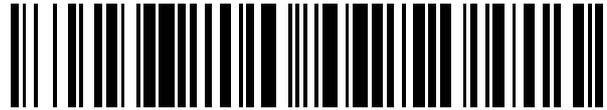


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 814**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2010 E 10767106 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2422779**

54 Título: **Sustancia antagonista selectiva del receptor EP4 para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

22.04.2009 JP 2009104568
27.01.2010 JP 2010015445

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2016

73 Titular/es:

RAQUALIA PHARMA INC. (100.0%)
1-21-19, Meieki Minami, Nakamura-ku
Nagoya-shi, Aichi 450-0003, JP

72 Inventor/es:

TAKE, YUKINORI;
KOIZUMI, SHINICHI;
OKUMURA, TAKAKO y
NONOMURA, KAZUHIKO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 562 814 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

Sustancia antagonista selectiva del receptor EP4 para el tratamiento del cáncer

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto como se define en las reivindicaciones, que tiene actividades inhibitoras frente al receptor de la prostaglandina E2 (receptor EP4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (a partir de ahora en el presente documento, se denomina algunas veces el compuesto de la presente invención), para su uso en la reducción del tamaño tumoral del cáncer en un ser humano o un animal, en el que el cáncer es al menos un tipo seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer gastroenterológico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, y cáncer de mama.

Técnica antecedente

10 Las prostaglandinas son mediadores asociados con diversos síntomas tales como dolor, fiebre e inflamación. Especialmente, la prostaglandina E2 (PGE2) es un eicosanoide predominante detectado en dolencias inflamatorias. Además, está implicado también en diversas dolencias fisiológicas y/o patológicas tales como hiperalgesia, contracción uterina, peristalsia digestiva, vigilia, supresión de la secreción de ácido gástrico, tensión arterial, función plaquetaria, metabolismo óseo, angiogénesis, invasión y metástasis cancerosa, y similares.

15 Existen cuatro subtipos de receptores, EP1, EP2, EP3 y EP4, que presentan diferentes propiedades farmacológicas. El receptor EP4 pertenece a una subfamilia de receptores acoplados a la proteína G, conocida como un receptor con siete dominios transmembrana, y juega un significativo papel en acontecimientos biológicos en los que PEG2 está relacionado mediante la estimulación de la producción de AMPc. Desde el punto de vista de los estudios farmacológicos, se ha llevado a cabo una investigación de compuestos con actividades antagonistas del receptor EP4 y también se conocen antagonistas selectivos.

20 PGE2 es un eicosanoide predominante detectado en dolencias inflamatorias y, además, está implicado también en diversas dolencias fisiológicas y/o patológicas tales como hiperalgesia, contracción uterina, peristalsia digestiva, vigilia, supresión de la secreción de ácido gástrico, tensión arterial, función plaquetaria, metabolismo óseo, angiogénesis, metástasis cancerosa, y similares. La bibliografía no de patente 1 a 3 describe el carácter de los receptores prostanoides, su relación con el tratamiento, y los agonistas y antagonistas selectivos por tanto más generalmente utilizados.

25 Por otra parte, se notifica que PGE2 se expresa con intensidad en el tejido canceroso de diferentes tipos de cáncer, y se aclara también que PGE2 está relacionado con el desarrollo del cáncer y la patología. Se sabe que PGE2 está relacionado con la activación de la proliferación e inhibición de la muerte celular (apoptosis) y juega un importante papel en el procedimiento de la progresión y la metástasis cancerosa. Pero debido a un conjunto de informes que varían dependiendo de la diferencia de estados tales como el tipo de cáncer, el procedimiento de evolución y similares, en este punto temporal, no se ha obtenido un consenso médico sobre qué receptor de PGE media estas diversas funciones de PEG2 asociadas con los cánceres.

30 Con respecto a la relación entre EP4 y el cáncer, a nivel celular, se ha encontrado un informe (bibliografía no de patente 4) que muestra la inhibición del crecimiento de las células de cáncer de colon (HCA-7) por un antagonista del receptor EP4 L-161.982. Con respecto a la metástasis del cáncer, se ha encontrado un informe (bibliografía no de patente 5) que muestra la supresión de la metástasis de las células de cáncer de mama por un antagonista del receptor EP4, AH23848 u ONO-AE3-208, y similares.

35 Mientras tanto, con respecto a los experimentos usando animales, se ha notificado que un antagonista del receptor EP4, ONO-AE2-227, muestra formación reducida de foci de cripta de colon anómalos inducida por azoximetano y formación reducida de pólipos intestinales en un ratón con el gen APC inactivado genéticamente (bibliografía no de patente 6).

40 Como se ha indicado anteriormente, se sabe que EP4 se refiere al desarrollo, crecimiento y metástasis del cáncer y, además, también se conocen informes que sugieren la prevención, la inhibición, y la supresión de la metástasis del cáncer por antagonistas del receptor EP4. Pero la base de la quimioterapia del cáncer es "reducir los tejidos cancerosos que ya se han formado" y no se han conocido hasta el momento ejemplos de antagonistas del receptor EP4 que muestren la reducción de tejidos cancerosos ya formados en órganos animales, y existe una necesidad real de dichos compuestos.

Listado de citas

Bibliografía no de patentes

Bibliografía no de patentes 1: Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclouf y Velo eds, Plenum Press, Nueva York, 1996, capítulo 14, p.137-154

Bibliografía no de patentes 2: Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 14: 83-87 (1996)

Bibliografía no de patentes 3: Prostaglandins and Other Lipid Mediators, 69: 557-573 (2002)

Bibliografía no de patentes 4: Experimental Cell Research Volumen 313, Fascículo 14, 15 de agosto de 2007, Páginas 2969-2979

Bibliografía no de patentes 5: Cancer Research, Volumen 66, Fascículo 6, 15 de marzo de 2006

5 Bibliografía no de patentes 6: Cancer Science Volumen 94, Fascículo 7, 1 julio de 2003, Páginas 618-621; Cancer Research Volumen 62, Fascículo 1, 1 de enero de 2002, Páginas 28-32

El documento WO 03/086390 A1 describe el uso de diversos inhibidores de PD2 (EP4) en el tratamiento del cáncer.

10 El documento WO 01/10426 A2 describe el uso de ligandos del receptor EP4 en el tratamiento del dolor neuropático y el cáncer de colon.

MA XINRONG ET AL: CANCER RESEARCH 2006, vol. 66(6), páginas 2923-2927 describe la inhibición de la metástasis del cáncer de mama por el antagonismo del receptor EP4 de la prostaglandina E.

LI YANG ET AL: CANCER RESEARCH 2006, vol. 66, nº 19, páginas 9665-9672, describe los efectos antitumorales y la reducción en la metástasis tumoral con el antagonismo del receptor EP4.

15 MURASE AKIO ET AL: PHARMACOLOGY 2008, vol. 82, nº 1, páginas 10-14 caracteriza la afinidad de unión de un antagonista de EP4, CJ-023.423, por el receptor EP4 prostanoide humano.

El documento WO 2005/021508 A1 describe diversos compuestos de fenilamida o pirdilamida como antagonistas de la prostaglandina E2.

20 Los documentos 2005/105732 A1 y US 2005/250818 A1 describen diversos compuestos de metil aril o heteroaril amida que pueden ser útiles en el tratamiento de patologías mediadas por la prostaglandina tales como dolor.

Los documentos JP 2004517054, JP 2007504210, JP 2007536366, JP 2007536367, WO 01/62708 A1, y JP 2008 540584 T describen antagonistas del receptor EP4 de la prostaglandina E y/o su uso potencial en el tratamiento de diversas enfermedades.

25 KITAMURA, T. ET AL.: CANCER SCIENCE, 2003, vol. 94, nº 7, páginas 618-621 investiga los efectos combinados de los antagonistas del subtipo EP1 y del subtipo EP4 del receptor de la prostaglandina E.

Sumario de la invención

Problema técnico

El objetivo de esta invención es proporcionar un medicamento para el tratamiento del cáncer a fin de reducir los tejidos cancerosos.

Solución al problema

30 Una vez que los inventores de la presente invención han llevado a cabo una intensa investigación para resolver el problema anteriormente mencionado, los inventores han descubierto que 3-[2-(4-{2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il}fenil)etil]-1-[(4-metilbencen)sulfonil]urea o una de sus sales farmacéuticamente aceptables era drásticamente capaz de reducir los tejidos cancerosos que se habían formado en modelos animales del cáncer y a continuación completaron la presente invención.

40 A saber, la presente invención se basa en el hallazgo de que el compuesto de la presente invención con actividad antagonista selectiva de EP4 reduce la masa tumoral cuando se determinan los efectos de los antagonistas selectivo de EP4 sobre el modelo de cáncer gástrico espontáneo de ratón (ratones K19-Wnt1/C2mE, Gastroenterology Volumen 131, Páginas 1086-1095, 2006). Este modelo de cáncer gástrico implica un mecanismo de progresión del tumor mediado por PGE2, y los anteriores hallazgos han revelado por primera vez en el mundo que el compuesto de la invención ha demostrado ser eficaz en la reducción de los tejidos tumorales mediados por PGE2. Además, el compuesto de la presente invención mostró también sus efectos en el modelo de cáncer gastroenterológico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, y cáncer de mama.

Efectos ventajosos de la invención

45 Por tanto, el compuesto de la presente invención es útil para pacientes que necesitan recibir tratamiento para el cáncer con el que PGE2 está relacionado. "Cáncer con el que PGE2 está relacionado" incluye tumor cerebral, cáncer óseo, neoplasia derivada de células epiteliales (cáncer epitelial), por ejemplo, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastroenterológico (por ejemplo, cáncer de labios, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer de intestino, cáncer de colon y cáncer gástrico), cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel (carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular), cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan las células epiteliales en el cuerpo. El cáncer se selecciona preferentemente entre cáncer gastroenterológico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, y cáncer de mama.

