

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 508**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2010 E 15182580 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2965756**

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

30 Prioridad:

22.04.2009 JP 2009104568

27.01.2010 JP 2010015445

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

05.02.2019

73 Titular/es:

**ASKAT INC. (100.0%)
4-37-2 Hirojihonmachi, Showa-ku
Nagoya 466-0841, JP**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 698 508 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sustancia antagonista del receptor EP4 selectivo para el tratamiento del cáncer

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere al uso de un compuesto que tiene actividades inhibitoras contra el receptor de prostaglandina E2 (receptor EP4) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (a partir de ahora en este documento se denomina a veces el compuesto usado en la presente invención) para el uso en el tratamiento del

10 cáncer.

Antecedentes técnicos

Las prostaglandinas son mediadores asociados con diversos síntomas tales como el dolor, la fiebre y la inflamación. Especialmente, la prostaglandina E2 (PGE2) es un eicosanoide predominante detectado en afecciones de inflamación. Además, también está implicada en diversos estados fisiológicos y/o afecciones patológicas tales como hiperalgesia, contracción del útero, peristaltismo digestivo, vigilia, supresión de la secreción de ácido gástrico, presión sanguínea, función plaquetaria, metabolismo de los huesos, angiogénesis, invasión cancerosa y metástasis, y similares.

15

Hay cuatro subtipos de receptores, EP1, EP2, EP3 y EP4, que presentan diferentes propiedades farmacológicas. El receptor EP4 pertenece a la subfamilia del receptor acoplado a proteína G, se conoce como un receptor con siete dominios transmembranarios y desempeña una función significativa para eventos biológicos en los que está relacionada PGE2 estimulando la producción de AMPc. Desde el aspecto de estudios farmacológicos, se ha realizado investigación de compuestos con actividades antagonistas del receptor EP4 y también se han conocido antagonistas selectivos.

20

La PGE2 es un eicosanoide predominante detectado en afecciones de inflamación y, además, también está implicado en diversos estados fisiológicos y/o afecciones patológicas tales como hiperalgesia, contracción del útero, peristaltismo digestivo, vigilia, supresión de la secreción de ácido gástrico, presión sanguínea, función plaquetaria, metabolismo de los huesos, angiogénesis, metástasis cancerosa y similares. Los documentos que no son patente 1 a 3 divulgan el carácter de los receptores prostanoides, la relación de los mismos con tratamiento, y agonistas y antagonistas selectivos más generalmente usados para los mismos.

30

Por otro lado, se informa de que PGE2 se expresa altamente en el tejido canceroso en los diferentes tipos de cáncer, y también se aclara que PGE2 está relacionado con el desarrollo de cáncer y afección patológica. Se sabe que PGE2 está relacionada con la activación de la proliferación celular y la inhibición de la muerte celular (apoptosis) y desempeña una función importante en el proceso de progresión del cáncer y metástasis. Pero a causa de un montón de informes que varían dependiendo de la diferencia de estado tal como el tipo de cáncer, el proceso de progreso y similares, en este momento, no se ha obtenido consenso médico sobre el receptor de PGE que media estas diversas funciones de PGE2 asociadas con cánceres.

35

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

45

Paralelamente, respecto a los experimentos que usan animales, se ha informado de que el antagonista del receptor EP4, ONO-AE2-227, muestra formación reducida de focos crípticos aberrantes en colon inducidos por azoximetano y formación reducida de pólipos intestinales en ratones con inactivación del gen APC (documento que no patente 6).

50

Como se indica anteriormente, se sabe que EP4 está relacionado con el desarrollo, crecimiento y metástasis del cáncer y, además, también hay informes reconocidos que sugieren la prevención, inhibición del crecimiento y la supresión de la metástasis de cáncer por antagonistas del receptor EP4. Pero la base de la quimioterapia del cáncer es "para reducir los tejidos cancerosos que ya se han formado" y nunca se han conocido ejemplos de antagonistas del receptor EP4 que muestran reducción de tejidos cancerosos ya formados en órganos animales, y hay una necesidad real de dichos compuestos.

55

60 Lista de citas

Documentos que no son patente

Documento que no es patente 1: Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclouf and Velo eds. Plenum Press, Nueva York, 1996, capítulo 14, pág. 137-154

65 Documento que no es patente 2: Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 14: 83-87 (1996)

Documento que no es patente 3: Prostaglandins and Other Lipid Mediators, 69: 557-573 (2002)

Documento que no es patente 4: Experimental Cell Research Volumen 313, Ejemplar 14, 15 de agosto de 2007, Páginas 2969-2979

Documento que no es patente 5: Cancer Research, Volumen 66, Ejemplar 6, 15 de marzo de 2006

5 Documento que no es patente 6: Cancer Science Volumen 94, Ejemplar 7, 1 de julio de 2003, Páginas 618-621; Cancer Research Volumen 62, Ejemplar 1, 1 de enero de 2002, Páginas 28-32

Además, el documento WO 03/086390 A1 divulga compuestos de imidazol como agentes antiinflamatorios y analgésicos.

10 El documento WO 2006/095268 A1 divulga polimorfos esencialmente puros de N-[[2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino]carbonil]-4-metilbencenosulfonamida.

El documento WO 02/32900 A2 divulga compuestos de imidazol condensados con arilo o heteroarilo como agentes antiinflamatorios y analgésicos.

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

20 X. Ma et al., Cancer Res 2006; 66: (6), 2923 describe que el antagonismo del receptor de prostaglandina E EP4 inhibe la metástasis del cáncer de mama.

D. P. Cherukuri et al., Experimental Cell Research 313 (2007) 2969-2979 describe que el antagonista del receptor EP4, L-161.982, bloquea la transducción de señales inducida por prostaglandina E₂ y la proliferación celular en células de cáncer de colon HCA-7.

25 L. Yang et al., Cancer Res 2006; 66: (19), 9665 describe efectos antitumorales directos y en el hospedador y la reducción profunda en la metástasis tumoral con antagonismo del receptor EP4 selectivo.

30 A. Murase et al., Pharamcology 2008; 82:10-14 describe la caracterización de la afinidad de unión de CJ-023,423 por el receptor prostanoides humano EP₄.

El documento WO 2005/021508 A1 divulga compuestos de fenil o piridil amida como antagonistas de prostaglandina E₂.

35 El documento WO 2005/105732 A1 divulga compuestos de metil aril o heteroaril amida sustituidos, que se dice que son útiles como antagonistas del receptor de prostaglandina E₂.

El documento US 2005/0250818 A1 divulga compuestos de aril o heteroaril amida orto sustituidos, que se dice que son útiles para el tratamiento de afecciones patológicas mediadas por prostaglandina, tal como dolor en mamíferos.

40 A. Murase et al., Life Sciences 82 (2008) 226-232 describe la caracterización farmacológica *in vitro* de CJ-042794, un antagonista del receptor de prostaglandina EP₄.

45 El documento WO 2005/102389 A2 se refiere a una combinación de un antagonista del receptor EP4 y un ligando alfa-2-delta, composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso en el tratamiento del dolor.

K. Takeuchi et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 322:903-912, 2007 describe el efecto de ácido (S)-4-(1-(5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzamido)etil)benzoico, un antagonista selectivo del receptor de prostaglandina E de subtipo 4, en respuestas ulcerógenas y de curación en la mucosa gastrointestinal de rata.

50 **Sumario de la invención**

Problema técnico

55 El propósito de esta invención es proporcionar un medicamento para el tratamiento del cáncer para reducir tejidos cancerosos.

Solución al problema

60 Después de que los autores de esta invención llevaran a cabo una investigación intensiva para resolver dicho problema anterior, los autores de la invención descubrieron que un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico; y

65 ácido 4-[(1S)-1-((5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)carbonil)amino]etil]benzoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, drásticamente eran capaces de reducir los tejidos cancerosos que se formaron en modelo de cáncer animal y después completaron la presente invención.

