

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 731**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2011** **PCT/JP2011/054556**
87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011** **WO2011105611**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2011** **E 11747565 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016** **EP 2540721**

54 Título: **Agonista del receptor de ghrelina para el tratamiento de caquexia**

30 Prioridad:

26.02.2010 JP 2010043484

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SHIMADA, KAORU;
SUDO, MASAKI;
TAJIMI, MASAOMI;
TAKAHASHI, NOBUYUKI y
NONOMURA, KAZUHIKO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 615 731 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

Agonista del receptor de ghrelina para el tratamiento de caquexia

{Campo técnico}

- 5 La presente divulgación se refiere a un agente terapéutico para la caquexia que se desarrolla en enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, hemodiscracia, enfermedad endocrina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad infecciosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En particular esta divulgación se refiere al uso de un compuesto que tiene actividad agonista contra el receptor de ghrelina, el cual promueve la secreción de la hormona de crecimiento, tal como se define en las reivindicaciones, o una sal del mismo que es aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o a una
- 10 composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal, para la fabricación de medicamento para el tratamiento de la caquexia. La divulgación también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de caquexia que comprende administrar el compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende al mismo, a un ser humano o a un animal. La divulgación se refiere además al uso de dicho compuesto, o a una sal del mismo que es aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o a una composición farmacéutica que
- 15 comprende el compuesto o la sal en combinación con uno o más segundos agentes activos. Además, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica o a un kit que comprende el compuesto de la presente invención o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento de dichas enfermedades.

{Técnica antecedente}

- 20 La caquexia es un síndrome sistémico que se asocia con pérdida progresiva de peso corporal, anemia, edema y anorexia como síntomas esenciales y que se desarrollan enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, hemodiscrasia, enfermedades endocrinas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad infecciosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida [por ejemplo, Kern et al., Cancer Cachexia, J. Parenteral and Enteral Nutrition, 12, 286-298 (1988) y American Journal of Medicine, 85, 289-291 (1988)]. En la caquexia, la nutrición terapéutica y la terapia endocrina se
- 25 administran generalmente pero aún falta por establecer una modalidad satisfactoria anticachéxica. En particular, cuando la caquexia es causada por un tumor maligno, no puede administrarse la quimioterapia anticancerosa disponible si la caquexia está progresando, con el resultado de que el tratamiento se encuentra con un serio retroceso. Además, cualquier nutrición terapéutica para aliviar los síntomas de caquexia puede, más bien, exacerbar el tumor maligno y reducir la expectativa de vida del paciente. Mientras que la caquexia es causada frecuentemente por los tumores malignos, la administración de un agente antitumoral en tal escenario puede dar lugar al control de los tumores pero por lo general se desarrollan efectos secundarios del medicamento en superposición y el resultado
- 30 neto es la falta de mejoramiento de la caquexia [Nelson et al., Journal of Clinical Oncology, 12, 213-225 (1994)].

El documento EP 1159964 A2 divulga composiciones y procedimientos para estimular la motilidad gastrointestinal.

El documento WO 2006/023608 A2 describe diversos secretagogos de hormona de crecimiento.

- 35 Carpino et al. (2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12, páginas 3279-3282 informa sobre el descubrimiento y la caracterización biológica de análogos de capromorelina con vidas medias prorrogadas.

Garcia et al. (2005) The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(5), páginas 2920-2926 investiga niveles de ghrelina activa en pacientes con caquexia inducida por cáncer.

- 40 Neary et al. (2004) The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(6), páginas 2832-2836 investiga si ghrelina incrementa la absorción de energía en pacientes con cáncer que tienen apetito deteriorado.

{Lista de citas}**{Literatura no de patente}****Literatura no de patente 1**

Kern et al., "Cancer Cachexia".

- 45 **{Literatura no de patente 2}**

J. Parenteral and Enteral Nutrition, 12, 286-298 (1988).

{Literatura no de patente 3}

American Journal of Medicine, 85, 289-291 (1988).

{Literatura no de patente 4}

Nelson et al., Journal of Clinical Oncology, 12, 213-225 (1994).

{Sumario de la invención}

{Problema técnico }

- 5 Bajo las circunstancias mencionadas en la técnica antecedente existe la necesidad de un agente terapéutico que pueda mitigar o inhibir el avance de síntomas de caquexia como la pérdida de peso corporal.

{Solución al problema}

El punto esencial de la presente invención es tal como sigue:

- 10 [1] Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un procedimiento de inhibición del avance de la pérdida de peso en caquexia en un ser humano o en un animal por administración oral, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida; y

- 15 2-amino-N-[1-(R)-(2,4-difluoro-benciloximetil)-2-oxo-2-(3-oxo-3a-(R)-piridin-2-ilmetil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-2-metil-propionamida.

