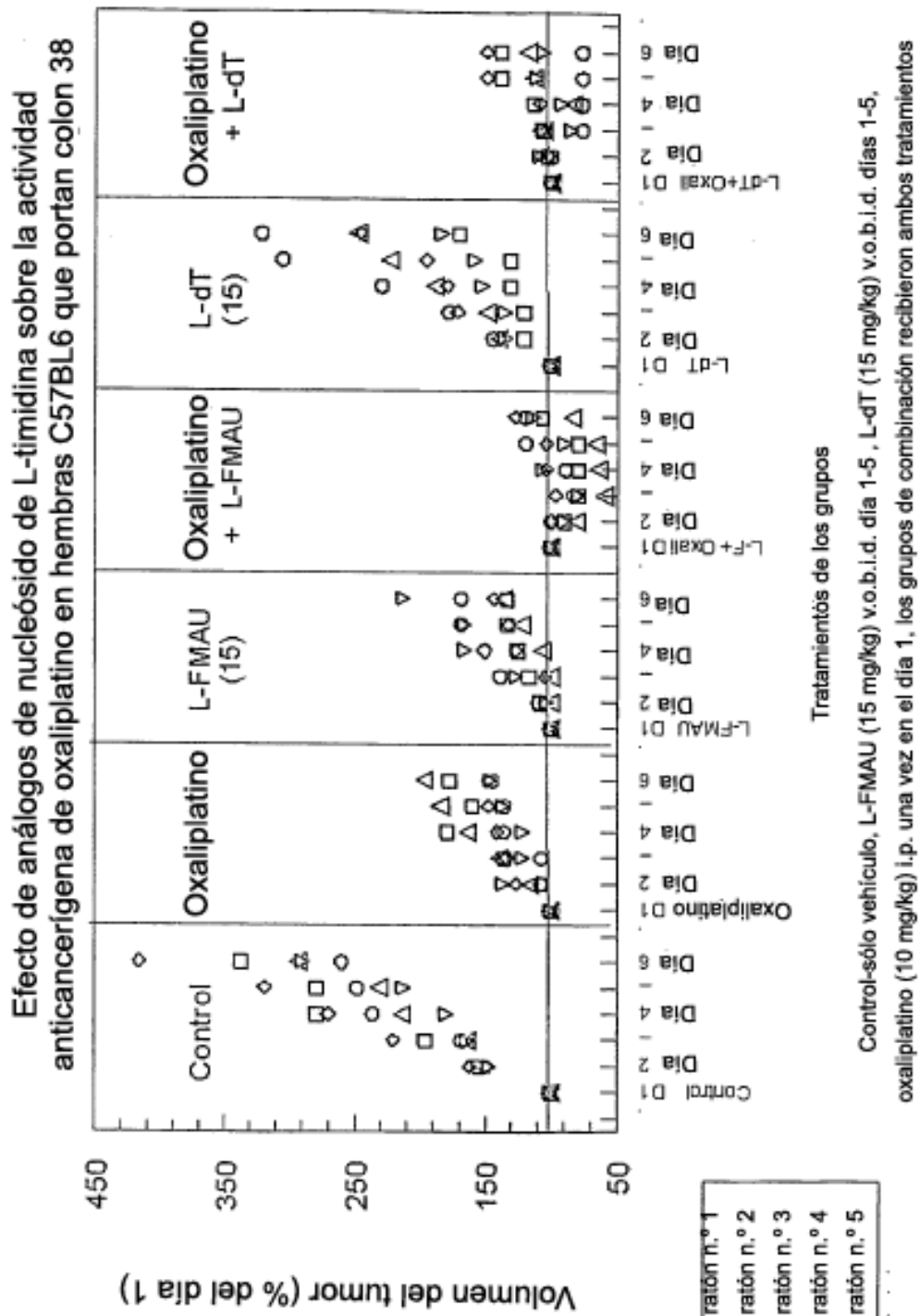


FIGURA 9

Efecto de L-timidina sobre la actividad anticancerígena de oxaliplatino en ratones machos Nu/Nu que portan HepG2
Número de ratones por debajo de 300 en el día 6