Breve descripción de los dibujos

55 La Figura 1 muestra el área tumoral promedio de la sección transversal en un tumor gástrico medido mediante una exploración de TC con rayos X. La Figura 2 muestra la comparación del volumen relativo del tumor gástrico entre ratones a los que se ha administrado un fármaco y ratones de edad parecida a los que no se ha

administrado fármacos.

La Figura 3 muestra el área tumoral promedio de la sección transversal en un tumor gástrico medido mediante una exploración de TC con rayos X.

5 La Figura 4 muestra la comparación del peso relativo de un tumor de colon entre ratones a los que se ha administrado un fármaco y ratones de parecida edad a los que no se ha administrado fármaco.

La Figura 5 muestra la comparación del peso relativo de un tumor de pulmón entre ratones a los que se ha administrado un fármaco y ratones de edad parecida a los que no se ha administrado fármaco.

Descripción de las realizaciones

10 El compuesto de la presente invención que es útil para el tratamiento del cáncer es un compuesto como se ha definido en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la presente divulgación incluyen los solvatos, complejos, polimorfos, profármacos, isómeros, y compuestos marcados con isotipos.

El compuesto de la presente invención, que es útil para el tratamiento del cáncer, es:

15 $3\text{-}[2\text{-}(4\text{-}\{2\text{-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo}[4,5\text{-c}]\text{piridin-1-il}\}\text{fenil}]\text{etil-1-}[(4\text{-metilbenceno})\text{sulfonil}] \text{urea}$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Este compuesto se describe en los documentos WO 2006/095268 A1 y WO 02/32900 A2.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sus sales de adición de ácido y las sales básicas. Las sales adecuadas de formación de ácido se forman normalmente a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

25 Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

30 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención puede prepararse fácilmente mezclando soluciones del compuesto de la presente invención y el ácido o base adecuado, según sea adecuado. La sal puede precipitarse a partir de la solución y recogerse mediante filtración, o puede recuperarse mediante la evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar entre completamente ionizado a prácticamente no ionizado.

35 El compuesto de la invención puede existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

40 Incluidos en el alcance de la invención se encuentran complejos como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedados en los que, a diferencia de los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Se incluyen también complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto de 1975).

45 A partir de ahora en el presente documento, todas las referencias al compuesto de la presente invención incluyen referencias a sus sales, solvatos y complejos y a los solvatos y complejos de sus sales.

Los compuestos de la divulgación incluyen los compuestos de la presente invención como se ha definido anteriormente en el presente documento, polimorfos, profármacos, e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y compuestos de la presente invención marcados isotópicamente que se han definido anteriormente en el presente documento.

50 Como se ha indicado anteriormente, la divulgación incluye todos los polimorfos del compuesto de la presente invención como se ha definido anteriormente en el presente documento.

También comprendidos en el alcance de la divulgación están los denominados 'profármacos' del compuesto de la presente invención. De esta manera, algunos derivados del compuesto de la presente invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran a o se aplican sobre el

- 5 cuerpo, convertirse en el compuesto de la presente invención con la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan 'profármacos'. Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).
- Los profármacos de acuerdo con la divulgación pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo las funcionalidades adecuadas presentes en el compuesto de la presente invención con determinados restos conocidos de los expertos en la técnica como 'pro-restos', tal como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).
- 10 Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede producirse un isomerismo tautomérico ('tautomerismo').
- Comprendidas en el alcance de la presente invención están todas las formas tautómeras del compuesto de la presente invención. También están incluidas las sales de adición de bases o las sales básicas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.
- 15 La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de la presente invención en la que uno o más átomos se han sustituido por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza.
- 20 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I e ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .
- 25 Algunos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o tejidos sustrato asociados con el tratamiento canceroso que incluyen el diagnóstico, alivio de síntomas, mejora de calidad de vida, y profilaxis. Los isótopos de tritio radioactivo, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles.
- 30 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una disminución de las necesidades de dosificación, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.
- La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.
- 35 Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.
- Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.
- 40 El compuesto de la presente invención previsto para uso farmacéutico puede administrarse como producto cristalino o amorfo. Se puede obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvo, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, criodesecación, secado por pulverización, y secado evaporativo. El secado mediante microondas o radiofrecuencias se puede utilizar con este fin.
- 45 Puede administrarse solo o en combinación con uno o más de otros fármacos (segundo agente terapéutico (segundo principio activo)) (o como cualquiera de sus combinaciones). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. El término "aditivo" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto (o compuestos) de la invención. La elección de aditivo dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del aditivo sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.
- 50 De esta manera, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención, uno de sus solvatos, con uno o más principios farmacéuticamente activos adicionales (o grupo de compuestos, el segundo agente terapéutico). Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha combinación junto con un aditivo, diluyente, o transportador farmacéuticamente aceptable, particularmente para el tratamiento del cáncer con el que se relacionan los antagonistas de EP4. Asimismo, la
- 55 presente invención proporciona un kit que comprende una primera composición farmacéutica que comprende un

compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; un segundo principio activo; y un envase.

5 Un kit para el tratamiento del cáncer, que comprende el compuesto de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, es también una de las divulgaciones. Un envase comercial que comprende una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y escrito asociado con la composición farmacéutica, en el que es escrito de dicha composición farmacéutica puede o debe utilizarse para el tratamiento del cáncer es también una de las divulgaciones.

Definición de términos

10 El experto en la técnica puede entender bien los términos en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, pero los siguientes términos tienen los significados que se describe a continuación.

El término "actividad del receptor EP4" o "actividad de EP4", tal como se usa en el presente documento, significa elevación de AMPc junto con la estimulación de PGE2 mediada por el receptor EP4.

15 El término antagonista del receptor EP4 "selectivo", tal como se usa en el presente documento, significa un antagonista del receptor EP4 con la mencionada capacidad de inhibir la actividad de EP4 de forma que la CI_{50} , que se mide de acuerdo con el procedimiento convencional conocido en el presente campo, muestra ser al menos 10 veces, preferentemente 100 veces menor que la CI_{50} de la actividad de EP1, EP2, o EP3.

Los términos "halo" y "átomo de halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I, preferentemente F o Cl.

20 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado que incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo y similares.

El término "alqueno", tal como se usa en el presente documento, significa un radical hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace que incluye, pero sin limitación, etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

25 El término "alquino", tal como se usa en el presente documento, significa un radical hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace que incluye, pero sin limitación, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares.

El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un radical carbocíclico saturado que incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y similares.

30 El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo O-alquilo en el que "alquilo" es tal como se ha definido anteriormente, que incluye, pero no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario y similares.

Además, por ejemplo, alquilo C_{1-4} , tal como se usa en el presente documento, tiene el mismo significado que alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

35 El término "alquilenilo", tal como se usa en el presente documento, significa hidrocarburo saturado (cadena lineal o ramificada) en el que se elimina un átomo de hidrógeno de cada uno de los carbonos terminales tal como metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno y similares.

El término "cicloalquilenilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo divalente que incluye, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno y similares.

40 El término "alquilenilo", tal como se usa en el presente documento, significa un radical separador de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace que incluye, pero sin limitación, $-CH=CH-$, $-CH=CHCH-$, $-CH=CHCH(CH_3)-$, y similares.

El término "alquilenilo", tal como se usa en el presente documento, significa un radical separador de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace que incluye, pero sin limitación, $-C\equiv C-$, $-C-C\equiv CCH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, y similares.

45 El término "alcanoílo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo que tiene carbonilo tal como $R-C(O)$ en el que R' es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-4} , que incluye, pero no se limita a formilo, acetilo, etilo- $C(O)-$, n-propilo- $C(O)-$, isopropilo- $C(O)-$, n-butilo- $C(O)-$, isobutilo- $C(O)-$, butilo secundario- $C(O)-$, butilo terciario- $C(O)-$, ciclopropilo- $C(O)-$, ciclobutilo- $C(O)$ y similares.

50 El término "haloalquilo", tal como se usa en el presente documento, significa un radical alquilo que está sustituido por un átomo de halógeno como se ha definido anteriormente que incluye, pero sin limitación, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-

fluorobutilo, clorometilo, triclorometilo, yodometilo y bromometilo y similares.

El término "haloalcoxi", tal como se usa en el presente documento, significa haloalquilo-O-, que incluye, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-fluoropropoxi, 4-fluorobutoxi, clorometoxi, triclorometoxi, yodometoxi y bromometoxi y similares.

- 5 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, significa un radical aromático que incluye, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo y similares.

10 El término "anillo aromático monocíclico", tal como se usa en el presente documento, significa un anillo aromático monocíclico, carbocíclico o heterocíclico (que contiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S) que incluye, pero sin limitación, fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, furazinilo y similares.

15 El término "anillo aromático bicíclico", tal como se usa en el presente documento, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico, carbocíclico o heterocíclico (que contiene 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S) que incluye, pero sin limitación, naftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y similares.

El término "anillo tricíclico", tal como se usa en el presente documento, significa un radical carbocíclico saturado que incluye, pero sin limitación, adamantilo, tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decano, y similares.

20 El término "dos grupos L adyacentes se unen juntos para formar una cadena de alquileo que tiene 3 o 4 miembros en los que uno o dos átomos de carbono (no adyacentes) se sustituyen opcionalmente por átomo(s) de oxígeno", tal como se usa en el presente documento, significa, pero sin limitación, -O-CH₂-O-, -CH₂-OCH₂-, -O-CH₂CH₂-, CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -CH₂CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂-, y similares. El término "dos grupos L adyacentes" significa dos grupos L que están unidos a átomos de carbono diferentes adyacentes entre sí. El anteriormente mencionado "dos átomos de carbono no adyacentes" significa que pueden ser dos átomos de carbono adyacentes o pueden ser dos átomos de carbono no adyacentes.

