

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 070**

51 Int. Cl.:

A01N 33/16 (2006.01)

A61K 31/655 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2008 PCT/US2008/054046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2008 WO08101141**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008 E 08729939 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2124547**

54 Título: **Método de tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

16.02.2007 US 890236 P

02.03.2007 US 892552 P

27.03.2007 US 908205 P

12.07.2007 US 949347 P

27.07.2007 US 952289 P

31.08.2007 US 969192 P

03.10.2007 US 977216 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

ERICKSON-MILLER, CONNIE, LYNN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 675 070 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

Método de tratamiento del cáncer

Campo de la invención

5 La presente divulgación se refiere a un método de tratamiento del cáncer y síndromes precancerosos en un mamífero, que incluye un ser humano, mediante la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO) no peptídicos y composiciones farmacéuticas que contienen el mismo. De forma apropiada, el método se refiere a métodos de tratamiento de cánceres y síndromes precancerosos mediante la administración del ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico y/o sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, de forma apropiada la sal bis-(monoetanolamina), (en lo que sigue, la sal bis-(monoetanolamina) es el compuesto A y el compuesto libre de sal correspondiente es el compuesto B).

15 La presente invención se refiere al uso de agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO) no peptídicos y composiciones farmacéuticas que contienen el mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer y síndromes precancerosos en un ser humano que lo necesite. De forma apropiada, el uso se refiere al agonista del receptor de TPO no peptídico ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de forma apropiada la sal de bis-(monoetanolamina) (en lo que sigue, la sal bis-(monoetanolamina) es el compuesto A y el compuesto libre de sal correspondiente es el compuesto B).

Antecedentes de la invención

20 Se ha demostrado que la trombopoyetina (TPO) es el principal regulador humoral en situaciones que implican trombocitopenia. Véase, por ejemplo, Metcalf Nature 369: 519-520 (1994). En varios estudios se ha demostrado que la TPO aumenta los recuentos de plaquetas, aumenta el tamaño de las plaquetas y aumenta la incorporación de isótopos a las plaquetas de los animales receptores. Debido a que las plaquetas (trombocitos) son necesarias para la coagulación sanguínea y cuando su número es muy bajo un paciente corre el riesgo de morir por hemorragia catastrófica, se considera que la TPO tiene posibles aplicaciones útiles tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de diversos trastornos hematológicos, por ejemplo, enfermedades principalmente debidas a defectos plaquetarios. Además, los estudios han proporcionado una base para la proyección de la eficacia del tratamiento con TPO en el tratamiento de la trombocitopenia, y particularmente la trombocitopenia que resulta de la quimioterapia, la radioterapia o el trasplante de médula ósea como tratamiento para el cáncer o el linfoma. Véase, por ejemplo, McDonald (1992) Am. J. Ped. Hematology/Oncology 14: 8-21 (1992).

35 La recuperación lenta de los niveles de plaquetas en pacientes que padecen trombocitopenia es un problema grave, y ha conducido a la búsqueda de agonistas del receptor de TPO no peptídicos de molécula pequeña que son capaces de acelerar la regeneración de plaquetas. (por ejemplo, véase la Solicitud Internacional Número PCT/US01/16863, que tiene fecha de presentación internacional 24 de mayo de 2001, que describe específicamente el compuesto B, en el ejemplo 3, y el uso de agonistas del receptor de TPO no peptídicos en combinación con ingredientes activos adicionales).

El compuesto A se describe en la Solicitud Internacional No. PCT/US03/16255, que tiene una fecha de presentación internacional del 21 de mayo de 2003; Publicación Internacional Número WO 03/098002 y fecha de publicación internacional del 4 de diciembre de 2003.

40 Los agonistas del receptor de TPO no peptídicos, que incluyen el compuesto A, se describen para el tratamiento de enfermedades/lesiones degenerativas en la Solicitud Internacional No. PCT/US04/013468, que tiene una fecha de presentación internacional del 29 de abril de 2004; Publicación Internacional Número WO 04/096154 y Publicación Internacional de la fecha de 11 de noviembre de 2004.

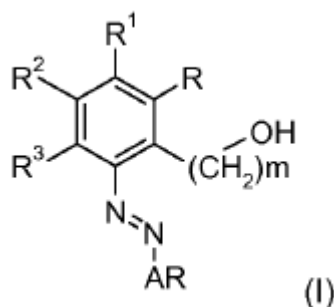
45 La presente invención se refiere a nuevos usos terapéuticos de una clase conocida de compuestos, agonistas del receptor de TPO no peptídicos.

Resumen de la invención

Esta divulgación se refiere a un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, que incluye un ser humano, que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de TPO no peptídico.

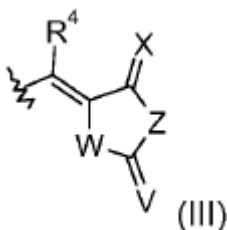
50 Esta divulgación se refiere a un método de tratamiento de síndromes precancerosos en un mamífero, que incluye un ser humano, que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de agonistas del receptor de TPO no peptídicos.

Se incluyen entre los agonistas del receptor de TPO no peptídicos de la divulgación los compuestos de la fórmula (I):



en la que:

- 5 R, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidrógeno, alquilo C1-6, -(CH₂)_pOR⁴, -C(O)OR⁴, formilo, nitro, ciano, halógeno, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido, -S(O)_nR⁴, cicloalquilo, -NR⁵R⁶, -OH protegido, -CONR⁵R⁶, ácido fosfónico, ácido sulfónico, ácido fosfínico, -SO₂NR⁵R⁶, y un sustituyente metileno heterocíclico como se representa por la fórmula (III),



donde,

- 10 p es 0-6,

n es 0-2,

V, W, X y Z se seleccionan cada uno independientemente de O, S y NR¹⁶, donde R¹⁶ se selecciona de: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido,

- 15 R⁴ se selecciona de: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, y arilo,

o R⁵ y R⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta otro heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno;

- 20 m es 0-6; y

- 25 AR es un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene de 3 a 16 átomos de carbono y contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, con la condición de que cuando el número de átomos de carbono sea 3 el anillo aromático contenga al menos dos heteroátomos y cuando el número de átomos de carbono sea 4 el anillo aromático contiene al menos un heteroátomo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo sustituido, arilo sustituido, ariloxi, oxo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, aciloxi, amino, N-acilamino, nitro, ciano, halógeno, -C(O)OR⁴, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -S(O)₂NR¹⁰R¹¹, -S(O)_nR⁴ y -OH protegido,

donde n es 0-2,

- 30 R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido, y R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alquilo o alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alcoxi, aciloxi,

ariloxi, amino, N-acilamino, oxo, hidroxilo, $-C(O)OR^4$, $-S(O)_nR^4$, $-C(O)NR^4R^4$, $-S(O)_2NR^4R^4$, nitro, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halógeno, arilo, arilo sustituido y $-OH$ protegido, o R^{10} y R^{11} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta otro heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno, donde R^4 es como se describió anteriormente y n es 0-2;

5 y/o sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que al menos uno de R , R^1 , R^2 y R^3 sea un grupo arilo sustituido o un sustituyente metileno heterocíclico como se representa en la fórmula (III).

10 Esta divulgación se refiere a un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, que incluye un humano, que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de TPO no peptídico de fórmula (I). La presente invención proporciona el uso del ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer y síndromes precancerosos en un ser humano que lo necesite.

15 Esta divulgación se refiere a un método de tratamiento de síndromes precancerosos en un mamífero, que incluye un ser humano, que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor de TPO no peptídico de fórmula (I).

En la presente divulgación se incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico y compuestos útiles en los métodos de la invención.

20 También se incluyen en la presente divulgación los métodos para la administración conjunta de agonistas del receptor de TPO no peptídicos con otros ingredientes activos. También se incluye en la presente invención el uso del ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer y síndromes precancerosos en un ser humano que lo necesite, en el que el medicamento comprende además al menos un agente antineoplásico.

25 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la respuesta in vitro de las células de leucemia de células T linfoblásticas CCRF-CEM tratadas con el compuesto A.

La figura 2 muestra la respuesta in vitro de las células de leucemia mielógena crónica K562 tratadas con el compuesto A.

30 La figura 3 muestra la respuesta in vitro de las células de leucemia de células T linfoblástica aguda MOLT-4 tratadas con el compuesto A.

La figura 4 muestra la respuesta in vitro de células de plasmacitoma RPMI-8226 tratadas con el compuesto A.

La figura 5 muestra la respuesta in vitro de células de leucemia de células grandes inmunoblásticas SR tratadas con el compuesto A.

35 Descripción detallada de la invención

40 Esta divulgación se refiere a métodos de tratamiento de cáncer y síndromes precancerosos en un mamífero, que incluye un ser humano, que lo necesita, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de receptor de TPO no peptídico, que incluye compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente. Esta invención proporciona el uso del ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer y síndromes precancerosos en un ser humano que lo necesite.

45 De forma apropiada, la divulgación se refiere a un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, que incluye un ser humano, y la invención proporciona el uso del ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesite, en el que el cáncer se selecciona de: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de huesos y tiroides.

