03-94994

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

03-94994

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** TERAPIA DE COMBINACIÓN ANTIANGIONETICA PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 45/06 A61P 35/00

71. **SOLICITANTE** PHARMACIA CORPORATION

DOMICILIO ST. LOUIS MO 63167 ESTADOS UNIDOS A.

74. **APODERADO** RAMIRO CASTRO DUQUE

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 24-10-03

(FORMA P-10)

PETITORIO

AS: 92.346

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 094994 00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **PHARMACIA CORPORATION** Dirección: 800 North Lindbergh Blvd, Mail Zone 04E, St. Louis, MO 63167, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 170.322 TP 1003
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: John P. Mckearn, Gary B. Gordon, James J. Cunningham, Stephen T. Gately, Alane T. Koki, Jaime L. Masferrer Dirección: 18612 Babler Meadows Drive, St. Louis, MO 63038, US; 3282 University Avenue, Highland Park, IL 60035, US; 3733 N. Bell Avenue, Chicago, IL 60618, US; 357 East Shady Pines Court, Palatine, IL 60067, US; 6689 Highway 185, Beaufort, MO 63013, US; 1213 Blairshire, Ballwin, MO 63011, Estados Unidos de América (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/13219 Fecha 25-04-2002

Publicación Internacional No. WO 02/085459 A2 Fecha 31-10-2002

6 Título (54): TERAPIA DE COMBINACIÓN ANTIANGIOGENICA PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER

7 Clasificación Internacional (51) A61K45/06, A61P35/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	25-04-2001	09/843.132

9 Comprobante de pago No. 03-65.425 **Fecha** 24-10-2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $400.000
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA Y CATASTRO

Radicacion : 0.0094994 00000000 Folios: 5//

NIT : 800176089-2 Fecha (DMA): 2003-10-24 16:30:11

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PASE INICI 411 PRES..TAC

Dependencia: 2050 DIVISION DE MARCAS CERTIFICADOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 65,425

FECHA : SEPTIEMBRE 11 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	14795071	11/09/2003	27,830,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Folio 4: Tarjeta auto.

AS: 92.346

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/085459 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61P 35/00, A61K 45/06

(21) International Application Number: PCT/US02/13219

(22) International Filing Date: 25 April 2002 (25.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/843,132 25 April 2001 (25.04.2001) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: PHARMACIA CORPORATION [US/US]; Corporate Patent Department, 800 N. Lindbergh Blvd., Mail Zone O4E, St. Louis, MO 63167 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: MCKEARN, John, P. [US/US]; 18612 Bubler Meadows Drive, St. Louis, MO 63038 (US). GORDON, Gary, B. [US/US]; 3282 University Avenue, Highland Park, IL 60035 (US). CUNNINGHAM, James, J. [US/US]; 3733 N. Bell Avenue, Chicago, IL 60618 (US). GATELY, Stephen, T. [US/US]; 357 East Shady Pines Court, Palatine, IL 60067 (US). KOKI, Alane, T. [US/US]; 6689 Highway 185, Beaufort, MO 63013 (US). MASFERRER, Jaime, L. [CL/US]; 1213 Blairshire, Ballwin, MO 63011 (US).

(74) Agents: WARNER, James, M. et al.; Pharmacia Corporation, Corporate Patent Department, 800 N. Lindbergh Blvd., Mail Zone O4E, St. Louis, MO 63167 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/085459 A2

(54) Title: ANTIANGIOGENIC COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF CANCER

(57) Abstract: The present invention provides combinations of a DNA topoisomerase I inhibiting agent and a selective COX-2 inhibiting agent for preventing, treating, and/or reducing the risk of developing a neoplasia disorder in a mammal.

ANTIANGIOGENIC COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF CANCER

This application claims priority from U.S. Serial No. 09/843,132 filed April 25, 2001.

Field of the Invention

The present invention relates to methods, combinations and compositions for treating, preventing or reducing the risk of developing a neoplasia disorder in a mammal.

Background of the Invention

Cancer is now the second leading cause of death in the United States. In 1995 over 8,000,000 persons in the United States have been diagnosed with cancer and has accounted for 23.3% of all reported deaths.

Cancer is not fully understood on the molecular level. It is known that exposure of a cell to a carcinogen such as certain viruses, certain chemicals, or radiation, leads to DNA alteration that inactivates a "suppressive" gene or activates an "oncogene." Suppressive genes are growth regulatory genes, which upon mutation, can no longer control cell growth. Oncogenes are initially normal genes (called prooncogenes) that by mutation or altered context of expression become transforming genes. The products of transforming genes cause inappropriate cell growth. More than twenty different normal cellular genes can become oncogenes by genetic alteration. Transformed cells differ from normal cells in many ways, including cell morphology, cell-to-cell interactions, membrane content, cytoskeletal structure, protein secretion, gene expression and mortality (transformed cells can grow indefinitely).

A neoplasm, or tumor, is an abnormal, unregulated, and disorganized proliferation of cell growth, and is generally referred to as cancer. A neoplasm is malignant, or cancerous, if it has properties of destructive growth, invasiveness and metastasis. Invasiveness refers to the local spread of a neoplasm by infiltration or destruction of surrounding tissue, typically breaking through the basal laminas that define the boundaries of the tissues, thereby often entering the body's circulatory system. Metastasis typically refers to the dissemination of tumor cells by lymphotics or blood vessels. Metastasis also refers to the migration of tumor cells by direct extension through serous cavities, or subarachnoid or other spaces. Through the process of metastasis, tumor cell migration to other areas of the body establishes neoplasms in areas away from the site of initial appearance.

Cancer today is primarily treated with one or more types of anticancer therapy, including surgery, radiation and chemotherapy. Surgery involves the bulk removal of diseased tissue. While surgery is sometimes effective in removing tumors located at certain sites, for example, in the breast, colon, or skin, it cannot be used in the treatment of tumors located in other areas, such as the backbone, nor in the treatment of disseminated neoplastic conditions such as leukemia. Radiation therapy involves the exposure of living tissue to ionizing radiation causing death or damage to the exposed cells. Side effects from radiation therapy may be acute and temporary, while others may be irreversible. Chemotherapy involves the disruption of cell replication or cell metabolism. Chemotherapy is used most often in the treatment of breast, lung, and testicular cancer.

The adverse side effects of anticancer therapy is most feared by patients undergoing treatment for cancer. Of these adverse effects pain, nausea and vomiting are the most common and severe side effects. Other adverse side effects include cytopenia, infection, cachexia, mucositis in patients receiving high doses of chemotherapy with bone marrow rescue or radiation therapy; alopecia (hair loss); cutaneous complications, such as pruritis, urticaria, and angioedema; neurological complications; pulmonary and cardiac complications in patients receiving radiation or chemotherapy; and reproductive and endocrine complications. Anticancer

therapy induced side effects significantly impact the quality of life of the patient and may dramatically influence patient compliance with treatment.

Additionally, the adverse side effects associated with anticancer therapy is generally the major dose-limiting toxicity (DLT) in the administration of the therapy. For example, mucositis, is one of the major dose limiting toxicity for several anticancer agents, including the antimetabolite cytotoxic agents 5-FU, and methotrexate, and antitumor antibiotics, such as doxorubicin. Many of these chemotherapy-induced side effects if severe, may lead to hospitalization, or require treatment with analgesics for the treatment of pain.

Adverse side effects induced by anticancer therapy have become of major importance in the clinical management of patients undergoing treatment for cancer or neoplasia disease.

Brief Description of the Invention

In brief, the present invention provides a method for treating, preventing or reducing the risk of developing a neoplasia disorder in a mammal in need thereof, comprising administering to the mammal in a combination therapy an amount of a DNA topoisomerase I inhibiting agent and an amount of a selective cyclooxygenase-2 inhibiting agent wherein the amount of the DNA topoisomerase I inhibiting agent and the selective cyclooxygenase-2 inhibiting agent together make a neoplasia disorder effective amount.

The present invention further provides a pharmaceutical composition comprising a DNA topoisomerase I inhibiting agent and a cyclooxygenase-2 inhibiting agent wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent and the selective cyclooxygenase-2 inhibiting agent together make a neoplasia disorder effective amount.

In another embodiment, the present invention provides a use of a composition in preparation of a medicament useful in treating, preventing or lowering the risk of developing a neoplasia disorder in a mammal in need thereof, the composition comprising an amount of a DNA topoisomerase I inhibiting agent and an amount of a cyclooxygenase-2 inhibiting agent wherein the amount of the

DNA topoisomerase I inhibiting agent and the selective cyclooxygenase-2 inhibiting agent together make a neoplasia disorder effective amount.

The present invention further provides a kit comprising a DNA topoisomerase I inhibiting agent and a selective cyclooxygenase-2 inhibiting agent wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent and the selective cyclooxygenase-2 inhibiting agent together make a neoplasia disorder effective amount.

Another embodiment of the present invention provides a method for the prevention or treatment of DNA topoisomerase I inhibiting agent-related diarrhea in a subject in need of such prevention or treatment wherein the method comprises administering to the subject a diarrhea preventing or treating-effective amount of a source of a COX-2 inhibiting agent, thereby preventing or treating the DNA topoisomerase I inhibiting agent-related diarrhea.

Detailed Description of the Invention

Definitions

In the written descriptions of molecules and groups, molecular descriptors can be combined to produce words or phrases that describe structural groups or are combined to describe structural groups. Such descriptors are used in this document. Common illustrative examples include such terms as aralkyl (or arylalkyl), heteroaralkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkoxyalkoxycarbonyl, and the like. A specific example of a compound encompassed with the latter descriptor aralkoxyalkoxycarbonyl is C_6H_5-CH_2-CH_2-O-CH_2-O-(C=O)- wherein C_6H_5- is phenyl. It is also to be noted that a structural group can have more than one descriptive word or phrase in the art, for example, heteroaryloxyalkylcarbonyl can also be termed heteroaryloxyalkanoyl. Such combinations are used herein in the description of the processes, compounds and compositions of this invention and further examples are described below. The following list is not intended to be

exhaustive or drawn out but provide illustrative examples of words or phrases (terms) that are used herein.

As utilized herein, the term "alkyl", alone or in combination, means a straight-chain or branched-chain alkyl radical containing one to about twelve carbon atoms, preferably one to about ten carbon atoms, and more preferably one to about six carbon atoms. Examples of such radicals include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, hexyl, octyl, and the like.

The term "alkenyl", alone or in combination, means a straight-chain or branched-chain hydrocarbon radical having one or more double bonds and containing two to about twenty carbon atoms preferably two to about twelve carbon atoms, and more preferably, two to about six carbon atoms. Examples of suitable alkenyl radicals include ethenyl (vinyl), 2-propenyl, 3-propenyl, allyl, 1,4-pentadienyl, 1,4-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 4-methylbutenyl, decenyl, and the like. The term "alkenyl" embrace radicals having "cis" and "trans" orientations, or alternatively, "E" and "Z" orientations.

The term "alkynyl", alone or in combination, means a straight-chain or branched-chain hydrocarbon radical having one or more triple bonds and containing two to about twelve carbon atoms, preferably two to about ten carbon atoms, and more preferably, two to about six carbon atoms. Examples of alkynyl radicals include ethynyl, 2-propynyl, 3-propynyl, decynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, propargyl, and the like.

The term "acyl", alone or in combination, means a radical provided by the residue after removal of hydroxyl from an organic acid. Examples of such acyl radicals include alkanoyl and aroyl radicals. Examples of such alkanoyl radicals include formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, trifluoroacetyl, and the like.

The term "carbonyl" or "oxo", alone or in combination, i.e., used with other terms, such as "alkoxycarbonyl", means a -C(=O)- group wherein the remaining two bonds (valences) can be independently substituted. The term carbonyl is also intended to encompass a hydrated carbonyl group $-C(OH)_2-$.

The term "hydrido", alone or in combination, means a single hydrogen atom (H). This hydrido radical may be attached, for example, to an oxygen atom to form a hydroxyl radical or two hydrido radicals may be attached to a carbon atom to form a methylene (-CH_2-) radical.

The term "halo", alone or in combination, means halogen such as fluoride, chloride, bromide or iodide.

The term "haloalkyl", alone or in combination, means an alkyl radical having the significance as defined above wherein one or more hydrogens are replaced with a halogen. Specifically embraced are monohaloalkyl, dihaloalkyl and polyhaloalkyl radicals. A monohaloalkyl radical, for one example, may have either an iodo, bromo, chloro or fluoro atom within the radical. Dihalo and polyhaloalkyl radicals may have two or more of the same halo atoms or a combination of different halo radicals.

More preferred haloalkoxy radicals are haloalkoxy radicals having one to six carbon atoms and one or more halo radicals. Examples of such haloalkyl radicals include chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, 1-bromoethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, and the like.

Examples of such radicals include fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy, fluoropropoxy, and the like.

The term "perfluoroalkyl", alone or in combination, means an alkyl group wherein each hydrogen has been replaced by a fluorine atom. Examples of such perfluoroalkyl groups, in addition to trifluoromethyl above, are perfluorobutyl, perfluoroisopropyl, perfluorododecyl and perfluorodecyl.

The term "perfluoroalkoxy", alone or in combination, means a perfluoroalkyl ether radical wherein the term perfluoroalkyl is as defined above. Examples of such perfluoroalkoxy groups, in addition to trifluoromethoxy (F_3C-O-), are perfluorobutoxy, perfluoroisopropoxy, perfluorododecoxy and perfluorodecoxy.

The term "perfluoroalkylthio", alone or in combination, means a perfluoroalkyl thioether radical wherein the term perfluoroalkyl is as defined above. Examples of such perfluoroalkylthio groups, in addition to trifluoromethylthio (F_3C-S-), are perfluorobutylthio, perfluoroisopropylthio, perfluorododecylthio and perfluorodecylthio.

The term "hydroxyalkyl", alone or in combination, means a linear or branched alkyl radical having one to about ten carbon atoms any one of which may be substituted with one or more hydroxyl radicals. Preferred hydroxyalkyl radicals have one to six carbon atoms and one or more hydroxyl radicals. Examples of such radicals include hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl and hydroxyhexyl.

The term "thiol" or "sulfhydryl", alone or in combination, means a -SH group. The term "thio" or "thia", alone or in combination, means a thiaether group; i.e., an ether group wherein the ether oxygen is replaced by a sulfur atom.

The term "amino", alone or in combination, means an amine or $-NH_2$ group whereas the term mono-substituted amino, alone or in combination, means a substituted amine -N(H)(substituent) group wherein one hydrogen atom is replaced with a substituent, and disubstituted amine means a $-N(substituent)_2$ wherein two hydrogen atoms of the amino group are replaced with independently selected substituent groups.

Amines, amino groups and amides are compounds that can be designated as primary (I°), secondary (II°) or tertiary (III°) or unsubstituted, mono-substituted or N,N-disubstituted depending on the degree of substitution of the amino nitrogen. Quaternary amine (ammonium)(IV°) means a nitrogen with four substituents [$-N^+(substituent)_4$] that is positively charged and accompanied by a counter ion, whereas N-oxide means one substituent is oxygen and the group is represented as [$-N^+(substituent)_3$-O^-]; i.e., the charges are internally compensated.

The term "cyano", alone or in combination, means a -C-triple bond-N (-C≡N) group.

The term "azido", alone or in combination, means a -N-triple bond-N (-N≡N) group.

The term "hydroxyl", alone or in combination, means a -OH group.

The term "nitro", alone or in combination, means a $-NO_2$ group.

The term "azo", alone or in combination, means a -N=N- group wherein the bonds at the terminal positions can be independently substituted.

The term "hydrazino", alone or in combination, means a -NH-NH- group wherein the depicted remaining two bonds (valences) can be independently substituted. The hydrogen atoms of the hydrazino group can be replaced, independently, with substituents and the nitrogen atoms can form acid addition salts or be quaternized.

The term "sulfonyl", alone or in combination, i.e., linked to other terms such as alkylsulfonyl, means a $-SO_2-$ group wherein the depicted remaining two bonds (valences) can be independently substituted.

The term "sulfoxido", alone or in combination, means a -SO- group wherein the remaining two bonds (valences) can be independently substituted.

The term "sulfone", alone or in combination, means a $-SO_2-$ group wherein the depicted remaining two bonds (valences) can be independently substituted.

The term "sulfenamide", alone or in combination, means a -SON= group wherein the remaining three depicted bonds (valences) can be independently substituted.

The term "sulfide", alone or in combination, means a -S- group wherein the remaining two bonds (valences) can be independently substituted.

The term "alkylthio", alone or in combination, means a radical containing a linear or branched alkyl radical, of one to about ten carbon atoms attached to a divalent sulfur atom. More preferred alkylthio radicals are radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Examples of such alkylthio radicals are methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio and hexylthio.

The term "alkylthioalkyl", alone or in combination, means a radical containing an alkylthio radical attached through the divalent sulfur atom to an alkyl radical of one to about ten carbon atoms. More preferred alkylthioalkyl radicals are

radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Examples of such alkylthioalkyl radicals include methylthiomethyl, methylthioethyl, ethylthioethyl, and ethylthiomethyl.

The term "alkylsulfinyl", alone or in combination, means a radical containing a linear or branched alkyl radical, of one to ten carbon atoms, attached to a divalent -S(=O)- radical. More preferred alkylsulfinyl radicals are radicals having alkyl radicals of one to six carbon atoms. Examples of such alkylsulfinyl radicals include methylsulfinyl, ethylsulfinyl, butylsulfinyl and hexylsulfinyl.

The term "alkylsulfonyl", alone or in combination, means an alkyl radical attached to a sulfonyl radical, where alkyl is defined as above. More preferred alkylsulfonyl radicals are alkylsulfonyl radicals having one to six carbon atoms. Examples of such alkylsulfonyl radicals include methylsulfonyl, ethylsulfonyl and propylsulfonyl. The "alkylsulfonyl" radicals may be further substituted with one or more halo atoms, such as fluoro, chloro or bromo, to provide haloalkylsulfonyl radicals.