25 El término "éster" significa un grupo protector que puede escindir-se in vivo mediante un procedimiento biológico tal como hidrólisis y forma un ácido libre o una de sus sales. Que un compuesto sea un derivado o no de ese tipo, se puede determinar administrándolo mediante inyección intravenosa a un animal experimental, tal como una rata o ratón, y a continuación estudiando los fluidos corporales del animal para determinar si el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede detectar o no.

30 Los ejemplos preferidos de grupos para un grupo éster de un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo incluyen: (1) grupos alcanilo alifáticos, por ejemplo, grupos alcanilo tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, grupos icosanoilo y henicosoilo; grupos alquilcarbonilo halogenados tales como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, y grupos trifluoroacetilo; grupos alcoxilalcanoilo tales como grupo metoxiacetilo; y grupos alcanilo insaturados tales como acrililo, propioloilo, metacrililo, crotonilo, grupos isocrotonilo y (E)-2-metil-2-butenilo;

40 (2) grupos alcanilo aromáticos, por ejemplo: grupos arilcarbonilo tales como benzoilo, grupos alfa-naftoilo y beta-naftoilo; grupos arilcarbonilo halogenados tales como grupos 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo; grupos arilcarbonilo alquilados tales como grupos 2,4,6-trimetilbenzoilo y grupos 4-toluilo; grupos arilcarbonilo alcoxilados tales como un grupo 4-anisoilo; grupos arilcarbonilo nitrados tales como grupos 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo; grupos arilcarbonilo alcoxycarbonilados tales como un grupo 2-(metoxycarbonil)benzoilo; y grupos arilcarbonilo arilados tales como un grupo 4-fenilbenzoilo;

45 (3) grupos alcoxycarbonilo, por ejemplo: grupos alcoxycarbonilo tales como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, grupos t-butoxycarbonilo e isobutoxycarbonilo; grupos alcoxycarbonilo sustituidos con tri(alquil)sililo halogenado tales como 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y 2-trimetilsililetoxycarbonilo;

50 (4) grupos tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano tales como tetrahidropirano-2-ilo, 3-bromotetrahidropirano-2-ilo, 4-metoxitetrahidropirano-4-ilo, tetrahidrotiopirano-2-ilo, y grupos 4-metoxitetrahidrotiopirano-4-ilo; grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo tales como grupos tetrahidrofurano 2-ilo y tetrahidrotiofuranilo-2-ilo;

55 (5) grupos sililo, por ejemplo: grupos tri(alquil)sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, grupos metildi-t-butilsililo y triisopropilsililo; y grupos sililo sustituidos por uno o más grupos arilo y alquilo tales como difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, grupos difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo;

(6) grupos alcoximetilo, por ejemplo: grupos alcoximetilo tales como grupos metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo; grupos alcoximetilo alcoxilado tales como un grupo 2-metoxietoximetilo; y grupos halo(alcoxi)metilo tales como grupos 2.2.2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo;

5 (7) grupos etilo sustituidos, por ejemplo grupos etilo alcoxilados tales como grupos 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo; y grupos etilo halogenados tales como un grupo 2.2.2-tricloroetilo; y

(8) grupos aralquilo, por ejemplo, grupos alquilo sustituidos por de 1 a 3 grupos arilo tales como grupos bencilo, alfa-naftilmetilo, beta-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, alfa-naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo; grupos alquilo sustituidos por de 1 a 3 grupos arilo sustituidos, donde uno o más de los grupos arilo están sustituido por uno o más sustituyentes alquilo, alcoxi, nitro, halógeno o ciano tales como grupos 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; grupos alqueniloxicarbonilo tales como viniloxicarbonilo; grupos ariloxicarbonilo tales como fenoxicarbonilo; y grupos aralquiloxicarbonilo en los que el anillo de arilo puede estar sustituido por 1 o 2 grupos alcoxi o nitro, tales como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, grupos 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo.

El término "grupo protector", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo hidroxilo o amino que se selecciona de grupos protectores hidroxilo o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1991).

El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

20 El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o dolencia al cual dicho término se aplica, o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia. El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, incluye no solo la reducción del tejido tumoral en crecimiento sino también el alivio de los síntomas, mejora de calidad de vida, y profilaxis (radioterapia, prevención postoperatoria de la recurrencia, quimioterapia adyuvante y similar).

25 Otras características y ventajas de la invención pueden ser evidentes a partir de las siguientes descripciones y las reivindicaciones.

Un compuesto de la presente invención se administra en una cantidad suficiente para reducir la metástasis cancerosa, reducir el cáncer, y/o potenciar la eficacia del tratamiento contra el cáncer. Dicha cantidad terapéutica eficaz varía de acuerdo con la dolencia específica que se va a tratar, el estado del paciente, la vía de administración, la formulación, el campo de decisión, y otros factores. A la luz de la divulgación, dependiendo de las cosas conocidas por los expertos en la materia, la cantidad se decide mediante técnicas de optimización rutinarias.

30 Una composición farmacéutica puede comprender un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos medicamentos se mezclan con un medio de transporte o transportador farmacéuticamente aceptable.

35 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "medio de transporte farmacéuticamente aceptable" incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El medio anterior puede contener también otros principios activos o inactivos y se dirige a tejidos cancerosos basados en la composición.

40 Se puede determinar la eficacia terapéutica del compuesto de la presente invención a la luz de esta divulgación mediante procedimientos terapéuticos normalizados en cultivos animales o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DE₅₀ (la dosis terapéutica eficaz en el 50 % de la población).

45 Los datos obtenidos de los ensayos en cultivos celulares y estudios animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificaciones para su uso en seres humanos. La dosis puede variar dependiendo de la formulación y la ruta de administración. Para cualquier antagonista del receptor EP4 utilizado en el procedimiento de la invención, se puede estimar la dosis terapéuticamente eficaz inicialmente a partir de los ensayos de cultivo celular. Se puede formular una dosis en modelos animales para conseguir una concentración deseada en el plasma circulante basada en la CI₅₀ determinada en el cultivo celular. Dicha información se puede usar para determinar de forma más precisa dosis útiles en seres humanos. Se pueden medir los niveles en plasma, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento o un espectrómetro de masas.

50 Los expertos en la materia saben bien que determinados factores tienen influencia sobre la dosificación y temporalización requerida para tratar eficazmente a un mamífero, los factores incluyen, pero sin limitación, la gravedad de la enfermedad o trastorno, los tratamientos anteriores, la salud general y/o edad del mamífero, y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento del mamífero con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención puede incluir, pero sin limitación, un único tratamiento, un tratamiento en días alternos, y una serie de tratamientos.

La cantidad precisa de los compuestos administrados a un paciente humano estará particularmente comprendida en la responsabilidad del médico a cargo del tratamiento. Sin embargo, la dosis utilizada puede depender de numerosos factores entre las que se incluyen las necesidades del paciente, la dolencia precisa que se está tratando y su gravedad, y la ruta de administración.

- 5 Los compuestos se administran convenientemente en la forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden presentarse convenientemente para su uso de manera convencional en premezcla con uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas se usan para el tratamiento del cáncer. Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer que comprenden los compuestos de la presente invención son también una de las presentes invenciones.
- 10 Aunque es posible administrar los compuestos como una sustancia química pura, es preferible presentarlos como una formulación farmacéutica. Las formulaciones comprenden por tanto los compuestos junto con uno o más transportadores o diluyentes aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El transportador o transportadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatible con los ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de los mismos.
- 15 Una formulación farmacéutica se formula para que sea adecuada a la ruta de administración deseable. La vía de administración es, por ejemplo, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intracutánea, subcutánea), oral (por ejemplo, ingestión o inhalación), percutánea (local), mucosal, rectal, y local (incluyendo percutánea, bucal, y sublingual). La solución o suspensión puede prepararse por el procedimiento descrito en Remington's Pharmaceutical Sciences, (18ª ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990)).
- 20 La ruta más adecuada puede ser diferente dependiendo, por ejemplo, de la dolencia y el trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar de forma cómoda en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la farmacopea. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el compuesto ("principio activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y homogénea el principio activo con transportadores líquidos o transportadores finamente divididos, o ambos y después, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

- 25 Las formulaciones de la presente divulgación adecuadas para su administración por vía oral se pueden presentar en unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables para administración pediátrica) conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.

- 30 Puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo, de manera opcional con uno o más ingredientes auxiliares. Se pueden preparar comprimidos por compresión del principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos en una máquina adecuada, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente de lubricación, agente tensioactivo, o agente dispersante. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden revestirse o marcarse opcionalmente con el fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo desde los anteriores.

- 35 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición de un transportador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar disoluciones y suspensiones improvisadas para inyección a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

- 40 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los transportadores normales tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.
- 45 Las formulaciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual, incluyen pastillas masticables que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el principio activo en una base como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia.

- 50 El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede también formularse como preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal muy poco soluble.

Además de los ingredientes concretos anteriormente mencionados, las formulaciones pueden contener otros agentes convencionales en la técnica según el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral tales como agentes aromatizantes.

5 Es también beneficioso utilizar el compuesto de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos un miembro seleccionado entre un agente antiandrógeno o agente antiestrógeno, esteroideo o no esteroideo, un agente quimioterapéutico, un péptido antagonista de GnRH, un inhibidor de la alfa reductasa, un inhibidor del receptor alfa, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, un inhibidor de la producción de andrógenos adrenales, un inhibidor de quinasa, un fármaco para el tratamiento hormonal, y un fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular o su receptor, entre otros.

El "agente quimioterapéutico" mencionado anteriormente incluye ifosfamida, adriamicina, peplomicina, cisplatino, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, etc.