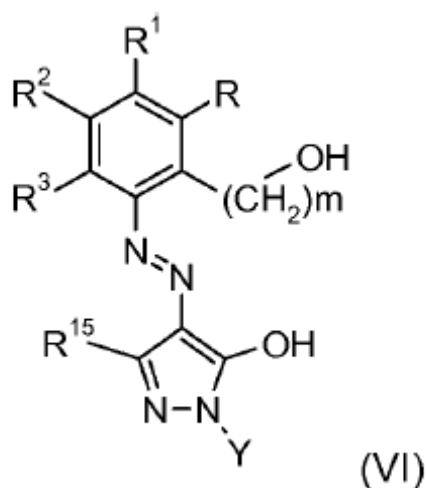
5 De forma apropiada, la divulgación se refiere a un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, que incluye un ser humano, y la invención proporciona el uso de ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesite, en el que el cáncer se selecciona de: leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmocitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del manto, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda y eritroleucemia.

10 De forma apropiada, la divulgación se refiere a un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, que incluye un ser humano, y la invención proporciona el uso de ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesite, en el que el cáncer se selecciona entre: linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt y linfoma folicular.

15 De forma apropiada, la divulgación se refiere a un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, que incluye un ser humano, y la invención proporciona el uso del ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesite, en el que el cáncer se selecciona de: neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.

20 De forma apropiada, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de síndromes precancerosos en un mamífero, que incluye un ser humano, y la invención proporciona el uso del ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno] hidracino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndromes precancerosos en un ser humano que lo necesite, en el que el síndrome precanceroso se selecciona de: síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicales, lunares de la piel (premelanoma), neoplasia (intraductal) intraepitelial prostática (PIN), carcinoma ductal in situ (DCIS), pólipos de colon y hepatitis grave o cirrosis (especialmente hepatitis inducida por virus) que puede progresar a cáncer.

25 Includos entre los compuestos de fórmula (I) que son útiles en la presente divulgación, están aquellos que tienen la fórmula (VI):



en la que:

35 R, R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_pOR⁴, -C(O)OR⁴, formilo, nitro, ciano, halógeno, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido, -S(O)_nR⁴, cicloalquilo, -NR⁵R⁶, -OH protegido, -CONR⁵R⁶, ácido fosfónico, ácido sulfónico, ácido fosfínico y -SO₂NR⁵R⁶,

donde

p es 0-6,

n es 0-2,

R⁴ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido,

y

5 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, y arilo,

o R⁵ y R⁶ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contiene hasta otro heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo C₁-C₁₂, hidroxilo, alcoxi, alquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido y halógeno;

10 m es 0-6; y

Y se selecciona de alquilo, alquilo sustituido y un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene de 3 a 14 átomos de carbono y que contiene opcionalmente desde uno a tres heteroátomos, con la condición de que cuando el número de átomos de carbono sea 3 el anillo aromático contiene al menos dos heteroátomos y cuando el número de átomos de carbono sea 4, el anillo aromático contiene al menos un heteroátomo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂, cicloalquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂ sustituido, hidroxilo, ariloxi, alcoxi, cicloalquilo, nitro, ciano, halógeno y -OH protegido;

15

y sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que al menos uno de R, R¹, R² y R³ sea un grupo arilo sustituido.

Entre los compuestos útiles en la presente invención se incluyen los que tienen la fórmula (VI) en la que, ya sea:

20 R es un arilo sustituido; y R¹ es hidrógeno;

o:

R es hidrógeno; y R¹ es un arilo sustituido;

y en cualquier caso:

25 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano, halógeno, arilo, arilo sustituido, alquilo sustituido, cicloalquilo, ácido fosfónico, ácido fosfínico y ácido sulfónico;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂, alcoxi y halógeno;

m es 0-4; y

Y se selecciona entre,

30 fenilo, piridinilo y pirimidinilo, donde el fenilo, piridinilo y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alcoxi y halógeno;

y sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los compuestos útiles en la presente divulgación se incluyen aquellos que tienen la fórmula (VI) en la que,

R es un arilo C₁-C₁₂ sustituido;

35 y

R¹ es hidrógeno;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, nitro, ciano, halógeno, alquilo sustituido y cicloalquilo;

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂, alcoxi y halógeno;

m es 0-2; y

Y se selecciona entre, fenilo, piridinilo y pirimidinilo, donde el fenilo, piridinilo y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alcoxi y halógeno;

- 5 y sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los compuestos útiles en la presente divulgación se incluyen aquellos que tienen la fórmula (VI) en la que,

R es un anillo de fenilo o piridinilo sustituido; y

R¹ es hidrógeno;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido y halógeno;

- 10 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, arilo C₁-C₁₂ y halógeno;

m es 0; y

Y se selecciona de, fenilo, piridinilo y pirimidinilo, donde el fenilo, piridinilo y pirimidinilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, alquilo sustituido, arilo C₁-C₁₂, arilo C₁-C₁₂ sustituido, alcoxi y halógeno;

- 15 y sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los compuestos útiles en la presente invención se incluyen: 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico ácido; y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los compuestos útiles en la presente divulgación se incluyen:

- 20 3'-{N'-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxi-3'-(tetrazol-5-il)bifenilo;

Ácido 1-(3-cloro-5-{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil}piridina-2-il)piperidina-4-carboxílico;

Ácido 3'-{N'-[1-(3,5-Dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico; y

- 25 Ácido 2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-4-carboxílico;

y/o sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los agonistas del receptor de TPO no peptídicos de la divulgación están los compuestos no peptídicos descritos en:

WO 02/59099;

- 30 WO 02/59100;

EP 1 207 155;

EP 1 253 142A1;

WO 01/92211 A1;

WO 01/53267-A1;

- 35 WO 03/62233

WO 02/62775

EP 1 104 674-A1; y

WO 01/07423-A1.

Incluidos entre los compuestos de las aplicaciones enumeradas anteriormente que son útiles en la presente divulgación están:

N-[4-(5-bromo-2-tienil)-1,3-tiazol-2-il]-4-[(Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]benzamida;

N-[4-(3,4-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-[(Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]benzamida;

5 N-[4-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-1,3-tiazol-2-il]-4-[(Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]benzamida;

N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-[(Z)-(2,4-dioxo-1,3-tiazolidin-5-ilideno)metil]benzamida; y

Ácido (2E)-3-[4-([4-(3,4-diclorofenil)-1,3-tiazol-2-il]amino)carbonil]fenil]-2-metil-2-propenoico;

y/o sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Se incluyen entre los agonistas del receptor de TPO no peptídicos de la divulgación los compuestos no peptídicos descritos en:

WO 99/11262.

Entre los agonistas del receptor de TPO no peptídicos de la divulgación se incluyen los compuestos no peptídicos descritos en:

15 Solicitud Internacional No. PCT/US05/018924, con fecha de presentación internacional el 27 de mayo de 2005; Publicación Internacional Número WO 05/118551 y fecha de publicación internacional del 15 de diciembre de 2005,

Solicitud Internacional No. PCT/US05/038055, con fecha de presentación internacional el 21 de octubre de 2005; Publicación Internacional Número WO 06/047344 y fecha de publicación internacional del 4 de mayo de 2006,

Solicitud Internacional No. PCT/US06/045129, con fecha de presentación internacional el 21 de noviembre de 2006; Publicación Internacional Número WO 07/062078 y fecha de publicación internacional del 31 de mayo de 2007, y

20 Solicitud Internacional No. PCT/US07/006547, con fecha de presentación internacional el 14 de marzo de 2007; Publicación Internacional Número WO 07/106564 y fecha de publicación internacional del 20 de septiembre de 2007.

Los compuestos que son productos finales en los documentos WO 05/118551, WO 06/047344, WO 07/062078 y WO 07/106564 son útiles en la presente divulgación.

25 El compuesto que es el producto del ejemplo 4 en WO 07/106564, ácido 3'-{N'-[1-(3,5-Dimetil-fenil)-2-oxo-6-trifluorometil-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico, como el compuesto libre de sal o en forma de una sal, hidrato, solvato o éster farmacéuticamente aceptable, es un compuesto útil en la presente divulgación.

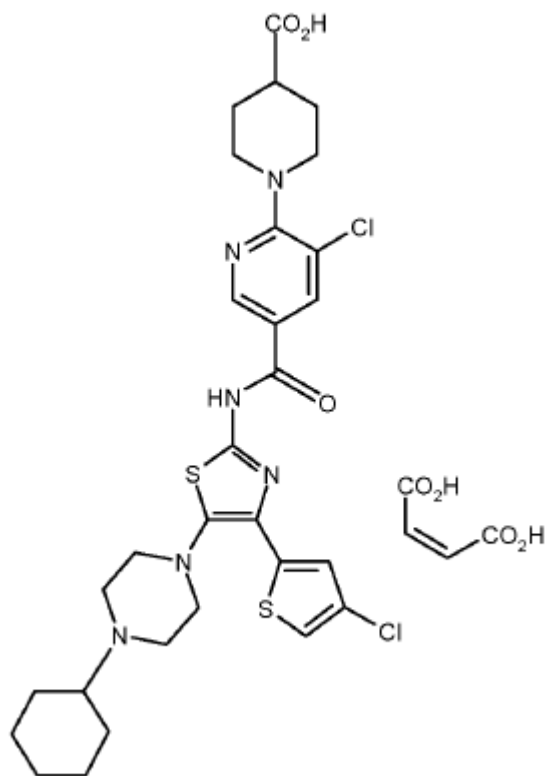
30 El compuesto que es el producto del ejemplo 6 en WO 07/106564, ácido 2'-hidroxi-3'-{N'-[2-oxo-1-(4-propil-fenil)-1,2-dihidro-indol-3-ilideno]-hidrazino}-bifenil-4-carboxílico, como el compuesto libre de sal o en forma de una sal, hidrato, solvato o éster farmacéuticamente aceptable, es un compuesto útil en la presente divulgación.