The terms "sulfamyl", "aminosulfonyl" and "sulfonamidyl", alone or in combination, mean a NH_2O_2S- radical.

The term "alkoxy" or "alkyloxy", alone or in combination, mean an alkyl ether radical wherein the term alkyl is as defined above. Examples of suitable alkyl ether radicals include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, and the like. The "alkoxy" radicals may be further substituted with one or more halo atoms, such as fluoro, chloro or bromo, to provide haloalkoxy radicals. More preferred haloalkoxy radicals are "haloalkoxy" radicals having one to six carbon atoms and one or more halo radicals. Examples of such radicals include fluoromethoxy, chloromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoroethoxy, fluoroethoxy and fluoropropoxy.

The term "alkoxyalkyl", alone or in combination, means an alkyl radical having one or more alkoxy radicals attached to the alkyl radical, that is, to form monoalkoxyalkyl and dialkoxyalkyl radicals. The "alkoxy" radicals may be further substituted with one or more halo atoms, such as fluoro, chloro or bromo, to provide haloalkoxy radicals.

The term "cycloalkyl", alone or in combination, means a cyclic alkyl radical that contains three to about twelve carbon atoms. More preferred cycloalkyl radicals are cycloalkyl radicals having three to about eight carbon atoms. Examples of such radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like

The term "cycloalkylalkyl", alone or in combination, means an alkyl radical as defined above that is substituted by a cycloalkyl radical containing three to about eight, preferably three to about six, carbon atoms. Examples of such cycloalkyl radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like.

The term "cycloalkenyl" means partially unsaturated carbocyclic radicals having three to twelve carbon atoms. More preferred cycloalkenyl radicals are cycloalkenyl radicals having four to about eight carbon atoms. Examples of such radicals include cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, and the like.

The term "heterocyclo" embraces saturated, partially unsaturated and unsaturated heteroatom-containing ring-shaped radicals, where the heteroatoms may be selected from nitrogen, sulfur and oxygen. Examples of saturated heterocyclo radicals include saturated three- to six-membered heteromonocylic group containing one to four nitrogen atoms (e.g. pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidino, piperazinyl, etc.); saturated three- to six-membered heteromonocyclic group containing one to two oxygen atoms and one to three nitrogen atoms (e.g. morpholinyl, etc.); saturated three- to six-membered heteromonocyclic group containing one to two sulfur atoms and one to three nitrogen atoms (e.g., thiazolidinyl, etc.). Examples of partially unsaturated heterocyclo radicals include dihydrothiophene, dihydropyran, dihydrofuran and dihydrothiazole. A heterocyclic (heterocyclo) portion of a heterocyclocarbonyl, heterocyclooxy-carbonyl, heterocycloalkoxycarbonyl, or heterocycloalkyl group or the like is a saturated or partially unsaturated monocyclic, bicyclic or tricyclic heterocycle that contains one or more hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur. Heterocyclo compounds include benzofused heterocyclic compounds such as benzo-1,4-dioxane. Such a moiety can be optionally substituted on one or more ring carbon atoms by halogen, hydroxy, hydroxycarbonyl, alkyl, alkoxy, oxo, and the like, and/or on a secondary nitrogen atom (i.e., -NH-) of the ring by alkyl,

aralkoxycarbonyl, alkanoyl, aryl or arylalkyl or on a tertiary nitrogen atom (i.e., =N-) by oxido and that is attached via a carbon atom. The tertiary nitrogen atom with three substituents can also attached to form a N-oxide [=N(O)-] group.

The term "heterocycloalkyl", alone or in combination, means a saturated and partially unsaturated heterocyclo-substituted alkyl radical, such as pyrrolidinylmethyl, and heteroaryl-substituted alkyl, such as pyridylmethyl, quinolylmethyl, thienylmethyl, furylethyl, and quinolylethyl. The heteroaryl in said heteroaralkyl may be additionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, halkoalkyl and haloalkoxy.

The term "aryl", alone or in combination, means a five- or six-membered carbocyclic aromatic ring-containing moiety or a five- or six-membered carbocyclic aromatic system containing two or three rings wherein such rings are attached together in a pendent manner, or a fused ring system containing two or three rings that have all carbon atoms in the ring; i.e., a carbocyclic aryl radical. The term "aryl" embraces aromatic radicals such as phenyl, indenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indane and biphenyl. Aryl moieties may also be substituted with one or more substituents including alkyl, alkoxyalkyl, alkylaminoalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkoxy, aralkoxy, hydroxyl, amino, halo, nitro, alkylamino, acyl, cyano, carboxy, aminocarbonyl, alkoxycarbonyl and aralkoxycarbonyl.

The term "heteroaryl", alone or in combination means a five- or six-membered aromatic ring-containing moiety or a fused ring system (radical) containing two or three rings that have carbon atoms and also one or more heteroatoms in the ring(s) such as sulfur, oxygen and nitrogen. Examples of such heterocyclic or heteroaryl groups are pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, pyrrolyl, imidazolyl (e.g., imidazol-4-yl, 1-benzyloxycarbonylimidazol-4-yl, and the like), pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, furyl, tetrahydrofuryl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, oxadiazoyl, thiazolyl, thiadiazoyl, indolyl (e.g., 2-indolyl, and the like), quinolinyl, (e.g., 2-quinolinyl, 3-quinolinyl, 1-oxido-2-quinolinyl, and the like), isoquinolinyl (e.g., 1-isoquinolinyl, 3-isoquinolinyl, and the like), tetrahydroquinolinyl (e.g.,

1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolyl, and the like), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl (e.g., 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-isoquinolinyl, and the like), quinoxalinyl, β-carbolinyl, 2-benzofurancarbonyl, benzothiophenyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, and the like radicals.

The term "aralkyl", alone or in combination, means an alkyl radical as defined above in which one hydrogen atom is replaced by an aryl radical as defined above, such as benzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, phenylethyl, diphenylethyl 2-phenylethyl, and the like. The aryl in said aralkyl may be additionally substituted with halo, alkyl, alkoxy, halkoalkyl and haloalkoxy. The terms benzyl and phenylmethyl are interchangeable.

The term "aralkoxy", alone or in combination, means an aralkyl radical attached through an oxygen atom to other radicals.

The term "aralkoxyalkyl", alone or in combination, means an aralkoxy radical attached through an oxygen atom to an alkyl radical.

The term "aralkylthio", alone or in combination, means an aralkyl radical attached to a sulfur atom.

The term "aralkylthioalkyl", alone or in combination, means an aralkylthio radical attached through a sulfur atom to an alkyl radical.

The term "aralkoxycarbonyl", alone or in combination, means a radical of the formula aralkyl-O-C(O)- in which the term "aralkyl" has the significance given above. An example of an aralkoxycarbonyl radical is benzyloxycarbonyl.

The term "aryloxy", alone or in combination, means a radical of the formula aryl-O- in which the term aryl has the significance given above. The phenoxy radical is an exemplary aryloxy radical.

The term "aminoalkyl", alone or in combination, means an alkyl radical substituted with amino radicals. Preferred are aminoalkyl radicals having alkyl portions having one to six carbon atoms. Examples of such radicals include aminomethyl, aminoethyl, and the like.

The term "alkylamino", alone or in combination, means an amino group which has been substituted with one or two alkyl radicals. Preferred are N-alkylamino radicals having alkyl portions having one to six carbon atoms. Suitable

alkylamino may be mono or dialkylamino such as N-methylamino, N-ethylamino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, and the like.

The term "arylamino", alone or in combination, means an amino group which has been substituted with one or two aryl radicals, such as N-phenylamino. The "arylamino" radicals may be further substituted on the aryl ring portion of the radical.

The term "aralkylamino", alone or in combination, means an aralkyl radical attached through a nitrogen atom to other radicals. The terms "N-arylaminoalkyl" and "N-aryl-N-alkyl-aminoalkyl" mean an amino group which have been substituted with one aryl radical or one aryl and one alkyl radical, respectively, and having the amino group attached to an alkyl radical. Examples of such radicals include N-phenylaminomethyl, N-phenyl-N-methylaminomethyl, and the like.

The terms "heteroaralkyl" and "heteroaryloxy", alone or in combination, mean a radical structurally similar to aralkyl and aryloxy that are formed from heteroaryl radicals. Exemplary radicals include 4-picolinyl and 2-pyrimidinoxy, respectively.

The terms "alkanoyl" or "alkylcarbonyl", alone or in combination, mean an acyl radical derived from an alkanecarboxylic acid, examples of which include formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, 4-methylvaleryl, and the like.

The term "cycloalkylcarbonyl", alone or in combination, means an acyl group derived from a monocyclic or bridged cycloalkanecarboxylic acid such as cyclopropanecarbonyl, cyclohexanecarbonyl, adamantanecarbonyl, and the like, or from a benz-fused monocyclic cycloalkanecarboxylic acid that is optionally substituted by, for example, alkanoylamino, such as 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoyl, 2-acetamido-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthoyl.

The terms "aralkanoyl" or "aralkylcarbonyl", alone or in combination, mean an acyl radical derived from an aryl-substituted alkanecarboxylic acid such as phenylacetyl, 3-phenylpropionyl (hydrocinnamoyl), 4-phenylbutyryl, (2-naphthyl)acetyl, 4-chlorohydrocinnamoyl, 4-aminohydrocinnamoyl, 4-methoxyhydrocinnamoyl, and the like.

The terms "aroyl" or "arylcarbonyl", alone or in combination, mean an acyl radical derived from an aromatic carboxylic acid. Examples of such radicals include aromatic carboxylic acids, an optionally substituted benzoic or naphthoic acid such as benzoyl, 4-chlorobenzoyl, 4-carboxybenzoyl, 4-(benzyloxycarbonyl)benzoyl, 1-naphthoyl, 2-naphthoyl, 6-carboxy-2 naphthoyl, 6-(benzyloxycarbonyl)-2-naphthoyl, 3-benzyloxy-2-naphthoyl, 3-hydroxy-2-naphthoyl, 3-(benzyloxyformamido)-2-naphthoyl, and the like.

The terms "carboxy" or "carboxyl", whether used alone or in combination, i.e., with other terms, such as "carboxyalkyl", mean a $-CO_2H$ radical.

The term "carboxyalkyl", alone or in combination, means an alkyl radical substituted with a carboxy radical. More preferred carboxyalkyl radicals have alkyl radicals as defined above, and may be additionally substituted on the alkyl radical with halo. Examples of such carboxyalkyl radicals include carboxymethyl, carboxyethyl, carboxypropyl, and the like.

The term "alkoxycarbonyl", alone or in combination, means a radical containing an alkoxy radical, as defined above, attached via an oxygen atom to a carbonyl radical. More preferred alkoxycarbonyl radicals have alkyl portions having one to six carbons. Examples of such alkoxycarbonyl (ester) radicals include substituted or unsubstituted methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl, and the like.

The term "cycloalkylalkoxycarbonyl", alone or in combination, means an acyl group of the formula cycloalkylalkyl-O-CO- wherein cycloalkylalkyl has the significance given above.

The term "aryloxyalkanoyl", alone or in combination, means an acyl radical of the formula aryl-O-alkanoyl wherein aryl and alkanoyl have the significance given above.

The term "heterocyclooxycarbonyl", alone or in combination, means an acyl group having the formula heterocyclo-O-CO- wherein heterocyclo is as defined above.

The term "heterocycloalkanoyl", alone or in combination, means an acyl radical of the formula heterocyclo-substituted alkane carboxylic acid wherein heterocyclo has the significance given above.

The term "heterocycloalkoxycarbonyl", alone or in combination, means an acyl radical of the formula heterocyclo-substituted alkane-O-CO- wherein heterocyclo has the significance given above.

The term "heteroaryloxycarbonyl", alone or in combination, means an acyl radical represented by the formula heteroaryl-O-CO- wherein heteroaryl has the significance given above.

The term "aminocarbonyl" (carboxamide) alone or in combination, means an amino-substituted carbonyl (carbamoyl) group derived from an amine reacted with a carboxylic acid wherein the amino (amido nitrogen) group is unsubstituted (-NH_2) or a substituted primary or secondary amino group containing one or more substituents selected from hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, and the like, as recited. A hydroxamate is a N-hydroxycarboxamide.

The term "alkylaminoalkyl", alone or in combination, means a radical having one or more alkyl radicals attached to an aminoalkyl radical.

The term "aryloxyalkyl", alone or in combination, means a radical having an aryl radical attached to an alkyl radical through a divalent oxygen atom.

The term "arylthioalkyl", alone or in combination, means a radical having an aryl radical attached to an alkyl radical through a divalent sulfur atom.

The term "aminoalkanoyl", alone or in combination, means an acyl group derived from an amino-substituted alkanecarboxylic acid wherein the amino group can be a primary or secondary amino group containing substituents independently selected from hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, and the like.

The term "aromatic ring" in combinations such as substituted-aromatic ring sulfone or substituted-aromatic ring sulfoxide means aryl or heteroaryl as defined before.

The term "pharmaceutically acceptable" is used adjectivally herein to mean that the modified noun is appropriate for use in a pharmaceutical product.

Pharmaceutically acceptable cations include metallic ions and organic ions. More preferred metallic ions include, but are not limited to appropriate alkali metal (Group Ia) salts, alkaline earth metal (Group IIa) salts and other physiological acceptable metal ions. Exemplary ions include aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc in their usual valences. Preferred organic ions include protonated tertiary amines and quaternary ammonium cations, including in part, trimethylamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. Exemplary pharmaceutically acceptable acids include without limitation hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, formic acid, tartaric acid, maleic acid, malic acid, citric acid, isocitric acid, succinic acid, lactic acid, gluconic acid, glucuronic acid, pyruvic acid oxalacetic acid, fumaric acid, propionic acid, aspartic acid, glutamic acid, benzoic acid, and the like.

Combinations and Methods

The present invention provides a method for treating, preventing or reducing the risk of developing a neoplasia disorder in a mammal. The method comprises administering to the mammal in a combination therapy an amount of a DNA topoisomerase I inhibiting agent and a cyclooxygenase-2 inhibiting agent, wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent and the cyclooxygenase-2 inhibiting agent together make a neoplasia disorder effective amount. The present invention further provides a method of halting or slowing the progression of neoplastic disease once it becomes clinically evident. Also provided by the present inventive the methods, combinations and compositions of the present invention are pharmaceutical compositions comprising a DNA topoisomerase I inhibiting agent and a cyclooxygenase-2 inhibiting agent where the individual agents together make a neoplasia disorder effective amount. The present invention also provides a kit comprising a cyclooxygenase-2 inhibiting agent and a DNA topoisomerase I

inhibiting agent. When administered as part of a combination therapy, the cyclooxygenase-2 inhibiting agent together with the DNA topoisomerase I inhibiting agent provide enhanced treatment options for treating, preventing, and reducing the risk of developing neoplastic disease in a mammal as compared to administration of either a DNA topoisomerase I inhibiting agent or a cyclooxygenase-2 inhibiting agent alone.

The present invention further provides a method for the prevention or treatment of DNA topoisomerase I inhibiting agent-related diarrhea in a subject in need of such prevention or treatment wherein the method comprises administering to the subject a diarrhea preventing or treating-effective amount of a source of a COX-2 inhibiting agent, thereby preventing or treating the DNA topoisomerase I inhibiting agent-related diarrhea. Preferably the source of a COX-2 inhibiting agent is a source of a COX-2 selective inhibiting agent, and more preferably a COX-2 selective inhibiting agent. For example the COX-2 selective inhibiting agent can be celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam, or ABT-963. Alternatively, the COX-2 selective inhibiting agent can be a chromene COX-2 selective inhibiting agent. In another embodiment, the source of a COX-2 selective inhibiting agent can be a prodrug of a COX-2 selective inhibiting agent. For example, the prodrug can be parecoxib. Preferably the DNA topoisomerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of irinotecan; irinotecan hydrochloride; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chloro-10-hydroxy camptothecin; topotecan; lurtotecan; a homosilatecan; 6,8-dibromo-2-methyl-3-[2-(D-xylopyranosylamino)phenyl]-4(3H)-quinazolinone; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(phenylmethyl)-(2E)-2-propenamide; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(3-hydroxyphenylpropyl)-(E)-2-propenamide; 12-beta-D-glucopyranosyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-5H-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H)-dione; N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-acridinecarboxamide, dihydrochloride; and N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-acridinecarboxamide; or a salt of the DNA topoisomerase I inhibiting agent. Preferably the DNA topoisoermerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of irinotecan, rubitecan, lurtotecan,

exetecan mesylate, karenitecan, and silatecan; or a salt of one of these agents. More preferably still the DNA topoisomerase I inhibiting agent is irinotecan. When the DNA topoisomerase I inhibiting agent is irinotecan, the source of a COX-2 inhibiting agent is preferably a source of a COX-2 selective inhibiting agent, and more preferably selected from the group consisting of celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam, and ABT-963. Alternatively, the source of a COX-2 selective inhibiting agent can be a chromene COX-2 selective inhibiting agent. In another embodiment, when the DNA topoisomerase I inhibiting agent is irinotecan, the source of a COX-2 inhibiting agent can be a prodrug of a COX-2 selective inhibiting agent, preferably parecoxib. For treatment or prevention of the DNA topoisomerase I inhibiting agent-related diarrhea, the source of a COX-2 selective inhibiting agent can be administered to the subject by essentially any convenient route. For example, the source of a COX-2 selective inhibiting agent can be administered orally, parenterally (e.g., intravenously, subcutaneously, or intramuscularly), transdermally, or rectally. The source of a COX-2 inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agent can be administered to the subject in essentially any convenient regimen. For example, the source of the COX-2 selective inhibiting agent can be administered to the subject before treating the subject with the DNA topoisomerase I inhibiting agent. Alternatively, the source of the COX-2 selective inhibiting agent can be administered to the subject concurrently with treating the subject with the DNA topoisomerase I inhibiting agent. In another alternative the source of the COX-2 selective inhibiting agent can be administered to the subject after treating the subject with the DNA topoisomerase I inhibiting agent.