- 20 [2] El compuesto para uso de acuerdo con [1], en el que la caquexia es caquexia de cáncer, caquexia de tuberculosis, caquexia de diabetes, caquexia relacionada/asociada con hemodiscrasia, caquexia asociada con enfermedad endocrina, caquexia asociada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, caquexia asociada con enfermedad renal crónica, caquexia asociada con insuficiencia cardíaca, caquexia asociada con enfermedad infecciosa o caquexia asociada con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

[3] Un compuesto para uso de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más segundos agentes activos.

- 25 [4] El compuesto para uso de acuerdo con [3], en el que los segundos agentes activos son cualquiera de un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un medicamento que esté documentado por tener un efecto mitigante en la caquexia en un modelo animal o en la práctica clínica, y un agente diurético.

[5] Un compuesto para uso de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un procedimiento de inhibición de la evolución de la pérdida de peso en caquexia por administración oral, el cual comprende administrar a humano o a un animal una cantidad efectiva de dicho compuesto.

- 30 [6] Una composición farmacéutica para uso en la inhibición de la evolución de la pérdida de peso en caquexia por administración oral, la cual comprende un compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 [7] Un embalaje comercial que comprende una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un material escrito asociado con dicha composición farmacéutica; el material escrito declara que dicha composición farmacéutica puede o está destinada a usarse para inhibir el avance de la pérdida de peso en caquexia mediante administración oral.

[8] El compuesto para uso de acuerdo con [1], en el que el compuesto es 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida.

[9] El compuesto para uso de acuerdo con [1], en el que la caquexia se desarrolla en tumor maligno.

{Efecto ventajoso de la invención}

- 40 El agente terapéutico de la presente invención se usa como un agente para tratamiento de caquexia que se desarrolla en enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, hemodiscrasia, enfermedad endocrina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad infecciosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El agente terapéutico de la presente invención es propicio para aliviar el síndrome sistémico con síntomas esenciales tales como pérdida progresiva de peso corporal (incluida la pérdida de peso debida a lipólisis y pérdida de peso debida a miólisis), anemia, edema, y anorexia, en dichas enfermedades crónicas.
- 45

Puesto que el trasplante de células cancerosas o de tejido canceroso en animales causa disminución en el consumo de alimento y en el peso corporal, estos animales han sido usados como un modelo animal de caquexia ("Endocrinology", Volumen 148, 3004-3012, 2007).

Los inventores de la presente invención investigaron para encontrar un grupo de compuestos efectivos para el modelo de enfermedad y finalmente descubrieron que un compuesto tal como se define en las reivindicaciones era efectivo para el tratamiento de los síntomas de caquexia. En el documento WO97/024369 se divulga un compuesto tal como se define en las reivindicaciones. Esta literatura de patente describe diversas aplicaciones de uso que son útiles para osteoporosis, insuficiencia cardíaca congestiva, debilidad asociada con el envejecimiento, obesidad; aceleración en la reparación de fractura de hueso, atenuación de respuesta catabólica de proteína después de una operación importante, reducción de caquexia y pérdida de proteína debidas a enfermedad crónica, aceleración de curación de heridas, o aceleración de la recuperación de pacientes quemados o de pacientes que han experimentado una cirugía importante; mejoramiento de la fuerza muscular, movilidad, mantenimiento del grosor de la piel, homeostasis metabólica, u homeostasis renal; y crecimiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento. Sin embargo, en los experimentos allí, la secreción de hormona de crecimiento se midió solamente en células pituitarias cultivadas en ratas y no se ha descrito nunca el efecto de promover secreción de hormona de crecimiento ni los datos experimentales que muestren que el compuesto de la presente invención es efectivo para la caquexia. Además, en otra información de bibliografía conocida no existe evidencia científica de que un compuesto de la presente invención sea efectivo en el tratamiento de caquexia. De esta manera, por primera vez la presente invención ha divulgado un compuesto de la presente invención que es efectivo para el tratamiento de los síntomas de caquexia.

{Descripción de formas de realización}

Los compuestos de la presente invención, los cuales se divulgan en el documento WO97/024369, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen solvatos, complejos, polimorfos y compuestos de los mismos, etiquetados de modo isotópico.

Es decir, que la presente invención se refiere a los siguientes compuestos (referidos en la presente como compuestos de la presente invención) para un uso tal como se define en las reivindicaciones: 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida; y 2-amino-N-[1-(R)-(2,4-difluorobenciloximetil)-2-oxo-2-(3-oxo-3a-(R)-piridin-2-ilmetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-2-metil-propionamida.