El "péptido antagonista de GnRH" mencionado anteriormente incluye péptidos antagonistas de GnRH no orales tales como cetrorelix, ganirelix, abarelix, etc.

15 El "inhibidor de la producción de andrógenos adrenales" mencionado anteriormente incluye inhibidores de la liasa (C17, 20-liasa), etc.

El "inhibidor de la quinasa" mencionado anteriormente incluye el inhibidor de la tirosina quinasa, etc.

El "fármaco para el tratamiento hormonal" incluye antiestrógenos, progesteronas (por ejemplo, MPA, etc.), andrógenos, estrógenos y antiandrógenos, entre otros.

20 El "factor de crecimiento celular" puede ser cualquier sustancia que promueva la proliferación de células e incluye generalmente péptidos con pesos moleculares no superiores a 20.000 que expresan la acción a bajas concentraciones mediante la unión a receptores. Específicamente, se pueden mencionar (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que tienen sustancialmente la misma actividad (por ejemplo, EGF, heregulina (ligando de HER2), etc.), (2) insulina o sustancias que tienen sustancialmente la misma actividad (por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento de tipo insulina)-1, IGF-2, etc.), (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que tienen sustancialmente la misma actividad (aFGF, bFGF, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), FGF-10, etc.), y (4) otros factores de crecimiento (por ejemplo, CSF (factor estimulador de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleuquina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y TGF beta (factor beta de crecimiento transformante), etc.), entre otros.

El "receptor del factor de crecimiento celular" puede ser cualquier receptor que puede unirse a dicho factor de crecimiento celular, incluyendo el receptor EGF, receptor de la heregulina (HER2), receptor-1 de la insulina, receptor-2 de la insulina, receptor IGF, receptor-1 de FGF, receptor-2 de FGF, etc.

35 El fármaco inhibidor del factor de crecimiento celular mencionado anteriormente incluye herceptina (anticuerpo dirigido contra el receptor HER2), entre otros.

El fármaco inhibidor del factor de crecimiento celular o su receptor mencionado anteriormente incluye herbimicina, PD 153035 [por ejemplo, Science, 265 (5175) p 1093, (1994)], etc.

40 Una clase adicional de fármacos inhibidores del factor de crecimiento celular o sus receptores incluyen los inhibidores de HER2. El inhibidor de HER2 puede ser cualquier sustancia que inhiba la actividad de HER2 (por ejemplo, la actividad quinasa), incluyendo por tanto un anticuerpo, un compuesto de bajo peso molecular (producto sintético o natural), un oligonucleótido de sentido contrario, un ligando de HER2, heregulina, y cualquiera de ellos tanto parcialmente modificados como mutados en la estructura. Además, puede ser una sustancia que inhibe la actividad de HER2 mediante la inhibición del receptor HER2 (por ejemplo, dirigido contra el receptor de HER2).

45 Para el cáncer de próstata, se utiliza el compuesto de la presente invención combinado con el superagonista de GnRH, antiandrógeno, antiestrógeno, agente quimioterapéutico (por ejemplo, ifosfamida, UFT, adriamicina, peplomicina, cisplatino, etc.), péptido antagonistas de GnRH, inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidor de la producción de andrógenos adrenales, inhibidor de quinasa, fármacos para el tratamiento hormonal tales como estrógenos (por ejemplo, DSB, EMP, etc.), antiandrógenos (por ejemplo, CMA, etc.), etc., fármaco inhibidor del factor de crecimiento celular o de su receptor, o similares.

50 Para el cáncer de mama, se utiliza el compuesto de la presente invención combinado con el superagonista de GnRH, antiestrógeno, agente quimioterapéutico (por ejemplo, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, adriamicina, mitomicina C, mitoxantrona, etc.), péptido antagonistas de GnRH, inhibidor de la aromatasa, inhibidor de la producción de andrógenos adrenales, inhibidor de quinasa, fármacos para el tratamiento hormonal tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, etc.), progesteronas (por ejemplo, MPA, etc.), andrógenos, estrógenos, etc., fármaco inhibidor del factor de crecimiento celular o de su receptor, o similares.

55

Para el cáncer gastroenterológico, se utiliza el compuesto de la presente invención combinado con el agente quimioterapéutico (por ejemplo, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, levofolinato, gemcitabina, adriamicina, mitomicina C, mitoxantrona, etc.), inhibidores de los microtúbulos (por ejemplo, vincristina, paclitaxel, etc.), fármaco que contiene platino por ejemplo, cisplatino, etc., inhibidor de la topoisomerasa (*por ejemplo*, irinotecan, etopósido, etc.), inhibidor de COX-2, inhibidor de quinasa, fármaco inhibidor del factor de crecimiento celular o de su receptor, o similares.

Para el cáncer de pulmón, se utiliza el compuesto de la presente invención combinado con el agente quimioterapéutico (por ejemplo, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, adriamicina, mitomicina C, mitoxantrona, etc.), inhibidores de los microtúbulos (por ejemplo, vincristina, paclitaxel, etc.), fármaco que contiene platino por ejemplo, cisplatino, etc., inhibidor de la topoisomerasa (*por ejemplo*, irinotecan, etopósido, etc.), inhibidor de quinasa, fármaco inhibidor del factor de crecimiento celular o de su receptor, o similares.

Los principios activos secundarios, que son moléculas pequeñas, se pueden usar también para aliviar los efectos adversos asociados con la administración del compuesto de la presente invención. Sin embargo, al igual que algunas moléculas grandes, se cree que muchas de ellas pueden proporcionar un efecto sinérgico cuando se administran con (por ejemplo, antes, después o simultáneamente) el compuesto de la presente invención. Los ejemplos de principios activos secundarios de molécula pequeña incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerosos, antibióticos, agentes inmunosupresores, y esteroides.

Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, agentes antineoplásicos, anti-metabolitos (por ejemplo, análogos de folatos, análogos de purina, análogos de adenosina, análogos de pirimidina, y ureas sustituidas), complejos de coordinación de platino, inhibidores de la topoisomerasa II, y radiación.

Los agentes anticancerosos específicos incluyen, pero sin limitación: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; sodio brequinar; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; capecitabina; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; erlotinib; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato de sodio; etanidazol; etopósido; etopósido fosfato; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; flouxuridina; fludarabina fosfato; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gefitinib; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iopropatino; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprólido; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomincina; pemetrexed; pentamustina; peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobroman; pipsulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromincina; clorhidrato de puromincina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanidina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricribina; trimetrexato; glucoronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

Otros fármacos anticancerosos incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; Todos los antagonistas de TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos de sentido contrario; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de la bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamincina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor del derivado de

cartílago; carzelesina; inhibidores de la quinasa de la caseína (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix;
 clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol;
 colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816;
 5 crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatama; cipemicina;
 citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshdrodidemina B; deslorelinea;
 dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemnin B; didox; dietilnoespermina;
 dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron;
 doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab;
 10 eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos;
 antagonistas de estrógenos; etanidazol; etopósido fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastima;
 finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex;
 formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirin; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la
 15 gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatió; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina;
 ácido ibrandónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (por ejemplo, Gleevec®);
 imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento análogo de insulina;
 agonistas del interferón; interferones; interleuquinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact;
 irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N;
 lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia;
 20 interferón alfa de leucocitos; leuprólido+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de
 poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina;
 lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos lífticos; maitansina;
 manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de
 matriz; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina;
 25 mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina del factor de crecimiento del
 fibroblasto-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana;
 monofosforil lípido A+sk de la pared celular de myobacterium; mopidamol; agente anticanceroso de mostaza;
 micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N
 sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpina; nartograstim; nedaplatino;
 nemorubicina; ácido neridróico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítróido;
 30 nitrulina; oblimersen (Genasense®); O⁶-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona;
 ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citoquina; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina;
 paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizosina; ácido pamidróico;
 panaxitriol; panomifeno; parabactino; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sódico;
 35 pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilífico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la
 fosfatasa; picibanilo; pilocarpina clorhidrato; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador
 del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio;
 porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteosoma; inmunomodulador
 basado en la proteína A; inhibidor C de la proteína quinasa; inhibidores C de la proteína quinasa, microalgal;
 40 inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas;
 pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada polioxietilenada; antagonistas de raf; raltitrexed;
 ramosetron; inhibidores de la farnesil proteína transferasa de ras; inhibidores de ras; inhibidores de rasGAP;
 retelliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohitukina; romurtida;
 roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1;
 semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos de sentido directo; inhibidores de la transducción
 45 de la señal; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a
 somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiatrina 1;
 escualamina; estipiamicina; inhibidores de la estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo
 superactivo; suradista; suramin; swainsonina; talimustina; tamoxifén metyoduro; tauromustina; tazaroteno; tecogalan
 de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido;
 50 tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor
 de timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora del tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; titanoceno
 bicloruro; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato;
 triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex;
 factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vapreotida;
 55 variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona;
 zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamer.

Los principios activos secundarios específicos incluyen, pero no se limitan a, rituximab, oblimersen (Genasense®),
 remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino,
 temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecan,
 60 metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón
 alfa pegilado (por ejemplo, PEGINTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino,
 daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido
 zoledrónico, palmitronato, biacin, busulfán, prednisona, bisfosfonatos, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina
 (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina fosfato de sodio (Emcyt®), sulindac, y etopósido.

En determinadas realizaciones, el principio activo secundario es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, pemetrexed, metotrexato, Ara-C, 5-FU, wortmannina, gemcitabina, geldanamicina o una combinación de uno o más de sus tipos.