A source of a COX-2 inhibiting agent can be, for example, a source of a COX-2 selective inhibiting agent, or a source of a nonselective cyclooxygenase inhibiting agent. The source of a COX-2 selective inhibiting agent can be, for example, a COX-2 selective inhibiting agent or a prodrug of a COX-2 selective inhibiting agent.

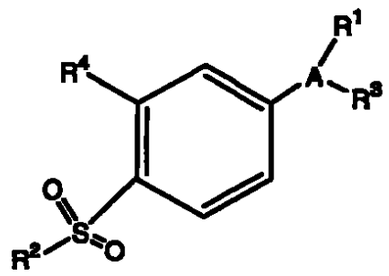
Besides being useful for human treatment, the present invention is also useful for veterinary treatment of companion mammals, exotic animals and farm

animals, including mammals, rodents, and the like. In one embodiment, the mammals include horses, dogs, and cats.

There are many uses for the present inventive combination. For example, DNA topoisomerase I inhibiting agents and COX-2 selective inhibiting agents (or prodrugs thereof) are each believed to be effective antineoplastic or antiangiogenic agents. However, patients treated with a DNA topoisomerase I inhibiting agent frequently experience side effects such as diarrhea. The present inventive combination will allow the subject to be administered a DNA topoisomerase I inhibitor at a therapeutically effective dose yet experience reduced or fewer symptoms of diarrhea. A further use and advantage is that the present inventive combination will allow therapeutically effective individual dose levels of the DNA topoisomerase I inhibitor and the selective cyclooxygenase-2 inhibitor which are lower than the dose levels of each inhibitor when administered to the patient as a monotherapy.

Some therapeutic compounds which are useful in the present inventive combination include compounds which selectively inhibit cyclooxygenase-2 (COX-2) relative to cyclooxygenase-1 (COX-1) (i.e., a "COX-2 selective inhibiting agent"). In one embodiment, the compounds have a selectivity ratio of COX-2 inhibition relative to COX-1 inhibition of at least 50, and in another embodiment have a selectivity ratio of at least 100. Inhibitors of the cyclooxygenase pathway in the metabolism of arachidonic acid used in the treatment, prevention or reduction in the risk of developing neoplasia disease may inhibit enzyme activity through a variety of mechanisms. By way of example, the cyclooxygenase inhibitors used in the methods described herein may block the enzyme activity directly by acting as a substrate for the enzyme. The use of a COX-2 selective inhibiting agent is highly advantageous in that they minimize the gastric side effects that can occur with non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), especially where prolonged treatment is expected.

A class of COX-2 selective inhibiting agents useful in the methods, combinations and compositions of the present invention include compounds of Formula 1:



1

wherein

A is a 5- or 6-member ring substituent selected from aryl, heteroaryl, heterocyclo, and cycloalkyl, wherein A is optionally substituted with one or more radicals selected from hydroxy, alkyl, halo, oxo, and alkoxy;

R^1 is cyclohexyl, pyridinyl, or phenyl, wherein R^1 is optionally substituted with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, phenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy, and alkylthio;

R^2 is alkyl or amino;

R^3 is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, phenyl, haloalkyl, heterocyclo, cycloalkenyl, phenylalkyl, heterocycloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, phenylalkenyl, alkoxyalkyl, phenylthioalkyl, phenyloxyalkyl, alkoxyphenylalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-phenylaminocarbonyl, N-alkyl-N-phenylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-phenylaminoalkyl, N-phenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenylaminoalkyl, phenyloxy, phenylalkoxy, phenylthio, phenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-phenylaminosulfonyl, phenylsulfonyl, and N-alkyl-N-phenylaminosulfonyl; and

R^4 is hydrido or halo;

or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

Within Formula 1 there is a subclass of compounds of particular interest wherein A is thienyl, oxazolyl, furyl, furanone, pyrrolyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuryl, indenyl, benzithienyl, isoxazolyl, pyrazolyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, benzindazolyl, cyclopentenone, benzopyranopyrazolyl, phenyl, or pyridyl;

R^1 is cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl, wherein cyclohexyl, pyridinyl, or phenyl, wherein R^1 is optionally substituted with one or more radicals selected from alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, phenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkoxy, halo, alkoxy, and alkylthio;

R^2 is methyl or amino; and

R^3 is halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, phenyl, haloalkyl, heterocyclo, cycloalkenyl, phenylalkyl, heterocyclylalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, phenylalkenyl, alkoxyalkyl, phenylthioalkyl, phenyloxyalkyl, alkoxyphenylalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-phenylaminocarbonyl, N-alkyl-N-phenylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl-alkyl, carboxy-alkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, amino-alkyl, alkylaminoalkyl, N-phenylamino-alkyl, N-phenyl-alkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenyl-alkylamino-alkyl, N-alkyl-N-phenylaminoalkyl, phenyloxy, phenylalkoxy, phenylthio, phenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-phenylaminosulfonyl, phenylsulfonyl, or N-alkyl-N-phenylaminosulfonyl;

or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

A preferred class of compounds within Formula 1 includes compounds wherein A is substituted with one or more radicals selected alkyl, halo, oxo, and alkoxy;

R^1 is pyridyl, cyclohexyl, or phenyl, wherein R^1 is optionally substituted with one or more radicals selected from alkyl, halo, and alkoxy;

R^3 is halo, alkyl, cyano, carboxyl, alkyloxy, phenyl, haloalkyl, or hydroxyalkyl; and

R^4 is hydrido or fluoro;

or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

A family within Formula 1 which are particularly preferred include the following compounds and their pharmaceutically-acceptable salts:

4-(4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone (rofecoxib),

4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide (celecoxib),

4-[5-methyl-3-phenyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzensulfonamide (valdecoxib),

4-[5-(3-fluoro-4mthoxyphenyl)-3-difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]bensenesulfonamide (deracoxib),

4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide (JTE-522),

2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfinylphenyl)-5-chloropyridine (MK-663),

5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)pyridine,

2-(3,5-difluorophenyl)-3-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one,

N-[[4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4yl]phenyl]sulfonyl]propanamide,

4-[5-(4-chorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-1-yl]benzenesulfonamide,

3-(3,4-difluorophenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(5H)-furanone,

N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,

3-(4-chlorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-oxazolone,

4-[3-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide,

3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-2-cyclopenten-1-one,

4-(2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl)benzenesulfonamide,

3-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-oxazolone,

5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole,

4-[5-phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide,

4-[1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide,

4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide,

N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide,

N-[6-(2,4-difluorophenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,

3-(4-chlorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,

3-(4-fluorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,

3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4 [(methylsulfonyl) amino]benzenesulfonamide,

5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenoxy-2(5H)-furanone,

N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-isobenzofuranyl]methanesulfonamide,

3-[(2,4-dichlorophenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino] benzenesulfonamide,

1-fluoro-4-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclopenten-1-yl]benzene,

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide,

3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine,

4-[2-(3-pyridinyll)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide,

4-[5-(hydroxymethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide,

4-[3-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide,

4-[5-(difluoromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide,

[1,1':2',1"-terphenyl]-4-sulfonamide,

4-(methylsulfonyl)-1,1',2],1"-terphenyl,

4-(2-phenyl-3-pyridinyl)benzenesulfonamide,

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide,

N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide,

6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4—dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone, and

N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide.

Specific compounds of particular interest within Formula 1 include each of the compounds and pharmaceutically-acceptable salts thereof as follows:

4-(4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone (rofecoxib),

4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide (celecoxib),

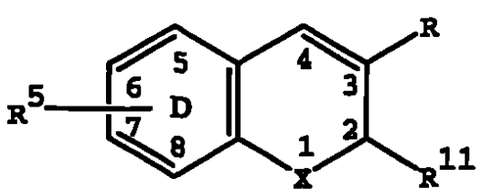
4-[5-methyl-3-phenyl-3-phenylisoxazol-4-yl]benzensulfonamide (valdecoxib),

4-[5-(3-fluoro-4mthoxyphenyl)-3-difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]bensenesulfonamide (deracoxib),

4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide (JTE-522), and

2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfinylphenyl)-5-chloropyridine (MK-663).

As used herein any COX-2 selective inhibiting agent which comprises a 2H-1-benzopyran structure is called a "chromene COX-2 selective inhibiting agent." A class of chromene selective COX-2 inhibiting agents useful in the methods, combinations and compositions of the present invention include compounds of Formula 2.



2

wherein

X is O, S or NR^a;

R^a is alkyl;

R is carboxyl, alkyl, aralkyl, aminocarbonyl, alkylsulfonylaminocarbonyl or alkoxycarbonyl;

R^{11} is haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl or aryl, wherein aryl is optionally substituted with one or more radicals selected from alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

R^5 is one or more radicals independently selected from hydrido, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl;

or R^5 together with ring Dforms a naphthyl radical;

or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

Within Formula 2 there is a subclass of compounds of particular interest wherein

X is O or S;

R is carboxyl, lower alkyl, lower aralkyl or lower alkoxycarbonyl;

R^{11} is lower haloalkyl, lower cycloalkyl or phenyl; and

R^5 is one or more radicals independently selected from hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, 5- or 6- membered heteroarylalkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, 5- or 6- membered

nitrogen containing heterocyclosulfonyl, lower alkylsulfonyl, optionally substituted phenyl, lower aralkylcarbonyl, and lower alkylcarbonyl;

or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

Preferably R is carboxyl; R^{11} is lower haloalkyl; and R^5 is one or more radicals independently selected from hydrido, halo, lower alkyl, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower alkylamino, amino, aminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, 5- or 6- membered heteroarylalkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower alkylsulfonyl, 6- membered nitrogen containing heterocyclosulfonyl, optionally substituted phenyl, lower aralkylcarbonyl, and lower alkylcarbonyl; or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

Still other preferred compounds within Formula 2 of interest include compounds wherein R^{11} is fluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, difluoromethyl, or trifluoromethyl; and R^5 is one or more radicals independently selected from hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, tertbutyloxy, trifluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-ethylsulfonyl, 2,2-dimethylethylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-(2-methylpropyl)aminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, 2,2-dimethylpropylcarbonyl, phenylacetyl and phenyl; or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

Another preferred class of compounds within Formula 2 are compounds wherein R is carboxyl; R^{11} is trifluoromethyl or pentafluorethyl; and R^5 is one or more radicals independently selected from hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-

furylmethyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-(2,2-dimethylethyl)aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-methylpropylaminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, and phenyl; or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

A family of specific compounds within Formula 2 of particular interest include the following compounds and their isomers and pharmaceutically-acceptable salts:

6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
2-trifluoromethyl-3H-naphthopyran-3-carboxylic acid,
7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

2-trifluoromethyl-3H-naptho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(methylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(4-morpholino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dichloro-(*S*)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

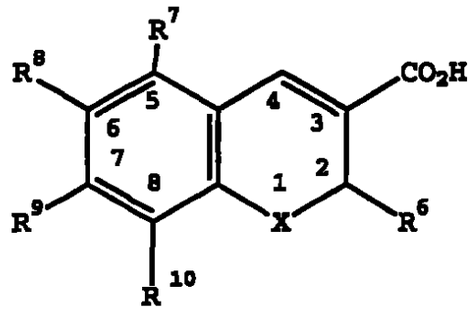
6-[[N-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, and

6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid.

Another class of chromene selective COX-2 inhibiting agents useful in the methods, combinations and compositions of the present invention include compounds of Formula 3:



3

wherein

X is O, S or NR^a;

R^a is alkyl;

R^6 is lower haloalkyl;

R^7 is hydrido or halo;

R^8 is hydrido, halo, lower alkyl, lower haloalkoxy, lower alkoxy, lower aralkylcarbonyl, lower dialkylaminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower heteroaralkylaminosulfonyl, or 5- or 6- membered nitrogen containing heterocyclosulfonyl;

R^9 is hydrido, lower alkyl, halo, lower alkoxy, or aryl; and

R^{10} is hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, or aryl;

or an isomer or pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

Within Formula 3 there is a subclass of compounds of particular interest wherein

R^6 is trifluoromethyl or pentafluoroethyl;

R^7 is hydrido, chloro, or fluoro;

R^8 is hydrido, chloro, bromo, fluoro, iodo, methyl, tert-butyl, trifluoromethoxy, methoxy, benzylcarbonyl, dimethylaminosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, methylaminosulfonyl, benzylaminosulfonyl, phenylethylaminosulfonyl, methylpropylaminosulfonyl, methylsulfonyl, or morpholinosulfonyl;

R^9 is hydrido, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, chloro, methoxy, diethylamino, or phenyl; and

R^{10} is hydrido, chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, tert-butyl, methoxy, or phenyl;

or an isomer, tautomer, pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof.

Specific compounds of interest within Formula 3 include each of the compounds and pharmaceutically-acceptable salts thereof as follows:

6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-(Difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-Dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

(S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

6,8-Dichloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

7-(1,1-Dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,7-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

5,6-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

2,6-Bis(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

5,6,7-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,7,8-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Iodo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

6-Bromo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

6-Chloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid, and

6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid.

Specific compounds of particular interest within Formula 3 include each of the compounds and pharmaceutically-acceptable salts thereof as follows:

6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

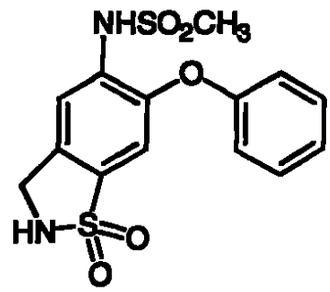
(S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

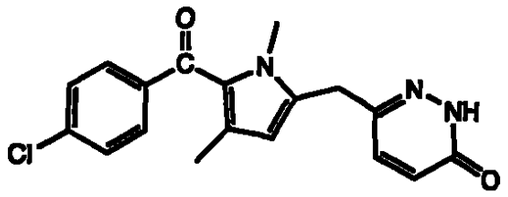
(S)-6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-(Difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-Dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,
(S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid, and
6,8-Dichloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid.

Other selective cyclooxygenease-2 inhibiting agents useful in the methods, combinations and compositions of the present invention include compounds and pharmaceutically-acceptable salts thereof as follows:

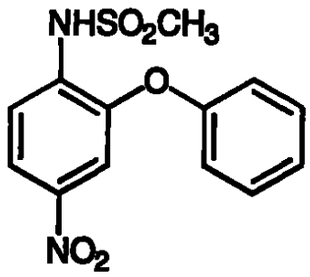


N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide;

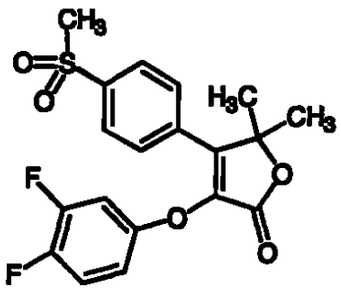


6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4—dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone;

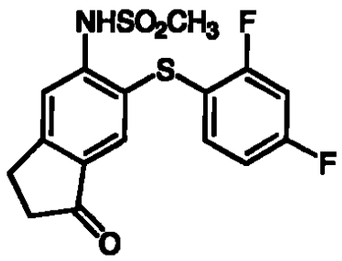
ABT-963, 2-(3,4-difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinone;



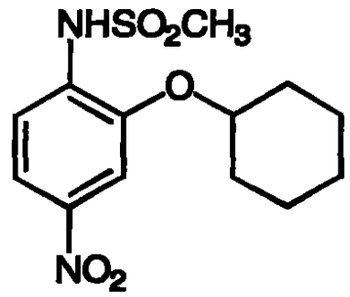
N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide;



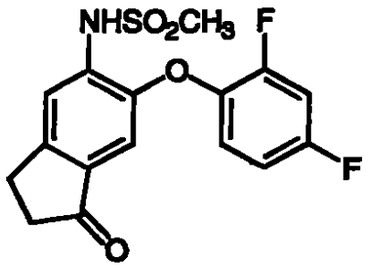
3-(3,4-difluorophenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(5H)-furanone;



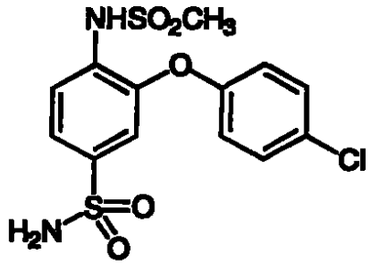
N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide;



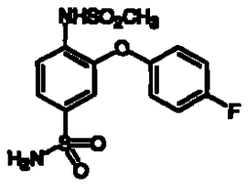
N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide;



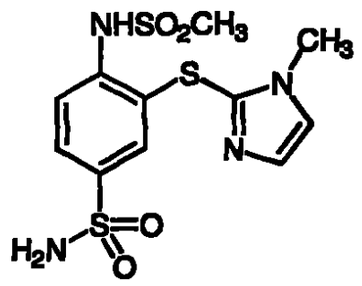
N-[6-(2,4-difluorophenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide;



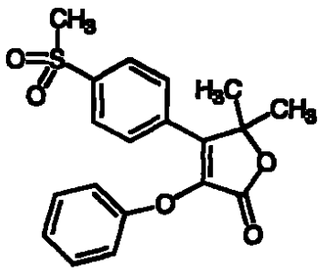
3-(4-chlorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide;



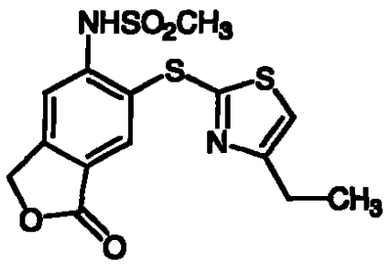
3-(4-fluorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide;



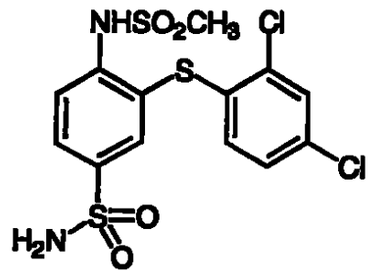
3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4 [(methylsulfonyl) amino]benzenesulfonamide;



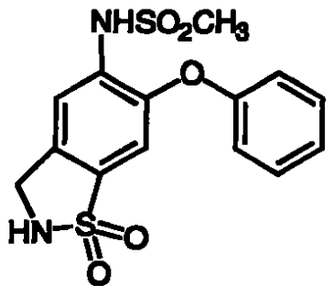
5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenoxy-2(5H)-furanone;



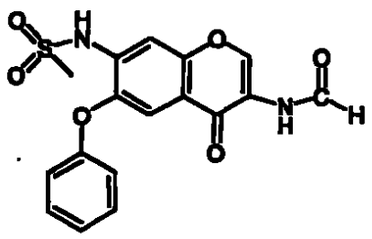
N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-isobenzofuranyl]methanesulfonamide;



3-[(2,4-dichlorophenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide;



N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide; and



N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide.