Los presentes compuestos generalmente se aíslan en la forma de sus sales de adición de ácido que son aceptables farmacéuticamente, tales como las sales derivadas del uso de ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de tales ácidos son ácido clorhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, maleico, succínico, D-tartárico, L-tartárico, malónico, metanosulfónico y similares. Adicionalmente, algunos compuestos que contienen una función ácida tal como un carboxilo, pueden aislarse en la forma de su sal inorgánica en la cual el contra-ion puede seleccionarse de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio y similares, como también de bases orgánicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables se forman tomando aproximadamente 1 equivalente del ácido apropiado correspondiente a la sal que se desea. El acabado y el aislamiento de la sal resultante son bien conocidos por los expertos ordinaria en la técnica. Para una reseña sobre las sales adecuadas véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como también solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo etanol.

Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-hospedero en los cuales, en contraste con los solvatos antes mencionados, el fármaco y el hospedero están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden encontrarse en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para una reseña de tales complejos véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto de 1975).

Todas las referencias a los compuestos de la presente invención incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de las sales de los mismos. Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la presente invención, tal como se han definido antes en la presente, polimorfos y compuestos etiquetados de modo isotópico de la presente invención, tal como se han definido antes en la presente.

Tal como se ha enunciado anteriormente, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos de la presente invención como se han definido antes en la presente.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácido o sales de base en los cuales el contra-ion es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-resina, o racematos, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo cromatografía y cristalización fraccional.

- 5 Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor adecuado ópticamente puro y la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

- 10 De modo alternativo, el racemato (o un precursor racémico) pueden hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en que el compuesto de la presente invención contenga un residuo ácido o básico, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diaestereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o ambos diastereoisómeros pueden convertirse en el (los) enantiómero(s) puros correspondientes por medios bien conocidos para la persona experta.

- 15 Los compuestos quirales de la presente invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enriquecida de modo enantiomérico usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene desde 0 a 50 % (p/p) de isopropanol, normalmente desde 2 a 20 % (p/p), y desde 0 a 5 % (p/p) de una alquilamina, normalmente 0,1 % (p/p) de dietilamina. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida. Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica; véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

- 20 La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables, etiquetados de modo isotópico, de la presente invención en el que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que usualmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la presente 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 y ^{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 .

- 30 Algunos compuestos etiquetados de modo isotópico de la presente invención, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de tejidos de fármaco y/o sustrato asociados con terapia contra el cáncer que incluye diagnóstico, alivio de síntomas, mejoramiento de la calidad de vida y profilaxis. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y la facilidad de los medios para su detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que dan lugar a una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una vida media in vivo aumentada o requisitos reducidos de dosificación, y de allí que pueden preferirse en algunas circunstancias.

- 35 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación adecuada de receptor de sustrato.

- 40 Los compuestos etiquetados de modo isotópico de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales que son conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos acompañantes y preparaciones que usan un reactivo apropiado etiquetado de modo isotópico en lugar del reactivo no etiquetado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos en los cuales el solvente para cristalización puede estar sustituido de modo isotópico, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

- 45 Los compuestos de la presente invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por aspersión y secado por evaporación. Para este propósito puede usarse secado con microondas o radiofrecuencia.

- 50 Los compuestos de esta invención deben administrarse por ruta oral de administración y pueden formularse con vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas de dosificación que sean apropiadas para esta ruta de administración.

Las formas sólidas de dosificación para la administración oral incluyen cápsulas, tabletas, pastillas, polvos y gránulos. En tales formas sólidas de dosificación el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo inerte que sea farmacéuticamente aceptable, tal como sacarosa, lactosa y almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por

ejemplo agentes lubricantes tal como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, tabletas y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores de pH. Las tabletas y pastillas pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

5 Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes que son farmacéuticamente aceptables y los elixires contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tal como agua. Además de tales diluyentes inertes, las composiciones también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión y agentes edulcorantes, saborizantes y de perfume.

10 Además de los ingredientes mencionados previamente en particular, las formulaciones pueden contener otros agentes convencionales en la técnica a la luz del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral como los agentes saborizantes.

15 La dosificación del ingrediente activo en las composiciones de esta invención puede variar. Sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma adecuada de dosificación. La dosis seleccionada depende de la eficacia terapéutica deseada, de la ruta de administración y de la duración del tratamiento. Por lo general, se administran diariamente a humanos y otros animales, por ejemplo mamíferos, niveles de dosificación entre 0,0001 y 100 mg/kg de peso corporal, para obtener una liberación efectiva de la hormona de crecimiento.

Un intervalo de dosificación preferido es 0,01 a 5,0 mg/kg de peso corporal diariamente que puede administrarse como una sola dosis o dividirse en dosis múltiples.