Concretamente, la presente invención se basa en el hallazgo de que los compuestos usados en la presente invención con actividad antagonista selectiva de EP4 reducían la masa tumoral cuando se determinaban los efectos del antagonismo selectivo de EP4 sobre el modelo de cáncer gástrico espontáneo de ratón (ratones K19-Wnt1/C2mE. Gastroenterology Volumen 131, Páginas 1086-1095, 2006). Este modelo de cáncer gástrico implica el mecanismo mediado por PGE2 de progresión tumoral, y los hallazgos anteriores revelaron por primera vez en el mundo que los compuestos usados en la invención han demostrado ser eficaces en la reducción de tejidos tumorales mediados por PGE2. Además, los compuestos usados en la presente invención también demostraron los efectos en el modelo de cáncer gastroenterológico, cáncer de próstata, cáncer de broncopulmonar y cáncer de mama.

Efectos ventajosos de la invención

Por lo tanto, el compuesto usado en esta invención es útil para pacientes que requieren recibir tratamiento para cáncer con el que está relacionado PGE2. "Cáncer con el que está relacionado PGE2" incluye tumor cerebral, cáncer de huesos, neoplasia derivada de células epiteliales (cáncer epitelial), carcinoma basocelular, adenocarcinoma, cáncer gastroenterológico (por ejemplo, cáncer de labios, cáncer bucal, cáncer esofágico, cáncer intestinal, cáncer de colon y cáncer gástrico), cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer de broncopulmonar, cáncer de mama, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma escamocelular y basocelular), cáncer de próstata, cáncer de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales en el organismo. El cáncer se selecciona preferiblemente de cáncer gastroenterológico, cáncer de próstata, cáncer broncopulmonar y cáncer de mama.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el cambio del área tumoral media de sección transversal en tumoral gástrico medido por barrido de CT de rayos X.

La figura 2 muestra la comparación del volumen relativo del tumor gástrico entre ratones a los que se ha administrado un fármaco y ratones de edad coincidente a los que no se ha administrado fármaco.

La figura 3 muestra el cambio del área tumoral media de sección transversal en tumor gástrico medida por barrido de CT de rayos X.

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

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

Descripción de realizaciones

Los compuestos usados en la presente invención que son útiles para el tratamiento del cáncer se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino)etil)benzoico; y
 ácido 4-((1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil)benzoico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la presente invención incluyen los solvatos, complejos, polimorfos, profármacos, isómeros y compuestos marcados con isótopo.

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

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

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

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto usado en la presente invención puede prepararse fácilmente mezclando conjuntamente soluciones del compuesto y el ácido o base deseado, según lo apropiado. La sal puede precipitarse de la solución y recogerse por filtración, o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos usados en la invención pueden existir en forma no solvatada y solvatada. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto usado en la invención y

una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

Se incluyen dentro del alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-hospedador en los que, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contiene dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288 de Halebian (agosto de 1975).

A partir de ahora en este documento, todas las referencias al compuesto usado en la invención incluyen referencias a sales, solvatos y complejos del mismo y a solvatos y complejos de sales del mismo.

Los compuestos usados en la invención incluyen compuestos como se define anteriormente en este documento, polimorfos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y compuestos marcados con isotopo usados en la presente invención como se define posteriormente en este documento.

Como se indica anteriormente, la invención incluye todos los polimorfos de los compuestos usados en la presente invención que se define anteriormente en este documento.

También dentro del alcance de la invención están los llamados "profármacos" de los compuestos. Por tanto, determinados derivados de los compuestos que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden convertirse, cuando se administran en o sobre el organismo, en compuestos que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se mencionan como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella)" y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos usados en la invención con determinados restos conocidos para los expertos en la materia como "prorestos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) donde el compuesto usado en la presente invención contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo que se puede obtener por, por ejemplo, remplazo del hidrógeno con alquilo(C₁-C₈); y
- (ii) donde el compuesto usado en la presente invención contiene una funcionalidad amino secundaria (-NHR donde R ≠ H), una amida del mismo que se puede obtener por, por ejemplo, remplazo de uno o ambos hidrógenos con alcanóilo(C₁-C₁₀).

Ejemplos adicionales de grupos sustituyentes diferentes de los ejemplos anteriores son conocidos para los expertos en la materia y pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente, pero sin limitarse a ellas.

Los compuestos usados en la presente invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto o un resto aromático, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Se incluyen dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos usados en la presente invención, incluyendo compuestos que muestran más de igual a dos tipos de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácido o sales de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros cis/trans pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

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

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto usado en la presente invención contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos

diastereoisómeros pueden convertirse en los correspondientes enantiómeros puros por medios bien conocidos para un experto en la materia.

5 Los compuestos quirales usados en la presente invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene de un 0 a un 50 % (p/p) de isopropanol, normalmente de un 2 a un 20 % (p/p) y de un 0 a un 5 % (p/p) de una alquilamina, normalmente un 0,1 % (p/p) de dietilamina. La concentración del eluido produce la mezcla enriquecida.

10 Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

15 La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopo farmacéuticamente aceptables usados en la presente invención, en los que uno o más átomos están remplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza.

20 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos usados en la presente invención incluyen isotopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P y azufre, tal como ^{35}S .

25 Determinados compuestos marcados con isótopo usados en la presente invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato asociados con tratamiento oncológico que incluye diagnóstico, alivio de los síntomas, mejora de QOL y profilaxis. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios disponibles de detección.

30 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir determinadas ventajas terapéuticas provocadas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o necesidades de dosificación reducidas y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

35 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por sustrato.

40 Los compuestos marcados con isótopo usados en la presente invención generalmente pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado con isótopo apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención aquellos en los que el disolvente para la cristalización puede estar sustituido con isótopo, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

45 Los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización y secado por evaporación. Puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia para este fin.

50 Pueden administrarse en solitario o en combinación con otro compuesto usado en la invención o en combinación con uno o más fármacos diferentes (segundo agente terapéutico (segundo agente activo)) (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. El término "aditivo" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente diferente del compuesto o compuestos de la invención. La elección del aditivo dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del aditivo sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

55 Por tanto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto usado en esta invención, un solvato del mismo o un fármaco del mismo con uno o más agentes farmacéuticamente activos diferentes (o grupo de compuestos, el segundo agente terapéutico).

60 [Definición de términos]

Los expertos en la materia entenderán bien los términos de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, pero los siguientes términos tienen los significados descritos a continuación.

65 La expresión "actividad del receptor EP4" o "actividad EP4", como se usa en este documento, significa elevación del

AMPC en asociación con estimulación por PGE2 mediado por el receptor EP4.

El término antagonista del receptor EP4 "selectivo", como se usa en este documento, significa un antagonista del receptor EP4 con dicha capacidad de inhibir la actividad EP4 de modo que la CI_{50} , que se mide de acuerdo con el método convencional conocido en el presente campo, se muestra al menos 10 veces, preferiblemente 100 veces menor que la CI_{50} de la actividad EP1, EP2 o EP3.

El término "éster" significa un grupo protector que puede escindir *in vivo* por un método biológico tal como hidrólisis y forma un ácido libre o una sal del mismo. Que un compuesto sea dicho derivado o no puede determinarse administrándolo por inyección intravenosa a un animal experimental, tal como una rata o ratón, y después estudiando los líquidos corporales del animal para determinar si el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede detectarse o no.