Entre los agonistas del receptor de TPO no peptídicos de la divulgación está incluido el compuesto no peptídico descrito en:

Solicitud Internacional No. PCT/JP03/012419, con fecha de presentación internacional el 29 de septiembre de 2003; Publicación Internacional Número WO 04/029049 y fecha de publicación internacional del 8 de abril de 2004, 2005.

35 El compuesto que es el producto final en WO 04/0290, tanto las formas de sal como no sal, son útiles en la presente divulgación.

40 De forma apropiada, el compuesto que es el producto final en el documento WO 04/029049 es ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridina-2-il)piperidina-4-carboxílico, como el compuesto libre de sal (en lo que sigue Compuesto E) o en forma de una sal de ácido maleico (en lo que sigue, Compuesto F). La estructura del compuesto F se indica a continuación.



Los agonistas del receptor de TPO no peptídicos se incluyen en las composiciones farmacéuticas de la divulgación y se usan en los métodos de la divulgación.

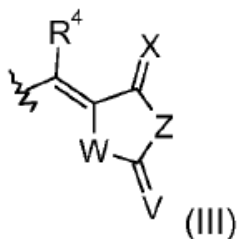
5 Por el término "hidroxi protegido" u "OH-protegido" como se usa en este documento, se entiende los grupos OH alcohólicos o carboxílicos que pueden protegerse mediante grupos bloqueadores convencionales en la técnica tal como se describe en "Protective Groups In Organic Synthesis" por Theodora W. Greene, Wiley-Interscience, 1981, Nueva York. Los compuestos que contienen grupos hidroxi protegidos también pueden ser útiles como intermedios en la preparación de los compuestos farmacéuticamente activos de la divulgación.

10 Por el término "arilo" como se usa en este documento, a menos que se defina de otro modo, se entiende un anillo aromático cíclico o policíclico que contiene de 1 a 14 átomos de carbono y que contiene opcionalmente desde uno a cinco heteroátomos, con la condición de que cuando el número de átomos de carbono sea 1 el anillo aromático contiene al menos cuatro heteroátomos, cuando el número de átomos de carbono sea 2, el anillo aromático contiene al menos tres heteroátomos, cuando el número de carbonos sea 3, el anillo aromático contiene al menos dos heteroátomos y cuando el número de átomos de carbono sea 4 el anillo aromático contiene al menos un heteroátomo.

15 Por el término "arilo C₁-C₁₂" como se usa en este documento, a menos que se defina lo contrario, se entiende fenilo, naftaleno, 3,4-metilendioxi-fenilo, piridina, bifenilo, quinolina, pirimidina, quinazolina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol y tetrazol.

20 Cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (I) y (II), el término "sustituido" como se usa en este documento, a menos que se defina de otro modo, significa que la unidad estructural química en cuestión tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

-CO₂R²⁰, arilo, -C(O)NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂R²⁰, hidroxialquilo, alcoxi, -C(O)NR²¹R²², aciloxi, alquilo, amino, N-acilamino, hidroxilo, -(CH₂)₉C(O)OR⁸, -S(O)_nR⁸, nitro, tetrazol, ciano, oxo, halógeno, trifluorometilo, -OH protegido y un sustituyente metileno heterocíclico como se representa por la fórmula (III),



5 donde g es 0-6; R⁸ es hidrógeno o alquilo; R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo y trifluorometilo; R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo y trifluorometilo; V, W, X y Z se seleccionan cada uno independientemente de O, S, y NR¹⁶, donde R¹⁶ se selecciona de: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo C₁-C₁₂, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido y arilo C₁-C₁₂ sustituido; y n es 0-2.

Cuando se hace referencia a los compuestos de fórmula (V) y (VI), el término "sustituido" como se usa en este documento, a menos que se defina de otro modo, se entiende que la unidad estructural química en cuestión tiene uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en:

10 -CO₂R²⁰, arilo, -C(O)NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂R²⁰, hidroxialquilo, alcoxi, -C(O)NR²¹R²², aciloxi, alquilo, amino, N-acilamino, hidroxilo, -(CH₂)_gC(O)OR⁸, -S(O)_nR⁸, nitro, tetrazol, ciano, oxo, halógeno, trifluorometilo y -OH protegido, donde g es 0-6, R⁸ es hidrógeno o alquilo, R²⁰ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo y trifluorometilo, y R²¹ y R²² se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, arilo y trifluorometilo, y n es 0-2.

Por el término "alcoxi" como se usa en este documento se entiende -O-alquilo donde alquilo es como se describe en este documento incluyendo -OCH₃ y -OC(CH₃)₂CH₃.

15 El término "cicloalquilo" como se usa en este documento, a menos que se defina lo contrario, se entiende un cíclico o policíclico C₃-C₁₂ no aromático, insaturado o saturado.

Los ejemplos de sustituyentes cicloalquilo y cicloalquilo sustituido como se usa en este documento incluyen: ciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, 2-etilciclohexilo, propil 4-metoxiciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4-carboxiciclohexilo, ciclopropilo y ciclopentilo.

20 Por el término "aciloxi" como se usa en este documento se entiende -OC(O)alquilo donde el alquilo es como se describe en este documento. Los ejemplos de sustituyentes aciloxi como se usan en este documento incluyen: -OC(O)CH₃, -OC(O)CH(CH₃)₂ y -OC(O)(CH₂)₃CH₃.

25 Por el término "N-acilamino" como se usa en este documento se entiende -N(H)C(O)alquilo, donde alquilo es como se describe en este documento. Los ejemplos de sustituyentes N-acilamino como se usa en este documento incluyen: -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)CH(CH₃)₂ y -N(H)C(O)(CH₂)₃CH₃.

30 Por el término "ariloxi" como se usa en este documento se entiende -O arilo donde arilo es fenilo, naftilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, piridilo o bifenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo, hidroxialquilo, alcoxi, trifluorometilo, aciloxi, amino, N-acilamino, hidroxilo, -(CH₂)_gC(O)OR⁸, -S(O)_nR⁸, nitro, ciano, halógeno y -OH protegido, donde g es 0-6, R⁸ es hidrógeno o alquilo, y n es 0-2. Los ejemplos de sustituyentes ariloxi como se usan en este documento incluyen: fenoxi, 4-fluorofeniloxi y bifeniloxi.

Por el término "heteroátomo", como se usa en este documento, se entiende oxígeno, nitrógeno o azufre.

Por el término "halógeno", como se usa en este documento, se entiende un sustituyente seleccionado de bromuro, yoduro, cloruro y fluoruro.

35 Por el término "alquilo" y derivados de los mismos y en todas las cadenas de carbono como se usa en este documento se entiende una cadena hidrocarburo saturada o insaturada lineal o ramificada, y a menos que se defina de otra manera, la cadena de carbono contendrá desde 1 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de sustituyentes alquilo como se usa en este documento incluyen: -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH=CH₂, y -C≡C-CH₃.

40 Por el término "tratar" y derivados de los mismos como se usa en este documento, se entiende terapia profiláctica y terapéutica. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando un sujeto se considera en alto riesgo de desarrollar cáncer, o cuando un sujeto ha estado expuesto a un carcinógeno.

Por las frases "en una extensión terapéutica", "tratar" y "cantidad terapéuticamente eficaz" y derivados de los mismos como se usa en este documento, a menos que se defina de otra manera, se entiende la cantidad de

agonista del receptor de TPO no peptídico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o un médico. Adicionalmente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento, una cicatrización, una prevención, una
5 disminución en la gravedad o una mejoría del cáncer mejorados.

Por la frase "no peptídico", como se usa en este documento, se entiende un compuesto químico, o una proteína o péptido no comprendido principalmente de aminoácidos naturales. De forma apropiada, el "no péptido" es un compuesto químico de molécula pequeña que tiene un peso molecular por debajo de 1,500 daltons, adecuadamente por debajo de 1,000 daltons.

10 Por el término "principalmente" como se usa anteriormente se entiende aproximadamente 60% en peso de residuo de aminoácido de origen natural.