20 El compuesto o una sal del mismo de la presente invención tiene un efecto de mitigación en la caquexia; es decir, en la actividad para mitigar el síndrome sistémico que se asocia con pérdida progresiva de peso corporal (incluida la pérdida de peso debido a lipólisis y pérdida de peso debido a miólisis), anemia, edema, y anorexia como síntomas esenciales y que se desarrollan de enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, hemodiscrasia, enfermedad endocrina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad infecciosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Además, el potencial tóxico del compuesto de la presente invención es bajo. El agente terapéutico de la presente invención puede usarse como un agente para el tratamiento de caquexia o malnutrición en mamíferos (por ejemplo humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, equinos, porcinos, simios, etc.). La caquexia es, por ejemplo, caquexia por cáncer, caquexia por tuberculosis, caquexia por diabetes, caquexia asociada con hemodiscrasia, caquexia asociada con enfermedad endocrina, caquexia asociada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, caquexia asociada con enfermedad renal crónica, caquexia asociada con insuficiencia cardíaca, caquexia asociada con enfermedad infecciosa o caquexia asociada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El agente terapéutico de la presente invención puede usarse de preferencia en caquexia asociada con tumor maligno, especialmente un carcinoma.

35 Como el agente terapéutico de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede usarse tal como es pero el compuesto se usa habitualmente en la forma de una composición farmacéutica obtenida mezclando el compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable o similares que se conoce *per se*. El vehículo farmacéuticamente aceptable en la presente es una variedad de vehículos orgánicos o inorgánicos en uso habitual como materias primas para preparaciones farmacéuticas, y tales vehículos se emplean como un excipiente, lubricante, aglutinante, desintegrante, etcétera para una forma sólida de dosificación; o un solvente, solubilizante, agentes de suspensión, agente de tonicidad, agente regulador de pH, analgésico, etcétera, para una forma líquida de dosificación. Cuando es necesario también pueden usarse aditivos farmacéuticos como preservantes, antioxidantes, colorantes, endulzante, etc. Excipientes preferidos incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, etcétera. Lubricantes preferidos incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, etc. aglutinantes preferidos incluyen, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. Desintegrantes preferidos incluyen, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, etc.

50 Solventes preferidos incluyen, por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de ajonjolí, aceite de maíz, tricaprilina, etc. Solubilizantes preferidos incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, etc. Agentes de suspensión preferidos incluyen, por ejemplo, surfactantes tales como estearilotrietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, y monoestearato de glicerilo; y polímeros hidrofílicos tales como poli (alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Agentes de tonicidad preferidos incluyen, por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, etc. los agentes reguladores preferidos incluyen, por ejemplo, soluciones reguladoras tales como fosfato, acetato, carbonato y citrato. Analgésicos preferidos incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico. Conservantes preferidos incluyen, por ejemplo, ésteres p-hidroxibenzoicos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido dehidroacético, ácido sórbico, etc. Los antioxidantes preferidos incluyen, por ejemplo, sales de ácido sulfuroso, ácido ascórbico, etc.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa para el tratamiento de caquexia que se desarrolla en enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, hemodiscrasia, enfermedad endócrina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad infecciosa, y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, uno o más diferentes compuestos que tienen actividades agonistas contra el receptor de ghrelina pueden combinarse de manera ventajosa con otro compuesto farmacológicamente activo (un segundo agente activo).

El agente terapéutico de la presente invención puede ser administrado conjuntamente con otro fármaco tal como un agente quimioterapéutico y un agente inmunoterapéutico como el segundo agente activo a un único sujeto, ya sea de manera concurrente o en tiempos escalonados. Las dosis de estos fármacos pueden seleccionarse de manera apropiada con referencia a los intervalos de dosificación clínicos recomendados. La proporción de mezclado del agente terapéutico de la presente invención y del otro fármaco puede seleccionarse de manera apropiada y de acuerdo con el sujeto, edad y peso corporal del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, forma de dosificación, procedimiento de administración, y combinación de fármacos, entre otros factores. Los agentes quimioterapéuticos preferidos incluyen, por ejemplo, agentes de alquilación (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo metotrexato, 5-fluorouracilo), antibióticos anti-tumorales (por ejemplo mitomicina, adriamicina), fármacos anti-cancerosos derivados de plantas (por ejemplo vincristina, vindesina, Taxol), cisplatina, carboplatina, y etoposido.

Se prefieren de manera particular al Furtulon y NeoFurtulon, los cuales son derivados del 5-fluorouracilo. Los agentes inmunoterapéuticos preferidos incluyen, por ejemplo, componentes fúngicos o bacterianos (por ejemplo, derivados del dipéptido muramilo, Picibanil), polisacáridos inmunoestimulantes (por ejemplo lentinan, sizofiran, Krestin), citosinas recombinantes (por ejemplo, interferones, interleucinas (IL)), y factores estimulantes de colonia (por ejemplo, factor de estimulación de la colonia de granulocitos, eritropoyetina). De manera particular se prefieren IL-1, IL-2, e IL-12.