Los ejemplos preferidos de grupos para un éster de un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo incluyen: (1) grupos alcanóilo alifáticos, por ejemplo: grupos alcanóilo tales como grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoílo, pivaloílo, valerilo, isovalerilo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo, 3-metilnonanoílo, 8-metilnonanoílo, 3-etiloctanoílo, 3,7-dimetiloctanoílo, undecanoílo, dodecanoílo, tridecanoílo, tetradecanoílo, pentadecanoílo, hexadecanoílo, 1-metilpentadecanoílo, 14-metilpentadecanoílo, 13,13-dimetiltetradecanoílo, heptadecanoílo, 15-metilhexadecanoílo, octadecanoílo, 1-metilheptadecanoílo, nonadecanoílo, icosanoílo y henicanoílo; grupos alquilcarbonilo halogenados tales como grupos cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, y trifluoroacetilo; grupos alcoxialcanoílo tales como un grupo metoxiacetilo; y grupos alcanóilo insaturados tales como grupos acrilóilo, propiloílo, metacrilóilo, crotonoílo, isocrotonoílo y (E)-2-metil-2-butenoílo;

(2) grupos alcanóilo aromáticos, por ejemplo: grupos arilcarbonilo tales como grupos benzoílo, alfa-naftoílo y beta-naftoílo; grupos arilcarbonilo halogenados tales como grupos 2-bromobenzoílo y 4-clorobenzoílo; grupos arilcarbonilo alquilados tales como grupos 2,4,6-trimetilbenzoílo y 4-toluóilo; grupos arilcarbonilo alcoxilados tales como un grupo 4-anisoílo; grupos arilcarbonilo nitrados tales como grupos 4-nitrobenzoílo y 2-nitrobenzoílo; grupos arilcarbonilo alcoxicarbonilados tales como un grupo 2-(metoxicarbonil)benzoílo; y grupos arilcarbonilo arilados tales como un grupo 4-fenilbenzoílo;

(3) grupos alcoxicarbonilo, por ejemplo: grupos alcoxicarbonilo tales como grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo e isobutoxicarbonilo; y grupos alcoxicarbonilo sustituidos con halógeno o tri(alquil)sililo tales como grupos 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsililetoxicarbonilo;

(4) grupos tetrahidropiranoílo o tetrahidrotiopiranoílo tales como grupos tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; grupos tetrahidrofuranoílo o tetrahidrotiofuranoílo tales como grupos tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofurano-2-ilo;

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

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

(7) grupos etilo sustituidos, por ejemplo: grupos etilo alcoxilados tales como grupos 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo; y grupos etilo halogenados tales como un grupo 2,2,2-tricloroetilo; y

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

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

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

El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir el trastorno o la afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en este documento, incluyen no solamente la reducción del tejido tumoral que ha crecido, sino también el alivio de los síntomas, mejoras de QOL y profilaxis (radioterapia, prevención posoperatoria de recidiva, quimioterapia adyuvante y similares).

Otras características y ventajas de la invención pueden evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

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

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

Como se usa en este documento, la expresión "medio de transporte farmacéuticamente aceptable" incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El medio anterior también puede contener otros ingredientes activos o inactivos y está dirigido a tejidos cancerosos basándose en la composición.

La eficacia terapéutica de los compuestos usados en la presente invención puede determinarse a la luz de esta divulgación por procedimientos terapéuticos convencionales en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en un 50 % de la población).

Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios animales pueden usarse en la formulación de una serie de dosificaciones para su uso en seres humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la formulación y la vía de administración. Para cualquier antagonista del receptor EP4 usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Una dosis puede formularse en modelos animales para conseguir un intervalo deseado de concentración en plasma en circulación basándose en la CI_{50} determinada en cultivo celular. Dicha información puede usarse para determinar de forma más precisa las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, por cromatografía de líquidos de alto rendimiento o espectrómetro de masas.

Es bien sabido para los expertos en la materia que determinados factores pueden influir en la dosificación y cronología necesarias para tratar de forma eficaz a un mamífero, incluyendo los factores, aunque sin limitación, la gravedad de la enfermedad o trastorno, los tratamientos previos, la salud general y/o edad del mamífero y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un mamífero con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto usado en la presente invención puede incluir, aunque sin limitación, un único tratamiento, tratamiento en días alternos y una serie de tratamientos.

La cantidad precisa de los compuestos administrados a un paciente humano formará parte particularmente de la responsabilidad del médico a cargo. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de varios factores incluyendo la edad y género del paciente, la afección precisa que se está tratando y su gravedad y la vía de administración.

Los compuestos se administran convenientemente en forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden presentarse convenientemente para su uso de manera convencional en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas se usan para el tratamiento del cáncer. Las composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer, que comprenden los compuestos usados en la presente invención también son una de las presentes invenciones.

Aunque es posible que los compuestos se administren como un agente químico sin procesar, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica. Las formulaciones comprenden los compuestos junto con uno o más vehículos o diluyentes aceptables para los mimos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el destinatario de los mismos.

Una composición farmacéutica se formula para cumplir la vía deseable de administración. La vía de administración es, por ejemplo, administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intracutánea, subcutánea), oral (por ejemplo, ingesta o inhalación), percutánea (local), a la mucosa, rectal y local (incluyendo percutánea, bucal y sublingual). La

solución o suspensión puede prepararse por el método descrito en Remington's Pharmaceutical Sciences, (18.^a ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990)).

5 La vía más adecuada puede ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, la afección y el trastorno del destinatario. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma unitaria de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto ("principio activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme y homogénea el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si fuera necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

15 Las formulaciones usadas en la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades concretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables en particular para administración pediátrica) conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

20 Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente de lubricación agente tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos.

30 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas precintadas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección improvisada a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

35 Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los vehículos habituales tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

40 Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, de forma bucal o sublingual, incluyen grajeas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

45 Los compuestos usados en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también pueden formularse como preparaciones de depósito. Dichas formulaciones de larga acción pueden administrarse por implante (por ejemplo, por vía subcutánea intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos usados en la presente invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

50 Además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden contener otros agentes convencionales en la técnica a la luz del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral tales como agentes aromatizantes.

55 También es beneficioso usar el compuesto usado en la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos un miembro seleccionado de agente antiandrogénico o agente antiestrogénico esteroideo o no esteroideo, agente quimioterapéutico, péptido antagonista de GnRH, inhibidor de alfa-reductasa, inhibidor de receptor alfa, inhibidor de aromatasas, inhibidor de 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales, inhibidor de cinasa, fármaco para tratamiento hormonal y fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular o su receptor, entre otros.

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

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

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

El "inhibidor de cinasa" mencionado anteriormente incluye inhibidor de tirosina cinasa, etc.

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

10 El "factor de crecimiento celular" puede ser cualquier sustancia que promueva la proliferación de células e incluye generalmente péptidos con masas moleculares no mayores de 20 000 que expresan la acción a bajas concentraciones a través unión a receptores. Específicamente, puede mencionarse (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que tienen sustancialmente la misma actividad (por ejemplo, EGF, heregulina (ligando de HER2), etc.), (2) insulina o sustancias que tienen sustancialmente la misma actividad (por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento de tipo insulina)-1, IGF-2, etc.), (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que tienen sustancialmente la misma actividad (aFGF, bFGF, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), FGF-10, etc.), y (4) otros factores de crecimiento (por ejemplo, CSF (factor estimulador de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento de nervios), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y TGF beta (factor de crecimiento transformante beta), etc.), entre otros.

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

25 El fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular mencionado anteriormente incluye Herceptin (anticuerpo antirreceptor HER2), entre otros.

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

30 Una clase adicional de fármacos que inhiben el factor de crecimiento celular o su receptor incluye inhibidores de HER2. El inhibidor de HER2 puede ser cualquier sustancia que inhiba la actividad de HER2 (por ejemplo, actividad cinasa), incluyendo, por tanto, un anticuerpo, un compuesto de baja masa molecular (producto sintético o natural), un agente de antisentido, un ligando de HER2, heregulina y cualquiera de ellos parcialmente modificado o mutado en su estructura. Además, puede ser una sustancia que inhibe la actividad de HER2 inhibiendo el receptor HER2 (por ejemplo, anticuerpo antirreceptor HER2).

40 Para el cáncer de próstata, se usa el compuesto usado en la presente invención en combinación con superagonista de GnRH, antiandrógeno, antiestrógeno, agente quimioterapéutico (por ejemplo, ifosfamida, UFT, adriamicina, peplomicina, cisplatino, etc.), péptido antagonista de GnRH, inhibidor de aromatasas, inhibidor de 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales, inhibidor de cinasa, fármaco para tratamiento hormonal tal como estrógenos (por ejemplo, DSB, EMP, etc.), antiandrógenos (por ejemplo, CMS, etc.), fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular o su receptor, o similares.