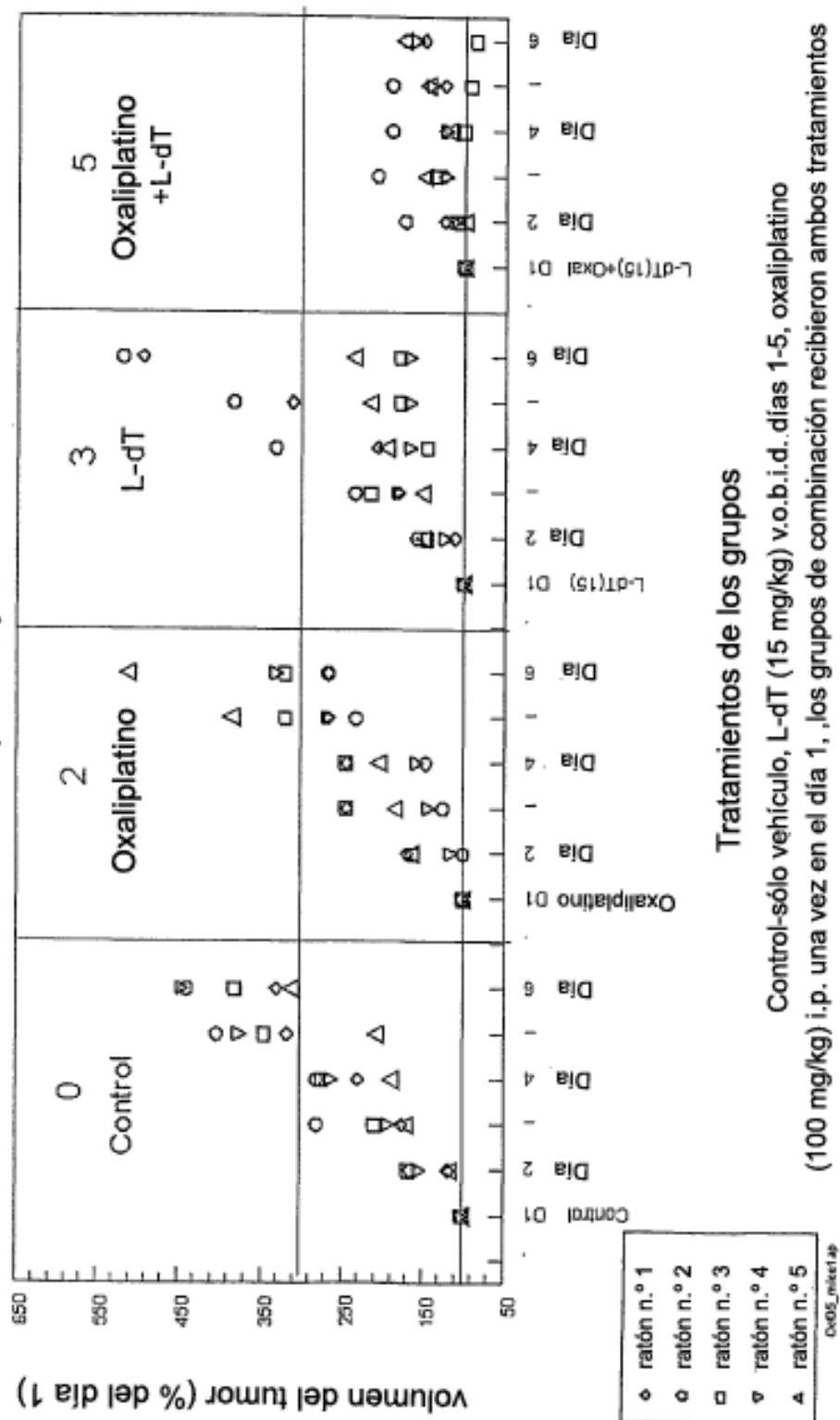


FIGURA 10
Efecto de L-FMAU sobre gemcibina

Hembras que portan colon 38 (exp. n.º 17)