Adicionalmente, también pueden usarse fármacos que están documentados porque poseen un efecto mejorador en caquexia en un modelo animal o en la práctica clínica, también pueden usarse conjuntamente con el agente terapéutico de la presente invención y tales fármacos se ejemplifican por los inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina) [Cancer Research, 49, 5935-5939, 1989], derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, 12, 213-225, 1994], glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), metoclopramidas, tetrahidrocanabinos (la misma bibliografía que se indicó anteriormente), agentes mejoradores del metabolismo de los lípidos (por ejemplo, ácido eicosapentaenoico) [British Journal of Cancer, 68, 314-318, 1993], hormona del crecimiento, IGF-I, y anticuerpos contra factores inductores de caquexia tales como TNF- α , LIF, IL-6, y oncostatina M, y similares. El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un diurético. En este caso, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el diurético no están limitados, y pueden administrarse a un único sujeto, ya sea de manera concurrente o en tiempos escalonados. La dosis del diurético puede seleccionarse de manera apropiada con referencia a los intervalos de dosificación clínicos recomendados. La proporción de mezclado del compuesto de la presente invención y del diurético puede seleccionarse de manera apropiada de acuerdo con el sujeto, edad y peso corporal del sujeto, estado clínico actual, tiempo de administración, forma de dosificación, procedimiento de administración, y combinación, entre otros factores. Por ejemplo, cuando el sujeto es un ser humano, el diurético se usa en una proporción de usualmente alrededor de 0,01 a alrededor de 100 partes en peso, preferiblemente alrededor de 0,1 a alrededor de 20 partes en peso, con relación a una parte en peso del compuesto de la presente invención. El diurético incluye, por ejemplo, preparaciones de derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de teobromuro sódico, salicilato de teobromuro de calcio), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de carbonato-dehidratasa (por ejemplo, acetazolamida), preparaciones de clorobenzenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, y furosemida.

Un aspecto de la presente invención también es un embalaje comercial que comprende una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un material escrito asociado con dicha composición farmacéutica en el que el material escrito declara que dicha composición farmacéutica puede o debería usarse para tratar caquexia que se desarrolla en enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, hemodiscrasia, enfermedad endocrina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad infecciosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en la presente, se refiere a la reversión, alivio, inhibición del avance de, o a la prevención de, el desorden o la condición a la cual se aplica el término, o de uno o más síntomas de tal desorden o condición. El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en la presente, incluye no solo el tratamiento de caquexia sino también el alivio de los síntomas, la mejoría del nivel de vida y la profilaxis. Por lo tanto, incluye "agente terapéutico" y "agente profiláctico".

Otras características y ventajas de la invención pueden resultar evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones. Aunque hayan sido descritas algunas formas particulares de realización de la presente invención, otros diversos cambios y modificaciones, conocidos o usuales en este campo caen dentro de la presente invención y se encuentran dentro de las reivindicaciones.

5 El compuesto de la presente invención se administra en una cantidad suficiente para mejorar la eficacia terapéutica deseada sobre la caquexia que se desarrolla en enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, hemodiscrasia, enfermedad endocrina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad infecciosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Tal cantidad terapéutica efectiva varía de acuerdo con la condición específica que vaya a tratarse, la condición del paciente, la
10 ruta de administración, la formulación, el criterio del médico y otros factores. A la luz de la divulgación, dependiendo de las cosas conocidas por los expertos en la técnica, la cantidad se decide mediante técnicas rutinarias de optimización.

Una composición terapéutica puede comprender el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Tales medicamentos se mezclan con un medio de transporte farmacéuticamente aceptable.
15

Tal como se usa en la presente, el medio de transporte farmacéuticamente aceptable incluye solventes, medio de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de tonicidad y de retraso de absorción y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El medio anterior también puede contener otros ingredientes activos o inactivos.

20 El efecto terapéutico del compuesto de la presente invención puede determinarse mediante procedimientos terapéuticos estándar en ensayos in vitro o en animales experimentales, por ejemplo determinando la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población).

Los datos obtenidos a partir de ensayos in vitro y de estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la formulación de la
25 ruta de administración. Para cualquier compuesto usado en el procedimiento de la invención, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de ensayos in vitro o de ensayos en mamíferos. Una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración deseada en plasma circulante con base en estos ensayos. Tal información puede usarse para determinar más exactamente las dosis útiles en humanos. La dosis terapéuticamente efectiva también puede determinarse a partir de datos en humanos.
30 Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, por medio de cromatografía líquida de alto rendimiento o de un espectrómetro de masas.

Es bien sabido por los expertos en la técnica que algunos factores pueden influir en la dosificación y en el tiempo requerido para tratar efectivamente un mamífero; los factores incluyen, pero no se limitan a, la severidad de la enfermedad o el trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o la edad del mamífero y otras enfermedades
35 presentes. Además, el tratamiento de un mamífero con una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención puede incluir, pero no se limitan a, un tratamiento único, un tratamiento en días alternados y una serie de tratamientos.