Los compuestos de fórmula (I) se incluyen en las composiciones farmacéuticas de la divulgación y se usan en los métodos de la divulgación. Cuando está presente un grupo -COOH u -OH, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo metilo, etilo, pivaloiloximetilo y similares para -COOH, y maleato de acetato y similares para -OH, y aquellos ésteres conocidos en la técnica, para modificar las características de solubilidad o hidrólisis, para uso como formulaciones de liberación sostenida o profármaco.
15

Los compuestos de fórmula I se describen y reivindican, junto con sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, como útiles como un agonista del receptor de TPO, particularmente en potenciar la producción de plaquetas y particularmente en el tratamiento de trombocitopenia, en la Solicitud Internacional No. PCT/US01/16863, con fecha de presentación internacional el 24 de mayo de 2001; Publicación Internacional Número WO 01/89457 y fecha de publicación internacional del 29 de noviembre de 2001. Los compuestos de fórmulas I y las sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, se preparan como se describe en la Solicitud Internacional No. PCT/US01/16863. La sal de bis-(monoetanolamina) de un compuesto descrito en la Solicitud Internacional No. PCT/US01/16863, se describe en la Solicitud Internacional No. PCT/US03/16255, que tiene una fecha de presentación internacional del 21 de mayo de 2003; Publicación Internacional Número WO 03/098992 y fecha de publicación internacional del 4 de diciembre de 2003.
20
25

El tratamiento del cáncer, como se describe en este documento, se logra mediante la administración de un agonista del receptor de TPO no peptídico y no se limita a ningún mecanismo de acción particular.

30 El tratamiento de síndromes precancerosos, como se describe en este documento, se logra mediante la administración de un agonista de receptor de TPO no peptídico y no se limita a ningún mecanismo de acción particular.

Cuando se hace referencia al tratamiento de síndromes precancerosos, el término "administración conjunta" y derivados de los mismos tal como se usa en este documento se entiende ya sea administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de un agonista del receptor de TPO no peptídico, como se describe en este documento, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento de síndromes precancerosos. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa en este documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para síndromes precancerosos. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en estrecha proximidad entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por vía tópica y otro compuesto se puede administrar por vía oral.
35
40

Cuando se hace referencia al tratamiento del cáncer, el término "administración conjunta" y derivados del mismo como se usa en este documento se entiende ya sea administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de un agonista del receptor de TPO no peptídico, como se describe en este documento, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluidos la quimioterapia y el tratamiento con radiación. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa en este documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para cáncer o artritis. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en estrecha proximidad entre sí. Adicionalmente, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por vía tópica y otro compuesto se puede administrar por vía oral.
45
50

Por lo general, cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible que se esté tratando se puede administrar conjunta en el tratamiento del cáncer en la presente invención. Los ejemplos de tales agentes se pueden encontrar en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en el arte podría discernir qué combinaciones de agentes serían útiles en función de las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan
55

- a, agentes antimicrotúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato;
- 5 inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de angiogénesis de tirosina quinasa no receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo celular.
- Los ejemplos de un ingrediente o ingredientes activos adicionales (agente antineoplásico) para uso en combinación o coadministrado con el agonista del receptor de TPO no peptídico de la presente invención son agentes
- 10 quimioterapéuticos.
- Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides de vinca.
- Los diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer específicos de fase que operan
- 15 en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, uniéndose a esta proteína. Luego, el desarme de la proteína parece que se inhibe con la detención de la mitosis y la siguiente muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.
- El paclitaxel, 5β, 20-epoxi-1,2α, 4,7β, 10β, 13α-hexahidroxtax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con
- 20 (2R, 3S) -N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del Tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible comercialmente como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de terpenos. Primero fue aislado en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325. 1971), quien caracterizó su estructura por métodos cristalográficos químicos y de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo así el crecimiento de células cancerígenas.
- 25 Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, J. *Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad anticancerígena de algunos derivados de paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.
- El paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados
- 30 Unidos (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et. al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et. al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et al., *Nature*, 368: 750. 1994), cáncer de pulmón y
- 35 malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de médula ósea (linajes celulares múltiples, Ignoff, R.J. et. al, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide* 1998) relacionado con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).
- El docetaxel, (2R, 3S) -N-carboxi-3-fenilisoserina, éster N-tert-butílico, 13-éster con 5β-20-epoxi-1,2α, 4,7β, 10β,
- 40 13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; está disponible comercialmente como una solución inyectable como TAXOTERE®. El Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraído de la aguja del árbol de tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es neutropenia.
- Los alcaloides de vinca son agentes antineoplásicos de fase específica derivados de la planta de vincapervinca. Los
- 45 alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizar en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en metafase con la siguiente muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.
- La vinblastina, sulfato de vincalucoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN® como una solución
- 50 inyectable. Aunque tiene una posible indicación como terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y diversos linfomas, incluida la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de vinblastina.
- La vincristina, vincalucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como ONCOVIN® como una
- 55 solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado uso en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos

neurológicos son el efecto secundario más común de la vincristina y, en menor medida, se producen mielosupresión y efectos de la mucositis gastrointestinal.

5 La vinorelbina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*, R*)-2,3-dihidroibutanodioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como el cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres de pulmón de células no pequeñas, avanzado de mama y cáncer de próstata de refractarios a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de vinorelbina.

10 Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino ingresan a las células tumorales, se someten a un proceso de adición de agua y forman entrecruzamientos intra e intercatenarios con ADN que causa efectos biológicos adversos al tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino y carboplatino.

15 El cisplatino, cis-diaminodichloroplatino, está disponible comercialmente como PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer testicular y ovárico metastásico y el cáncer de vejiga avanzado. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis de cisplatino son nefrotoxicidad, que se puede controlar mediante hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

20 El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato (2-)-O, O'], está disponible comercialmente como PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis de carboplatino.

25 Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase y electrófilos fuertes. Por lo general, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, a ADN a través de unidades estructurales nucleofílicas de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Tal alquilación interrumpe la función del ácido nucleico que conduce a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; alquilsulfonatos tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como la dacarbazina.

30 La ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino] tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. La alopecia, las náuseas, los vómitos y la leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más común de la ciclofosfamida.

35 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente como una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. Melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y el carcinoma epitelial no resecable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.

40 El clorambucilo, ácido 4-[bis (2-cloroetil) amino] bencenbutanoico, está disponible comercialmente como comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y los linfomas malignos tales como el linfosarcoma, el linfoma folicular gigante, y la enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común de clorambucilo.

El busulfán, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, está disponible comercialmente como MYLERAN® TABLETS. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfán.

45 La carmustina, 1,3- [bis (2-cloroetil) -1-nitrosourea, está disponible comercialmente como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

50 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, los vómitos y la anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más común de la dacarbazina.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes sin especificidad de fase, que se unen o intercalan con ADN. Por lo general, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o rotura de cadena, que interrumpe la función

ordinaria de los ácidos nucleicos que conducen a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas tales como dactinomicina, antrociquinas tales como daunorrubicina y doxorrubicina; y bleomicinas.

5 La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomioma. Las náuseas, los vómitos y la anorexia son los efectos secundarios más comunes que limitan la dosis de dactinomicina.

10 La daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible comercialmente como una forma inyectable liposómica como DAUNOXOME® o como inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado al VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorrubicina.

15 La doxorrubicina, clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible comercialmente como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorrubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorrubicina.

20 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades cutáneas y pulmonares son los efectos secundarios limitantes de la dosis más común de la bleomicina.

Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas.

25 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta de mandrágora. Las epipodofilotoxinas por lo general afectan a las células en las fases S y G2 del ciclo celular al formar un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN que causa roturas de la cadena de ADN. Las roturas de la cadena se acumulan y posteriormente se produce la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

30 El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9 [4,6-O- (R) -etilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como una solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cánceres testiculares y de pulmón de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más común de etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la trombocitopenia.

35 El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9 [4,6-O- (R) -tenilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como una solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

40 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de la base de purina o pirimidina y limitando de esta manera la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no continúa y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecapurina, tioguanina y gemcitabina.

45 El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H, 3H) pirimidinadiona, está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado generalmente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis de 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

50 La citarabina, 4-amino-1- β -D-arabinofuranosil-2 (1H) -pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina muestra la especificidad de la fase celular en la fase S por medio del alargamiento de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un agente único o en combinación

con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2', 2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

5 La mercaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina en dosis altas. Un análogo de mercaptopurina útil es la azatioprina.

10 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La tioguanina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, que incluye leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis.
15 Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

20 La gemcitabina, monoclrorhidrato de 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina (isómero-β) está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en fase S y bloqueando la progresión de células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y solo en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado. La mielosupresión, que incluye leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.

25 El metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil]metilamino] benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S por medio de la síntesis, reparación y/o replicación del ADN a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma no Hodgkin y los carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

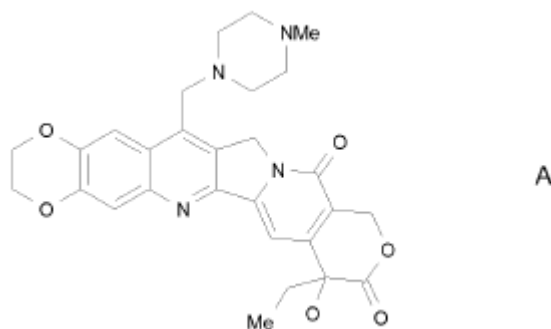
30 Las camptotecinas, incluidos los derivados de camptotecina y camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7- (4-metilpiperazino-metileno) -10,11-etilendioxi-20-camptotecina que se describitas más adelante.

35 El irinotecán HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonilo]xi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

40 El irinotecán es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I-ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas de cadena doble irreparables causadas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I: ADN: irinotecán o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis de irinotecán HCl son mielosupresión, que incluye neutropenia y efectos GI, incluida la diarrea.