45 Para el cáncer de mama, se usa el compuesto usado en la presente invención en combinación con superagonista de GnRH, antiestrógeno, agente quimioterapéutico (por ejemplo, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, adriamicina, mitomicina C, mitoxantrona, etc.), péptido antagonista de GnRH, inhibidor de aromatasas, inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales, inhibidor de cinasa, fármaco para tratamiento hormonal tal como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, etc.), progesteronas (por ejemplo, MPS, etc.), andrógenos, estrógenos, etc., fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular o su receptor, o similares.

50 Para el cáncer gastroenterológico, se usa el compuesto usado en la presente invención en combinación con agente quimioterapéutico (por ejemplo, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, levofolinato, gemcitabina, adriamicina, mitomicina C, mitoxantrona, etc.), inhibidor de microtúbulos (por ejemplo, vincristina, paclitaxel, etc.), fármaco que contiene platino, por ejemplo, cisplatino, etc., inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, etopósido, etc.), inhibidor de COX-2, inhibidor de cinasa, fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular o su receptor, o similares.

60 Para el cáncer broncopulmonar, se usa el compuesto usado en la presente invención en combinación con agente quimioterapéutico (por ejemplo, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, adriamicina, mitomicina C, mitoxantrona, etc.), inhibidor de microtúbulos (por ejemplo, vincristina, paclitaxel, etc.), fármaco que contiene platino, por ejemplo, cisplatino, etc., inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, etopósido, etc.), inhibidor de cinasa, fármaco que inhibe el factor de crecimiento celular o su receptor, o similares.

65 También pueden usarse segundos principios activos que son moléculas pequeñas para aliviar los efectos adversos asociados con la administración de los compuestos usados en la presente invención. Sin embargo, como algunas

moléculas grandes, se cree que muchas pueden proporcionar un efecto sinérgico cuando se administran con (por ejemplo, antes, después o simultáneamente) los compuestos usados en la presente invención. Los ejemplos de segundos principios activos de molécula pequeña incluyen, aunque sin limitación, agentes antineoplásicos, antibióticos, agentes inmunodepresores y esteroides.

5 Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen, aunque sin limitación, agentes alquilantes, agentes antineoplásicos, antimetabolitos (por ejemplo, análogos de folatos, análogos de purina, análogos de adenosina, análogos de pirimidina y ureas sustituidas), complejos de coordinación de platino, inhibidores de topoisomerasa II y radiación.

10 Los agentes antineoplásicos específicos incluyen, aunque sin limitación: acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; capecitabina; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambucilo; cirolmicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziouona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de efiomitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; erlotinib; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato de sodio; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gefitinib; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iroplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarzol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido mifofenólico; nocodazol; nogalamincina; omaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomincina; pemetrexed; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; pipsulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer de sodio; porfiromincina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromincina; clorhidrato de puromincina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfin; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanidina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; uracil mostaza; uredepa; vapreotida; verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinapidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

Otros fármacos antineoplásicos incluyen, aunque sin limitación: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilofulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; irografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antinaoplastón; oligonucleótidos antisentido; gluconato de afidicolina; moduladores génicos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamincina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentaquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidamina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziouona; didamina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; efiomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico;

- idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (por ejemplo, Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimuladores; inhibidor del factor-1 de crecimiento de tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplacínolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de
- 5 lentinano; leptolestatina; letrozol; factor de inhibición de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo lineal de poliamina; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manoestatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina: inhibidores de metaloproteinasa de la matriz; menogarilo;
- 10 merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de pared celular miobacteriana; mopidamol; agente antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip;
- 15 naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridróico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidantes nitrogenados; nitrulina; oblimersén (Genasense®); O⁶-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; omaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina;
- 20 pegaespargasa; peldesina; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de la activación de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de la proteína
- 25 cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgácea; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada y polioxi-etileno; antagonistas de raf: raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A;
- 30 sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos con sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonarmina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; taumomustina; tazaroteno; tecogalano de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa;
- 35 temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazolina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimuladora de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de la
- 40 tirosina cinasa; tirstofinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.
- 45 Los segundos principios activos específicos incluyen, aunque sin limitación, rituximab, oblimersén (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEGINTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino,
- 50 daunorrubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de sodio de estramustina (Emcyt®), sulindaco y etopósido.
- 55 En determinadas realizaciones, el segundo agente activo es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, pemetrexed, metotrexato, Ara-C, 5-FU, wortmanina, gemcitabina, geldanamycin o una combinación de uno o más tipos de los mismos.
- 60 En otras realizaciones, el segundo agente activo es un agente de tratamiento complementario. Un ejemplo de agente de tratamiento complementario es un antiemético. Los agentes antieméticos específicos incluyen, aunque sin limitación, fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazapinas, corticoesteroides, antagonistas de serotonina, cannabinoides y antagonistas del receptor NK₁. Los ejemplos de antiemético de fenotiazina incluyen, aunque sin limitación, proclorperazina y trimetobenzamida. Los ejemplos de antiemético de butirofenona incluyen, aunque sin limitación, haloperidol. Los ejemplos de antiemético de benzodiazepina incluyen, aunque sin limitación, lorazepam. Los ejemplos de antieméticos de corticoesteroide incluyen, aunque sin limitación, dexametasona. Los ejemplos de antiemético de antagonista de
- 65

serotonina incluyen, aunque sin limitación, ondansetrón, granisetron y dolasetron. Los ejemplos de antiemético de cannabinoide incluyen, aunque sin limitación, dronabinol. Los ejemplos de antagonistas del receptor NK₁ incluyen, aunque sin limitación, aprepitant. Las dosis y pautas posológicas de los agentes antieméticos deben depender de la indicación específica que se está tratando, la edad y el estado de un paciente y la gravedad de los efectos adversos, y puede ajustarse en consecuencia por los expertos en la materia. Los ejemplos de dosis y pautas posológicas pueden encontrarse, por ejemplo, en The Physician's Desk Reference.

La invención también incluye la combinación de composiciones farmacéuticas diferentes en una forma de kit. El kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas diferentes: un compuesto usado en la presente invención; y un segundo agente activo como se describe en este documento. El kit habitualmente comprende un recipiente para contener las composiciones diferentes tal como un frasco dividido o un envase de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones diferentes también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los diferentes compuestos se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) o se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico que prescribe.

Un ejemplo de dicho kit es un llamado envase alveolado. Los envases alveolados son bien conocidos en la industria de envasado y se están usando ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias de dosificación (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases alveolados generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una hoja fina de un material de plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman rebajes en la hoja fina de plástico. Los rebajes tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los rebajes y la lámina de material relativamente rígido se precinta contra la hoja fina de plástico en la cara de la hoja fina que está opuesta a la dirección en que se formaron los rebajes. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se precintan en los rebajes entre la hoja fina de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del envase alveolado por aplicación manual de presión sobre los rebajes mediante la que forma una abertura en la lámina en el lugar del rebaje. El comprimido o cápsula entonces puede retirarse mediante dicha abertura.

Métodos ejemplares de terapia de combinación

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento comprenden administrar los compuestos usados en la presente invención en combinación con uno o más segundos principios activos, y/o en combinación con radioterapia o cirugía. La administración de los compuestos usados en la presente invención y los segundos principios activos a un paciente puede producirse simultánea o secuencialmente por la misma vía de administración o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y la enfermedad que se está tratando. Las vías recomendadas de administración para los segundos principios activos son conocidas para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference.

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o por vía subcutánea una vez o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 375 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. En una realización, el segundo agente activo es rituximab, oblimersén (Genasense®), GM-CSF, G-CSF, EPO, taxotere, irinotecán, dacarbazina, ácido transretinoico, topotecán, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, vincristina, doxorubicina, inhibidor de COX-2, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, vinorelbina o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, el segundo agente activo es etopósido, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, pemetrexed, metotrexato, Ara-C, 5-FU, wortmanina, geldanamicina, gemcitabina o una combinación de los mismos.