La cantidad precisa del compuesto administrado a un paciente humano estará particularmente dentro de la responsabilidad del médico tratante. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de una cantidad de factores que incluyen la edad y el sexo del paciente, la condición precisa que va a tratarse su severidad, y la ruta de
40 administración.

El compuesto se administra de manera conveniente en la forma de una composición farmacéutica. Tal composición puede presentarse convenientemente para uso de modo convencional en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se usa preferiblemente para el tratamiento
45 de cáncer. La composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer que comprende el compuesto de la presente invención también es un aspecto de la presente invención.

Mientras sea posible administrar el compuesto como un producto químico crudo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica. La formulación comprende el compuesto conjuntamente con uno o varios vehículos o diluyentes aceptables del mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El (los) vehículo(s) tienen que ser
50 aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos.

Una composición farmacéutica se formula para que cumpla la ruta deseable de administración. La ruta de administración es administración oral (por ejemplo ingestión o inhalación). La solución o suspensión pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Gennaro, ed.,
55 Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990)).

La divulgación también incluye combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas: el compuesto de la presente invención y un segundo agente activo tal como se describe en la presente. El kit habitualmente comprende un contenedor para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida y un embalaje de lámina dividido; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un contenedor único, no dividido. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo oral y parenteral), o se administran a intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico que hace la prescripción desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de tal kit es el llamado embalaje blíster. Los embalajes blíster son bien conocidos en la industria de embalajes y se usan ampliamente para empaquetar formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los embalajes blíster generalmente consisten en una hoja de material relativamente rígido, cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de empaque se forman huecos en la lámina plástica. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o de las cápsulas que van a ser empacadas. A continuación, los comprimidos o las cápsulas se colocan en los huecos y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina plástica en la cara de la lámina que se encuentra opuesta a la dirección en la cual se forman los huecos. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se sellan en los huecos entre la lámina plástica y la hoja. De modo preferible, la fuerza de la hoja es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden retirarse del embalaje blíster aplicando manualmente presión sobre los huecos, por lo cual se forma una abertura en la hoja en el sitio del hueco. Entonces, el comprimido o la tableta pueden retirarse por dicha abertura.

Procedimientos de ejemplo de terapia de combinación

En algunas formas de realización, los procedimientos proporcionados en la presente comprenden administrar el compuesto de la presente invención en combinación con uno o más segundos agentes activos, y/o en combinación con cirugía. La administración del compuesto de la presente invención y los segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir de manera simultánea o secuencial por medio de las mismas o diferentes rutas de administración. La idoneidad de una ruta particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo mismo (por ejemplo, si este puede ser administrado oralmente sin descomponerse previamente al ingreso al torrente sanguíneo) y la enfermedad que está siendo tratada. Las rutas de administración recomendadas para los segundos agentes activos son conocidas por los expertos ordinarios en la técnica. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference.

En una forma de realización, el compuesto de la presente invención o el agente activo secundario es administrado intravenosamente o subcutáneamente una o dos veces diarias en una cantidad desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, o todavía más preferiblemente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 375 mg, o del modo más preferible desde aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg.

En otra forma de realización, en la presente se proporcionan procedimientos de tratamiento, prevención y/o manejo de caquexia los cuales comprenden administrar el compuesto de la presente invención en combinación con (por ejemplo antes, durante o después) terapia convencional que incluye, pero no se limita a, otras terapias no basadas en medicamentos que en la actualidad se usan para tratar, prevenir o manejar la caquexia que se desarrolla en enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, hemodiscrasia, enfermedad endocrina, enfermedad pulmonar activa crónica, enfermedad renal crónica, y ciencia cardíaca, enfermedad infecciosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Sin limitarse por la teoría, se cree que el compuesto de la presente invención puede proporcionar efectos adictivos o sinérgicos cuando se da de manera concurrente con tal terapia convencional.

En algunas formas de realización, el segundo agente activo es co-administrado con el compuesto de la presente invención, o es administrado en general con un retraso de aproximadamente 1 a 50 horas. En otras formas de realización, el segundo agente activo se administra primero seguido de la administración del compuesto de la presente invención en general con un retraso de aproximadamente 1 a 50 horas. En algunas formas de realización, el retraso es preferiblemente de 24 horas.

En una forma de realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse habitualmente en una cantidad diaria de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3000 mg sólo o en combinación con un segundo agente activo divulgada en la presente, antes, durante o después del uso de terapia convencional.

En otra forma de realización, los procedimientos suministrados en la presente comprenden: a) administrar a un paciente que necesite una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a 3000 mg del compuesto de la presente invención y b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente activo tal como un agente de cuidado de apoyo.