45 El topotecán HCl, monoclrorhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H, 12H)-diona, está disponible comercialmente como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I -ADN y evita la relegación de roturas de cadenas simples producidas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y cáncer de pulmón de células pequeñas. El efecto secundario limitante de la dosis de topotecán HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.
50

También es de interés, el derivado de camptotecina de la siguiente fórmula A, actualmente en desarrollo, que incluye la mezcla racémica (R, S), así como los enantiómeros R y S:



conocido por el nombre químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenedioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenedioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenedioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Se describe dicho compuesto, así como también compuestos relacionados, incluidos los métodos de preparación, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,063,923; 5,342,947; 5,559,235; 5,491,237 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Pendiente No. 08/977,217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que existe una relación entre la (s) hormona (s) y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasas tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y el carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestrinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y el carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma de próstata y la hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores de receptores de estrógenos selectivos (SERMS) tales como los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,681,835, 5,877,219, y 6,207,716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de los mismos que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/u hormona estimuladora del folículo (FSH) para el tratamiento de carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luprolida.

Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en este documento, este cambio es proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de receptores tirosina quinasa, tirosina quinasa no receptoras, bloqueadores de dominios SH2/SH3, serina/treonina quinasa, fosfatidil inositol-3 quinasa, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina quinasa catalizan la fosforilación de residuos de tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Tales proteínas tirosina quinasa se pueden clasificar ampliamente como quinasa receptoras o no receptoras.

Las tirosina quinasa receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio de tirosina quinasa. Los receptores tirosina quinasa están implicados en la regulación del crecimiento celular y generalmente se denominan receptores del factor de crecimiento. Se ha demostrado que la activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas quinasa, esto es, la actividad del receptor del factor de crecimiento quinasa aberrante, por ejemplo por sobreexpresión o mutación, tiene como resultado un crecimiento celular descontrolado. De acuerdo con lo anterior, la actividad aberrante de tales quinasa se ha relacionado con el crecimiento de tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de tales quinasa podrían proporcionar métodos de tratamiento del cáncer. Los receptores del factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina quinasa con dominios de homología del factor de crecimiento epidérmico y tipo inmunoglobulina (TIE-2), receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, kkit, cmet, receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Los receptores del factor de crecimiento y los agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February

1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

- 5 Las tirosina quinasas, que no son quinasas receptoras del factor de crecimiento, se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras para usar en la presente invención, que son dianas o posibles dianas de fármacos contra el cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), Brutons tirosina quinasa y Bcr-Abl. Tales quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de la tirosina quinasa no receptora se describen en Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.
- 10 Los bloqueadores de dominio SH2/SH3 son agentes que interrumpen la unión al dominio SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen la subunidad PI3-K p85, las quinasas de la familia Src, las moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras -BRECHA. Los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos contra el cáncer se discuten en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological y Toxicological Methods. 34(3) 125-32.
- 15 Inhibidores de serina/treonina quinasas que incluyen bloqueadores de la cascada de la quinasa MAP que incluyen bloqueadores de quinasas Raf (rafk), mitógeno o quinasa regulada extracelular (MEK) y quinasas reguladas extracelulares (ERK); y bloqueadores de los miembros de la familia de proteína quinasa C que incluyen bloqueadores de PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Familia de la quinasa Ikb (IKKa, IKKb), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia de la quinasa akt y quinasas del receptor TGF beta. Tales serina/treonina quinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; U.S. Patent No. 6,268,391; y Martinez-lacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.
- 20 Los inhibidores de los miembros de la familia fosfolidil inositol-3 quinasa que incluyen bloqueadores de PI3-quinasa, ATM, ADN-PK y Ku también pueden ser útiles en la presente invención. Tales quinasas se discuten en Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.
- 25 También son de interés en la presente invención los inhibidores de señalización de mioinositol tales como los bloqueadores de fosfolipasa C y los análogos de mioinositol. Tales inhibidores de señal se describen en Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, London.
- 30 Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son inhibidores de Ras Oncogene. Tales inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranyl-geranyl transferasa y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que tales inhibidores bloquean la activación ras en células que contienen ras mutante de tipo salvaje, actuando de esta manera como agentes de antiproliferación. La inhibición del oncogén ras se discute en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 - 102; y BioChim. Biophys. Acta, (19899) 1423(3):19-30.
- 35 Como se menciona anteriormente, los antagonistas de anticuerpos frente a la unión del ligando del receptor quinasa también pueden servir como inhibidores de la señal de transducción. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de unión del ligando extracelular de receptores tirosina quinasas. Por ejemplo, anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® erbB2 (véase Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).
- 40 Los inhibidores de la angiogénesis de la quinasa no receptora también pueden ser útiles en la presente invención. Los inhibidores de VEGFR y TIE2 relacionados con angiogénesis se han discutido anteriormente con respecto a inhibidores de transducción de señal (ambos receptores son receptores tirosina quinasas). La angiogénesis en general está relacionada con la señalización de erbB2/EGFR ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. De acuerdo con lo anterior, los inhibidores de tirosina quinasa no receptores se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (el receptor tirosina quinasa), pero se unen al ligando; inhibidores de molécula pequeña de integrina (alfav beta3) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no RTK) también pueden ser útiles en combinación con los compuestos descritos. (Véase Bruns CJ et
- 55

al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

5 Los agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de fórmula (I). Hay una serie de estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmune. Estas estrategias generalmente están en el ámbito de las vacunas tumorales. La eficacia de los enfoques inmunológicos se puede mejorar considerablemente mediante la inhibición combinada de las vías de señalización mediante el uso de un inhibidor de molécula pequeña. La discusión del enfoque de la vacuna inmunológica/tumoral contra erbB2/EGFR se encuentra en Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

10 Los agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) también se pueden usar en la combinación de la presente invención. Los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación positiva de bcl-2 se ha relacionado con quimiorresistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula los miembros antiapoptóticos de la familia bcl-2 (esto es, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado beneficio clínico y ahora están en ensayos de Fase II/III, concretamente el oligonucleótido antisentido G3139 bcl-2 de Genta. Tales estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 se discuten en Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

20 Los inhibidores de señalización del ciclo celular inhiben las moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteínas quinasas llamadas quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión a través del ciclo celular eucariótico. La activación coordinada e inactivación de diferentes complejos ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, que incluyen CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores para las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

25 En una realización, el método de tratamiento del cáncer de la invención reivindicada incluye la coadministración de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal, hidrato, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis tirosina quinasa no receptora, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de señalización del ciclo celular.

30 La presente divulgación se refiere al uso de agonistas del receptor de TPO no peptídicos en el tratamiento de síndromes precancerosos en mamíferos, incluidos los seres humanos.

35 La presente invención se refiere al uso del ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndromes precancerosos en seres humanos.

La presente divulgación se refiere al uso de agonistas del receptor de TPO no peptídicos en el tratamiento del cáncer en mamíferos, incluidos los seres humanos.

40 La presente invención se refiere al uso del ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesite.

45 Se sabe que el cáncer tiene muchos factores causantes. Esta invención se refiere al tratamiento del cáncer independientemente del factor o factores que causan la afección. Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención también son útiles en el tratamiento del cáncer cuando el factor o factores causantes de la enfermedad son desconocidos o aún no se han identificado.

Un médico experto podrá determinar la situación apropiada en la que los sujetos son susceptibles o están en riesgo de, por ejemplo, cáncer de pulmón para la administración mediante métodos de la presente invención.

50 Se contempla el uso profiláctico de los compuestos de esta invención siempre que estén presentes numerosos factores causantes en un sujeto. Los usos profilácticos de los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de grandes fumadores sin cáncer detectable.

Se sabe que TPO tiene diversos efectos que incluyen efectos antiapoptóticos/de supervivencia sobre megacariocitos, plaquetas y células madre, y efectos proliferativos sobre células madre y células megacariocíticas (Kuter D. J. *Seminars in Hematology*, 2000, 37, 41-9). Estas actividades de TPO aumentan de manera eficaz la cantidad de

células madre y progenitoras de manera que existen efectos sinérgicos cuando la TPO se usa junto con otras citoquinas que inducen la diferenciación.

5 Los agonistas del receptor de TPO no peptídicos de la presente divulgación también son útiles para actuar sobre las células para supervivencia y/o proliferación junto con otros agentes que se sabe que actúan sobre las células para la supervivencia y/o proliferación. Tales otros agentes incluyen, pero no están limitados a:

10 G-CSF, GM-CSF, TPO, M-CSF, EPO, Gro-beta, IL-11, SCF, ligando FLT3, LIF, IL-3, IL-6, IL -1, Progenipoyetina, NESF, SD-01 o IL-5 o un derivado biológicamente activo de cualquiera de los agentes anteriormente mencionados, KT6352 (Shiotsu Y. et al., Exp. Hemat. 1998, 26, 1195-1201), uteroferrina. (Laurenz JC., et al. Comp. Biochem. & Phys., Part A. Physiology., 1997, 116, 369-77), FK23 (Hasegawa T., et al. Int. J. Immunopharm., 1996, 18 103-112) y otras moléculas identificadas como que tienen propiedades antiapoptóticas, de supervivencia o proliferativas para células madre, células progenitoras u otras células que expresan receptores de TPO.