Nonlimiting examples of COX-2 selective inhibiting agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention are identified in Table 1 below.

Table 1. COX-2 Inhibitors

Compound	Trade Name	Reference	Dosage
6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazine-3-carboxamide, 1,1-dioxide	lornoxicam; Safem®	CAS No. 70374-39-9	
1,5-Diphenyl-3-substituted pyrazoles		WO 97/13755	
	radicicol	WO 96/25928; Kwon et al (Cancer Res(1992) 52 6296)	
	GB-02283745		
	TP-72	Cancer Res. 1998 58 4 717 -723	
1-(4-chlorobenzoyl)-3-[4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylmethyl]-5-methoxy-2-methy lindole	A-183827.0		
	GR-253035	CAS Registry No. 215522-99-9	
4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide; Benzenesulfonamide, 4-(4-cyclohexyl-2-methyl-5-	JTE-522	CAS Registry Number: 180200-68-4; JP 09052882	

Compound	Trade Name	Reference	Dosage
cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluoro-			
5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)pyridine			
2-(3,5-difluorophenyl)-3-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one			
5-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]-6-phenyl-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole	L-768277	CAS Registry No. 180696-49-5	
	L-783003	CAS Registry No. 215435-69-1	
4-(4-(methyl-sulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone;	MK-966; Vioxx®; rofecoxib	US 5968974	12.5-100 mg po
indomethacin-derived indolalkanoic acid		WO 96/37467-9	200 mg/kg/day
1-Methylsulfonyl-4-[1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl]benzene		WO 95/30656; WO 95/30652; WO 96/38418; WO 96/38442	
4,4-dimethyl-2-phenyl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclo butenone			
2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-(4-		EP 799823	

Compound	Trade Name	Reference	Dosage
sulfamoylphenyl)pyrrole			
N-[5-(4-fluoro)phenoxy]thiophene-2-methanesulfonamide	RWJ-63556		
5(E)-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy)benzylidene-2-ethyl-1,2-isothiazolidine-1,1-dioxide	S-2474	EP 595546	
3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-one	T-614	DE 3834204	
Benzenesulfonamide, 4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-	celecoxib; Celebrex®	CAS Registry Number: 169590-42-5; US 5466823	
Benzenesulfonamide, 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-	valdecoxib	CAS Registry Number: 181695-72-7; 5,633,272	
Propanamide, N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]-	parecoxib (prodrug)	CAS Registry Number: 198470-84-7; US 5932598	
4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide	deracoxib	CAS Registry Number: 169590-41-4; US 5521207	

Compound	Trade Name	Reference	Dosage
	meloxicam	US 4233299	15-30 mg/day
	nimesulide	US 3840597	
1,5-Diphenyl-3-substituted pyrazoles		WO 97/13755	
	radicicol	WO 96/25928. Kwon et al (Cancer Res(1992) 52 6296)	
	TP-72	Cancer Res. 1998 58 4 717 -723	
1-(4-chlorobenzoyl)-3-[4-(4-fluoro-phenyl)thiazol-2-ylmethyl]-5-methoxy-2-methy lindole	A-183827.0		
	GR-253035		
5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)-pyridine			
2-(3,5-difluoro-phenyl)-3-4-(methylsulfonyl)-phenyl)-2-cyclopenten-1-one			
CS 502	Sankyo		
2-(6-methylpyrid-3-yl)-3-(4-methylsulfinylphenyl)-5-chloropyridine	etoricoxib; MK-663; L-791456	WO 98/03484; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2777-	

Compound	Trade Name	Reference	Dosage
		2782	

The following individual references listed in Table No. 2 below, each hereby incorporated by reference, describe various COX-2 selective inhibiting agents suitable for use in the methods, combinations and compositions of the present invention described herein, and processes for their manufacture.

Table No. 2. COX-2 Inhibitor References

WO 99/30721	WO 99/30729	US 5760068	WO 98/15528
WO 99/25695	WO 99/24404	WO 99/23087	FR 27/71005
EP 921119	FR 27/70131	WO 99/18960	WO 99/15505
WO 99/15503	WO 99/14205	WO 99/14195	WO 99/14194
WO 99/13799	GB 23/30833	US 5859036	WO 99/12930
WO 99/11605	WO 99/10332	WO 99/10331	WO 99/09988
US 5869524	WO 99/05104	US 5859257	WO 98/47890
WO 98/47871	US 5830911	US 5824699	WO 98/45294
WO 98/43966	WO 98/41511	WO 98/41864	WO 98/41516
WO 98/37235	EP 86/3134	JP 10/175861	US 5776967
WO 98/29382	WO 98/25896	ZA 97/04806	EP 84/6,689
WO 98/21195	GB 23/19772	WO 98/11080	WO 98/06715
WO 98/06708	WO 98/07425	WO 98/04527	WO 98/03484
FR 27/51966	WO 97/38986	WO 97/46524	WO 97/44027
WO 97/34882	US 5681842	WO 97/37984	US 5686460
WO 97/36863	WO 97/40012	WO 97/36497	WO 97/29776
WO 97/29775	WO 97/29774	WO 97/28121	WO 97/28120
WO 97/27181	WO 95/11883	WO 97/14691	WO 97/13755
WO 97/13755	CA 21/80624	WO 97/11701	WO 96/41645
WO 96/41626	WO 96/41625	WO 96/38418	WO 96/37467

WO 96/37469	WO 96/36623	WO 96/36617	WO 96/31509
WO 96/25405	WO 96/24584	WO 96/23786	WO 96/19469
WO 96/16934	WO 96/13483	WO 96/03385	US 5510368
WO 96/09304	WO 96/06840	WO 96/06840	WO 96/03387
WO 95/21817	GB 22/83745	WO 94/27980	WO 94/26731
WO 94/20480	WO 94/13635	FR 27/70,131	US 5859036
WO 99/01131	WO 99/01455	WO 99/01452	WO 99/01130
WO 98/57966	WO 98/53814	WO 98/53818	WO 98/53817
WO 98/47890	US 5830911	US 5776967	WO 98/22101
DE 19/753463	WO 98/21195	WO 98/16227	US 5733909
WO 98/05639	WO 97/44028	WO 97/44027	WO 97/40012
WO 97/38986	US 5677318	WO 97/34882	WO 97/16435
WO 97/03678	WO 97/03667	WO 96/36623	WO 96/31509
WO 96/25928	WO 96/06840	WO 96/21667	WO 96/19469
US 5510368	WO 96/09304	GB 22/83745	WO 96/03392
WO 94/25431	WO 94/20480	WO 94/13635	JP 09052882
GB 22/94879	WO 95/15316	WO 95/15315	WO 96/03388
WO 96/24585	US 5344991	WO 95/00501	US 5968974
US 5945539	US 5994381	US 5521207	

The rofecoxib used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,968,974.

The celecoxib used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,466,823.

The valdecoxib used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,633,272.

The parecoxib used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,932,598.

The deracoxib used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,521,207.

The Japan Tobacco JTE-522 used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in JP 90/52,882.

The etoricoxib used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in WO document WO 98/03484.

A DNA topoisomerase I inhibitor, or a DNA topoisomerase I inhibiting agent, encompass a wide range of structures that are useful in the methods, combinations and compositions of the present invention. A compound that inhibits DNA topoisomerase I is used in combination with a COX-2 selective inhibiting agent to practice the present invention. Compounds which have inhibitory activity for DNA topoisomerase I can be readily identified by using assays well-known in the art.

Topoisomerase I is a monomeric nuclear enzyme of 100 kDa involved in DNA replication, RNA transcription, mitosis, chromosome condensation, and probably DNA repair. Topoisomerase I forms a covalent complex with DNA which allows the formation of the single-strand breaks necessary for DNA replication. Topoisomerase I also religates those DNA strands after DNA replication. While not wishing to be bound by theory, it is believed that DNA topoisomerase I inhibiting agents bind to this DNA topoisomerase I complex in a reversible manner, resulting in the inhibition of topoisomerase I action. DNA topoisomerase I inhibiting agents have been shown to not only bind to the topoisomerase I enzyme but also to the DNA.

DNA topoisomerase I inhibiting agents of particular interest that can be used with the methods, combinations and compositions of the present invention are provided in Table No. 3, below. The therapeutic compounds of Table No. 3 can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention in a variety of forms, including acid form, salt form, racemates, enantiomers, zwitterions, and tautomers. The individual references in Table No. 3 are each herein individually incorporated by reference.

Table No. 3. DNA Topoisomerase I Inhibitors

Table 3: DNA Topoisomerase I Inhibitors					
Compound Name	**Trade Name**	**Reference**	**Dosage**	**Toxicity**	**Oncology Indication**
	Camptothecin	WO 9637496 J. Am. Chem. Soc. 1966;88:3888-90.		myelosuppression, nausea, vomiting, and diarrhea, and hemorrhagic cystitis.	Colon, stomach, and non-small cell lung cancer. Melanoma.
9-amino-20(S)-camptothecin		Cancer Res. 1989; 49:1465-1469. Cancer Res. 1989; 49:4385-4389			Colon, non-small cell lung, and breast cancer. Melanoma.
	GG211	Proc Am Assoc. Cancer Res. 1994; 35:47.		Hematologic toxicity dose limiting.	Colon, ovarian, lung and epidermoid cancer.
	Irinotecan	Cancer Res. 1991; 51:4187-4191. Cancer Res. 1987; 47:5944-5947. Cancer Res. 1990; 50:1715-1720.	20 mg/m^2 for 3 days weekly; 100 mg/m^2 weekly; 150 mg/ m^2 every 2 weeks; 200 mg/m^2 every 3 - 4	Diarrhea and myelosuppression.	Colon, head and neck, non-small cell lung, cervical, esophageal, renal cell, breast, and ovarian cancer.

Table 3: DNA Topoisomerase I Inhibitors					
Compound Name	**Trade Name**	**Reference**	**Dosage**	**Toxicity**	**Oncology Indication**
			weeks; 250 mg/m^2 every 3 - 4 weeks.		Gastric and lung squamous cell carcinomas. Rhabdomyosarcoma. Non-Hodgkin's lymphoma. Combination therapy: Recombinant granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). 5-fluorouracil. Cisplatin Etoposide
(4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy- 9-((4-piperidinopiperidino)carbonyloxy)-1H-pyrano(3',4':6,7)indolizino(1,2-b)quinoline-3,14(4H,12H) dione hydrochloride.	Irinotecan hydrochloride, CPT-11. Camptosar ® Injection	US 4604463. EP 56692. JP 60019790.	125 mg/ m^2 IV over 90 minutes/wk for 4 weeks followed by 2 week rest. Then repeated at 50 to 150 mg/m^2 doses.	Lethality in mice: 111 mg/kg in mice. Lethality in rats: 73 mg/kg. DLT: diarrhea and neutropenia. Myelosuppression, neutropenia, leukopenia (including lymphocytopenia), and anemia.	Metastatic carcinoma of the colon or rectum. Brain tumor, arcinoma, Lung tumor, Neoplasm, Non-Hodgkin lymphoma, Non-small-cell lung cancer, Ovary tumor, Pancreas tumor, Stomach tumor, Uterine cervix tumor, Uterus

Table 3: DNA Topoisomerase I Inhibitors					
Compound Name	**Trade Name**	**Reference**	**Dosage**	**Toxicity**	**Oncology Indication**
					tumor.
(S)-10-((dimethylamino)methyl)-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano (3',4':6,7)indolizino(1,2-B)quinoline-3,14-(4H,12H)-dione monohydrochloride	Topotecan hydrochloride; Hycamtin		1.5 mg/m^2/d IV infusion over 30 minutes for 5 consecutive days, starting on day one of a 21-day course.	DLT: Bone marrow suppression. LD10: mice 75 mg/m^2 single IV infusion. Grade 4 thrombocytopenia, anemia.	Metastatic carcinoma of the ovary. Radio/chemo sensitizer; Breast tumor, Carcinoma, Colon tumor, Glioma, Leukemia, Lung tumor, Lymphoma, Myeloproliferative disorder.
1H-Pyrano[3`,4`:6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4,H,12H)-dione, 10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-, (S)-	Topotecan	EP 321122.	1.5 mg/m^2 X 5 d every 3 wk: Prostate, colorectal, and ovarian cancer. 1.5 mg/m^2 X 5 d every 4 wk: Renal cell cancer.	Maximally tolerated dose: 1.5 mg/m^2 X 5 d every 3 to 4 wk. Myelosuppression dose-limiting toxicity. Subsequent administration of G-CSF lowers severity of neutro-penia, allowing dose escaltion.	Colorectal, small and non-small cell lung cancer; ovarian, esophageal, renal, squamous cell skin, prostate, and epidermoid cancer. Osteogenic sarcoma, rhabdomysarcoma, acute myeloblastic leukemia, chronic myelocytic leukemia in blastic phase. Leiomyosarcoma. Combi-

Table 3: DNA Topoisomerase I Inhibitors					
Compound Name	**Trade Name**	**Reference**	**Dosage**	**Toxicity**	**Oncology Indication**
					nation therapy: Etoposide and cisplatin.
MAG-camptothecin (prodrug)	PNU-166148	*Proc Am Soc. Clin Oncol* 2000 19 May 20-23 Abs 771			Solid tumors,
11H-1,4-Dioxino[2,3-g]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-9,12(8H,14H)-dione, 8-ethyl-2,3-dihydro-8-hydroxy-15-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-, (S)-	lurtotecan	EP 540099	0.3 to 0.5 mg/m2/day by continuous infusions of 7, 14, and 21 days.	hematological toxicity, myelotoxicity, gastrointestinal toxicity, thrombocytopenia and neutropenia and asthenia	neoplasia
11H-1,4-Dioxino[2,3-g]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-9,12(8H,14H)-dione, 8-ethyl-2,3-dihydro-8-hydroxy-15-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-, dihydrochloride, (S)-	Lurtotecan dihydrochloride	EP 540099	0.3 to 0.5 mg/m2/day by continuous infusions of 7, 14, and 21 days.	hematological toxicity, myelotoxicity, gastrointestinal toxicity, thrombocytopenia and neutropenia and asthenia	neoplasia

Table 3: DNA Topoisomerase I Inhibitors					
Compound Name	**Trade Name**	**Reference**	**Dosage**	**Toxicity**	**Oncology Indication**
1H-Pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione, 10-amino-4-ethyl-4-hydroxy-, (S)-	9-aminocamptothecin		Dose limiting toxicity consisted of neutropenia.	Maximum tolerated dose = 45 mug/square metre/hr;	Colon tumor, Solid tumor, Neoplasm, Carcinoma, Lung tumor, Colorectal tumor, Pancreas tumor, Stomach tumor, Bladder tumor, Prostate tumor, Head & neck tumor, Renal tumor, Leukemia
	DB-67, camptothecins, homosilatecans	WO 99/09996			Neoplasia
1H-Pyrano[3'.4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione, -4-ethyl-4-hydroxy-10-nitro-, (S)-	rubitecan, 9-nitrocamptothecin	*Eur J Haematol* 1994 53 4 246 -248. *Proc Am Assoc. Cancer Res.* 1994 35 Abs 2712. *Int J Cancer* 1993 53 5 863 -871.	Maximum tolerated dose: 1.5 mg/m2/day over five consecutive days repeated every week.	The dose limiting toxicity was hematological, with grade 4 anemia in 29% of patients, neutropenia in 25%, and thrombocytopenia in 18%. Grade 2 or higher toxic effects occurred at each dose	Neoplasm, Pancreas tumor, Ovary tumor, Leukemia, Solid tumor, Myelodysplastic Disease

Table 3: DNA Topoisomerase I Inhibitors					
Compound Name	**Trade Name**	**Reference**	**Dosage**	**Toxicity**	**Oncology Indication**
				level: nausea and vomiting (54%), diarrhea (32%), chemical cystitis (25%), neutropenic sepsis (21%), and weight loss (18%).	
7-[N-(4-methyl-1-piperazino) methylamino]-(20S)-camptothecin	CT-17	*Proc Am Assoc. Cancer Res.* 1999 40 ABS 715			Neoplasia
camptothecin glycoconjugates	BAY-38-3441	*Clin Cancer Res.* 1999 5 11 3862s -3863s. *Proc Am Assoc. Cancer Res.* 2000 41 April 1-5 Abs 3430.			Neoplasia
camptothecin glycoconjugates	BAY-38-3444	*Clin Cancer Res.* 1999 5 11 3862s -3863s.			Neoplasia
4(3H)-Quinazolinone, 6,8-dibromo-2-methyl-3-[2-(D-xylopyranosylamino)phenyl]-	NSC-665517	*Proc Am Assoc. Cancer Res.* 1995 36 Abs 2659. *Mol Pharmacol* 1995 48 4 658 -665			Carcinoma
2-Propenamide,	AG 490, Tyrphosti				Neoplasia