El modo de administración del compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante no se limita de manera particular siempre que el compuesto de la presente invención y el medicamento concomitante se combinen al administrarse. Tal modo de administración puede ser, por ejemplo (1) una administración de una sola formulación obtenida formulando simultáneamente el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante, (2) una administración simultánea, a través de una ruta idéntica, de dos formulaciones obtenidas formulando por separado el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante, (3) una administración retrasada en el tiempo, por medio de una ruta idéntica, de dos formulaciones obtenidas formulando por separado el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante, (4) una administración simultánea, por medio de rutas diferentes, de dos formulaciones obtenidas formulando por separado el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante, (5) una administración retrasada en el tiempo, por medio de rutas diferentes, de dos formulaciones obtenidas formulando por separado el compuesto de la presente invención y un medicamento concomitante (por ejemplo, administración del compuesto de la presente invención seguida por la administración de un medicamento concomitante, o en orden inverso) y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos, (los segundos agentes activos), el compuesto puede administrarse secuencial o simultáneamente mediante cualquier ruta conveniente. Las combinaciones a las cuales se ha hecho referencia antes pueden ser presentadas de modo conveniente para uso en la forma de una formulación farmacéutica y de esta manera otro aspecto de la invención es el uso de una formulación farmacéutica que comprende tal combinación como se ha definido antes conjuntamente con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando el compuesto de la presente invención es usado en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto es usado solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica.

De manera similar, es claro para los expertos en la técnica que cuando el compuesto de la presente invención es usado en combinación con un segundo agente activo terapéutico contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de cuando el compuesto es usado solo y las dosis apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica.

Las formulaciones preferidas de dosis unitaria son aquellas que contienen una dosis efectiva diaria, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. Por ejemplo, una dosis diaria propuesta de compuesto de la presente invención puede ser preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg a 3000 mg, y más preferiblemente aproximadamente 1 mg a 1000 mg por día. Tal como se ha descrito antes, la dosificación puede cambiarse por el paciente individual y, de esta forma no se limita a éstas.

El sujeto al cual va a administrarse el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto es preferiblemente un sujeto mamífero, que incluye a un ser humano. Entre estos se prefiere un mamífero con diagnóstico de caquexia que se desarrolla en enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, hemodiscrasia, enfermedad endocrina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad infecciosa y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

{Ejemplos}

Compuesto A: 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida

Compuesto B: 2-amino-N-[1-(R)-(2,4-difluoro-benciloximetil)-2-oxo-2-(3-oxo-3a-(R)-piridin-2-ilmetil-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-2-metil-propionamida

Ejemplo 1

Efecto inhibidor sobre la pérdida de peso de ratones con tumor

Se sabe que ratones con un tumor que han sido preparados usando una línea celular de cáncer de murino, colon 26, reproducen de manera muy cercana los síntomas de caquexia de cáncer (Cancer Research, 50, 4528-4532 (1990)). En este experimento, usando ratones con tumor, preparados usando una línea celular de cáncer de colon de murino, CT26, que se estableció en el mismo procedimiento que aquél para producir la línea celular de cáncer de colon de murino, colon 26, (The Journal of Immunology, 154, 4685-4692 (1995)), el Compuesto A de la presente invención se evaluó en cuanto a sus efectos sobre los pesos corporales de dichos ratones. Esto es, se trasplantaron de manera subcutánea células de cáncer de colon CT26 (5×10^6) en el flanco de ratones BALB/c a las 7 semanas de edad. Los ratones trasplantados se dividieron en dos grupos, y una vez cada día a partir del siguiente día del trasplante se administró agua para inyección al grupo de control en forma oral, mientras que el Compuesto A fue administrado en forma oral a una dosis de 75 mg/kg al grupo de administración de compuesto. El volumen administrado fue de 10

mL/kg. De cinco a diez días después del trasplante, se midió el tamaño del tumor (eje mayor y eje menor) en cada ratón, y se calculó el volumen del tumor a partir de la siguiente fórmula: $(\text{eje mayor}) \times (\text{eje menor})^2 / 2$. Además, se midió el peso corporal de cada ratón diariamente después del trasplante. En la tabla 1 se muestran el volumen del tumor a los 5 y 10 días después del trasplante de las células de cáncer de colon de murino CT26, y el peso corporal a los 10 días después del trasplante. Los datos son expresados como la media $\pm$ error estándar.