Un experto en el arte puede determinar fácilmente mediante métodos conocidos si un compuesto es un agonista del receptor de TPO no peptídico y, de este modo, está incluido dentro del alcance de la presente invención. A modo de ejemplo, se pueden emplear los siguientes ensayos:

15 Ensayo de luciferasa

20 Los compuestos se prueban en cuanto a la potencia como agonistas del receptor de TPO en un ensayo de Luciferasa tal como se describe en Lamb, et al., Nucleic Acids Research 23: 3283-3289 (1995) y Seidel, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 92: 3041-3045 (1995) sustituyendo una línea celular BaF3 sensible a TPO (Vigon et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 5640-5644) por las células HepG2 utilizadas en la misma. Las células murinas BaF3 expresan receptores de TPO y se corresponden estrechamente con el patrón de activación de STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción) observados en células primarias de médula ósea murinas y humanas.

Ensayo de proliferación

25 Los compuestos se prueban en un ensayo de proliferación in vitro usando la línea celular UT7TPO humana. Las células UT7TPO son una línea celular megacarioblástica humana que expresa Tpo-R, cuya supervivencia y crecimiento depende de la presencia de TPO (Komatsu et al. Blood 1996, 87,4552).

Ensayo de diferenciación

30 Los compuestos se prueban por su capacidad para estimular la maduración de megacariocitos de células de médula ósea humana. En este ensayo, las células progenitoras CD34 + humanas purificadas se incuban en cultivo líquido con compuestos de prueba durante 10 días y luego se mide por citometría de flujo el número de células que expresan la glucoproteína transmembrana CD41 (gp11b), un marcador megacariocítico (véase Cwirla, S. E. et al Science, 1997, 276, 1696).

Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del alcance de esta divulgación son útiles como agonistas del receptor de TPO no peptídico en mamíferos, particularmente humanos, que lo necesitan.

35 El compuesto farmacéuticamente activo dentro del alcance de esta invención es útil como agonista del receptor de TPO no peptídico en humanos, que lo necesitan.

La capacidad de los agonistas del receptor de TPO no peptídicos para tratar el cáncer se demuestra por la actividad en los siguientes ensayos.

Ensayo de proliferación del cáncer

40 Se usaron placas de cultivo tisular de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano (Costar, Cambridge, MA) para el ensayo. Los cultivos se realizaron en réplicas de 4 pocillos; cada pozo contenía 1×10^4 células. Se probaron seis concentraciones del compuesto A (que oscilaban desde 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a 100 ng/mL) en ausencia y presencia de 10 ng/mL de G-CSF, 100 ng/mL de TPO o 5 U/mL de EPO. Las células también se analizaron en medio solo, G-CSF solo, TPO solo, o EPO solo para establecer el 100% de los valores de control. El volumen final en cada pocillo fue de 200 μL . Las placas se colocaron en una incubadora de CO_2 al 5% humidificado a 37 $^\circ\text{C}$, durante 3 días. La proliferación se midió mediante la captación de timidina tritiada (^3H -TdR) pulsando pocillos con 1 μCi de $^3\text{HTdR}$ durante las 18 horas finales de incubación, recogiendo la placa en una cosechadora de células Brandel de 96 pocillos (Gaithersburg, MD) y midiendo la radiactividad en las esteras de filtro en un contador de centelleo Wallac 1450 Microbeta TriLux (Turku, Finlandia). El efecto del compuesto A se determinó comparando los resultados de las células tratadas con el compuesto de prueba con las células control (100% de control).

50

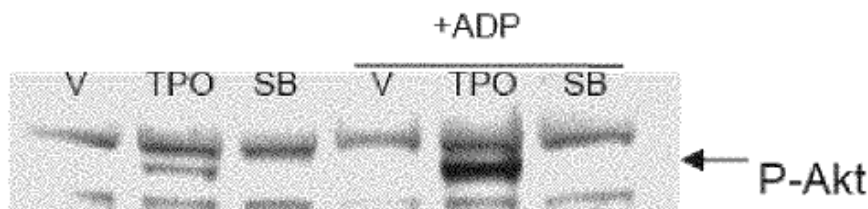
Línea celular	Descripción	Compuesto A IC50 (ug/mL)
CCRF-CEM	Leucemia linfoblástica de células T	0.74
K562	Leucemia mielógena crónica	1.80
MOLT-4	Leucemia linfoblástica aguda de células T	0.56
RPMI-8226	Plasmacitoma	5.90
SR	Leucemia inmunoblástica de células grandes	0.77

Véase las figuras 1 a 5

Activación de Akt en plaquetas humanas tratadas con TPO o compuesto A

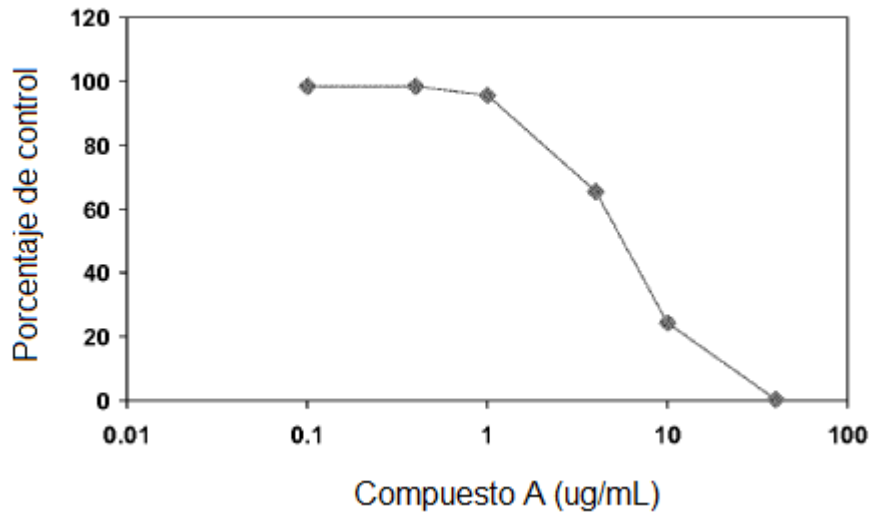
- 5 Se trataron plaquetas humanas lavadas de voluntarios sanos con vehículo (V) [0.33% de DMSO], 100 ng/mL de TPO [trombopoyetina humana recombinante obtenida de R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, EE. UU., o SB (SB = Compuesto A en Transferencia 1) (10 mM) durante 15 minutos solos, o 13 minutos solos seguidos de 2 minutos con ADP 1mM (+ ADP). Los extractos de proteína se probaron para determinar la activación de Akt (Ser473). Los resultados son representativos de 3 experimentos individuales.
- 10 Se comparó el compuesto A con TPO en plaquetas humanas mediante el examen de una ruta de transducción de señales que se sabe que se activa a través de la estimulación de TPOR [receptor de TPO]; específicamente, la activación de la ruta Pi3K/Akt [Chen, J., et al., Blood, 86, 4054-4062 (1995); Kojima, H., et al., Thrombosis & Haemostasis, 74, 1541-1545 (1995); Ezumi, Y., et al., FEBS Letters, 374, 48-52 (1995)]. El tratamiento de las preparaciones de plaquetas lavadas con TPO (Transferencia 1) dio como resultado una activación de Akt significativa, como se demostró mediante el uso de anticuerpos específicos de fosforilación dirigidos contra Akt. Sin embargo, no se observó activación cuando se usó el compuesto A (denominado SB en Transferencia 1). Además, la preincubación con TPO dio como resultado la mejora significativa de la activación de Akt en combinación con ADP (1 μM) en comparación con TPO o ADP solo (no se observó activación). Además, se observó una activación potenciada cuando las plaquetas se incubaron con el compuesto A antes de la adición de ADP.
- 15
- 20 Estos resultados indican que la estimulación de TPOR por el agonista del receptor de TPO no peptídico, Compuesto A, no dio como resultado la fosforilación de Akt, donde la estimulación por TPO dio como resultado la fosforilación de Akt. Debido a que la actividad de Akt está implicada en ciertos cánceres, estos resultados proporcionan una posible explicación de la actividad anticancerígena del agonista del receptor de TPO no peptídico en general y específicamente el compuesto A.

Transferencia 1



- 25
- Ensayo de cáncer de hígado
- HepG2 es una línea celular de carcinoma hepatocelular humana. Las determinaciones de células activas se realizaron en células HepG2 al sembrar 2×10^4 células/mL en placas de 96 pocillos en medio de cultivo que contenía 10% de SFB e incubar durante la noche en CO₂ al 5% a 37 °. Después, las células se trataron con el compuesto A a 0, 0.1, 0.4, 1, 4, 10, 40 ug/mL y se incubaron durante 72 horas. La proliferación celular se midió usando el reactivo CellTiter Glo (Promega) según el protocolo del fabricante. El dato es la media de n = 4 pocillos informados como el porcentaje del control (0 μg/mL del compuesto A).
- 30

El compuesto A indujo una disminución en el número de células viables con una IC50 de aproximadamente 6 ug/mL.