Table 3: DNA Topoisomerase I Inhibitors					
Compound Name	**Trade Name**	**Reference**	**Dosage**	**Toxicity**	**Oncology Indication**
2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(phenylmethyl)-, (2E)-	n AG 490				
2-Propenamide, 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(3-hydroxyphenylpropyl)-, (E)-	AG 555, Tyrphostin AG 555	*Cancer Res.* 1994 54 19 5138 -5142. *Exp Opin Ther Pat* 1998 8 12 1599 -1625			Neoplasia
	NSC-314622	*Proc Am Assoc. Cancer Res.* 1996 431. *Proc Am Assoc. Cancer Res.* 2000 41 April 1-5 Abs 5186.			Neoplasia
	CZ-112; CZ-48	US 5731316			malignant tumors, neoplasia
	HAR-7	*Nci Eortc Symp New Drugs Cancer Ther* 1996 9th Amsterdam Abs 444.			Solid tumors
	NX-211, lurtotecan liposomal	*Proc Am Assoc. Cancer Res.* 1999 40 Abs 751. *Proc Am Soc. Clin Oncol* 1999 18 15-18 May 680.			Neoplasia
5H-	J 107088;	*Proc Am*	maximum		Neoplasia

Table 3: DNA Topoisomerase I Inhibitors					
Compound Name	**Trade Name**	**Reference**	**Dosage**	**Toxicity**	**Oncology Indication**
Indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H)-dione, 12-.beta.-D-glucopyranosyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-	ED-749	*Assoc. Cancer Res.* 1998 39 New Orleans Abs 2864. *Ann Oncol* 1998 9 2 043. *Cancer Res.* 1999 59 17 4271 -4275. *Bioorg Med Chem. Lett* 1999 9 23 3307 -3312.	tolerated dose: 7.5 mg/m2		
4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride	XR-5000,DACA	US 05696131. *Journal Of Medicinal Chemistry* 1987 30 664 - 669		infusion-related arm pain	Brain tumor, Breast tumor, Carcinoma, Colon tumor, Lung tumor, Melanoma, Ovary tumor, Sarcoma, Skin tumor
4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-	NSC 601316	US 05696131. *Journal Of Medicinal Chemistry* 1987 30 664 - 669			Brain tumor, Breast tumor, Carcinoma, Colon tumor, Lung tumor, Melanoma, Ovary tumor, Sarcoma, Skin tumor
9-chloro-10-hydroxy camptothecin	SKF-108025	*Acs* 1994 207th San Diego MEDI 74			Carcinoma
	CZ-105, CZ-107	*Proceedings Of The American Association Of Cancer*			Neoplasia

Table 3: DNA Topoisomerase I Inhibitors					
Compound Name	**Trade Name**	**Reference**	**Dosage**	**Toxicity**	**Oncology Indication**
		Research 1997 38 88 17			
	JSKIV-47	US 05767142. WO 96/36612			Neoplasia
	SKF-107874	*Acs Meeting* 1994 207th San Diego MEDI 74			Carcinoma
	Intoplicine	EP 402232			Solid tumor
	CKD-602	WO 96/21666.			Neoplasia
	Exetacan mesylate; exatecan	EP 737686			Leukemia, Myeloid leukemia, Neoplasm, Non-small-cell lung cancer, Pancreas tumor
	IST-622	EP 159708			Neoplasia
	NB-506	WO 93/11145			Neoplasia
	Pyrazoloa cridine, Parke-Davis	EP 138302			Neoplasia
	XR-5000	US 5696131			Brain tumor, Breast tumor, Carcinoma, Colon tumor, Lung tumor, Melanoma, Ovary tumor, Sarcoma, Skin tumor
	DB-67	WO 99/09996			Neoplasia
	DRF-1042	WO 97/46563			Neoplasia
	F-11782	WO 96/12727			Neoplasia
	XR-5944	WO 98/17650			Neoplasia
	BN-80915	WO 99/11646.			Neoplasia

Other DNA topoisomerase I inhibiting agents of interest that can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include the compounds described in the patents provided in Table No. 4, below. The therapeutic compounds of Table No. 4 can also be used in the methods, combinations and compositions of the present invention in a variety of forms, including acid form, salt form, racemates, enantiomers, zwitterions, and tautomers. The individual references in Table No. 4 are each herein individually incorporated by reference.

Table No. 4. Additional DNA Topoisomerase I Inhibitors

Table 4: Additional DNA Topoisomerase I Inhibitors		
Company	**Reference**	**Oncology Indication**
Abbott Laboratories	WO 97/15676	Neoplasm
Arch Development Corp	WO 96/01127	Neoplasm
Banyu Pharmaceutical Co. Ltd..	EP 388956	Neoplasm
Bayer AG	WO 98/14459	Neoplasm
Bayer AG	WO 98/14468	Neoplasm, Lung tumor
Bayer AG	WO 98/15573	Neoplasm
Bayer AG	WO 98/51703	Neoplasm
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	US 5597829	Neoplasm
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	WO 95/17187	Neoplasm
BioNumerik Pharmaceuticals Inc	WO 95/29677	Neoplasm
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	WO 98/04557	Leukemia, Breast tumor, Colon tumor, Melanoma, Lung tumor, Non-Hodgkin lymphoma, Ovary tumor
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	WO 98/35940	Neoplasm, Leukemia
BioNumerik Pharmaceuticals Inc.	WO 95/28404	Neoplasm
Bristol-Myers Co.	BE-900735	Carcinoma

Table 4: Additional DNA Topoisomerase I Inhibitors		
Company	Reference	Oncology Indication
Bristol-Myers Squibb Co.	WO 98/07433	Neoplasm
Chong Kun Dang Corp.	WO 96/21666	Neoplasm, Leukemia
Chong Kun Dang Corp.	WO 99/02530	Neoplasm
Daiichi Seiyaku Co Ltd.	JP-9020778	Carcinoma
Dana-Farber Cancer Institute Inc.	WO 97/07797	Prostate disease, Ovary tumor, Breast tumor
Dr Reddys Research Foundation	WO 97/46562	Leukemia, HIV infection
FermaLogic Inc.	US 5554519	Colon tumor
George Washington University	WO 99/65493	Diarrhea, Breast tumor, Ovary tumor, Colon tumor, Melanoma, Lung tumor, Thyroid tumor, Lymphoma, Leukemia
Dr Reddys Research Foundation	WO 97/46564	Leukemia, Neoplasm
Glaxo Inc.	EP 540099	Neoplasm
Glaxo Inc.	GB-2280674	Carcinoma, Neoplasm
Glaxo Inc.	WO 94/25466	Neoplasm
	WO 96/11005	Neoplasm
Istituto Nazionale studio e cura dei tumori	WO 97/31003	Neoplasm
Johns Hopkins University	WO 96/08249	Trypanosomiasis, Leishmania infection
Kaken Pharmaceutical Co. Ltd.	JP-11246469	Neoplasm
Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.	WO 96/41806	Neoplasm
Matrix Pharmaceutical Inc.	WO 98/36776	Neoplasm
Ohio State University	US 5552156	Neoplasm
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 95/22549	Neoplasm
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 95/32207	Leukemia, Colon tumor
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 97/25332	Neoplasm
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 98/35969	Carcinoma, Leukemia

Table 4: Additional DNA Topoisomerase I Inhibitors		
Company	**Reference**	**Oncology Indication**
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 99/17804	Neoplasm
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 95/04736	Neoplasm, Leukemia
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 99/05103	Neoplasm
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 99/17805	Neoplasm
Pharmacia Inc.	WO 96/11669	Neoplasm, Leukemia
Research Triangle Institute	WO 96/02546	Neoplasm
Research Triangle Institute	WO 91/04260	Neoplasm
Research Triangle Institute	WO 91/05556	Colorectal tumor, Leukemia, Colon tumor
Research Triangle Institute	WO 96/09049	Plasmodium infection
Research Triangle Institute	WO 97/19085	Neoplasm, Leukemia, Colon tumor
Rockefeller University	WO 97/44492	Neoplasm
Rutgers University	US 5767142	Neoplasm, Burkitts lymphoma, Myeloproliferative disorder, Breast tumor
Rutgers University	WO 98/31673	Neoplasm, Fungal infection
Rutgers University	WO 99/31067	Malignant neoplastic disease, Solid tumor, Leukemia
Rutgers University	WO 99/41241	Malignant neoplastic disease, Solid tumor, Leukemia, Lymphoma, Fungal infection
Rutgers University	WO 98/12181	Leukemia, Melanoma, Carcinoma
Rutgers University	WO 99/33824	Solid tumor, Sarcoma, Melanoma, Lymphoma
Sankyo Co Ltd.	JP-7316091	Neoplasm
Shionogi & Co Ltd.	JP-7138165	Carcinoma
SmithKline Beecham Corp.	EP 835938	Staphylococcus infection
SmithKline Beecham Corp.	US 5633016	Solid tumor
SmithKline Beecham Corp.	US 5674872	Ovary tumor
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/14469	Neoplasm, Ovary tumor
SmithKline Beecham Corp.	WO 95/03803	Viral infection

Table 4: Additional DNA Topoisomerase I Inhibitors		
Company	**Reference**	**Oncology Indication**
SmithKline Beecham Corp.	WO 96/38146	Neoplasm
SmithKline Beecham Corp.	WO 96/38449	Neoplasm
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/05785	Neoplasm
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/14471	Neoplasm
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/14470	Esophageal disease, Neoplasm
SmithKline Beecham plc	WO 92/07856	Viral infection
Societe de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifique	WO 98/28305	Colon tumor, Lung tumor, Breast tumor, viral infection, Parasitic infection
Societe de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifique	WO 99/33829	Colon tumor, Lung tumor, Leukemia, Leishmania infection, Plasmodium infection, Trypanosomiasis
Stehlin Foundation For Cancer Research	WO 97/28165	Neoplasm, Carcinoma, Breast tumor
Takeda Chemical Industries Ltd.	EP 556585	Neoplasm
Tanabe Seiyaku Co Ltd.	JP-11071280	Neoplasm, Lung tumor
University of California	US 5698674	Neoplasm, Viral infection
University of Michigan	WO 96/34003	Breast tumor, Lung tumor, Prostate tumor
University of New Jersey	WO 97/29106	Neoplasm, Central nervous system disease
University of New Jersey--	WO 96/36612	Burkitts lymphoma, Leukemia, Myeloproliferative disorder
University of Pittsburgh--	WO 99/01456	Malignant neoplastic disease
Wisconsin Alumni Research Foundation	WO 96/33988	Prostate tumor, Colon tumor, Lung tumor, Melanoma, Breast tumor, HIV infection
Wisconsin Alumni Research Foundation	WO 97/31936	Neoplasm
Xenova Ltd.	WO 98/17649	Neoplasm
Yale University	WO 98/40104	Carcinoma

Additional DNA topoisomerase I inhibiting agents of interest that can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention are provided in Table No. 5, below. The therapeutic compounds of Table No. 5 can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention in a variety of forms, including acid form, salt form, racemates, enantiomers, zwitterions, and tautomers.

Table No. 5. Additional DNA Topoisomerase I Inhibitors

Table 5: Additional DNA Topoisomerase I Inhibitors	
Compound Name	**Company**
BAY-38-3441	Bayer AG
BNP-1350	BioNumerik
GG-211	Tigen
J-107088	Merck & Co
kareniticin	BioNumerik Pharmaceuticals Inc
L9NC	MD Anderson Cancer Center
lurtotecan, Gilead	Gilead Sciences
MAG-CPT	Pharmacia
PEG-camptothecin, Enzon	Enzon
SN-22995	University of Auckland
TRK-710	Toray Industries Inc
NX-211	Glaxo Wellcome plc
pyrazoloacridine, Wayne State	Non-industrial source
TAS-103	Taiho
XR-5000	Xenova
9-aminocamptothecin	IDEC; Research Triangle Institute
rubitecan	SuperGen; Stehlin Foundation For Cancer Research
10-hydroxycamptothecin derivatives, Chiba	Chiba University
AG-555	Hebrew University of Jerusalem

Table 5: Additional DNA Topoisomerase I Inhibitors	
Compound Name	**Company**
anhydrous delivery system, Matrix	Matrix Pharmaceutical Inc
ascididemin	INSERM
BM-2419-1	Kaken Pharmaceutical Co Ltd.
camptothecin analogs, RTI/BMS	Research Triangle Institute
camptothecin-TCS, Inex	Inex Pharmaceuticals Corp
CT-17	University of Kentucky
DMNQ derivatives, Chungnam University	Chungnam University
DRF-1644	Dr Reddys Research Foundation
dual topoisomerase I/II-directed anticancer drugs, University of Auckland	University of Auckland
HAR-7	Harrier Inc
J-109404	Banyu Pharmaceutical Co Ltd.
julibrosides	Taisho Pharmaceutical Co Ltd.
MPI-5019	Matrix Pharmaceutical Inc
NSC-314622	National Cancer Institute
NU/ICRF-505	Imperial Cancer Research Technology Ltd.
NU-UB-150	Napier University of Edinburgh
topoisomerase I inhibitors, Glaxo	Glaxo Wellcome plc
topoisomerase I inhibitors, MediChem/Mayo	MediChem. Research Inc
topoisomerase I inhibitors, Purdue University/NCI	Purdue University
topoisomerase I inhibitors, SMT	Morphochem Inc
topoisomerase inhibitor, Daiichi	Daiichi Seiyaku Co Ltd.
UCE-1022	Kyowa Hakko Kogyo Co Ltd.
camptothecin, Aphios	Aphios
F-12167	Pierre Fabre
ST-1481	Sigma-Tau

Table 5: Additional DNA Topoisomerase I Inhibitors	
Compound Name	**Company**
topoisomerase inhibitors, BTG	BTG
XR-11576	Xenova
gemifloxacin mesylate	LG Chemical
BN-80245	Institut Henri Beaufour

Specific DNA topoisomerase I inhibiting agents of interest that can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include irinotecan; irinotecan hydrochloride; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chloro-10-hydroxy camptothecin; topotecan; topotecan hydrochloride; lurtotecan; lurtotecan dihydrochloride; lurtotecan (liposomal); homosilatecans; 6,8-dibromo-2-methyl-3-[2-(D-xylopyranosylamino)phenyl]-4(3H)-quinazolinone; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(phenylmethyl)-(2E)-2-propenamide; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(3-hydroxyphenylpropyl)-(E)-2-propenamide; 5H-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H)-dione, 12-.beta.-D-glucopyranosyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-; 4-acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride; and 4-acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-.

Included in the methods, combinations and compositions of the present invention are the isomeric forms and tautomers of the described compounds and the pharmaceutically-acceptable salts thereof. Illustrative pharmaceutically acceptable salts are prepared from formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, stearic, salicylic, p-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, pantothenic, toluenesulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, sulfanilic, cyclohexylaminosulfonic, algenic, b-hydroxybutyric, galactaric and galacturonic acids.

Also included in the methods, combinations and compositions of the present invention are the prodrugs of the described compounds and the pharmaceutically-

acceptable salts thereof. The term "prodrug" refers to compounds which are drug precursors which, following administration to a subject and subsequent absorption, are converted to an active species *in vivo* via some process, such as a metabolic process. Other products from the conversion process are easily disposed of by the body. More preferred prodrugs produce products from the conversion process which are generally accepted as safe. Nonlimiting examples of "prodrugs" that can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include parecoxib (propanamide, N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]-), and MAG-camptothecin.

In one embodiment, the methods, combinations and compositions of the present invention can be useful for the treatment or prevention of a neoplasia disorder selected from acral lentiginous melanoma, an actinic keratosis, adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma, an adenoma, adenosarcoma, adenosquamous carcinoma, an astrocytic tumor, bartholin gland carcinoma, basal cell carcinoma, a bronchial gland carcinoma, capillary carcinoma, a carcinoid, carcinoma, carcinosarcoma, cavernous carcinoma, cholangiocarcinoma, chondosarcoma, choriod plexus papilloma, choriod plexus carcinoma, clear cell carcinoma, cystadenoma, endodermal sinus tumor, endometrial hyperplasia, endometrial stromal sarcoma, endometrioid adenocarcinoma, ependymal carcinoma, epitheloid carcinoma, Ewing's sarcoma, fibrolamellar, focal nodular hyperplasia, gastrinoma, a germ cell tumor, glioblastoma, glucagonoma, hemangiblastoma, hemangioendothelioma, a hemangioma, hepatic adenoma, hepatic adenomatosis, hepatocellular carcinoma, insulinoma, intaepithelial neoplasia, interepithelial squamous cell neoplasia, invasive squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, leiomyosarcoma, a lentigo maligna melanoma, malignant melanoma, a malignant mesothelial tumor, medulloblastoma, medulloepithelioma, melanoma, meningeal, mesothelial, metastatic carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, neuroblastoma, neuroepithelial adenocarcinoma nodular melanoma, oat cell carcinoma, oligodendroglial, osteosarcoma, pancreatic polypeptide, papillary serous adenocarcinoma, pineal cell, a pituitary tumor, plasmacytoma, pseudosarcoma, pulmonary blastoma, renal cell carcinoma,

retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, serous carcinoma, small cell carcinoma, a soft tissue carcinoma, somatostatin-secreting tumor, squamous carcinoma, squamous cell carcinoma, submesothelial, superficial spreading melanoma, undifferentiated carcinoma, uveal melanoma, verrucous carcinoma, vipoma, a well differentiated carcinoma, and Wilm's tumor.

In another embodiment, the methods, combinations and compositions of the present invention can be useful for the treatment or prevention of a neoplasia disorder where the neoplasia disorder is located in a tissue of the mammal. The tissues where the neoplasia disorder may be located include the lung, breast, skin, stomach, intestine, esophagus, bladder, head, neck, brain, cervical, or ovary of the mammal.

The phrase "neoplasia disorder effective" is intended to qualify the amount of each agent that will achieve the goal of improvement in neoplastic disease severity and the frequency of a neoplastic disease event over treatment of each agent by itself, while avoiding adverse side effects typically associated with alternative therapies.

A "neoplasia disorder effect" or "neoplasia disorder effective amount" is intended to qualify the amount of a selective COX-2 inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agent required to treat or prevent a neoplasia disorder or relieve to some extent or one or more of the symptoms of a neoplasia disorder, including, but is not limited to: 1) reduction in the number of cancer cells; 2) reduction in tumor size; 3) inhibition (i.e., slowing to some extent, preferably stopping) of cancer cell infiltration into peripheral organs; 4) inhibition (i.e., slowing to some extent, preferably stopping) of tumor metastasis; 5) inhibition, to some extent, of tumor growth; 6) relieving or reducing to some extent one or more of the symptoms associated with the disorder; and/or 7) relieving or reducing the side effects associated with the administration of anticancer agents.