Tabla 1

	Volumen de tumor 5 días después del trasplante (mm ³)	Volumen de tumor 10 días después del trasplante (mm ³)	Peso corporal 10 días después del trasplante (g)
Grupo de control	130 $\pm$ 6	285 $\pm$ 26	20.0 $\pm$ 0.4
Grupo de administración del compuesto	137 $\pm$ 8	291 $\pm$ 25	22.3 $\pm$ 0.2

Resultados

En el grupo de control, el tumor creció gradualmente, y el volumen del tumor 10 días después del trasplante fue 285 $\pm$ 26 mm³. El volumen del tumor del grupo de administración del compuesto fue de 291 $\pm$ 25 mm³, y no se observó diferencia significativa en el cambio del volumen del tumor en comparación con el grupo de control. Por lo tanto, estos resultados de la comparación entre el grupo con administración del compuesto y el grupo de control muestran que el Compuesto A no es capaz de reducir el volumen del tumor.

Antes del trasplante, no se observó diferencia significativa en el peso corporal entre el grupo de administración del compuesto. Sin embargo, se reveló que la administración del Compuesto A a los ratones con tumor preparados mediante el trasplante de células de cáncer de colon de murino CT26 aumentó de modo significativo el peso corporal de los ratones 10 días después del trasplante, en comparación con el grupo de control. Este hecho es soportado por la proporción crítica de 0,1 % o más baja, que muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de control y el grupo de administración de la composición.

Estos resultados indican que el Compuesto A es útil como un agente terapéutico o como un agente de mejoramiento para caquexia.

Ejemplo 2

Efecto inhibitor en la pérdida de peso de ratas con cáncer trasplantado

Animales con células cancerosas o tejido canceroso trasplantado presentan pérdida de peso y disminución en el consumo de alimento y, de esta forma, se usan como un modelo animal de caquexia de cáncer ("Endocrinology", 148, 3004-3012, 2007). Se examinó el efecto del Compuesto A usando este modelo. Se inyectaron de manera subcutánea células de sarcoma inducidas mediante metilcorantreno en el abdomen de las ratas. Las ratas fueron criadas en un ambiente normal durante aproximadamente ocho días y de esta forma se produjeron animales usados para proveer cáncer. Se trasplantó de manera subcutánea dentro del abdomen de ratas bajo anestesia una cantidad de 0,2 a 0,3 g de tejido canceroso fresco obtenido a partir de los animales usados para proveer cáncer. De 6 a 7 días después del trasplante del cáncer, se administró el Compuesto A una vez al día durante 5 días a 14 días, y se midió el peso corporal diariamente. El Compuesto A inhibió de manera importante al avance de la pérdida de peso, lo cual es un indicador del desarrollo de caquexia, en los animales que tenían un tumor, en una forma que dependía de la dosis.

Se llevó a cabo un experimento con el Compuesto B de la misma manera como se describió anteriormente. Como en el caso del Compuesto A, el Compuesto B inhibió de manera significativa el avance de la pérdida de peso, lo cual es un indicador del desarrollo de caquexia, en los animales con tumor, de una manera dependiente de la dosis.

Aplicación industrial

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para el mejoramiento o el tratamiento de la caquexia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para inhibir la evolución de la pérdida de peso en caquexia en un ser humano o en un animal mediante administración oral, en el cual el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:
- 5 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida; y
2-amino-N-[1-(R)-(2,4-difluoro-benciloximetil)-2-oxo-2-(3-oxo-3a-(R)-piridin-2-ilmetil-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-2-metil-propionamida.
- 10 2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el cual la caquexia es caquexia por cáncer, caquexia por tuberculosis, caquexia por diabetes, caquexia relacionada o asociada con hemodiscrasia, caquexia asociada con enfermedad endocrina, caquexia asociada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, caquexia asociada con enfermedad renal crónica, caquexia asociada con insuficiencia cardíaca, caquexia asociada con enfermedad infecciosa o caquexia asociada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- 15 3. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más segundos agentes activos.
4. El compuesto para su uso según la reivindicación 3, en el cual los segundos agentes activos son cualquiera de entre un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un medicamento documentado por tener un efecto de alivio sobre la caquexia en un modelo animal o en la práctica clínica, y un agente diurético.
- 20 5. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un procedimiento para inhibir la evolución de la pérdida de peso en caquexia mediante administración oral, el cual comprende administrar a un ser humano o a un animal una cantidad efectiva de dicho compuesto.
6. Una composición farmacéutica para su uso en la inhibición de la pérdida de peso en caquexia mediante administración oral, la cual comprende un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 7. Un embalaje comercial que comprende una composición farmacéutica que contiene un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un material escrito asociado con dicha composición farmacéutica; el material escrito declara que dicha composición farmacéutica puede o debería usarse para inhibir la evolución de la pérdida de peso en caquexia mediante administración oral.
- 30 8. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el cual el compuesto es 2-amino-N-[2-(3a-(R)-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(R)-benciloximetil-2-oxo-etil]-isobutiramida.
9. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el cual la caquexia se desarrolla en tumor maligno.