Ensayos de proliferación de línea celular tumoral sólida

Metodología CellTiter-Glo:

- 5 Se sembraron células en crecimiento de fase logarítmica en una placa de 96 pocillos a 2500 células/pocillo en medio de 50 μ l y se incubaron a 37°C, CO₂ al 5%, durante la noche. El compuesto A se diluyó en medio y se añadió a 0.1, 0.4, 1, 4, 10 y 40 μ g/mL. Después de una incubación de 72 horas a 37 °C, CO₂ al 5%, se realizó el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (ProMega Corp) según las instrucciones del fabricante. En resumen, después de una incubación a temperatura ambiente de 30 minutos, se añadieron 100 μ l de reactivo CELLtiter Glo a cada pocillo y se mezclaron durante 2 minutos. Se registró la luminiscencia después de una incubación de 10 minutos a temperatura ambiente usando un contador de luminiscencia PerkinElmer Microbeta. La IC50 se determinó por EXCel Fit 4.2.1. El efecto del compuesto A se indica en la tabla a continuación.

Línea celular	Tipo de célula	IC50 (μ g/mL)	Formato de ensayo
NCI-H23	NSCLC	13.9	Cell Titer Glo
HOP-92	NSCLC	13.5	Cell Titer Glo
EKVX	NSCLC	12.7	Cell Titer Glo
NCI-H226	NSCLC	11.0	Cell Titer Glo
HOP-62	NSCLC	10.6	Cell Titer Glo
A549	NSCLC	9.10	Cell Titer Glo
NCI-H322M	NSCLC	8.30	Cell Titer Glo
NCI-H522	NSCLC	5.90	Cell Titer Glo
NCI-H460	NSCLC	5.70	Cell Titer Glo
HepG2	Carcinoma hepatocelular	5.61	Cell Titer Glo

- 15 Las referencias que describen la Metodología Cell Titer glo incluyen las siguientes: Zhelev et al, Cancer Chemother Pharmacol 2004: 53:267-275; McCabe, et al (2006) Cancer Res. 66, 8109-8115; y Gauduchon, et al (2005) Clin. Cancer Res. 11, 2345-2354. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento del cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, incluyendo en el que el cáncer se selecciona de: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-

Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de huesos, tiroides,

5 Leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmocitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del manto, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda y eritroleucemia.

linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular,

10 neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un agonista del receptor de TPO no peptídico.

15 Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de síndromes precancerosos en un mamífero, que incluye un ser humano, y la presente invención por lo tanto proporciona el uso del compuesto ácido 3'-[N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3- etil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de
20 síndromes precancerosos en seres humanos, en el que el síndrome precanceroso se selecciona de: neoplasia intraepitelial cervical, gammapatía monoclonal de significado desconocido (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicales, lunares de la piel (premelanoma), neoplasia intraepitelial prostática (intraductal) (PIN), carcinoma ductal in situ (DCIS), pólipos de colon y hepatitis grave o cirrosis.

El fármaco se puede administrar a un paciente que lo necesite por cualquier vía de administración convencional, que incluye, pero no se limita a, intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intradérmica y parenteral.

25 Los agonistas del receptor de TPO no peptídicos de la presente divulgación se incorporan en formas de dosificación convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean portadores farmacéuticos sólidos o líquidos. Los portadores sólidos incluyen, almidón, lactosa, dihidrato de sulfato de calcio, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los portadores líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. De forma similar, el portador o
30 diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de portador sólido varía ampliamente pero, preferiblemente, será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se usa un portador líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

35 Las preparaciones farmacéuticas se preparan siguiendo técnicas convencionales de un químico farmacéutico que implica mezclar, granular y comprimir, cuando sea necesario, para formas de comprimidos, o mezclar, llenar y disolver los ingredientes, según corresponda, para dar los productos orales o parenterales deseados.

Las dosis de los compuestos farmacéuticamente activos en una unidad de dosificación farmacéutica como se describió anteriormente serán una cantidad no tóxica eficaz, preferiblemente seleccionada del intervalo de 0.001 a
40 100 mg/kg de compuesto activo, preferiblemente 0.002 - 50 mg/kg. Cuando se trata a un paciente humano que necesita un agonista del receptor de TPO no peptídico, la dosis seleccionada se administra preferiblemente desde 1 a 6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen por vía tópica, rectal, transdérmica, mediante inyección y continuamente por infusión. Las unidades de dosificación oral para administración humana contienen adecuadamente desde 0.05 a 3500 mg, adecuadamente desde 0.1 a 3000 mg,
45 adecuadamente desde 10 a 200 mg del compuesto activo. Se prefiere la administración oral, que usa dosis más bajas. Sin embargo, la administración parenteral a altas dosis también se puede usar cuando sea seguro y conveniente para el paciente.

Las dosificaciones óptimas que se van a administrar se pueden determinar fácilmente por los expertos en el arte, y
50 variarán con el agonista de receptor de TPO no peptídico particular en uso, la potencia de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Los factores adicionales que dependen del paciente particular que se está tratando darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis, que incluyen la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración.

El método de esta divulgación para tratar el cáncer en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprende
55 administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente divulgación.

La presente divulgación se refiere al uso de compuestos agonistas del receptor de TPO no peptídico en el tratamiento del cáncer en un mamífero, que incluye un ser humano.

La presente divulgación se refiere a la administración in vivo de un agonista del receptor de TPO no peptídico en el tratamiento del cáncer en un mamífero, que incluye un ser humano.

- 5 La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer en mamíferos, que incluye los seres humanos.

La invención también proporciona el uso del compuesto ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer en seres humanos.

- 10 La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

La divulgación también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 15 La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (VI) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del cáncer.

- 20 La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

La divulgación también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de fórmula (VI) y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 25 El método de esta divulgación para tratar síndromes precancerosos en mamíferos, que incluyen seres humanos, comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente divulgación.

La presente divulgación se refiere al uso de compuestos agonistas del receptor de TPO no peptídico en el tratamiento de síndromes precancerosos en un mamífero, que incluye un ser humano.

- 30 La presente divulgación se refiere a la administración in vivo de un agonista del receptor de TPO no peptídico en el tratamiento de síndromes precancerosos en un mamífero, que incluye un ser humano.

La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de síndromes precancerosos en mamíferos, incluidos los seres humanos.

- 35 La invención también proporciona el uso del compuesto ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de síndromes precancerosos en seres humanos.

La divulgación también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de síndromes precancerosos que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 40 La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de síndromes precancerosos que comprende un compuesto ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (VI) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de síndromes precancerosos.

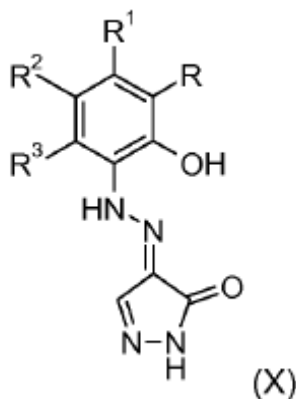
- 45 La divulgación también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de síndromes precancerosos que comprende un compuesto de fórmula (VI) y un portador farmacéuticamente aceptable.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la invención se administran según la presente invención.

Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se pueden coadministrar con otros ingredientes activos, tales como otros compuestos conocidos para tratar el cáncer.

Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se pueden coadministrar con otros ingredientes activos, tales como otros compuestos conocidos para tratar síndromes precancerosos.

- 5 Equivalentes contemplados. El experto en el arte apreciará que los compuestos de fórmulas I y II también pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, en la fórmula I, el doble enlace que se dibuja entre los dos átomos de nitrógeno existe entre el átomo de nitrógeno inferior y el sustituyente AR. Las formas tautoméricas de los compuestos de fórmulas I y VI se ejemplifican mediante la siguiente Fórmula (X):



- 10 donde los grupos 'R' son como se definen anteriormente. Todos estos compuestos están incluidos en el alcance de la invención e inherentemente incluidos en la definición de los compuestos de fórmulas I y VI.

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en el arte puede, utilizando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Los siguientes ejemplos, por lo tanto, se deben interpretar como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

- 15 Detalles experimentales

Ejemplo 1- Composición de la cápsula

Se produce una forma de dosificación oral para administrar la presente invención al llenar una cápsula de gelatina dura de dos piezas estándar con los ingredientes en las proporciones que se muestran en la tabla I a continuación.

Tabla I

Ingredientes	Cantidades
Ácido 3'-[N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico	25 mg
Manitol	55 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

- 20 **Ejemplo 2 - Composición parenteral inyectable**

Se produce una forma inyectable para administrar la presente invención agitando 1.5% en peso de 3'-[N'-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino]-2-hidroxi-3'-(tetrazol-5-il)bifenilo; en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

Ejemplo 3 - Composición del comprimido

- 25 La sacarosa, la celulosa microcristalina y un agonista de TPO no peptídico, como se muestra en la tabla II a continuación, se mezclan y granulan en las proporciones mostradas con una solución de gelatina al 10%. Los

gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico, luego se criban y se comprimen en un comprimido.

Tabla II

Ingredientes	Cantidades
Ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico	20 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Sacarosa	4 mg
Almidón	2 mg
Talco	1 mg
Ácido esteárico	0.5 mg

- 5 Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran mediante lo anterior, se debe entender que la invención no está limitada a las instrucciones precisas descritas en este documento y que el derecho a todas las modificaciones que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones está reservado.