The phrase "combination therapy" (or "co-therapy") embraces the administration of a selective COX-2 inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agent as part of a specific treatment regimen intended to provide a beneficial effect from the co-action of these therapeutic agents. The beneficial

effect of the combination includes, but is not limited to, pharmacokinetic or pharmacodynamic co-action resulting from the combination of therapeutic agents. Administration of these therapeutic agents in combination typically is carried out over a defined time period (usually minutes, hours, days or weeks depending upon the combination selected). "Combination therapy" generally is not intended to encompass the administration of two or more of these therapeutic agents as part of separate monotherapy regimens that incidentally and arbitrarily result in the combinations of the present invention. "Combination therapy" is intended to embrace administration of these therapeutic agents in a sequential manner, that is, wherein each therapeutic agent is administered at a different time, as well as administration of these therapeutic agents, or at least two of the therapeutic agents, in a substantially simultaneous manner. Substantially simultaneous administration can be accomplished, for example, by administering to the subject a single capsule having a fixed ratio of each therapeutic agent or in multiple, single capsules for each of the therapeutic agents. Sequential or substantially simultaneous administration of each therapeutic agent can be effected by any appropriate route including, but not limited to, oral routes, intravenous routes, intramuscular routes, and direct absorption through mucous membrane tissues. The therapeutic agents can be administered by the same route or by different routes. For example, a first therapeutic agent of the combination selected may be administered by intravenous injection while the other therapeutic agents of the combination may be administered orally. Alternatively, for example, all therapeutic agents may be administered orally or all therapeutic agents may be administered by intravenous injection. The sequence in which the therapeutic agents are administered is not narrowly critical. "Combination therapy" also can embrace the administration of the therapeutic agents as described above in further combination with other biologically active ingredients (such as, but not limited to, an antineoplastic agent) and non-drug therapies (such as, but not limited to, surgery or radiation treatment). Where the combination therapy further comprises radiation treatment, the radiation treatment may be conducted at any suitable time so long as a beneficial effect from the co-action of the combination of the therapeutic agents and radiation treatment is

achieved. For example, in appropriate cases, the beneficial effect is still achieved when the radiation treatment is temporally removed from the administration of the therapeutic agents, perhaps by days or even weeks.

"Therapeutic compound" means a compound useful in the prophylaxis or treatment of a neoplastic disease.

The term "pharmaceutically acceptable" is used adjectivally herein to mean that the modified noun is appropriate for use in a pharmaceutical product. Pharmaceutically acceptable cations include metallic ions and organic ions. More preferred metallic ions include, but are not limited to appropriate alkali metal salts, alkaline earth metal salts and other physiological acceptable metal ions. Exemplary ions include aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc in their usual valences. Preferred organic ions include protonated tertiary amines and quaternary ammonium cations, including in part, trimethylamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. Exemplary pharmaceutically acceptable acids include without limitation hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, acetic acid, formic acid, tartaric acid, maleic acid, malic acid, citric acid, isocitric acid, succinic acid, lactic acid, gluconic acid, glucuronic acid, pyruvic acid oxalacetic acid, fumaric acid, propionic acid, aspartic acid, glutamic acid, benzoic acid, and the like.

The term "inhibition," in the context of neoplasia, tumor growth or tumor cell growth, may be assessed by delayed appearance of primary or secondary tumors, slowed development of primary or secondary tumors, decreased occurrence of primary or secondary tumors, slowed or decreased severity of secondary effects of disease, arrested tumor growth and regression of tumors, among others. In the extreme, complete inhibition, is referred to herein as prevention or chemoprevention.

The term "prevention," in relation to neoplasia, tumor growth or tumor cell growth, means no tumor or tumor cell growth if none had occurred, no further tumor or tumor cell growth if there had already been growth.

The term "chemoprevention" refers to the use of agents to arrest or reverse the chronic cancer disease process in its earliest stages before it reaches its terminal invasive and metastatic phase.

The term "clinical tumor" includes neoplasms that are identifiable through clinical screening or diagnostic procedures including, but not limited to, palpation, biopsy, cell proliferation index, endoscopy, mammagraphy, digital mammography, ultrasonography, computed tomagraphy (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomagraphy (PET), radiography, radionuclide evaluation, CT- or MRI-guided aspiration cytology, and imaging-guided needle biopsy, among others. Such diagnostic techniques are well known to those skilled in the art and are described in Cancer Medicine 4th Edition, Volume One. J.F. Holland, R.C. Bast, D.L. Morton, E. Frei III, D.W. Kufe, and R.R. Weichselbaum (Editors). Williams & Wilkins, Baltimore (1997).

The term "angiogenesis" refers to the process by which tumor cells trigger abnormal blood vessel growth to create their own blood supply. Angiogenesis is believed to be the mechanism via which tumors get needed nutrients to grow and metastasize to other locations in the body. Antiangiogenic agents interfere with these processes and destroy or control tumors. Angiogenesis an attractive therapeutic target for treating neoplastic disease because it is a multi-step process that occurs in a specific sequence, thus providing several possible targets for drug action. Examples of agents that interfere with several of these steps include compounds such as matrix metalloproteinase inhibitors (MMPIs) that block the actions of enzymes that clear and create paths for newly forming blood vessels to follow; compounds, such as $\alpha v\beta 3$ inhibitors, that interfere with molecules that blood vessel cells use to bridge between a parent blood vessel and a tumor; agents, such as selective COX-2 inhibiting agents, that prevent the growth of cells that form new blood vessels; and protein-based compounds that simultaneously interfere with several of these targets.

The present invention also provides a method for lowering the risk of a first or subsequent occurrence of a neoplastic disease event comprising the administration of a prophylactically effective amount of a combination of a DNA

topoisomerase I inhibiting agent and a selective COX-2 inhibiting agent to a patient at risk for such a neoplastic disease event. The patient may already have non-malignant neoplastic disease at the time of administration, or be at risk for developing it.

Patients to be treated with the present combination therapy includes those at risk of developing neoplastic disease or of having a neoplastic disease event. Standard neoplastic disease risk factors are known to the average physician practicing in the relevant field of medicine. Such known risk factors include but are not limited to genetic factors and exposure to carcinogens such as certain viruses, certain chemicals, tobacco smoke or radiation. Patients who are identified as having one or more risk factors known in the art to be at risk of developing neoplastic disease, as well as people who already have neoplastic disease, are intended to be included within the group of people considered to be at risk for having a neoplastic disease event.

Studies indicate that prostaglandins synthesized by cyclooxygenases play a critical role in the initiation and promotion of cancer. Moreover, COX-2 is overexpressed in neoplastic lesions of the colon, breast, lung, prostate, esophagus, pancreas, intestine, cervix, ovaries, urinary bladder, and head and neck. Products of COX-2 activity, i.e., prostaglandins, stimulate proliferation, increase invasiveness of malignant cells, and enhance the production of vascular endothelial growth factor, which promotes angiogenesis. In several in vitro and animal models, COX-2 selective inhibiting agents have inhibited tumor growth and metastasis. The utility of COX-2 selective inhibiting agents as chemopreventive, antiangiogenic and chemotherapeutic agents is described in the literature, see for example Koki et al., Potential utility of COX-2 selective inhibiting agents in chemoprevention and chemotherapy. Exp. Opin. Invest. Drugs (1999) 8(10) pp. 1623-1638.

In addition to cancers *per se*, COX-2 is also expressed in the angiogenic vasculature within and adjacent to hyperplastic and neoplastic lesions indicating that COX-2 plays a role in angiogenesis. In both the mouse and rat, COX-2 selective inhibiting agents markedly inhibited bFGF-induced neovascularization.

Also, COX-2 levels are elevated in tumors with amplification and/or overexpression of other oncogenes including but not limited to c-*myc*, N-*myc*, L-*myc*, K-*ras*, H-*ras*, N-*ras*. Consequently, the administration of a selective COX-2 inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibitor, in combination with an agent, or agents, that inhibits or suppresses oncogenes is contemplated to prevent or treat cancers in which oncogenes are overexpressed.

Accordingly, there is a need for a method of treating or preventing a cancer in a patient that overexpresses COX-2 and/or an oncogene.

Dosage of a Selective COX-2 Inhibiting Agent and DNA Topoisomerase Inhibiting Agent

Dosage levels of the source of a COX-2 inhibiting agent (e.g., a COX-2 selective inhibiting agent or a prodrug of a COX-2 selective inhibiting agent) on the order of about 0.1 mg to about 10,000 mg of the active antiangiogenic ingredient compound are useful in the treatment of the above conditions, with preferred levels of about 1.0 mg to about 1,000 mg. The amount of active ingredient that may be combined with other anticancer agents to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration.

A total daily dose of a DNA topoisomerase I inhibiting agent can generally be in the range of from about 0.001 to about 10,000 mg/day in single or divided doses.

It is understood, however, that specific dose levels of the therapeutic agents or therapeutic approaches of the present invention for any particular patient depends upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient, the time of administration, the rate of excretion, the drug combination, and the severity of the particular disease being treated and form of administration.

Treatment dosages generally may be titrated to optimize safety and efficacy. Typically, dosage-effect relationships from in vitro initially can provide useful guidance on the proper doses for patient administration. Studies in animal models

also generally may be used for guidance regarding effective dosages for treatment of cancers in accordance with the present invention. In terms of treatment protocols, it should be appreciated that the dosage to be administered will depend on several factors, including the particular agent that is administered, the route administered, the condition of the particular patient, etc. Generally speaking, one will desire to administer an amount of the compound that is effective to achieve a serum level commensurate with the concentrations found to be effective in vitro. Thus, where an compound is found to demonstrate in vitro activity at, e.g., 10 μM, one will desire to administer an amount of the drug that is effective to provide about a 10 μM concentration in vivo. Determination of these parameters are well within the skill of the art.

These considerations, as well as effective formulations and administration procedures are well known in the art and are described in standard textbooks.

Dosages, Formulations, and Routes of Administration

The COX-2 selective inhibiting agents and/or DNA topoisomerase I inhibiting agents can be formulated as a single pharmaceutical composition or as independent multiple pharmaceutical compositions. Pharmaceutical compositions according to the present invention include those suitable for oral, inhalation spray, rectal, topical, buccal (e.g., sublingual), or parenteral (e.g., subcutaneous, intramuscular, intravenous, intramedullary and intradermal injections, or infusion techniques) administration, although the most suitable route in any given case will depend on the nature and severity of the condition being treated and on the nature of the particular compound which is being used. In most cases, the preferred route of administration is oral or parenteral.

Compounds and composition of the present invention can then be administered orally, by inhalation spray, rectally, topically, buccally or parenterally in dosage unit formulations containing conventional nontoxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and vehicles as desired. The compounds of the present invention can be administered by any conventional means available for use

in conjunction with pharmaceuticals, either as individual therapeutic compounds or as a combination of therapeutic compounds.

The compositions of the present invention can be administered for the prophylaxis or treatment of neoplastic disease or disorders by any means that produce contact of these compounds with their site of action in the body, for example in the ileum, the plasma, or the liver of a mammal.

Pharmaceutically acceptable salts are particularly suitable for medical applications because of their greater aqueous solubility relative to the parent compound. Such salts must clearly have a pharmaceutically acceptable anion or cation. The anions useful in the methods, combinations and compositions of the present invention are, of course, also required to be pharmaceutically acceptable and are also selected from the above list.

The compounds useful in the methods, combinations and compositions of the present invention can be presented with an acceptable carrier in the form of a pharmaceutical composition. The carrier must, of course, be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and must not be deleterious to the recipient. The carrier can be a solid or a liquid, or both, and is preferably formulated with the compound as a unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compound. Other pharmacologically active substances can also be present, including other compounds of the present invention. The pharmaceutical compositions of the invention can be prepared by any of the well known techniques of pharmacy, consisting essentially of admixing the components.

The amount of compound in combination that is required to achieve the desired biological effect will, of course, depend on a number of factors such as the specific compound chosen, the use for which it is intended, the mode of administration, and the clinical condition of the recipient.

The compounds of the present invention can be delivered orally either in a solid, in a semi-solid, or in a liquid form. Dosing for oral administration may be with a regimen calling for single daily dose, or for a single dose every other day, or for multiple, spaced doses throughout the day. For oral administration, the

pharmaceutical composition may be in the form of, for example, a tablet, capsule, suspension, or liquid. Capsules, tablets, etc., can be prepared by conventional methods well known in the art. The pharmaceutical composition is preferably made in the form of a dosage unit containing a particular amount of the active ingredient or ingredients. Examples of dosage units are tablets or capsules, and may contain one or more therapeutic compounds in an amount described herein. For example, in the case of a DNA topoisomerase I inhibitor, the dose range may be from about 0.01 mg to about 5,000 mg or any other dose, dependent upon the specific inhibitor, as is known in the art. When in a liquid or in a semi-solid form, the combinations of the present invention can, for example, be in the form of a liquid, syrup, or contained in a gel capsule (e.g., a gel cap). In one embodiment, when a DNA topoisomerase I inhibiting agent is used in a combination of the present invention, the DNA topoisomerase I inhibiting agent can be provided in the form of a liquid, syrup, or contained in a gel capsule. In another embodiment, when a COX-2 selective inhibiting agent is used in a combination of the present invention, the COX-2 selective inhibiting agent can be provided in the form of a liquid, syrup, or contained in a gel capsule.

Oral delivery of the combinations of the present invention can include formulations, as are well known in the art, to provide prolonged or sustained delivery of the drug to the gastrointestinal tract by any number of mechanisms. These include, but are not limited to, pH sensitive release from the dosage form based on the changing pH of the small intestine, slow erosion of a tablet or capsule, retention in the stomach based on the physical properties of the formulation, bioadhesion of the dosage form to the mucosal lining of the intestinal tract, or enzymatic release of the active drug from the dosage form. For some of the therapeutic compounds useful in the methods, combinations and compositions of the present invention the intended effect is to extend the time period over which the active drug molecule is delivered to the site of action by manipulation of the dosage form. Thus, enteric-coated and enteric-coated controlled release formulations are within the scope of the present invention. Suitable enteric coatings include cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate,

hydroxypropylmethylcellulose phthalate and anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester.

Pharmaceutical compositions suitable for oral administration can be presented in discrete units, such as capsules, cachets, lozenges, or tablets, each containing a predetermined amount of at least one therapeutic compound useful in the present invention; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. As indicated, such compositions can be prepared by any suitable method of pharmacy which includes the step of bringing into association the active compound(s) and the carrier (which can constitute one or more accessory ingredients). In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active compound with a liquid or finely divided solid carrier, or both, and then, if necessary, shaping the product. For example, a tablet can be prepared by compressing or molding a powder or granules of the compound, optionally with one or more assessory ingredients. Compreased tablets can be prepared by compressing, in a suitable machine, the compound in a free-flowing form, such as a powder or granules optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent and/or surface active/dispersing agent(s). Molded tablets can be made by molding, in a suitable machine, the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

Liquid dosage forms for oral administration can include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Such compositions may also comprise adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, and sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Pharmaceutical compositions suitable for buccal (sub-lingual) administration include lozenges comprising a compound of the present invention in a flavored base, usually sucrose, and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the compound in an inert base such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

Pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration conveniently comprise sterile aqueous preparations of a compound of the present invention. These preparations are preferably administered intravenously, although

administration can also be effected by means of subcutaneous, intramuscular, or intradermal injection or by infusion. Such preparations can conveniently be prepared by admixing the compound with water and rendering the resulting solution sterile and isotonic with the blood. Injectable compositions according to the invention will generally contain from 0.1 to 10% w/w of a compound disclosed herein.

Injectable preparations, for example, sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions may be formulated according to the known art using suitable dispersing or setting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a nontoxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example, as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

The active ingredients may also be administered by injection as a composition wherein, for example, saline, dextrose, or water may be used as a suitable carrier. A suitable daily dose of each active therapeutic compound is one that achieves the same blood serum level as produced by oral administration as described above.

The dose of any of these therapeutic compounds can be conveniently administered as an infusion of from about 10 ng/kg body weight to about 10,000 ng/kg body weight per minute. Infusion fluids suitable for this purpose can contain, for example, from about 0.1 ng to about 10 mg, preferably from about 1 ng to about 10 mg per milliliter. Unit doses can contain, for example, from about 1 mg to about 10 g of the compound of the present invention. Thus, ampoules for injection can contain, for example, from about 1 mg to about 100 mg.

Pharmaceutical compositions suitable for rectal administration are preferably presented as unit-dose suppositories. These can be prepared by

admixing a compound or compounds of the present invention with one or more conventional solid carriers, for example, cocoa butter, synthetic mono- di- or triglycerides, fatty acids and polyethylene glycols that are solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum and release the drug; and then shaping the resulting mixture.

Pharmaceutical compositions suitable for topical application to the skin preferably take the form of an ointment, cream, lotion, paste, gel, spray, aerosol, or oil. Carriers which can be used include petroleum jelly (e.g., Vaseline), lanolin, polyethylene glycols, alcohols, and combinations of two or more thereof. The active compound or compounds are generally present at a concentration of from 0.1 to 50% w/w of the composition, for example, from 0.5 to 2%.

Transdermal administration is also possible. Pharmaceutical compositions suitable for transdermal administration can be presented as discrete patches adapted to remain in intimate contact with the epidermis of the recipient for a prolonged period of time. Such patches suitably contain a compound or compounds of the present invention in an optionally buffered, aqueous solution, dissolved and/or dispersed in an adhesive, or dispersed in a polymer. A suitable concentration of the active compound or compounds is about 1% to 35%, preferably about 3% to 15%. As one particular possibility, the compound or compounds can be delivered from the patch by electrotransport or iontophoresis, for example, as described in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

In any case, the amount of active ingredients that can be combined with carrier materials to produce a single dosage form to be administered will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration.