5 En otras realizaciones, el principio activo secundario es un agente de tratamiento auxiliar. Un ejemplo de un agente para el tratamiento auxiliar es un antiemético. Los agentes antieméticos específicos incluyen, pero no se limitan a, fenotiazinas, butirofenonas, benzodiacepinas, corticoesteroides, antagonistas de la serotonina, cannabinoides, y antagonistas del receptor NK₁. Los ejemplos de fenotiazinas antieméticas incluyen, pero no se limitan a, proclorperazina y trimetobenzamida. Los ejemplos de butifenonas antieméticas incluyen, pero no se limitan a, haloperidol. Los ejemplos de benzodiacepinas antieméticas incluyen, pero no se limitan a, lorazepam. Los ejemplos de corticoesteroides antieméticos incluyen, pero no se limitan a, dexametasona. Los ejemplos de antieméticos antagonistas de la serotonina incluyen, pero no se limitan a, ondansetrón, granisetron, y dolasetrón. Los ejemplos de cannabinoides antieméticos incluyen, pero no se limitan a, dronabinol. Los ejemplos de antagonistas del receptor NK₁ incluyen, pero no se limitan a, aprepitant. Las dosis y los regímenes de dosificación deben depender de la indicación específica que se está tratando, la edad y estado del paciente, y la gravedad de los efectos adversos, y una persona experta en la materia puede ajustarlo de acuerdo con ellos. Se pueden encontrar ejemplos de dosis y regímenes de dosificación, por ejemplo, en The Physician's Desk Reference.

La invención incluye también combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención; y un principio activo secundario como se describe en el presente documento. El kit comprende normalmente un envase para contener las composiciones separadas tales como una botella dividida o un envase de hojas dividido, sin embargo, las composiciones separadas pueden estar contenidas en un único, envase sin dividir. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando se administran preferentemente los componentes separados en formas farmacéuticas diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), o se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico a cargo del tratamiento.

Un ejemplo de dicho kit es el denominado envase de tipo blíster. Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas, y similares). Los packs de tipo blíster consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico preferentemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman rebajes en la hoja de plástico. Los rebajes tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que se van a envasar. Luego, los comprimidos o cápsulas se colocan en los rebajes y la lámina de material relativamente rígido se precinta contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que es opuesta a la dirección en la que se formaron los recesos. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se precintan en los rebajes entre la hoja de plástico y la lámina. Preferentemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas se pueden extraer del envase blíster aplicando manualmente presión sobre los rebajes, mediante la cual se forma una abertura en la lámina en el lugar de los rebajes. Después, el comprimido o la cápsula pueden extraerse a través de dicha abertura.

Procedimientos ilustrativos del tratamiento combinado

En determinadas realizaciones, los procedimientos proporcionados en el presente documento comprenden administrar el compuesto de la presente invención junto con uno o más principios activos secundarios, y o junto con radioterapia o cirugía. La administración del compuesto de la presente invención y los principios activos secundarios a un paciente puede producirse simultánea o secuencialmente mediante la misma o diferentes rutas de administración. La adecuabilidad de una ruta de administración concreta empleada por un principio activo concreto dependerá del propio principio activo (por ejemplo, si se puede administrar por vía oral sin descomponerse antes de penetrar en el torrente sanguíneo) y de la enfermedad que se está tratando. Las rutas de administración recomendadas para los principios activos secundarios son conocidas por las personas normalmente expertas en la materia. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference.

En una realización, el principio activo secundario se administra por vía intravenosa o por vía subcutánea una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 375 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. En una realización, el principio activo secundario es rituximab, oblimersen (Genasense[®]), GM-CSF, G-CSF, EPO, taxotere, irinotecan, dacarbazina, ácido transretinoico, toptecan, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, vincristina, doxorubicina, inhibidor de COX-2, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, vinorelbina o una de sus combinaciones. En determinadas realizaciones, el principio activo secundario es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, pemetrexed, metotrexato, Ara-C, 5-FU, wortmannina, geldanamicina, gemcitabina o una de sus combinaciones.

Se describen adicionalmente en el presente documento procedimientos de tratamiento, prevención y/o gestión de neoplasias hematológicas, que comprenden administrar el compuesto de la presente invención junto con (por ejemplo, antes, durante o después) de tratamiento convencional que incluye, pero sin limitación, cirugía, inmunoterapia, tratamiento biológico, radioterapia y otros tratamientos no basados en fármacos no usados actualmente para tratar, prevenir o gestionar el cáncer. Sin pretender quedar limitado por teoría alguna, se cree que

el compuesto de la presente invención puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administra simultáneamente con dicho tratamiento convencional.

5 En determinadas realizaciones, el principio activo secundario se administra simultáneamente con el compuesto de la presente invención o se administra con aproximadamente de 1 a 50 horas de retraso. En determinadas realizaciones, el compuesto de la presente invención se administra primero seguido por la administración del principio activo secundario con aproximadamente 1 a 50 horas de retraso. En otras realizaciones, el principio activo secundario se administra primero seguido por la administración del compuesto de la presente invención con aproximadamente de 1 a 50 horas de retraso. En algunas realizaciones, el retraso es preferentemente de 24 horas.

10 En una realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en una cantidad diaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 5000 mg, solo o junto con un principio activo secundario descrito en el presente documento, antes de, durante, o después del uso del tratamiento convencional.

15 En otra realización, el tratamiento descrito en el presente documento comprende: a) administrar a un paciente que lo necesita, una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a 5000 mg del compuesto de la presente invención y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un principio activo secundario como agente de tratamiento auxiliar.

20 En una realización, el segundo agente es un agente antiinflamatorio. En otra realización, el agente alquilante es un alquilsulfonato y el cáncer que se está tratando es usualmente leucemia o linfoma. En otra realización, el alquilsulfonato es busulfán. En otra realización, el alquilsulfonato es busulfán y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis diaria de al menos 1 mg. En otra realización, el alquilsulfonato es busulfán y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral diaria de entre aproximadamente 2 mg y 8 mg. En otra realización, el alquil sulfonato es busulfán y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral diaria de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg.

25 En otra realización, el agente alquilante es una mostaza de nitrógeno y el cáncer que se está tratando es usualmente cáncer de vejiga, cáncer de mama, enfermedad de Hodgkin, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de ovario, o cáncer de testículos. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es clorambucilo. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es clorambucilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos de 0,1 mg/kg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es clorambucilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral diaria de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 0,2 mg/kg durante tres a seis semanas. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es clorambucilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis de 0,4 mg/kg cada tres a cuatro semanas. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es ciclofosfamida. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es ciclofosfamida y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de al menos 10 mg/kg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es ciclofosfamida y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg cada siete a diez días. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es ciclofosfamida y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es melfalán. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es melfalán y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral diaria de al menos 2 mg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es melfalán y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral diaria de 6 mg durante dos a tres semanas, no se suministró melfalán durante dos a cuatro semanas y a continuación se suministró una dosis oral diaria de entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 4 mg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es melfalán y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral diaria de 10 mg/m² (área superficial corporal) durante cuatro días cada cuatro a seis semanas.

35 En otra realización, el agente alquilante es una nitrosourea y el cáncer que se está tratando es usualmente un tumor cerebral, cáncer colorrectal, enfermedad de Hodgkin, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfoma, o melanoma. En otra realización, la nitrosourea es carmustina. En otra realización, la nitrosourea es carmustina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 150 mg/m². En otra realización, la nitrosourea es carmustina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa entre aproximadamente 150 mg/m² y 200 mg/m² cada seis a ocho semanas.

45 En otra realización, el agente alquilante es un triazeno y el cáncer que se está tratando es usualmente enfermedad de Hodgkin, melanoma, neuroblastoma, o sarcoma de tejidos blandos. En otra realización, el triazeno es dacarbazina. En otra realización, el triazeno es dacarbazina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de entre aproximadamente 2,0 mg/kg y aproximadamente 4,5 mg/kg durante diez días cada cuatro semanas. En otra realización, el triazeno es dacarbazina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de 250 mg/m² durante cinco días cada tres semanas. En otra realización, el triazeno es dacarbazina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de 375 mg/m² cada dieciséis días. En otra realización, el triazeno es dacarbazina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de 150 mg/m² durante cinco días cada cuatro semanas.

55 En otra realización, el segundo agente es un antibiótico antineoplásico y el cáncer que se está tratando es usualmente cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de

- Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, sarcoma, cáncer de piel, cáncer de testículo, o cáncer de tiroides. En otra realización, el antibiótico es bleomicina. En otra realización, el antibiótico es bleomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos de 10 unidades/m². En otra realización, el antibiótico es bleomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular de entre aproximadamente 10 unidades/m² y aproximadamente 20 unidades/m² semanalmente o dos veces por semana. En otra realización, el antibiótico es dactinomicina. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es dactinomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos de 0,01 mg/kg. En otra realización, el antibiótico es dactinomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de entre aproximadamente 0,010 mg/kg y aproximadamente 0,015 mg/kg durante cinco días cada tres semanas. En otra realización, el antibiótico es dactinomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de 2 mg/m² cada tres o cuatro semanas. En otra realización, el antibiótico es daunorubicina. En otra realización, el antibiótico es daunorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 30 mg/m². En otra realización, el antibiótico es daunorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de entre aproximadamente 30 mg/m² y aproximadamente 45 mg/m² durante tres días. En otra realización, el antibiótico es una preparación liposomal de daunorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de 40 mg/m² cada dos semanas. En otra realización, el antibiótico es doxorubicina. En otra realización, el antibiótico es doxorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 15 mg/m². En otra realización, el antibiótico es doxorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa entre aproximadamente 60 mg/m² y aproximadamente 90 mg/m² cada tres semanas. En otra realización, el antibiótico es doxorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa semanal de entre aproximadamente 15 mg/m² y aproximadamente 20 mg/m². En otra realización, el antibiótico es doxorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente un ciclo que comprende una dosis intravenosa semanal de 30 mg/m² durante dos semanas seguido por dos semanas en las que no se administra doxorubicina.
- En otra realización, el segundo agente es un antimetabolito. En otra realización, el antimetabolito es un folato y el cáncer que se está tratando es usualmente cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma no de Hodgkin, u osteosarcoma. En otra realización, el análogo de folato es metotrexato. En otra realización, el análogo de folato es metotrexato y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos de 2,5 mg. En otra realización, el análogo de folato es metotrexato y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral diaria de entre aproximadamente 2,5 mg y 5 mg. En otra realización, el análogo de folato es metotrexato y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis de dos veces por semana de entre aproximadamente 5 mg/m² y aproximadamente 25 mg/m². En otra realización, el análogo de folato es metotrexato y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa semanal de 50 mg/m² cada dos a tres semanas. En otra realización, el análogo de folato es pemetrexed. En otra realización, el análogo de folato es pemetrexed y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 300 mg/m². En otra realización, el análogo de folato es pemetrexed y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de entre aproximadamente 300 mg/m² y aproximadamente 600 mg/m² cada dos o tres semanas. En otra realización, el análogo de folato es pemetrexed y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de 500 mg/m² cada tres semanas.
- En otra realización, el antimetabolito es un análogo de purina y el cáncer que se está tratando es usualmente cáncer colorrectal, leucemia, o mieloma. En otra realización, el análogo de purina es mercaptopurina. En otra realización, el análogo de purina es mercaptopurina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 1,5 mg/kg. En otra realización, el análogo de purina es mercaptopurina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral diaria de entre aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg. En otra realización, el análogo de purina es tioguanidina. En otra realización, el análogo de purina es tioguanidina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 2 mg/kg. En otra realización, el análogo de purina es tioguanidina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis diaria de entre aproximadamente 2 mg/kg y aproximadamente 3 mg/kg.
- En otra realización, el antimetabolito es un análogo de adenosina y el cáncer que se está tratando es usualmente leucemia o linfoma. En otra realización, el análogo de adenosina es cladribina. En otra realización, el análogo de adenosina es cladribina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 0,09 mg/kg. En otra realización, el análogo de adenosina es cladribina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de 0,09 mg/kg durante siete días. En otra realización, el análogo de adenosina es cladribina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de 4 mg/m² durante siete días. En otra realización, el análogo de adenosina es pentostatina. En otra realización, el análogo de adenosina es pentostatina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente 4 mg/m². En otra realización, el análogo de adenosina es pentostatina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de 4 mg/m² en semanas alternas. En otra realización, el análogo de adenosina es pentostatina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de 4 mg/m² cada tres semanas.
- En otra realización, el antimetabolito es un análogo de pirimidina y el cáncer que se está tratando es usualmente cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer de hígado, linfoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de piel, o cáncer gástrico. En otra realización, el análogo de pirimidina es citarabina. En otra realización, el análogo de pirimidina es citarabina y la

cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 100 mg/m². En otra realización, el análogo de pirimidina es citarabina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de 100 mg/m² durante siete días. En otra realización, el análogo de pirimidina es capecitabina. En otra realización, el análogo de pirimidina es capecitabina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis diaria al menos 2000 mg/m². En otra realización, el antibiótico es daunorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de entre aproximadamente 1200 mg/m² y aproximadamente 1300 mg/m² durante 14 días. En otra realización, el análogo de pirimidina es capecitabina y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente un ciclo de tres semanas en el que se proporciona una dosis dos veces al día de aproximadamente 1250 mg/m² durante catorce días seguido por un resto de una semana. En otra realización, el análogo de pirimidina es fluorouracilo. En otra realización, el análogo de pirimidina es fluorouracilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 10 mg/kg. En otro ejemplo, el análogo de pirimidina es fluorouracilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de entre aproximadamente 300 mg/m² y aproximadamente 500 mg/m² durante al menos tres días. En otro ejemplo, el análogo de pirimidina es fluorouracilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de 12 mg/kg durante tres a cinco días. En otra realización, el análogo de pirimidina es fluorouracilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa semanal de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg.

En otra realización, el antimetabolito es un análogo de pirimidina y el cáncer que se está tratando es usualmente cáncer de cabeza y cuello, leucemia, melanoma, o cáncer de ovario. En otra realización, la urea sustituida es hidroxiiurea. En otra realización, la urea sustituida es hidroxiiurea y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 20 mg/kg. En otra realización, la urea sustituida es hidroxiiurea y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral de 80 mg/kg cada tres días. En otra realización, la urea sustituida es hidroxiiurea y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral diaria de entre aproximadamente 20 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg.

En otra realización, el segundo agente es un complejo de coordinación de platino y el cáncer que se está tratando es usualmente cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de ovario, sarcoma, cáncer de testículo, o cáncer de útero. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es carboplatino. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es carboplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es al menos 300 mg/m². En otra realización, el complejo de coordinación de platino es carboplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 300 mg/m² cada cuatro semanas. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es carboplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente 300 mg/m² cada cuatro semanas. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es carboplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 360 mg/m² cada cuatro semanas. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es cisplatino. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es cisplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 20 mg/m². En otra realización, el complejo de coordinación de platino es cisplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa diaria de 20 mg/m² para cuatro a cinco días cada tres a cuatro semanas. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es cisplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa de 50 mg/m² cada tres semanas. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es oxaliplatino. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es oxaliplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 75 mg/m². En otra realización, el complejo de coordinación de platino es oxaliplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m². En otra realización, el complejo de coordinación de platino es oxaliplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una infusión IV de entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m² cada dos semanas. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es oxaliplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una infusión IV de entre aproximadamente 80 mg/m² y aproximadamente 90 mg/m² cada dos semanas. En otra realización, el complejo de coordinación de platino es oxaliplatino y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una infusión IV de dos horas de 85 mg/m² cada dos semanas.

En otra realización, el segundo agente es un inhibidor de la topoisomerasa II y el cáncer que se está tratando es usualmente enfermedad de Hodgkin, leucemia, cáncer de pulmón microcítico, sarcoma, o cáncer de testículos. En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es etopósido. En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 35 mg/m². En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m². En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa entre aproximadamente 35 mg/m² y aproximadamente 50 mg/m² al día al menos tres veces en cinco días cada tres a cuatro semanas. En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis intravenosa entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m² al día al menos tres veces en cinco días cada tres o cuatro semanas. En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis oral de aproximadamente 100 mg/m² al día al menos tres veces en cinco días cada tres o cuatro semanas. En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es tenipósido. En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos 20 mg/m². En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad

terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis semanal de 100 mg/m². En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente al menos una dosis quincenal de 100 mg/m². En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis diaria de entre aproximadamente 20 mg/m² y aproximadamente 60 mg/m² durante cinco días. En otra realización, el inhibidor de la topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es usualmente una dosis diaria de entre aproximadamente 80 mg/m² y aproximadamente 90 mg/m² durante cinco días.

El modo de administración del compuesto de la presente invención y del medicamento concomitante no está particularmente limitado, con la condición de que el compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante se combinen tras la administración. Dicho modo de administración puede por ejemplo ser (1) una administración de una única formulación obtenida formulando el compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante simultáneamente, (2) una administración simultánea mediante una ruta idéntica de dos formulaciones obtenidas formulando el compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante por separado, (3) una administración secuencial e intermitente mediante una ruta idéntica de dos formulaciones obtenidas formulando el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante por separado, (4) una administración simultánea mediante rutas diferentes de dos formulaciones obtenidas formulando el compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante por separado, (5) una administración secuencial e intermitente mediante diferentes rutas de dos formulaciones obtenidas formulando el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante por separado, (por ejemplo, el compuesto de la presente invención seguido por el medicamento concomitante, o en orden inverso) y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa combinado con uno o más agentes terapéuticos secundarios (los principios activos secundarios), los compuestos pueden administrarse tanto secuencial como simultáneamente mediante cualquier ruta conveniente.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse convenientemente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y de esta manera el uso de formulaciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación como se ha definido anteriormente junto con un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable es un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse tanto secuencial como simultáneamente en formulaciones separadas o combinadas.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa combinado con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las dosis adecuadas.

De manera similar, resulta evidente para los expertos en la materia que cuando el compuesto de la presente invención se usa combinado con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando se usa el compuesto solo y los expertos en la materia pueden determinar las dosis adecuadas.

Las formulaciones farmacéuticas preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria eficaz, tal como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada, del principio activo. Por ejemplo, una dosis diaria propuesta del compuesto de la presente invención puede ser preferentemente entre aproximadamente 1 mg a 5000 mg, y más preferentemente 10 mg a 500 mg por día. Como se ha descrito anteriormente, la dosificación se puede alterar dependiendo de cada paciente individual, y de esta manera no limitarse las citadas.

Los sujetos a los que se va a administrar el compuesto de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto son preferentemente un sujeto mamífero que incluye un ser humano. El mamífero al que se ha diagnosticado cáncer está preferentemente entre ellos. Es más preferible el mamífero al que se ha diagnosticado cáncer cuyo PGE2 se refiere a. El cáncer con el que PGE2 está relacionado incluye tumor cerebral, cáncer óseo, neoplasia derivada de células epiteliales (cáncer epitelial), por ejemplo, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastroenterológico (por ejemplo, cáncer de labios, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer de intestino, cáncer de colon y cáncer gástrico), cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel (carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular), cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan las células epiteliales en el cuerpo. Es más preferible que el mamífero al cual se le ha diagnosticado al menos un cáncer seleccionado entre cáncer gastroenterológico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón y cáncer de mama, sea un ser humano.