En otra realización, en este documento se proporcionan métodos de tratamiento, prevención y/o control de neoplasias hemáticas, que comprende administrar los compuestos usados en la presente invención en combinación con (por ejemplo, antes, durante o después) tratamiento convencional incluyendo, aunque sin limitación, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia y otro tratamiento no basado en fármaco actualmente usado para tratar, prevenir o controlar el cáncer. Sin limitarse a teoría alguna, se cree que los compuestos usados en la presente invención pueden proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administran simultáneamente con dicho tratamiento convencional.

En determinadas realizaciones, el segundo agente activo se coadministra con los compuestos usados en la presente invención o se administra con un retardo aproximado de 1 a 50 horas. En determinadas realizaciones, los compuestos usados en la presente invención se administran en primer lugar seguidos por la administración del segundo agente activo con un retardo aproximado de 1 a 50 horas. En otras realizaciones, el segundo agente activo se administra en primer lugar seguido por la administración de los compuestos en la presente invención con un retardo aproximado de 1 a 50 horas. En algunas realizaciones, el retardo es preferiblemente de 24 horas.

En una realización, los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse en una cantidad diaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 5000 mg en solitario o en combinación con un segundo agente activo divulgado en este documento, antes de, durante o después del uso de tratamiento convencional.

5 En otra realización, los métodos proporcionados en este documento comprenden: a) administrar a un paciente que lo necesita una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5000 mg de los compuestos usados en la presente invención y b) administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente activo tal como un agente de tratamiento complementario.

10 En una realización, el segundo agente es un agente alquilante. En otra realización, el agente alquilante es un sulfonato de alquilo y el cáncer que se está tratando es habitualmente leucemia o linfoma. En otra realización, el sulfonato de alquilo es busulfano. En otra realización, el sulfonato de alquilo es busulfano y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis diaria de al menos 1 mg. En otra realización, el sulfonato de alquilo es busulfano y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral diaria entre
15 aproximadamente 2 mg y 8 mg. En otra realización, el sulfonato de alquilo es busulfano y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral diaria entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3 mg.

20 En otra realización, el agente alquilante es una mostaza de nitrógeno y el cáncer que se está tratando es habitualmente cáncer de vejiga, cáncer de mama, enfermedad de Hodgkin, leucemia, cáncer broncopulmonar, melanoma, cáncer de ovario o cáncer testicular. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es clorambucilo. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es clorambucilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente al menos 0,1 mg/kg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es clorambucilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral diaria entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 0,2 mg/kg durante tres
25 a seis semanas. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es clorambucilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis de 0,4 mg/kg cada tres a cuatro semanas. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es ciclofosfamida. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es ciclofosfamida y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa de al menos 10 mg/kg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es ciclofosfamida y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa entre
30 aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg cada siete a diez días. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es ciclofosfamida y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis diaria oral entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es melfalán. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es melfalán y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral diaria de al menos 2 mg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es melfalán y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral diaria de 6 mg durante dos a tres semanas, sin melfalán
35 durante dos a cuatro semanas y después una dosis oral diaria entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 4 mg. En otra realización, la mostaza de nitrógeno es melfalán y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral diaria de 10 mg/m² (área de superficie corporal) durante cuatro días cada cuatro a seis semanas.

40 En otra realización, el agente alquilante es una nitrosourea y el cáncer que se está tratando es habitualmente tumor cerebral, cáncer colorrectal, enfermedad de Hodgkin, cáncer hepático, cáncer broncopulmonar, linfoma o melanoma. En otra realización, la nitrosourea es carmustina. En otra realización, la nitrosourea es carmustina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de al menos 150 mg/m². En otra realización, la nitrosourea es carmustina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa entre aproximadamente 150 mg/m² y
45 200 mg/m² cada seis a ocho semanas.

50 En otra realización, el agente alquilante es un triazeno y el cáncer que se está tratando es habitualmente enfermedad de Hodgkin, melanoma, neuroblastoma o sarcoma de tejidos blandos. En otra realización, el triazeno es dacarbazina. En otra realización, el triazeno es dacarbazina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa diaria entre aproximadamente 2,0 mg/kg y aproximadamente 4,5 mg/kg durante diez días cada cuatro semanas. En otra realización, el triazeno es dacarbazina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa diaria de 250 mg/m² durante cinco días cada tres semanas. En otra realización, el triazeno es dacarbazina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa de
55 375 mg/m² cada diez y seis días. En otra realización, el triazeno es dacarbazina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa de 150 mg/m² durante cinco días cada cuatro semanas.

60 En otra realización, el segundo agente es un antibiótico antineoplásico y el cáncer que se está tratando es habitualmente cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, sarcoma, cáncer de piel, cáncer testicular o cáncer de tiroides. En otra realización, el antibiótico es bleomicina. En otra realización, el antibiótico es bleomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de al menos 10 unidades/m². En otra realización, el antibiótico es bleomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular entre aproximadamente 10 unidades/m² y aproximadamente 20 unidades/m² a la semana o dos veces
65 a la semana. En otra realización, el antibiótico es dactinomicina. En otra realización, el antibiótico es dactinomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente al menos 0,01 mg/kg. En otra realización, el antibiótico es

dactinomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa diaria de entre aproximadamente 0,010 mg/kg y aproximadamente 0,015 mg/kg durante cinco días cada tres semanas. En otra realización, el antibiótico es dactinomicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa de 2 mg/m² cada tres o cuatro semanas. En otra realización, el antibiótico es daunorrubicina. En otra realización, el antibiótico es daunorrubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente al menos 30 mg/m². En otra realización, el antibiótico es daunorrubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa diaria de entre aproximadamente 30 mg/m² y aproximadamente 45 mg/m² durante tres días. En otra realización, el antibiótico es una preparación de liposómica de daunorrubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis de 40 mg/m² cada dos semanas. En otra realización, el antibiótico es doxorubicina. En otra realización, el antibiótico es doxorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente al menos 15 mg/m². En otra realización, el antibiótico es doxorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa de entre aproximadamente 60 mg/m² y aproximadamente 90 mg/m² cada tres semanas. En otra realización, el antibiótico es doxorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa semanal de entre aproximadamente 15 mg/m² y aproximadamente 20 mg/m². En otra realización, el antibiótico es doxorubicina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente un ciclo que comprende una dosis intravenosa semanal de 30 mg/m² durante dos semanas seguido de dos semanas sin doxorubicina.

En otra realización, el segundo agente es un antimetabolito. En otra realización, el antimetabolito es un análogo de folato y el cáncer que se está tratando es habitualmente cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer broncopulmonar, linfoma no hodgkiniano u osteosarcoma. En otra realización, el análogo de folato es metotrexato. En otra realización, el análogo de folato es metotrexato y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente al menos 2,5 mg. En otra realización, el análogo de folato es metotrexato y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral diaria de entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 5 mg. En otra realización, el análogo de folato es metotrexato y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis dos veces a la semana entre aproximadamente 5 mg/m² y aproximadamente 25 mg/m². En otra realización, el análogo de folato es metotrexato y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa semanal de 50 mg/m² cada dos a tres semanas. En otra realización, el análogo de folato es pemetrexed. En otra realización, el análogo de folato es pemetrexed y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente al menos de 300 mg/m². En otra realización, el análogo de folato es pemetrexed y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa de entre aproximadamente 300 mg/m² y aproximadamente 600 mg/m² cada dos o tres semanas. En otra realización, el análogo de folato es pemetrexed y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa de 500 mg/m² cada tres semanas.

En otra realización, el antimetabolito es un análogo de purina y el cáncer que se está tratando es habitualmente cáncer colorrectal, leucemia o mieloma. En otra realización, el análogo de purina es mercaptopurina. En otra realización, el análogo de purina es mercaptopurina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente al menos de 1,5 mg/kg. En otra realización, el análogo de purina es mercaptopurina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral diaria de entre aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg. En otra realización, el análogo de purina es tioguanidina. En otra realización, el análogo de purina es tioguanidina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente al menos de 2 mg/kg. En otra realización, el análogo de purina es tioguanidina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral diaria de entre aproximadamente 2 mg/kg y aproximadamente 3 mg/kg.