In combination therapy, administration of two or more of the therapeutic agents useful in the methods, combinations and compositions of the present invention may take place sequentially in separate formulations, or may be accomplished by simultaneous administration in a single formulation or in a separate formulation. Independent administration of each therapeutic agent may be accomplished by, for example, oral, inhalation spray, rectal, topical, buccal (e.g., sublingual), or parenteral (e.g., subcutaneous, intramuscular, intravenous,

intramedullary and intradermal injections, or infusion techniques) administration. The formulation may be in the form of a bolus, or in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. Solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more pharmaceutically-acceptable carriers or diluents, or a binder such as gelatin or hydroxypropylmethyl cellulose, together with one or more of a lubricant, preservative, surface active or dispersing agent. The therapeutic compounds may further be administered by any combination of, for example, oral/oral, oral/parenteral, or parenteral/parenteral route.

The therapeutic compounds which make up the combination therapy may be a combined dosage form or in separate dosage forms intended for substantially simultaneous oral administration. The therapeutic compounds which make up the combination therapy may also be administered sequentially, with either therapeutic compound being administered by a regimen calling for two step ingestion. Thus, a regimen may call for sequential administration of the therapeutic compounds with spaced-apart ingestion of the separate, active agents. The time period between the multiple ingestion steps may range from, for example, a few minutes to several hours to days, depending upon the properties of each therapeutic compound such as potency, solubility, bioavailability, plasma half-life and kinetic profile of the therapeutic compound, as well as depending upon the effect of food ingestion and the age and condition of the patient. Circadian variation of the target molecule concentration may also determine the optimal dose interval. The therapeutic compounds of the combined therapy whether administered simultaneously, substantially simultaneously, or sequentially, may involve a regimen calling for administration of one therapeutic compound by oral route and another therapeutic compound by intravenous route. Whether the therapeutic compounds of the combined therapy are administered orally, by inhalation spray, rectally, topically, buccally (e.g., sublingual), or parenterally (e.g., subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal injections, or infusion techniques), separately or together, each such therapeutic compound will be contained in a suitable pharmaceutical formulation of pharmaceutically-acceptable excipients, diluents or

other formulations components. Examples of suitable pharmaceutically-acceptable formulations containing the therapeutic compounds are given above. Additionally, drug formulations are discussed in, for example, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975. Another discussion of drug formulations can be found in Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980.

Administration Regimen

Any effective treatment regimen can be utilized and readily determined and repeated as necessary to effect treatment. In clinical practice, the compositions containing a COX-2 selective inhibiting agent in combination with a DNA topoisomerase I inhibiting agent , (along with other therapeutic agents) are administered in specific cycles until a response is obtained.

For patients who initially present without advanced or metastatic cancer, a COX-2 selective inhibiting agent based drug in combination with a DNA topoisomerase I inhibiting agent can be used as an immediate initial therapy prior to surgery, chemotherapy, or radiation therapy, and/or as a continuous post-treatment therapy in patients at risk for recurrence or metastasis (for example, in adenocarcinoma of the prostate, risk for metastasis is based upon high PSA, high Gleason's score, locally extensive disease, and/or pathological evidence of tumor invasion in the surgical specimen). The goal in these patients is to inhibit the growth of potentially metastatic cells from the primary tumor during surgery or radiotherapy and inhibit the growth of tumor cells from undetectable residual primary tumor.

For patients who initially present with advanced or metastatic cancer, a COX-2 selective inhibiting agent based drug in combination with a DNA topoisomerase I inhibiting agent is used as a continuous supplement to, or possible replacement for chemotherapeutic regimes. The goal in these patients is to slow or

prevent tumor cell growth from both the untreated primary tumor and from the existing metastatic lesions.

In addition, the invention may be particularly efficacious during post-surgical recovery, where the present compositions and methods may be particularly effective in lessening the chances of recurrence of a tumor engendered by shed cells that cannot be removed by surgical intervention.

Combinations with Other Treatments

The methods, combinations and compositions of the present invention may be used in conjunction with other cancer treatment modalities, including, but not limited to surgery and radiation, hormonal therapy, immunotherapy, cryotherapy, chemotherapy and antiangiogenic therapy. The present invention may be used in conjunction with any current or future therapy.

The following discussion highlights some agents in this respect, which are illustrative, not limitative. A wide variety of other effective agents also may be used.

Surgery and Radiation

In general, surgery and radiation therapy are employed as potentially curative therapies for patients under 70 years of age who present with clinically localized disease and are expected to live at least 10 years. For example, approximately 70% of newly diagnosed prostate cancer patients fall into this category. Approximately 90% of these patients (65% of total patients) undergo surgery, while approximately 10% of these patients (7% of total patients) undergo radiation therapy. Histopathological examination of surgical specimens reveals that approximately 63% of patients undergoing surgery (40% of total patients) have locally extensive tumors or regional (lymph node) metastasis that was undetected at initial diagnosis. These patients are at a significantly greater risk of recurrence. Approximately 40% of these patients will actually develop recurrence within five years after surgery. Results after radiation are even less encouraging. Approximately 80% of patients who have undergone radiation as their primary

therapy have disease persistence or develop recurrence or metastasis within five years after treatment. Currently, most of these surgical and radiotherapy patients generally do not receive any immediate follow-up therapy. Rather, they are monitored frequently for elevated Prostate Specific Antigen ("PSA"), which is the primary indicator of recurrence or metastasis.

Thus, there is considerable opportunity to use the present invention in conjunction with surgical intervention or radiotherapy to inhibit the growth of potentially metastatic cells from the primary tumor, as well as to inhibit the growth of tumor cells from undetectable residual primary tumor. In addition, the invention may be particularly efficacious during post-surgical recovery, where the present compositions and methods may be particularly effective in lessening the chances of recurrence of a tumor engendered by shed cells that cannot be removed by surgical intervention.

Hormonal Therapy

Hormonal ablation is the most effective palliative treatment for the 10% of patients presenting with metastatic prostate cancer at initial diagnosis. Hormonal ablation by medication and/or orchiectomy is used to block hormones that support the further growth and metastasis of prostate cancer. With time, both the primary and metastatic tumors of virtually all of these patients become hormone-independent and resistant to therapy. Approximately 50% of patients presenting with metastatic disease die within three years after initial diagnosis, and 75% of such patients die within five years after diagnosis. Continuous supplementation with NAALADase inhibitor based drugs are used to prevent or reverse this potentially metastasis-permissive state.

Suitable hormonal-type antineoplastic agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include, but are not limited to Abarelix; Abbott A-84861; Abiraterone acetate; Aminoglutethimide; anastrozole; Asta Medica AN-207; Antide; Chugai AG-041R; Avorelin; aseranox; Sensus B2036-PEG; Bicalutamide; buserelin; BTG CB-7598; BTG CB-7630; Casodex; cetrolix; clastroban; clodronate disodium; Cosudex; Rotta Research CR-

1505; cytadren; crinone; deslorelin; droloxifene; dutasteride; Elimina; Laval University EM-800; Laval University EM-652; epitiostanol; epristeride; Mediolanum EP 23904; EntreMed 2-ME; exemestane; fadrozole; finasteride; flutamide; formestane; Pharmacia & Upjohn FCE-24304; ganirelix; goserelin; Shire gonadorelin agonist; Glaxo Wellcome GW-5638; Hoechst Marion Roussel Hoe-766; NCI hCG; idoxifene; isocordoin; Zeneca ICI-182780; Zeneca ICI-118630; Tulane University J015X; Schering Ag J96; ketanserin; lanreotide; Milkhaus LDI-200; letrozol; leuprolide; leuprorelin; liarozole; lisuride hydrogen maleate; loxiglumide; mepitiostane; Leuprorelin; Ligand Pharmaceuticals LG-1127; LG-1447; LG-2293; LG-2527; LG-2716; Bone Care International LR-103; Lilly LY-326315; Lilly LY-353381-HCl; Lilly LY-326391; Lilly LY-353381; Lilly LY-357489; miproxifene phosphate; Orion Pharma MPV-2213ad; Tulane University MZ-4-71; nafarelin; nilutamide; Snow Brand NKS01; octreotide; Azko Nobel ORG-31710; Azko Nobel ORG-31806; orimeten; orimetene; orimetine; ormeloxifene; osaterone; Smithkline Beecham SKB-105657; Tokyo University OSW-1; Peptech PTL-03001; Pharmacia & Upjohn PNU-156765; quinagolide; ramorelix; Raloxifene; statin; sandostatin LAR; Shionogi S-10364; Novartis SMT-487; somavert; somatostatin; tamoxifen; tamoxifen methiodide; teverelix; toremifene; triptorelin; TT-232; vapreotide; vorozole; Yamanouchi YM-116; Yamanouchi YM-511; Yamanouchi YM-55208; Yamanouchi YM-53789; Schering AG ZK-1911703; Schering AG ZK-230211; and Zeneca ZD-182780.

In one embodiment, some hormonal agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include, but are not limited to, those identified in Table No. 6, below.

Table No. 6. Hormonal agents

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
2-methoxyestradiol	EntreMed;	EntreMed		

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	2-ME			
N-(S)-tetrahydrofuroyl-Gly-D2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(Nic)-Leu-Lys(Isp)-Pro-DAla-NH2	A-84861	Abbott		
	raloxifene			
[3R-1-(2,2-Dimethoxyethyl)-3-((4-methylphenyl)aminocarbonylmethyl)-3-(N'-(4-me thylphenyl)ureido)-indoline-2-one]	AG-041R	Chugai	WO 94/19322	
	AN-207	Asta Medica	WO 97/19954	
Ethanamine, 2-[4-(4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-	toremifene; Fareston®	Orion Pharma	EP 95875	60 mg/d
Ethanamine, 2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-	tamoxifen Nolvadex®	Zeneca	US 4536516	For patients with breast cancer, the recommended daily dose is 20-40 mg.

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
				Dosages greater than 20 mg per day should be divided (morning and evening).
D-Alaninamide N-acetyl-3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3 -pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-N6-(3-pyridinylcarbonyl)-L-lysyl-N6-(3-pyridinylcarbonyl)-D-lysyl-L-leucyl-N6-(1-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl-	Antide; ORF-23541	Ares-Serono	WO 89/01944	25 or 50microg/ kg sc
	B2036-PEG; Somavert; Trovert	Sensus		
4-Methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phen	EM-800; EM-652	Laval University		

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
yl]-7-(pivaloyloxy)-3-[4-(pivaloyloxy)phenyl]-2H-1-benzopyran				
	letrozol		US 4749346	
	goserelin		US 4100274	
3-[4-[1,2-Diphenyl-1(Z)-butenyl]phenyl]-2(E)-propenoic acid	GW-5638	Glaxo Wellcome		
Estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol, 7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentyl) sulfinyl]-nonyl]-, (7alpha,17beta)-	ICI-182780; Faslodex; ZD-182780	Zeneca	EP 34/6014	250mg/mth
	J015X	Tulane University		
	LG-1127; LG-1447	Ligand Pharmaceuticals		
	LG-2293	Ligand Pharmaceuticals		
	LG-2527; LG-2716	Ligand Pharmaceuticals		
	buserelin,	Peptech		

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	Peptech; deslorelin, Peptech; PTL-03001; triptorelin, Peptech			
	LR-103	Bone Care International		
[2-(4-Hydroxyphenyl)-6-hydroxynaphthalen-1-yl] [4-[2-(1-piperdinyl)ethoxy]phenyl]methane hydrochloride	LY-326315	Lilly	WO 9609039	
	LY-353381-HCl	Lilly		
	LY-326391	Lilly		
	LY-353381	Lilly		
	LY-357489	Lilly		
	MPV-2213ad	Orion Pharma	EP 476944	0.3-300 mg
Isobutyryl-Tyr-D-Arg-Asp-Ala-Ile-(4-Cl)-Phe-	MZ-4-71	Tulane University		

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-(2-aminobutyryl)-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Nle-Ser 4-guanidinobu tylamide				
Androst-4-ene-3,6,17-trione, 14-hydroxy-	NKS01; 14alpha-OHAT; 14OHAT	Snow Brand	EP 300062	
3beta,16beta,17alpha-trihydroxycholest-5-en-22-one-16-O-(2-0-4-methoxybenzoyl-beta-D-xy lopyranosyl)-(1-3)(2-0-acetyl-alpha-L-arabinopyranoside)	OSW-1			
Spiro[estra-4,9-diene-17,2'(3'H)-furan]-3-one, 11-[4-(dimethylamino)phenyl] -4',5'-dihydro-6-methyl-, (6beta,11beta,17beta)-	Org-31710; Org-31806	Akzo Nobel	EP 289073	
(22RS)-N-(1,1,1-	PNU-	Pharmacia		

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
trifluoro-2-phenylprop-2-yl)-3-oxo-4-aza-5alpha-androst-1-ene-17beta -carboxamide	156765; PCE-28260	& Upjohn		
1-[(benzofuran-2yl)-4-chlorophenylmethyl]imidazole		Menarini		
Tryptamine derivatives		Rhone-Poulenc Rorer	WO 96/35686	
Permanently ionic derivatives of steroid hormones and their antagonists		Pharmos	WO 95/26720	
Novel tetrahydronaphthofuranone derivatives		Meiji Seika	WO 97/30040	
	SMT-487; 90Y-octreotide	Novartis		
D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys-Thr-NH2	TT-232			
2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-9H-carbazole	YM-116	Yamanouchi		

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
monohydrochloride monohydrate				
4-[N-(4-bromobenzyl)-N-(4-cyanophenyl)amino]-4H-1,2,4-triazole	YM-511	Yamanou-chi		
2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-9H-carbazole monohydrochloride monohydrate	YM-55208; YM-53789	Yamanou-chi		
	ZK-1911703	Schering AG		
	ZK-230211	Schering AG		
	abarelix	Praecis Pharmace uticals		
Androsta-5,16-dien-3-ol, 17-(3-pyridinyl)-, acetate (ester), (3beta)-	abiraterone acetate; CB-7598; CB-7630	BTG		
2,6-Piperidinedione, 3-(4-aminophenyl)-3-ethyl-	aminoglutet himide; Ciba-16038; Cytadren;	Novartis	US 3944671	

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	Elimina; Orimeten; Orimetene; Orimetine			
1,3-Benzenediacetonitrile,alpha,alpha,alpha',alpha'-tetramethyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-	anastrozole; Arimidex; ICI-D1033; ZD-1033	Zeneca	EP 296749	1mg/day
5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-2-methyl-D-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamide	avorelin; Meterelin	Medi-olanum	EP 23904	
Propanamide, N-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-fluorophenyl) sulfonyl]-2-hydroxy-2-methyl-, (+/-)-	bicalutamide; Casodex; Cosudex; ICI-176334	Zeneca	EP 100172	
Luteinizing hormone-releasing factor (pig), 6-[O-(1,1-dimethylethyl)-D-serine] -9-(N-ethyl-	buserelin; Hoe-766; Profact; Receptal;	Hoechst Marion Roussel	GB 15/23623	200-600 microg/day

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
L-prolinamide)-10-deglycinamide-	S-746766; Suprecor; Suprecur; Suprefact; Suprefakt			
D-Alaninamide, N-acetyl-3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-L-tyrosyl-N5-(aminocarbonyl)- D-ol-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-	cetrorelix; SB-075; SB-75	Asta Medica	EP 29/9402	
Phosphonic acid, (dichloromethylene)bis-, disodium salt-	clodronate disodium, Leiras; Bonefos; Clasto-ban; KCO-692	Schering AG		
Luteinizing hormone-releasing factor (pig), 6-D-tryptophan-9-(N-ethyl-L- prolinamide)-10-deglycinamide-	deslorelin; gonadorelin analogue, Roberts; LHRH analogue,	Roberts	US 4034082	

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	Roberts; Somagard			
Phenol, 3-[1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-phenyl-1-butenyl]-, (E)- [CA S]	droloxifene; FK-435; K-060; K-21060E; RP 60850	Klinge	EP 54168	
4-Azaandrost-1-ene-17-carboxamide, N-(2,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-oxo-, (5alpha,17beta)-	dutasteride; GG-745; GI-198745	Glaxo Wellcome		
Androstan-17-ol, 2,3-epithio-, (2alpha,3alpha,5alpha,17beta)-	epitiostanol; 10275-S; epithioandrostanol; S-10275; Thiobrestin; Thiodrol	Shionogi	US 3230215	
Androsta-3,5-diene-3-carboxylic acid, 17-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)- (17beta)-	epristeride; ONO-9302; SK&F-105657; SKB-105657	Smith-Kline Beecham	EP 289327	0.4-160mg/day
estrone 3-O-sulfamate	estrone 3-			

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	O-sulfamate			
19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol, 3-(2-propanesulfonate), (17alpha)-	ethinyl estradiol sulfonate; J96; Turisteron	Schering AG	DE 1949095	
Androsta-1,4-diene-3,17-dione, 6-methylene-	exemestane; FCE-24304	Pharmacia & Upjohn	DE 3622841	5mg/kg
Benzonitrile, 4-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-5-yl)-, monohydrochloride	fadrozole; Afema; Arensin; CGS-16949; CGS-16949A; CGS-20287; fadrozole monohydrochloride	Novartis	EP 165904	1 mg po bid
4-Azaandrost-1-ene-17-carboxamide, N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-, (5alpha,17beta)-	finasteride; Andozac; ChibroProscar;	Merck & Co	EP 155096	5mg/day

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	Finastid; MK-0906; MK-906; Procure; Prodel; Propecia; Proscar; Proskar; Prostide; YM-152			
Propanamide, 2-methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-	flutamide; Drogenil; Euflex; Eulexin; Eulexine; Flucinom; Flutamida; Fugerel; NK-601; Odyne; Prostogenat; Sch-13521	Schering Plough	US 4329364	
Androst-4-ene-3,17-dione, 4-hydroxy-	formestane; 4-HAD; 4-OHA; CGP-	Novartis	EP 346953	250 or 600mg/day po