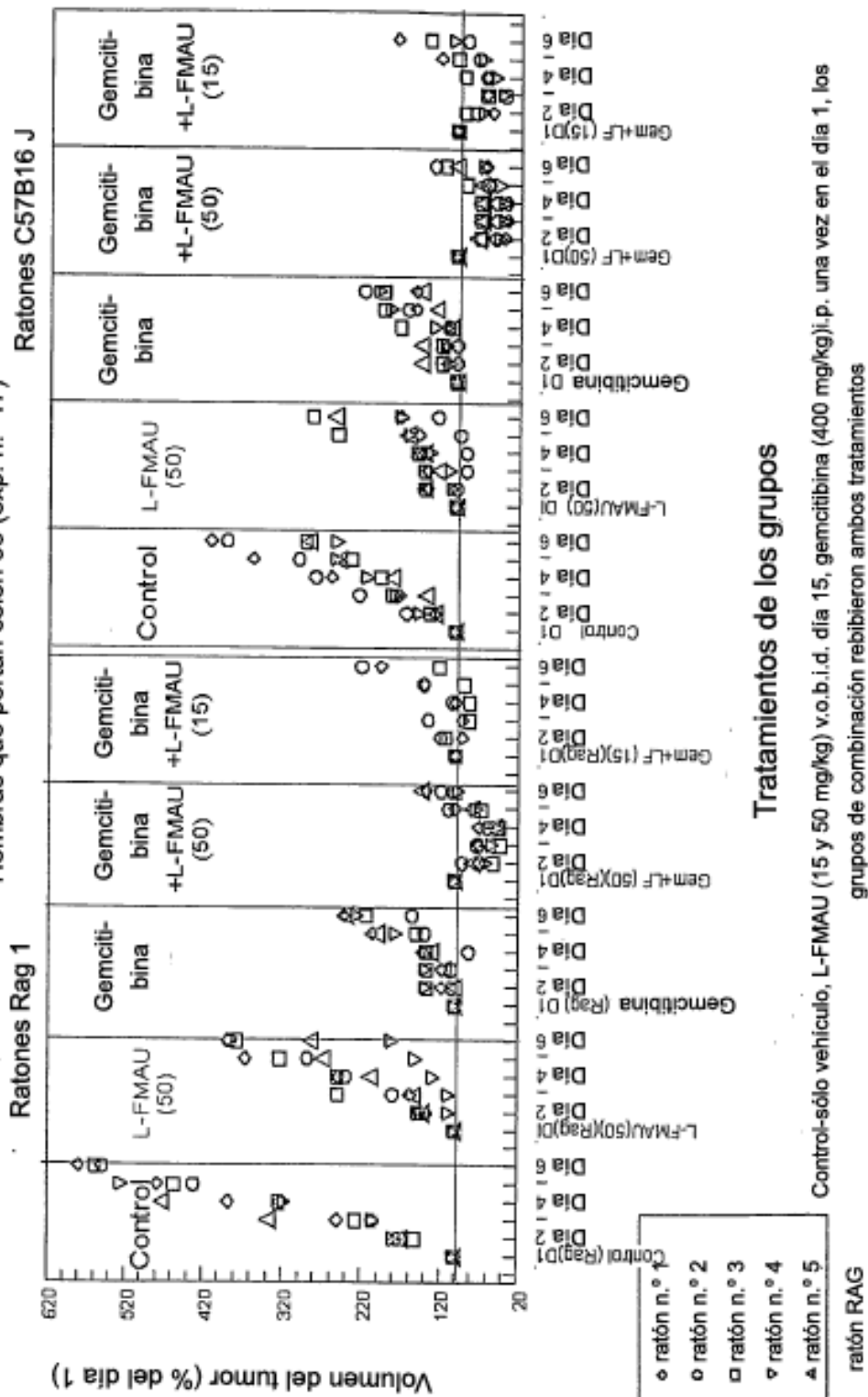


FIGURA 11

Efecto de L-FMAU sobre gemcitabina

Hembras que portan colon 38 (exp. n.º 17)