En otra realización, el antimetabolito es un análogo de adenosina y el cáncer que se está tratando es habitualmente leucemia y linfoma. En otra realización, el análogo de adenosina es cladribina. En otra realización, el análogo de adenosina es cladribina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de al menos 0,09 mg/kg. En otra realización, el análogo de adenosina es cladribina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa diaria de 0,09 mg/kg durante siete días. En otra realización, el análogo de adenosina es cladribina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa diaria de 4 mg/m² durante siete días. En otra realización, el análogo de adenosina es pentostatina. En otra realización, el análogo de adenosina es pentostatina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente 4 mg/m². En otra realización, el análogo de adenosina es pentostatina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa de 4 mg/m² en semanas alternas. En otra realización, el análogo de adenosina es pentostatina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa de 4 mg/m² cada tres semanas.

En otra realización, el antimetabolito es un análogo de pirimidina y el cáncer que se está tratando es habitualmente cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, leucemia, cáncer hepático, linfoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer piel o cáncer gástrico. En otra realización, el análogo de pirimidina es citarabina. En otra realización, el análogo de pirimidina es citarabina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de al menos 100 mg/m². En otra realización, el análogo de pirimidina es citarabina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa diaria de 100 mg/m² durante siete días. En otra realización, el análogo de pirimidina es capecitabina. En otra realización, el análogo de pirimidina es capecitabina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis diaria de al menos 2000 mg/m². En otra realización, el análogo de pirimidina es capecitabina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis oral dos veces al día de entre aproximadamente 1200 mg/m² y aproximadamente 1300 mg/m² durante 14

días. En otra realización, el análogo de pirimidina es capecitabina y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente un ciclo de tres semanas en el que se administra una dosis dos veces al día de aproximadamente 1250 mg/m² durante catorce días seguido por una semana de descanso. En otra realización, el análogo de pirimidina es fluorouracilo. En otra realización, el análogo de pirimidina es fluorouracilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de al menos 10 mg/kg. En otro ejemplo, el análogo de pirimidina es fluorouracilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa diaria de entre aproximadamente 300 mg/m² y aproximadamente 500 mg/m² durante al menos tres días. En otro ejemplo, el análogo de pirimidina es fluorouracilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa diaria de 12 mg/kg durante de tres a cinco días. En otra realización, el análogo de pirimidina es fluorouracilo y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente una dosis intravenosa semanal de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 15 mg/kg.

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

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

En otra realización, el segundo agente es un inhibidor de topoisomerasa II y el cáncer que se está tratando es habitualmente enfermedad de Hodgkin, leucemia, cáncer broncopulmonar microcítico, sarcoma o cáncer testicular. En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es etopósido. En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de al menos 35 mg/m². En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m². En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de una dosis intravenosa de entre aproximadamente 35 mg/m² y aproximadamente 50 mg/m² al día al menos tres veces en cinco días cada tres o cuatro semanas. En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de una dosis intravenosa de entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 100 mg/m² al día al menos tres veces en cinco días cada tres o cuatro semanas. En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es etopósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de una dosis oral de 100 mg/m² al día al menos tres veces en cinco días cada tres o cuatro semanas. En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es tenipósido. En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de al menos 20 mg/m². En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de a una dosis cada semana de 100 mg/m². En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de a dos veces-una dosis cada semana de 100 mg/m². En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de a una dosis diaria de entre aproximadamente 20 mg/m² y aproximadamente 60 mg/m² durante cinco días. En otra realización, el inhibidor de topoisomerasa II es tenipósido y la cantidad terapéuticamente eficaz es habitualmente de a una dosis diaria de entre

aproximadamente 80 mg/m² y aproximadamente 90 mg/m² durante cinco días.

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

Cuando los compuestos usados en la presente invención se usan en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos (los segundos principios activos), los compuestos pueden administrarse de forma secuencial o simultánea por cualquier vía conveniente.

Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y, por tanto, el uso de las formulaciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación como se define anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable es un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas diferentes o combinadas.

Cuando el compuesto usado en la presente invención se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa en solitario. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la materia.

Asimismo, está claro para los expertos en la materia que cuando el compuesto usado en la presente invención se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa en solitario y las dosis apropiadas pueden determinarse por los expertos en la materia.

Las formulaciones unitarias de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria eficaz, como se indica anteriormente en este documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. Por ejemplo, una dosificación diaria de compuestos usados en la presente invención puede ser preferiblemente de aproximadamente 1 mg a 5000 mg, y más preferiblemente de 10 mg a 500 mg por día. Como se describe anteriormente, la dosificación puede cambiarse por el paciente individual y, por tanto, no se limita a estas.

Los sujetos a los que tienen que administrarse los compuestos usados en esta invención o composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos son preferiblemente un sujeto mamífero incluyendo un ser humano. El mamífero que está diagnosticado con cáncer es preferible entre ellos. El mamífero que está diagnosticado con cáncer con el que está relacionado PGE2 es más preferible. El cáncer con el que está relacionado PGE2 incluye tumor cerebral, cáncer de hueso, neoplasia derivada de células epiteliales (cáncer epitelial), por ejemplo, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, cáncer gastroenterológico (por ejemplo, cáncer de labios, cáncer bucal, cáncer esofágico, cáncer intestinal, cáncer de colon y cáncer gástrico), cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer broncopulmonar, cáncer de mama, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma escamocelular y basocelular), cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales en el organismo. El mamífero, preferiblemente ser humano, que está diagnosticado con al menos un cáncer seleccionado de cáncer gastroenterológico, cáncer de próstata, cáncer broncopulmonar y cáncer de mama, es más preferible.

Esta invención incluye el uso de los compuestos anteriores en un método para reducir las células cancerosas poniendo en contacto las células cancerosas con el compuesto usado en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos usados en la presente invención, sus realizaciones preferibles y similares son iguales que los descritos anteriormente. El uso en el método para reducir las células cancerosas poniendo en contacto las células cancerosas con el compuesto usado en la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona de acuerdo con el tipo de cáncer y similares, y normalmente puede realizarse por administración oral o administración parenteral de la dosis descrita anteriormente de los compuestos usados en la invención. Los segundos principios activos pueden usarse en el método de la presente invención.

65 Ejemplo

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

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

El experimento se realizó usando cinco ratones modelo de cáncer gástrico espontáneo a las 50 semanas de edad (ratones K19-Wnt1/C2mE). Los ratones desarrollan tumores grandes en el estómago a las 50 semanas de edad, y el tamaño del tumor puede medirse con CT de rayos X. Los tamaños de los tumores se midieron con CT de rayos X antes de la administración y en la semana 1, semana 2 y semana 3 después de la administración, y los tamaños de los tumores se compararon. El compuesto A se administró de forma continua a una dosis de 100 mg/kg dos veces al día durante tres semanas. Se usó metilcelulosa como vehículo. En dos individuos en que se había formado un tumor particularmente grande antes de la administración, se observaron reducciones notables del tamaño del tumor en la primera semana (véase la figura 1). Como se muestra en la figura 1, el área media de tumor era de aproximadamente 1500 a aproximadamente 5000 mm² en los ratones antes de la administración, mientras que después de tres semanas de tratamiento, el área media se redujo drásticamente hasta un intervalo de aproximadamente 300 a aproximadamente 1100 mm², que demuestra claramente reducción del tumor por el compuesto A. a las tres semanas después de la administración, se confirmó la eficacia de modo que la masa de tumor había desaparecido casi completamente en las imágenes CT en los cinco ratones a los que se administró el compuesto. Como se muestra claramente en la figura 2, se confirmó que el tumor se redujo de forma eficaz por la administración del compuesto A, en comparación con ratones K19-Wnt1/C2mE de 55 a 60 semanas de edad (n=7) que no se trataron con ningún compuesto (véase la figura 2). Concretamente, como se muestra en la figura 2, el tumor se redujo drásticamente por la administración de antagonistas del receptor EP4. Además, en el análisis histológico de tejidos escindidos después del tratamiento, se confirmó la desaparición de ramificación glandular irregular en el epitelio tumoral mediante observación visual.