Esta divulgación incluye un procedimiento para reducir las células cancerosas poniendo en contacto las células cancerosas con el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El compuesto de la presente invención, sus realizaciones preferentes y similares son los mismos que se han descrito anteriormente. El procedimiento para reducir las células cancerosas poniendo en contacto las células cancerosas con el compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona de acuerdo con el tipo de cáncer y similar, y normalmente se puede llevar a cabo mediante administración oral o administración parenteral de la dosis anteriormente descrita del compuesto que se ha definido en las

reivindicaciones. Se pueden usar principios activos secundarios en el procedimiento de la presente invención.

Ejemplo

Ejemplo 1 [Ejemplo de Referencia] (antagonista selectivo del receptor EP4: Compuesto A: ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)ethyl)benzoico

5 En el estómago de ratones K19-Wnt1/C2mE (Gastroenterology Volumen 131, Páginas 1086-1095, 2006), el tumor se desarrolla con una interacción de la señalización de Wnt regulada en exceso y se indujo la ruta COX-2/PGE2. Entre los pacientes humanos con cáncer gástrico se observó una regulación en exceso de Wnt en un 30 % a 50 %, y se observó de COX-2 en más del 70 %. Por tanto, el K19Wnt1/C2mE se sitúa como un modelo de ratón que
10 extrapola el cáncer gástrico humano en términos de mecanismo molecular (Nature Review Cancer, Volumen 7, Páginas 645-658, 2007).

El experimento se ha llevado a cabo utilizando cinco ratones con un modelo de cáncer gástrico espontáneo a las 50 semanas de edad (ratones K19Wnt1/C2mE). Los ratones desarrollan grandes tumores en el estómago a las 50 semanas de edad, y el tamaño del tumor se puede medir con TC de rayos X. Los tamaños de los tumores se midieron con TC de rayos X antes de la administración y a la semana 1, semana 2, y semana 3 tras la
15 administración, y se compararon los tamaños de los tumores. El compuesto A se administró de forma continua a una dosis de 100 mg/kg dos veces al día durante tres semanas. Se usó metil celulosa como vehículo. En dos individuos en los que se había formado un tumor particularmente grande antes de la administración, se observaron reducciones notables del tamaño tumoral en la primera semana (véase la figura 1). Como se muestra en la figura 1, el área promedio del tumor era aproximadamente de 1500 a aproximadamente 5000 mm² en ratones preadministrados, mientras que después de tres semanas de tratamiento, el área promedio se redujo drásticamente a un intervalo de
20 aproximadamente 300 a aproximadamente 1100 mm², que mostró claramente la reducción del tumor por el compuesto A. A las tres semanas después de la administración, la eficacia, tal como la mencionada masa tumoral desaparecida casi completamente en las imágenes de TC, se confirmó en los cinco ratones a los que se administró el compuesto. Como se muestra claramente en la figura 2, esto confirmó que el tumor se redujo eficazmente administrando el compuesto A, en comparación con los ratones K19-Wnt1/C2mE de 55 a 60 semanas de edad (n=7) que no se trataron con ningún compuesto (véase la figura 2). A saber, como se muestra en la figura 2, el tumor se redujo drásticamente mediante la administración de los antagonistas del receptor EP4. Además, en el análisis histológico de los tejidos escindidos tras el tratamiento, se confirmó la desaparición de las ramificaciones glandulares irregulares en el epitelio tumoral mediante observación visual.

30 Además, en la gráfica de la figura 2, el eje vertical representa el volumen relativo del tumor, y un "inhibidor EP" significa el grupo al que se administró el compuesto A.

Ejemplo 2 [Ejemplo de Referencia] (antagonista selectivo del receptor EP4: Compuesto B: ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico.

35 Se llevó a cabo el experimento utilizando seis ratones con un modelo de cáncer gástrico a las de 46 a 68 semanas de edad (ratones K19Wnt1/C2mE). Se administró de forma continua el compuesto B *per os* a una dosis de 3 mg/kg (n=2), 30 mg/kg (n=2) y el vehículo control (n=2) una vez al día durante cinco semanas. Se llevaron a cabo las medidas de los tamaños tumorales de la misma manera que en el ejemplo 1. Se confirmó mediante barrido TC de rayos X que los tamaños de los tumores aumentaron de una manera dependiente del tiempo durante el periodo de ensayo en dos vehículos control. Por otra parte, se confirmó que los tamaños de los tumores se redujeron de una
40 manera dependiente de la dosis en los grupos a los que se administró el compuesto B, y se observó también la reducción eficaz del tamaño tumoral en un grupo al que se administró una dosis de 3 mg/kg (véase la figura 3). En la figura 3, se muestra un valor relativo del área tumoral promedio entre después y antes del tratamiento (0 s) ajustado a 100 en función del tiempo. El cuadrado relleno (■) y el rombo relleno (◆) representan ratones del modelo del control. El triángulo punteado (▲) y la cruz punteada (X) representan ratones del modelo a los que se administró, a cada uno de ellos, el compuesto B a una dosis de 3 mg/kg. La estrella rellena (*) y el círculo relleno (●) representan ratones del modelo a los que se administró, a cada uno de ellos, el compuesto B a una dosis de 30 mg/kg. Aunque el tamaño del tumor aumentó en un grupo al que se administró el vehículo, el tamaño del tumor se redujo drásticamente a cualquier dosis en los grupos a los que se administró el compuesto B. Además, se observaron también reducciones notables de las lesiones tumorales en la autopsia, en comparación con un grupo del control al
50 que se administró el vehículo. De esta manera, se confirmó que el tamaño del tumor se redujo drásticamente en los grupos a los que se administró el compuesto B, en comparación con el del grupo al que se administró el vehículo.

Ejemplo 3 (Compuesto C:

3-[2-(4-{2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il}fenil)etil]-1-[(4-metil-benceno)sulfonil]urea

55 El experimento se llevó a cabo de la misma manera que el ejemplo 2 excepto que se utilizó el compuesto C en vez del compuesto B, el compuesto C mostró también efectos similares al compuesto B, y se confirmó que el tamaño del tumor se redujo drásticamente en comparación con el de un grupo al que se administró vehículo.

Ejemplo 4

El tratamiento con el compuesto A, B, o C se llevó a cabo en un modelo animal de xenoinjerto de cáncer de próstata humano (un ratón que tiene un tumor preparado mediante implante de células de cáncer de próstata humano a un ratón lampiño), y se examinó el cambio en el tamaño tumoral. En este sistema experimental, se observó una reducción tumoral similar a la descrita anteriormente en los animales tratados con los compuestos A, B, y C.

Ejemplo 5

El tratamiento con el compuesto A, B, o C en un modelo animal de xenoinjerto de cáncer de mama humano (un ratón que tiene un tumor preparado mediante implante de células de cáncer de mama humano en un ratón lampiño), y se examinó el cambio en el tamaño tumoral. En este sistema experimental, se observó una reducción tumoral similar a la descrita anteriormente en los animales tratados con los compuestos A, B, y C.

Ejemplo 6

Una línea de células derivada de cáncer de colon de ratón, colon26, se implantó por vía subcutánea a ratones CD2F1. (De acuerdo con el procedimiento descrito en Int. J. Cancer, Volumen 121, Páginas 878-883, 2007, este modelo extrapola el desarrollo y el crecimiento del cáncer de colon en términos de mecanismo molecular.) Cuando el peso tumoral promedio alcanzó 100 mg, se administraron durante 20 días vehículo (n=10), compuesto B una vez al día a una dosis de 30 mg/kg (n=10), o el compuesto C dos veces al día a una dosis de 200 mg/kg (n=10). El peso del tumor se calculó como (eje mayor)x(eje menor)²x 0,5 utilizando los valores medidos. La figura 4 muestra cambios en el tiempo con respecto al tamaño del tumor en cada grupo. En la Figura 4, el cuadrado relleno (■), el triángulo relleno (▲), y el círculo relleno (●) representan un grupo al que se administró el vehículo (control), un grupo al que se administró el compuesto B, y un grupo al que se administró el compuesto C, respectivamente. Se observaron reducciones notables remarcables del tamaño tumoral en todos los grupos a los que se administraron compuestos en comparación con los cambios en el tamaño tumoral en un grupo al que se administró el vehículo.

Ejemplo 7

En el sistema experimental que utiliza un modelo animal de xenoinjerto de cáncer de colon humano (un ratón que tiene un tumor preparado mediante implante de células de cáncer de colon humano en un ratón lampiño), se observó una reducción tumoral similar a la descrita anteriormente en los animales tratados con los compuestos A, B, y C.

Ejemplo 8

Una línea de células derivada de cáncer de pulmón de ratón, LL/2, se implantó por vía subcutánea a ratones C57BL/6. (De acuerdo con el procedimiento descrito en Cancer Research. Volumen 58, Páginas 2583-2587, 1998, este modelo extrapola el desarrollo y el crecimiento del cáncer de pulmón.) Cuando el peso tumoral promedio alcanzó 100 mg, vehículo (n=10), compuesto B una vez al día a una dosis de 0,3 mg/kg (n=10), o el compuesto C dos veces al día a una dosis de 10 mg/kg (n=10) se administró durante 25 días. El peso del tumor se calculó como (eje mayor)x(eje menor)²x 0,5 utilizando los valores medidos. La figura 5 muestra cambios en el tiempo con respecto al tamaño del tumor en cada grupo. En la Figura 5, el cuadrado relleno (■), el triángulo relleno (▲), y el círculo relleno (●) representan un grupo al que se administró el vehículo (control), un grupo al que se administró el compuesto B, y un grupo al que se administró el compuesto C, respectivamente. Se observaron reducciones notables remarcables del tamaño tumoral en todos los grupos a los que se administraron compuestos en comparación con los cambios en el tamaño tumoral en un grupo al que se administró el vehículo.

Ejemplo 9

En el sistema experimental que utiliza un modelo animal de xenoinjerto de cáncer de pulmón humano (un ratón que tiene un tumor preparado mediante implante de células de cáncer de pulmón humano en un ratón lampiño), se observó una reducción tumoral similar a la descrita anteriormente en los animales tratados con los compuestos A, B, y C.