Ratón Rag 1

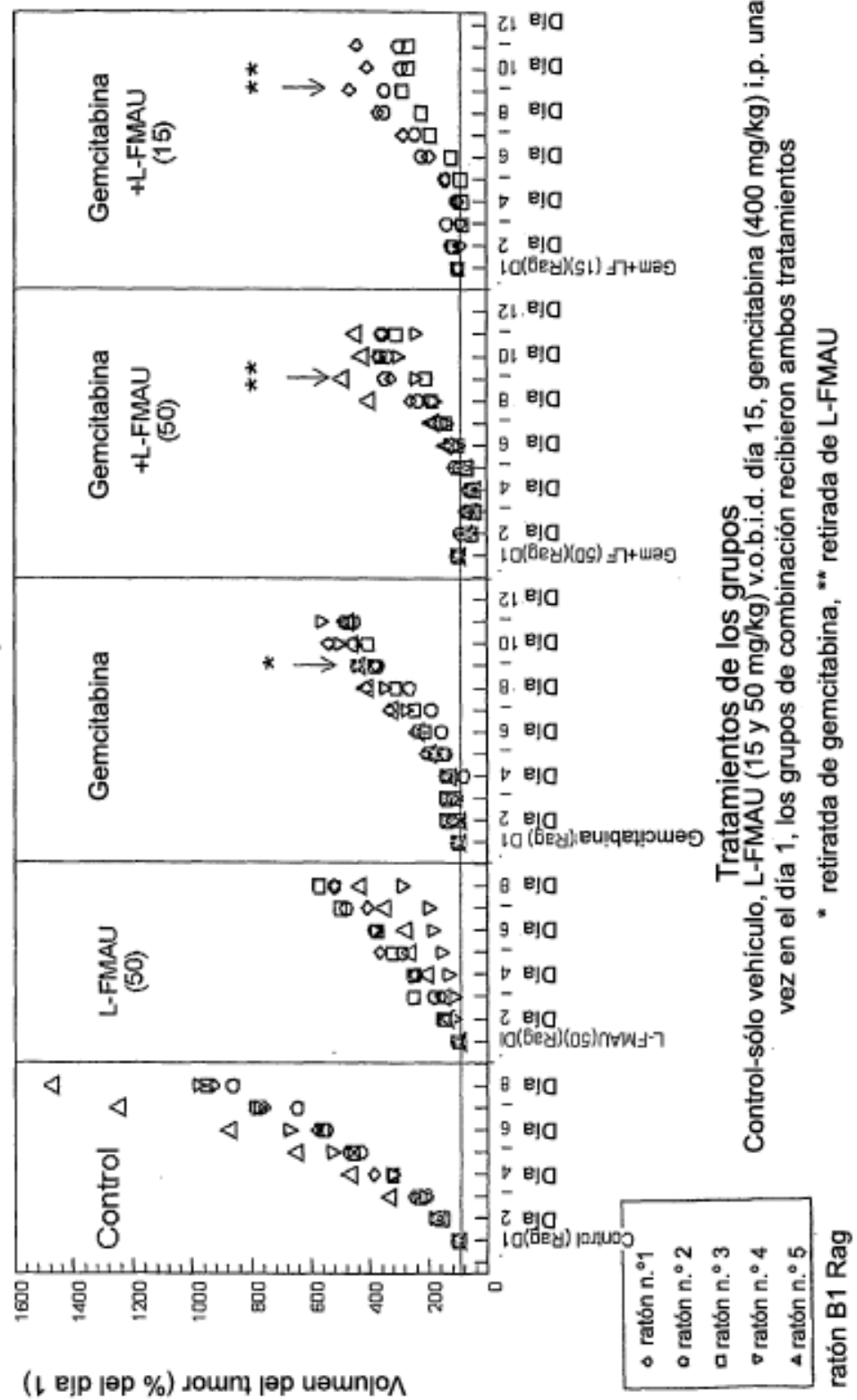


FIGURA 12

Efecto de L-FMAU sobre gemcitabina

Hembras que portan colon 38 (exp. n.º 17)

Ratones C57Bl F