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

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

El experimento se realizó usando seis ratones modelo de cáncer gástrico a las 46 a 68 semanas de edad (ratones K19-Wnt1/C2mE). El compuesto B se administró de forma continua por vía oral a una dosis de 3 mg/kg (n=2), 30 mg/kg (n=2) y control de vehículo (n=2) una vez al día durante cinco semanas. Las mediciones de los tamaños del tumor se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1. Se confirmó por barrido CT de rayos X que los tamaños de los tumores aumentaban de una manera dependiente del tiempo durante el periodo de ensayo en dos controles de vehículo. Por otro lado, se confirmó que los tamaños de los tumores se reducían de una manera dependiente de la dosis en grupos a los que se administró el compuesto B, y también se observó la reducción eficaz del tamaño del tumor en un grupo al que se administró una dosis de 3 mg/kg (véase la figura 3). En la figura 3, un valor relativo del área de tumor media después del tratamiento con la de antes del tratamiento (0 sem.) establecido a 100 se muestra con el tiempo. El cuadrado relleno (■) y el rombo relleno (◆) representan los ratones modelo de control. El triángulo punteado (▲) y la cruz punteada (X) representan los ratones modelo a los que se administró a cada uno el compuesto B a una dosis de 3 mg/kg. La estrella rellena (*) y el círculo relleno (●) representan ratones modelo a los que se administró a cada uno el compuesto B a una dosis de 30 mg/kg. Aunque el tamaño del tumor aumentó en un grupo al que se administró el vehículo, el tamaño del tumor se redujo drásticamente a cualquier dosis en los grupos a los que se administró el compuesto B. Además, también se observaron reducciones notables de las lesiones tumorales en autopsia, en comparación con un grupo de control de vehículo. Por tanto, se confirmó que el tamaño del tumor se reducía drásticamente en grupos a los que se administró el compuesto B, en comparación con el de un grupo de vehículo.

Ejemplo de referencia 3 (Compuesto C: 3-[2-(4-{2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il}fenil)etil]-1-[(4-metilbenceno)sulfonil]urea)

El experimento se realizó de la misma manera que el ejemplo 2, excepto por el uso del compuesto C en lugar del compuesto B. Como resultado, el compuesto C también demostró efectos similares al compuesto B, y se confirmó que el tamaño del tumor se reducía drásticamente en comparación con el de un grupo al que se administró vehículo.

Ejemplo 4

Se realiza tratamiento con el compuesto A, B o C en un modelo animal de xenoinjerto de cáncer de próstata humano (un ratón que alberga tumor preparado por implante de células de cáncer de próstata humanas a un ratón atímico), y

se examina el cambio del tamaño del tumor. En este sistema experimental, se observa reducción del tumor similar al descrito anteriormente en los animales tratados con los compuestos A, B y C.

Ejemplo 5

5 Se realiza tratamiento con el compuesto A, B o C en un modelo animal de xenoinjerto de cáncer de mama humano (un ratón que alberga tumor preparado por implante de células de cáncer de mama humanas a un ratón atímico), y se examina el cambio del tamaño del tumor. En este sistema experimental, se observa reducción del tumor similar al descrito anteriormente en los animales tratados con los compuestos A, B y C.

Ejemplo 6

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

Ejemplo 7

25 En el sistema experimental usando un modelo animal de xenoinjerto de cáncer de colon humano (un ratón que alberga tumor preparado por implante de células de cáncer de colon humanas a un ratón atímico), se observó reducción del tumor similar al descrito anteriormente en los animales tratados con los compuestos A, B y C.

Ejemplo 8

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

Ejemplo 9

50 En el sistema experimental usando un modelo animal de xenoinjerto de cáncer broncopulmonar humano (un ratón que alberga tumor preparado por implante de células de cáncer broncopulmonar humanas a un ratón atímico), se observó reducción del tumor similar al descrito anteriormente en los animales tratados con los compuestos A, B y C.

55 En conclusión, se describen ejemplos de trabajo respecto al efecto antitumoral (reducción de tejidos cancerosos) de los compuestos usados en la presente invención. Como se menciona previamente, mediante el uso de los compuestos usado en la presente invención, se observa reducción del cáncer en los modelos de cáncer con los que está relacionado PGE2. El cáncer con el que está relacionado PGE2 incluye tumor cerebral, cáncer de huesos, neoplasia derivada de células epiteliales (cáncer epitelial), por ejemplo, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, cáncer gastroenterológico (por ejemplo, cáncer de labios, cáncer bucal, cáncer esofágico, cáncer intestinal, cáncer de colon y cáncer gástrico), cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer broncopulmonar, cáncer de mama, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma escamocelular y basocelular), cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales en el organismo.

65 Por lo tanto, los efectos terapéuticos pueden confirmarse examinando los cambios del tamaño del tumor en un modelo animal de xenoinjerto del cáncer humano mencionado anteriormente (un ratón que alberga tumor preparado por implante de las células cancerosas humanas mencionadas anteriormente en un ratón atímico) tratado con lo compuestos usados en la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

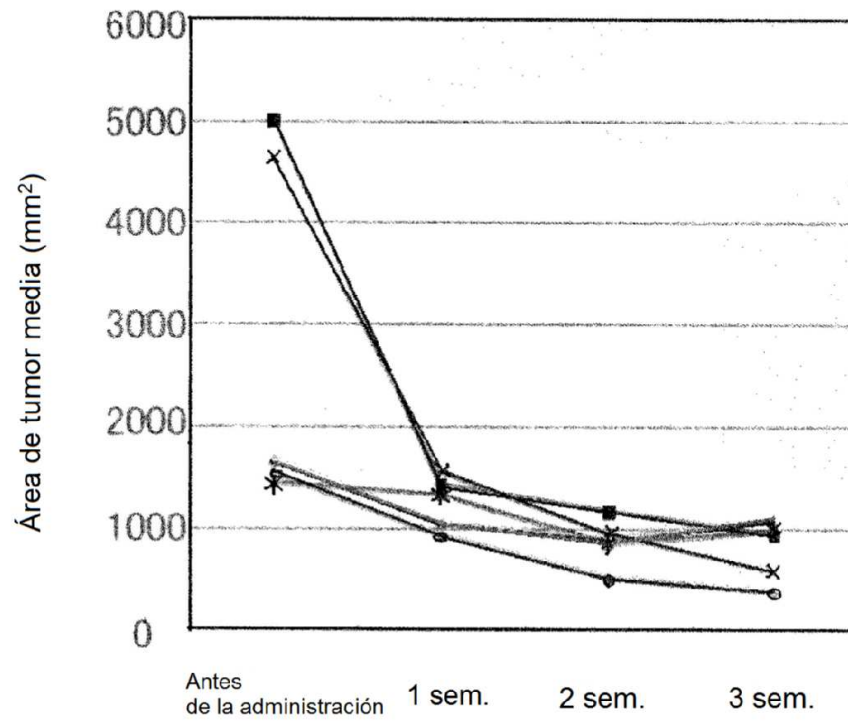
5 ácido 4-((1S)-1-[[5-cloro-2-(4-fluorofenoxi)benzoil]amino]etil)benzoico; y
 ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la reducción del tamaño del tumor de un
 cáncer en un ser humano o en un animal, en donde el cáncer es al menos un tipo seleccionado del grupo que
 consiste en cáncer gastroenterológico, cáncer de próstata, cáncer broncopulmonar y cáncer de mama.

10 2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 1,
 en donde el cáncer es cáncer gastroenterológico o cáncer broncopulmonar.