En conclusión, se describen ejemplos de trabajo relativos a los efectos antitumorales (reducción de los tejidos cancerosos) de los compuestos de la presente invención, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos de trabajo. De esta manera, como se ha mencionado anteriormente, mediante el uso de los compuestos de la presente invención, se observó la reducción del cáncer en los modelos de cáncer con los PGE2 está relacionado. El cáncer con el que PGE2 está relacionado incluye tumor cerebral, cáncer óseo, neoplasia derivada de células epiteliales (cáncer epitelial), por ejemplo, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastroenterológico (por ejemplo, cáncer de labios, cáncer oral, cáncer de esófago, cáncer de intestino, cáncer de colon y cáncer gástrico), cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello de útero, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel (carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular), cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan las células epiteliales en el cuerpo.

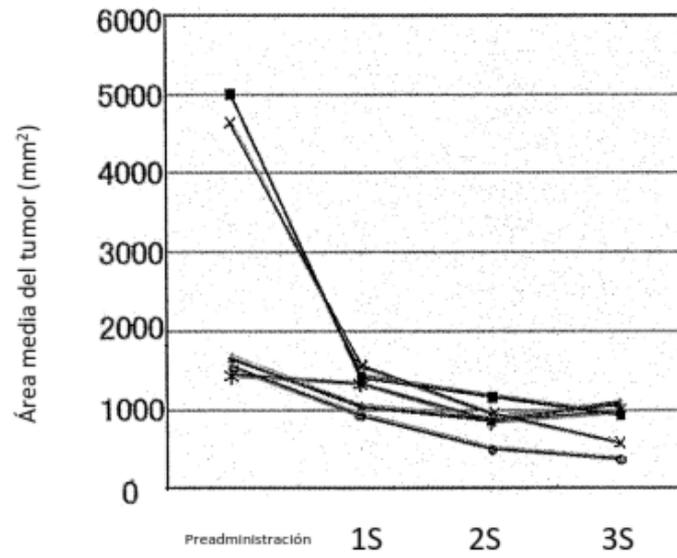
55

Por tanto, se pueden confirmar los efectos terapéuticos examinando los cambios del tamaño tumoral en un modelo animal de xenoinjerto del cáncer humano anteriormente mencionado (un ratón que tiene un tumor preparado mediante implante de las células cancerosas humanas anteriormente mencionadas en un ratón lampiño) tratado con el compuesto de la presente invención.

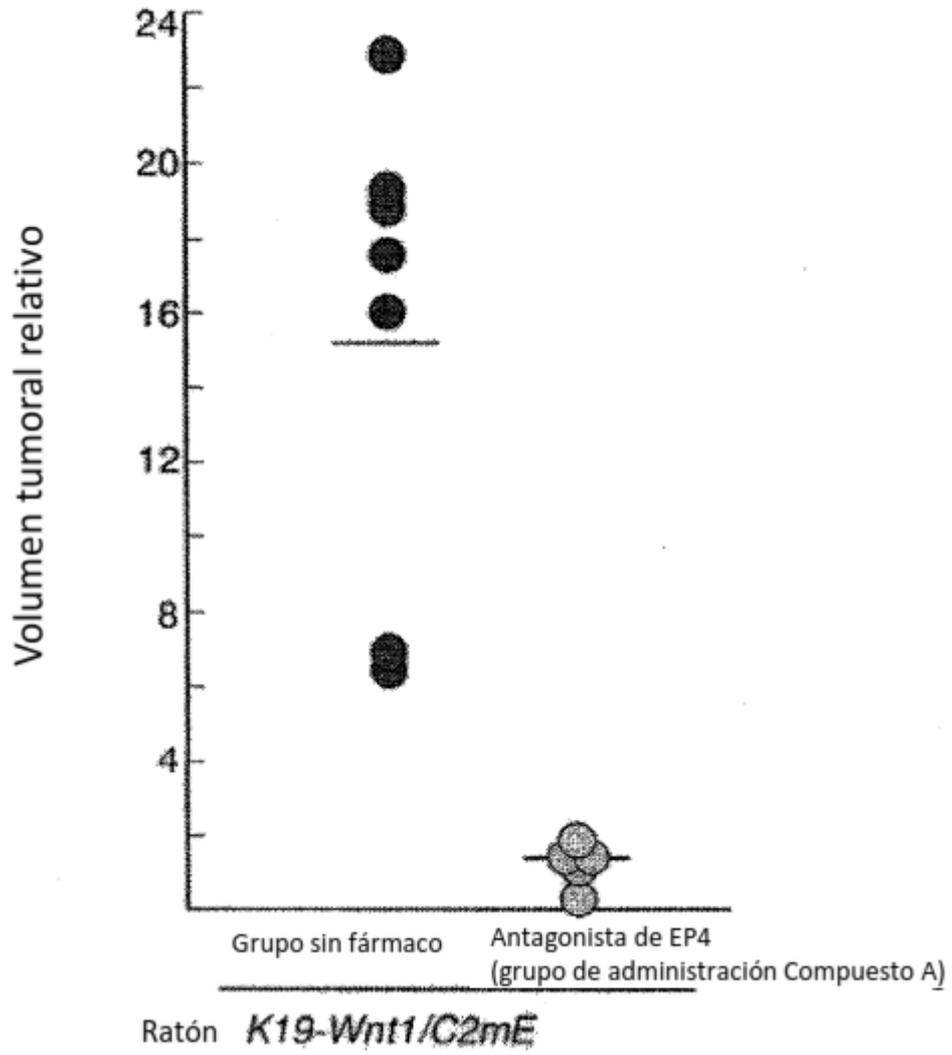
REIVINDICACIONES

- 5 1. 3-[2-(4-{2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il}fenil)etil]-1-[(4-metilbenceno)sulfonil]urea o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la reducción del tamaño tumoral del cáncer en un ser humano o en un animal, en el que el cáncer es al menos un tipo seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer gastroenterológico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, y cáncer de mama.
2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cáncer es cáncer gastroenterológico o cáncer de pulmón.
- 10 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el uso es en combinación con uno o más principios activos secundarios.
- 15 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los principios activos secundarios son cualquiera de un agente antiandrógeno o agente antiestrógeno esteroideo o no esteroideo, un agente quimioterapéutico, un péptido antagonista de GnRH, un inhibidor de la alfa reductasa, un inhibidor del receptor alfa, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, un inhibidor de la producción de andrógenos adrenales, un inhibidor de quinasa, un fármaco para el tratamiento hormonal, y un fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular o su receptor.

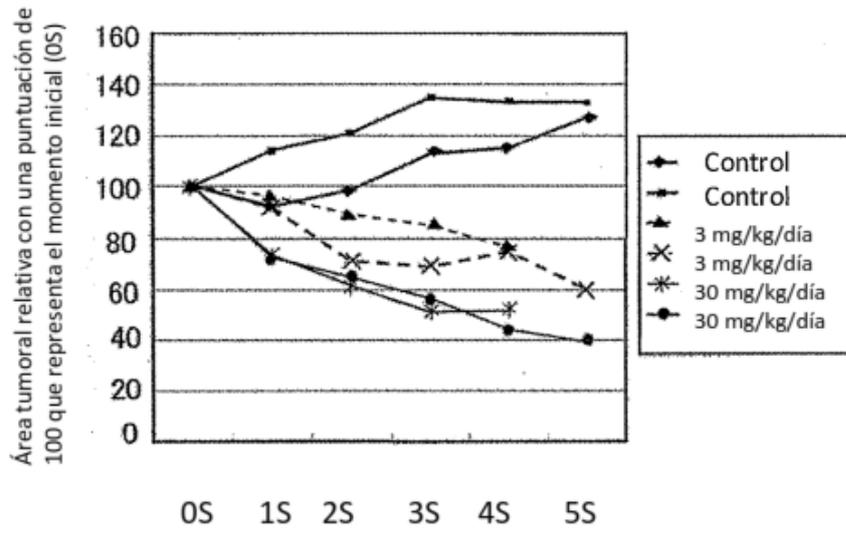
[Fig. 1]



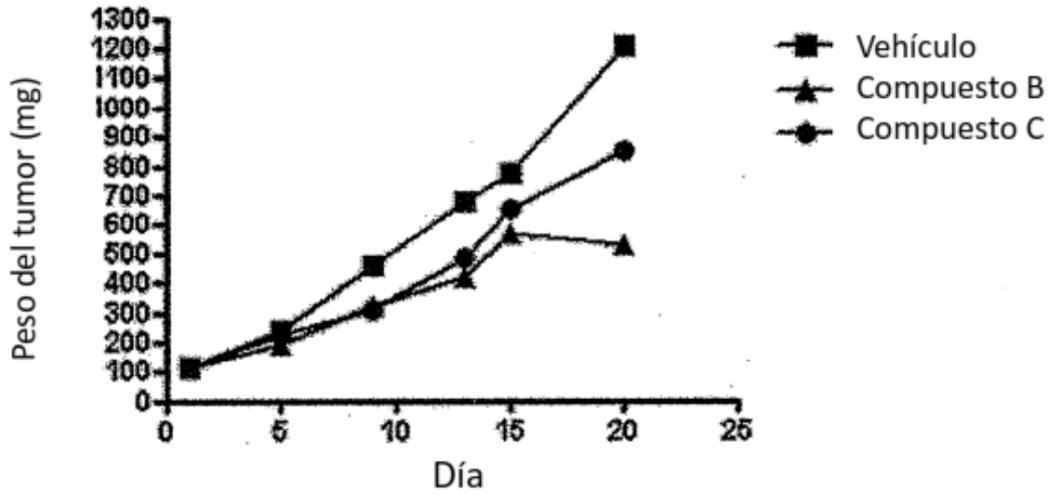
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