REIVINDICACIONES

1. Uso del ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un ser humano que lo necesite.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que el cáncer se selecciona de: cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso, tiroides, leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmocitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del manto, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda y eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma de no-Hodgkins, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer de cuello
- 10 linfoblástica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmocitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del manto, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda y eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma de no-Hodgkins, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer de cuello
- 15 uterino, cáncer de endometrio, cáncer renal, mesotelioma, cáncer de esófago, cáncer de glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor del estroma gastrointestinal) y cáncer testicular.
3. Uso según la reivindicación 2, en el que el cáncer se selecciona de leucemias.
4. Uso según las reivindicaciones 1- 3, en el que el compuesto se administra por vía oral.
- 20 5. Uso según las reivindicaciones 1 - 3, en el que el compuesto se administra por vía parenteral.
6. Uso según las reivindicaciones 1 - 5, en el que el tratamiento comprende adicionalmente la coadministración secuencial simultánea o separada de al menos un agente antineoplásico.
7. Uso según la reivindicación 6, en el que el al menos un agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste esencialmente en agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de angiogénesis de tirosina quinasa no receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de señalización del ciclo celular.
- 25 8. Uso según la reivindicación 7, en el que el al menos un agente antineoplásico es un agente antimicrotúbulo seleccionado de diterpenoides y alcaloides de vinca.
- 30 9. Uso según la reivindicación 7, en el que el al menos un agente antineoplásico es un complejo de coordinación de platino.
10. Uso según la reivindicación 7, en el que el al menos un agente antineoplásico es paclitaxel, carboplatino o vinorelbina.
- 35 11. Uso según la reivindicación 7, en el que el al menos un agente antineoplásico es un inhibidor de la ruta de transducción de señal.
12. Uso según la reivindicación 7, en el que el al menos un agente antineoplásico es un inhibidor de señalización del ciclo celular.
13. Uso según la reivindicación 12, en el que el inhibidor de señalización del ciclo celular se selecciona de inhibidores del grupo CDK2, CDK4 y CDK6.
- 40 14. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un cáncer en humanos que comprende un ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 15. Uso de ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un síndrome precanceroso en un ser humano que lo necesite.
16. Uso según la reivindicación 15, en el que el síndrome precanceroso se selecciona de: neoplasia intraepitelial cervical, gammapatía monoclonal de significado desconocido (MGUS), síndrome mielodisplásico, anemia aplásica, lesiones cervicales, lunares de la piel (premelanoma), neoplasia intraepitelial prostático (intraductal) (PIN), carcinoma ductal in situ (DCIS), pólipos de colon y hepatitis grave o cirrosis.
- 50

17. Uso según las reivindicaciones 15-16, en el que el tratamiento comprende adicionalmente la coadministración secuencial simultánea o separada de al menos un agente antineoplásico.

18. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un síndrome precanceroso en seres humanos que comprende ácido 3'-{N'-[1-(3,4-Dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

Figura 1

Respuesta in vitro de las células de leucemia de células T linfoblásticas CCRF-CEM tratadas con el compuesto A en la ausencia o presencia de rhTpo, rhEpo o rhG-CSF

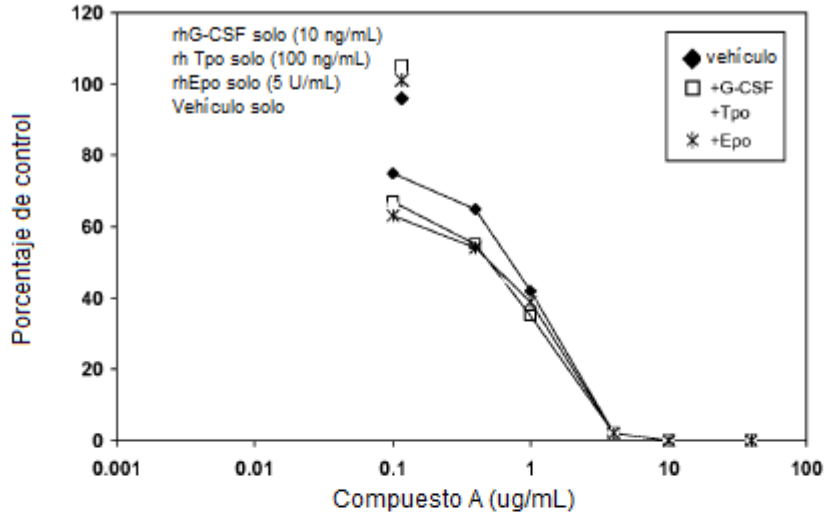


Figura 2

Respuesta in vitro de las células de leucemia mielógena crónica K562 tratadas con el compuesto A en la ausencia o presencia de rhTpo, rhEpo o rhG-CSF

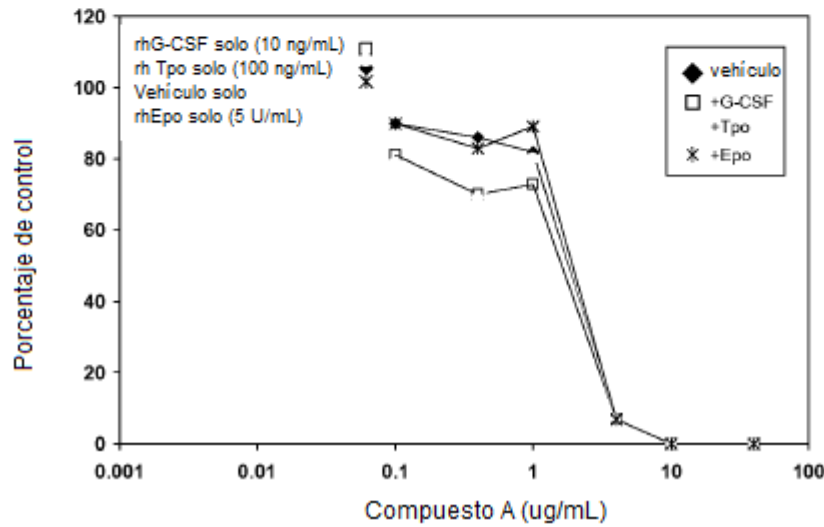


Figura 3

Respuesta in vitro de las células de leucemia de células T linfoblástica aguda MOLT-4 tratadas con el compuesto A en la ausencia o presencia de rhTpo, rhEpo o rhG-CSF

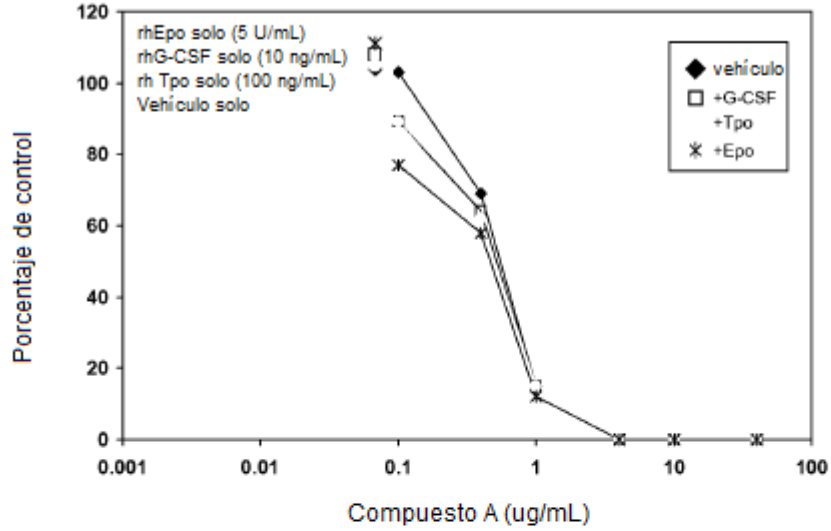


Figura 4

Respuesta in vitro de células de plasmacitoma RPMI-8226 tratadas con el compuesto A en la ausencia o presencia de rhTpo, rhEpo o rhG-CSF

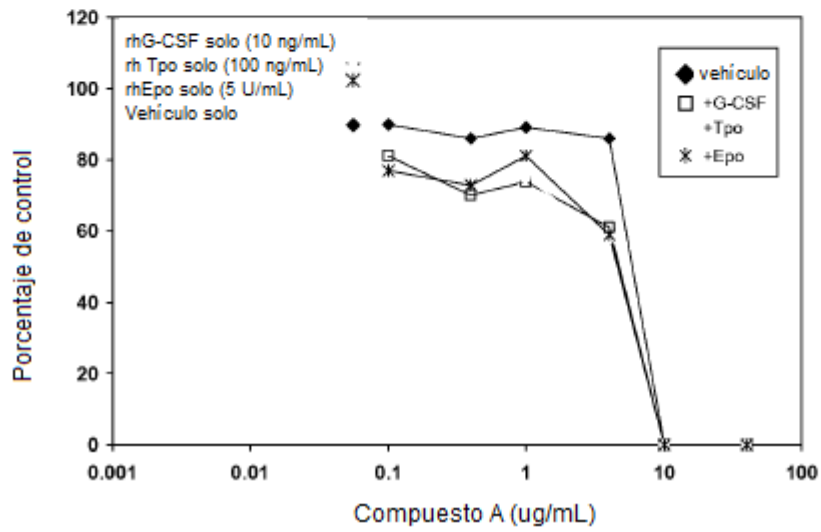


Figura 5

Respuesta in vitro de células de leucemia de células grandes inmunoblásticas SR tratadas con el compuesto A en la ausencia o presencia de rhTpo, rhEpo o rhG-CSF