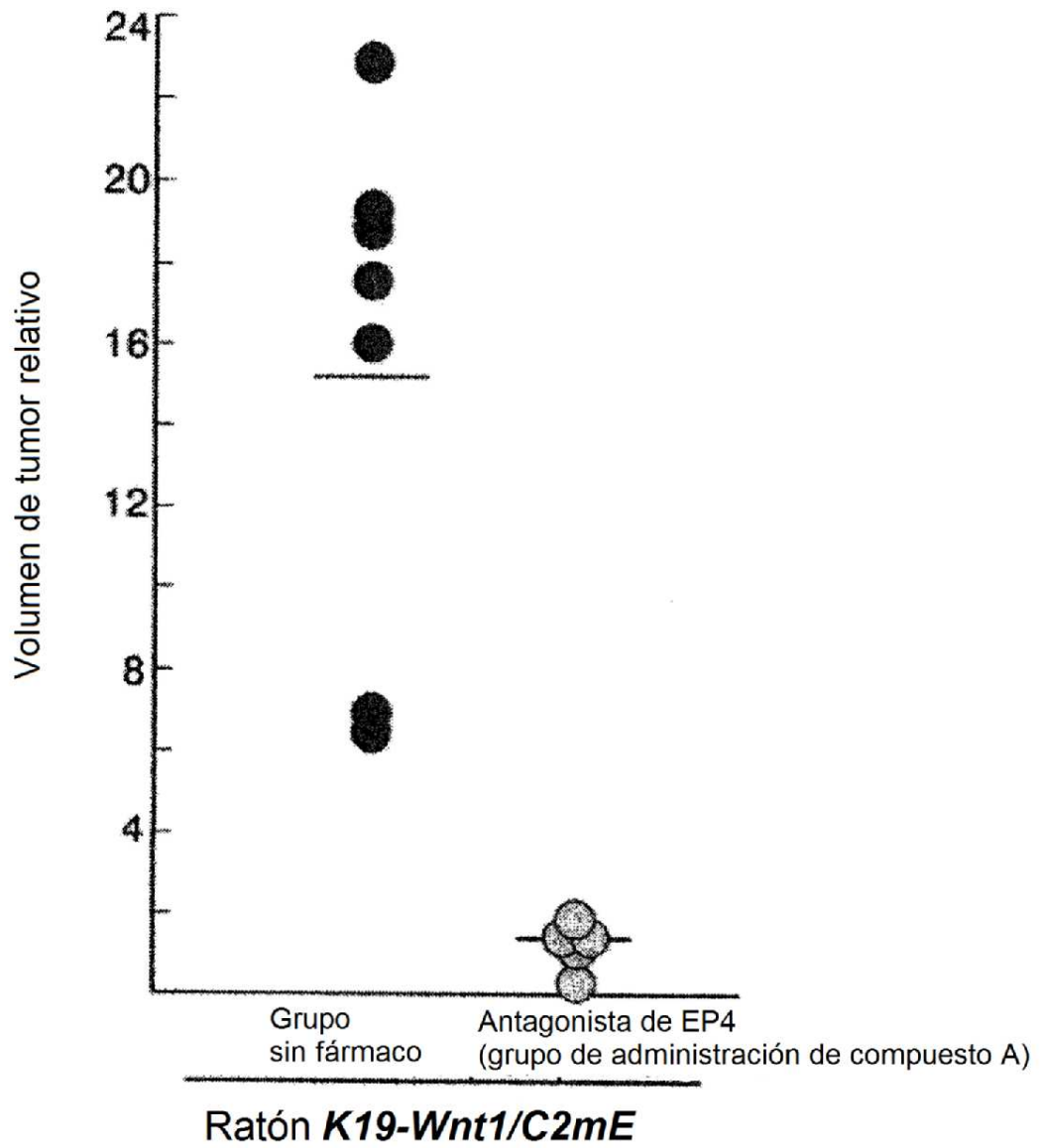
15 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 1,
 en donde el uso es en combinación con uno o más segundos principios activos.

20 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 3,
 en donde los segundos principios activos son cualquiera de agente antiandrogénico o agente antiestrogénico
 esteroideos o no esteroideos, agente quimioterapéutico, péptido antagonista de GnRH, inhibidor de alfa-reductasa,
 inhibidor de receptor alfa, inhibidor de aromatasa, inhibidor de 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, inhibidor de
 la producción de andrógenos suprarrenales, inhibidor de cinasa, fármaco para tratamiento hormonal y fármaco que
 inhibe el factor de crecimiento celular o su receptor.

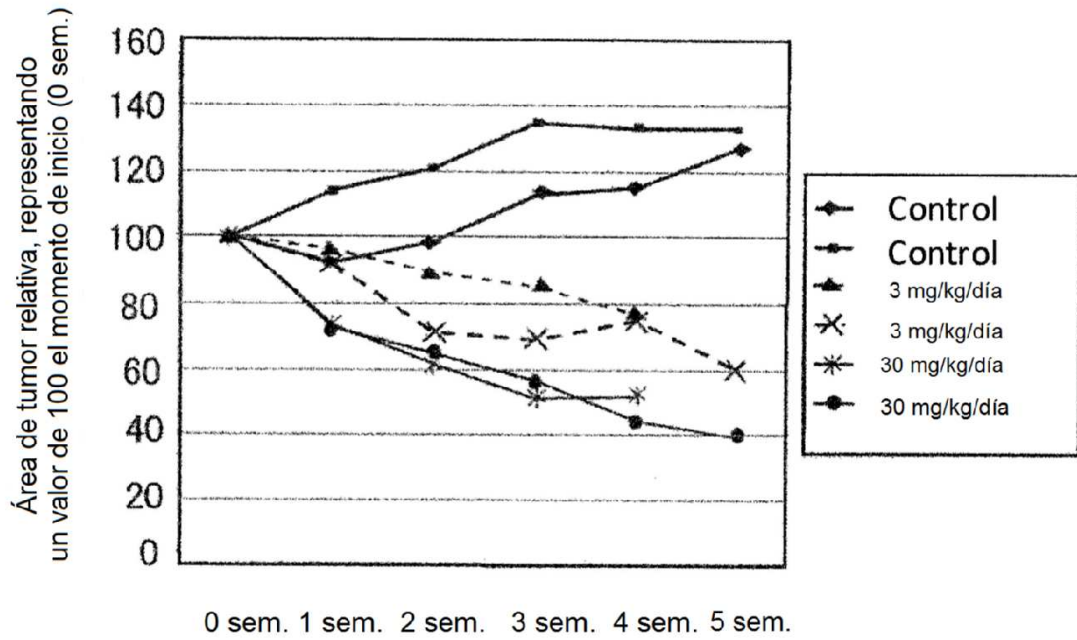
[Fig. 1]



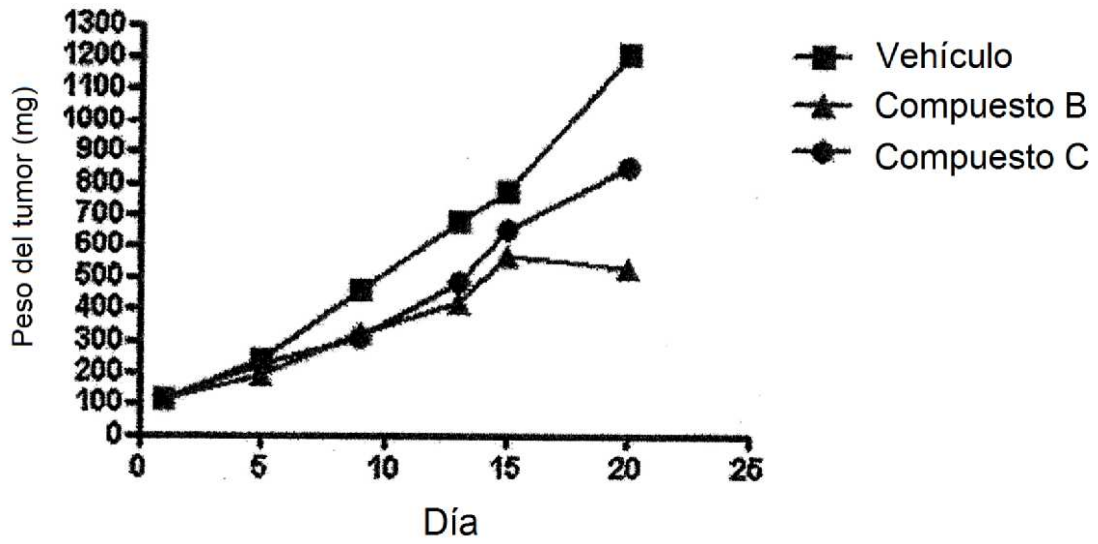
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