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	32349; CRC-82/01; Depot; Leutaron			
[N-Ac-D-Nal,D-pCl-Phe,D-Pal,D-hArg(Et)2,hArg(Et)2,D-Ala]GnRH-	ganirelix; Org-37462; RS-26306	Roche	EP 312052	
	gonadorelin agonist, Shire	Shire		
Luteinizing hormone-releasing factor (pig), 6-[O-(1,1-dimethylethyl)-D-serine] -10-deglycinamide-, 2-(aminocarbonyl)hydrazide	goserelin; ICI-118630; Zoladex; Zoladex LA	Zeneca	US 4100274	
	hCG; gonadotrophin; LDI-200	Milkhaus		
	human chorionic gonadotrop	NIH		

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	hin; hCG			
Pyrrolidine, 1-[2-[4-[1-(4-iodophenyl)-2-phenyl-1-butenyl]phenoxy]ethyl]-, (E)-	idoxifene; CB-7386; CB-7432; SB-223030	BTG	EP 260066	
	isocordoin	Indena		
2,4(1H,3H)-Quinazolinedione, 3-[2-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinyl]ethyl]-	ketanserin; Aseranox; Ketensin; KJK-945; ketanserine; Perketan; R-41468; Serefrex; Serepress; Sufrexal; Taseron	Johnson & Johnson	EP 13612	
L-Threoninamide, 3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D- tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-, cyclic (2-7)-disulfide	lanreotide; Angiopeptin; BIM-23014; Dermopeptin; Ipstyl; Somatuline;	Beaufour-Ipsen	EP 215171	

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	Somatuline LP			
Benzonitrile, 4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethylene)bis-	letrozole; CGS-20267;Femara	Novartis	EP 236940	2.5mg/day
Luteinizing hormone-releasing factor (pig), 6-D-leucine-9-(N-ethyl-L-prolinamid e)-10-deglycinamide-	leuprolide, Atrigel; leuprolide, Atrix	Atrix		
Luteinizing hormone-releasing factor (pig), 6-D-leucine-9-(N-ethyl-L- prolinamide)-10-deglycinamide-	leuprorelin; Abbott-43818; Carcinil; Enantone; Leuplin; Lucrin; Lupron; Lupron Depot; leuprolide, Abbott; leuprolide, Takeda; leuprorelin, Takeda;	Abbott	US 4005063	3.75microg sc q 28 days

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	Procren Depot; Procrin; Prostap; Prostap SR; TAP-144-SR			
Luteinizing hormone-releasing factor (pig), 6-D-leucine-9-(N-ethyl-L-prolinamid e)-10-deglycinamide-	leuprorelin, DUROS; leuprolide, DUROS; leuprorelin	Alza		
1H-Benzimidazole, 5-[(3-chlorophenyl)-1H-imidazol-1-ylmethyl]-	liarozole; Liazal; Liazol; liarozole fumarate; R-75251; R-85246; Ro-85264	Johnson & Johnson	EP 260744	300mg bid
Urea, N'-[(8alpha)-9,10-didehydro-6-methylergolin-8-yl]-N,N-diethyl-, (Z)-2-butenedioate (1:1)	lisuride hydrogen maleate; Cuvalit; Dopergin; Dopergine; Eunal;	VUFB		

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	Lysenyl; Lysenyl Forte; Revanil			
Pentanoic acid, 4-[(3,4-dichlorobenzoyl)amino]-5-[(3-methoxypropyl) pentylamino]-5-oxo-, (+/-)-	loxiglumide; CR-1505	Rotta Research	WO 87/03869	
Androstane, 2,3-epithio-17-[(1-methoxycyclopentyl)oxy]-, (2alpha,3alpha,5alpha,17beta) -	mepitiostane; S-10364; Thioderon	Shionogi	US 3567713	
Phenol, 4-[1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-[4-(1-methylethyl) phenyl]-1-butenyl]-, dihydrogen phosphate (ester), (E)-	miproxifene phosphate; DP-TAT-59; TAT-59	Taiho	WO 87/07609	20mg/day
Luteinizing hormone-releasing factor (pig), 6-[3-(2-naphthalenyl)-D-alanine]-	nafarelin; NAG, Syntex; Nasanyl; RS-94991;	Roche	EP 21/234	

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	RS-94991-298; Synarel; Synarela; Synrelina			
2,4-Imidazolidinedione, 5,5-dimethyl-3-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-	nilutamide; Anandron; Nilandron; Notostran; RU-23908	Hoechst Marion Roussel	US 4472382	
	obesity gene; diabetes gene; leptin	Lilly	WO 96/24670	
L-Cysteinamide, D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L- lysyl-L-threonyl-N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-, cyclic (2-7)-disulfide, [R-(R*,R*)]-	octreotide; Longastatina; octreotide pamoate; Sandostatin; Sandostatin LAR; Sandostatina; Sandostatine; SMS-	Novartis	EP 29/579	

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	201-995			
Pyrrolidine, 1-[2-(p-(7-methoxy-2,2-dimethyl-3-phenyl-4-chromanyl) phenoxy)ethyl]-, trans-	ormeloxifene; 6720-CDRI; Centron; Choice-7; centchroman; Saheli	Central Drug Research Inst.	DE 2329201	
2-Oxapregna-4,6-diene-3,20-dione, 17-(acetyloxy)-6-chloro-	osaterone acetate; Hipros; TZP-4238	Teikoku Hormone	EP 193871	
Pregn-4-ene-3,20-dione	progesterone; Crinone	Columbia Laboratories		
Sulfamide, N,N-diethyl-N'-(1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahydro-6-hydroxy-1-propylbenzo[g]quinolin-3-yl)-, (3alpha,4aalpha,10abeta)- (+/-)-	quinagolide; CV-205-502; Norprolac; SDZ-205-502	Novartis	EP 77754	
L-Proline, 1-(N2-(N-(N-(N-(N-(N-(N-(N-acetyl-3-(2-	ramorelix; Hoe-013; Hoe-013C;	Hoechst Marion Roussel	EP 451791	

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
naphthalenyl)-D-alanyl)-4-chloro-D-phenylalanyl)-D-tryptophyl)-L-seryl)-L-tyrosyl)-O-(6-deoxy-alpha-L-mannopyranosyl)-D-seryl)-L-leucyl)-L-arginyl)-, 2-(aminocarbonyl)hydrazide-	Hoe-2013			
	somatostatin analogues	Tulane University		
Ethanamine, 2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-	tamoxifen; Ceadan; ICI-46474; Kessar; Nolgen; Nolvadex; Tafoxen; Tamofen; Tamoplex; Tamoxasta; Tamoxen; Tomaxen	Zeneca	US 4536516	
	tamoxifen	Pharmos		

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	methiodide			
Ethanamine, 2-[4-(1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (z)-	tamoxifen	Douglas		
D-Alaninamide, N-acetyl-3-(2-naphthalenyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-L-tyrosyl-N6-(aminocarbonyl)-D-lysyl-L-leucyl-N6-(1-methylethyl)-L-lysyl-L-prolyl-	teverelix; Antarelix	Asta Medica		
Ethanamine, 2-[4-(4-chloro-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-	toremifene; Estrimex; Fareston; FC-1157; FC-1157a; NK-622	Orion Pharma	EP 95875	60mg po
Luteinizing hormone-releasing factor (pig), 6-D-tryptophan-	triptorelin; ARVEKAP; AY-25650;	Debio-pharm	US 4010125	

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
	BIM-21003; BN-52104; Decap-eptyl; WY-42422			
L-Tryptophanamide, D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl- L-valyl-L-cysteinyl-, cyclic (2-7)-disulfide-	vapreotide; BMY-41606; Octastatin; RC-160	Debio-pharm	EP 203031	500 microg sc tid
1H-Benzotriazole, 6-[(4-chlorophenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl]-1-methyl-	vorozole; R-76713; R-83842; Rivizor	Johnson & Johnson	EP 293978	2.5 mg/day

Among hormones that may be used in the methods, combinations and compositions of the present inventive include, diethylstilbestrol (DES), leuprolide, flutamide, cyproterone acetate, ketoconazole and amino glutethimide are preferred.

Immunotherapy

The methods, combinations and compositions of the present invention may also be used in combination with monoclonal antibodies in treating cancer. For example monoclonal antibodies may be used in treating prostate cancer. A specific example of such an antibody includes cell membrane-specific anti-prostate antibody.

The present invention may also be used with immunotherapies based on polyclonal or monoclonal antibody-derived reagents, for instance. Monoclonal antibody-based reagents are most preferred in this regard. Such reagents are well known to persons of ordinary skill in the art. Radiolabelled monoclonal antibodies for cancer therapy, such as the recently approved use of monoclonal antibody conjugated with strontium-89, also are well known to persons of ordinary skill in the art.

Cryotherapy

Cryotherapy recently has been applied to the treatment of some cancers. Methods, combinations and compositions of the present invention also could be used in conjunction with an effective therapy of this type.

Chemotherapy

Chemotherapy includes treating a patient with agents that exert antineoplastic effects, i.e., prevent the development, maturation, or spread of neoplastic cells, directly on the tumor cell, e.g., by cytostatic or cytocidal effects, and not indirectly through mechanisms such as biological response modification. There are large numbers of antineoplastic agents available in commercial use, in clinical evaluation and in pre-clinical development that could be used in the methods, combinations and compositions of the present invention for treatment of neoplasia. For convenience of discussion, antineoplastic agents are classified into the following classes, subtypes and species:

ACE inhibitors,
alkylating agents,
angiogenesis inhibitors,
angiostatin,
anthracyclines/DNA intercalators,
anti-cancer antibiotics or antibiotic-type agents,
antimetabolites,
antimetastatic compounds,

asparaginases,

bisphosphonates,

cGMP phosphodiesterase inhibitors,

calcium carbonate,

COX-2 inhibiting agents (e.g., COX-2 selective inhibiting agents or prodrugs of COX-2 selective inhibiting agents)

DHA derivatives,

endostatin,

epipodophylotoxins,

genistein,

hormonal anticancer agents,

hydrophilic bile acids (URSO),

immunomodulators or immunological agents,

integrin antagonists

interferon antagonists or agents,

MMP inhibitors,

miscellaneous antineoplastic agents,

monoclonal antibodies,

nitrosoureas,

NSAIDs,

ornithine decarboxylase inhibitors,

pBATTs,

radio/chemo sensitizers/protectors,

retinoids

selective inhibitors of proliferation and migration of endothelial cells,

selenium,

stromelysin inhibitors,

taxanes,

vaccines, and

vinca alkaloids.

The major categories that some antineoplastic agents fall into include antimetabolite agents, alkylating agents, antibiotic-type agents, immunological agents, interferon-type agents, and a category of miscellaneous antineoplastic agents. Some antineoplastic agents operate through multiple or unknown mechanisms and can thus be classified into more than one category.

A first family of antineoplastic agents which may be used in combination with the present invention consists of antimetabolite-type antineoplastic agents. Antimetabolites are typically reversible or irreversible enzyme inhibitors, or compounds that otherwise interfere with the replication, translation or transcription of nucleic acids. Suitable antimetabolite antineoplastic agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include, but are not limited to acanthifolic acid, aminothiadiazole, anastrozole, bicalutamide, brequinar sodium, capecitabine, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, cladribine, cyclopentyl cytosine, cytarabine phosphate stearate, cytarabine conjugates, cytarabine ocfosfate, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanine, dideoxycytidine, dideoxyguanosine, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridine, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabine, finasteride, floxuridine, fludarabine phosphate, N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil, Daiichi Seiyaku FO-152, fluorouracil (5-FU), 5-FU-fibrinogen, isopropyl pyrrolizine, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, methobenzaprim, methotrexate, Wellcome MZPES, nafarelin, norspermidine, noi·adex, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatin, piritrexim, plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, stearate; Takeda TAC-788, thioguanine, tiazofurin, Erbamont TIF, trimetrexate, tyrosine kinase inhibitors, tyrosine protein kinase inhibitors, Taiho UFT, toremifene, and uricytin.

In one embodiment, some antimetabolite agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include, but are not limited to, those identified in Table No. 6, below.

Table No. 6. Antimetabolite agents

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
1,3-Benzenediacetonitrile,alpha,alpha,alpha',alpha'-tetramethyl-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-	anastrozole; Arimidex®	Zeneca	EP 296749	1-mg/day
Propanamide, N-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-fluorophenyl) sulfonyl]-2-hydroxy-2-methyl-, (+/-)-	bicalutamide; Casodex®	Zeneca	EP 100172	50 mg once daily
	capecitabine	Roche	US 5472949	
Adenosine, 2-chloro-2'-deoxy-; 2-chloro-2'-deoxy-(beta)-D-adenosine)	cladribine; 2-CdA; Leustatin® injection; Leustatin®; Leustat® Leustatine®; RWJ-26251;	Johnson & Johnson	EP 173059	0.09 mg/kg/day for 7 days.
2(1H)-Pyrimidinone, 4-amino-1-[5-O-	cytarabine ocfosfate; ara CMP stearyl	Yamasa Corp	EP 239015	100 - 300 mg/day for 2 weeks

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
[hydroxy(octadecyloxy)phosphinyl]-beta-D-arabinofuranosyl]-, monosodium salt	ester; C-18-PCA; cytarabine phosphate stearate; Starasid; YNK-01; Cytosar-U®			
4-Azaandrost-1-ene-17-carboxamide, N-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-, (5alpha,17beta)-	finasteride; Propecia®	Merck & Co	EP 155096	
	fluorouracil (5-FU)		US 4336381	
Fludarabine phosphate. 9H-Purin-6-amine, 2-fluoro-9-(5-O-phosphono-beta-D-arabinofuranosyl)	fludarabine phosphate; 2-F-araAMP; Fludara; Fludara iv; Fludara Oral; NSC-312887; SH-573; SH-584; SH-586;	Southern Research Institute; Berlex	US 4357324	25 mg/m^2/d IV over a period of approximately 30 minutes daily for 5 consecutive days, commenced every 28

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
				days.
	gemcitabine	Eli Lily	US 4526988	
N-(4-(((2,4-diamino- 6-pteridinyl)methyl) methylamino)benzoyl)-L- glutamic acid	methotrexate iv, Hyal; HA + methotrexate, Hyal; methotrexate iv, HIT Technolog;	Hyal Pharma-ceutical; American Home Products; Lederle	US 2512572	tropho-blastic diseases: 15 to 30 mg/d orally or intra-muscularly in a five-day course (repeated 3 to 5 times as needed)
Luteinizing hormone-releasing factor (pig), 6-[3-(2-naphthalenyl)-D-alanine]-	nafarelin	Roche	EP 21234	
	pentostatin; CI-825; DCF; deoxycoformycin; Nipent; NSC-218321; Oncopent;	Warner-Lambert	US 3923785	
Ethanamine, 2-[4-(4-chloro-1,2-diphenyl-1-	toremifene; Fareston®	Orion Pharma	EP 95875	60 mg/d

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
butenyl)phenoxy]-N,N-dimethyl-, (Z)-				

A second family of antineoplastic agents which may be used in combination with the present invention consists of alkylating-type antineoplastic agents. The alkylating agents are believed to act by alkylating and cross-linking guanine and possibly other bases in DNA, arresting cell division. Typical alkylating agents include nitrogen mustards, ethyleneimine compounds, alkyl sulfates, cisplatin, and various nitrosoureas. A disadvantage with these compounds is that they not only attack malignant cells, but also other cells which are naturally dividing, such as those of bone marrow, skin, gastro-intestinal mucosa, and fetal tissue. Suitable alkylating-type antineoplastic agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include, but are not limited to, Shionogi 254-S, aldo-phosphamide analogues, altretamine, anaxirone, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitane, Wakunaga CA-102, carboplatin, carmustine (BiCNU), Chinoin-139, Chinoin-153, chlorambucil, cisplatin, cyclophosphamide, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, cyplatate, dacarbazine, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, diphenylspiromustine, diplatinum cytostatic, Erba distamycin derivatives, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustine, Erbamont FCE-24517, estramustine phosphate sodium, etoposide phosphate, fotemustine, Unimed G-6-M, Chinoin GYKI-17230, hepsul-fam, ifosfamide, iproplatin, lomustine, mafosfamide, mitolactol, mycophenolate, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatin, Upjohn PCNU, prednimustine, Proter PTT-119, ranimustine, semustine, SmithKline SK&F-101772, thiotepa, Yakult Honsha SN-22, spiromUS tine, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustine, temozolomide, teroxirone, tetraplatin and trimelamol.

In one embodiment some alkylating agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include, but are not limited to, those identified in Table No. 7, below.

Table No. 7. Alkylating agents

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
Platinum, diammine[1,1-cyclobu-tanedicarboxylat o(2-)]-, (SP-4-2)-	carboplatin; Paraplatin ®	Johnson Matthey	US 4657927. US 4140707.	360 mg/m(squared) I.V. on day 1 every 4 weeks.
Carmustine, 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitro-sourea	BiCNU®	Ben Venue Labora-tories, Inc.	JAMA 1985; 253 (11): 1590-1592.	Preferred: 150 to 200 mg/ m^2 every 6 wks.
	etoposide phosphate	Bristol-Myers Squibb	US 4564675	
	thiotepa			
Platinum, diamminedi-chloro-, (SP-4-2)-	cisplatin; Platinol®-AQ	Bristol-Myers Squibb	US 4177263	
dacarbazine	DTIC Dome	Bayer		2 to 4.5mg/kg/da y for 10 days; 250mg/

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
				square meter body surface/ day I.V. for 5 days every 3 weeks
ifosfamide	IFEX	Bristol-Meyers Squibb		4-5 g/m (square) single bolus dose, or 1.2-2 g/m (square) I.V. over 5 days.
	cyclophosph-amide		US 4537883	
cis-diaminedichloro platinum	Platinol® Cisplatin®	Bristol-Myers Squibb		20 mg/M^2 IV daily for a 5 day cycle.

A third family of antineoplastic agents which may be used in methods, combinations and compositions of the present invention is the antibiotic-type antineoplastic agents. Suitable antibiotic-type antineoplastic agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include, but are not limited to Taiho 4181-A, aclarubicin, actinomycin D, actinoplanone, Erbamont ADR-456, aeroplysinin derivative, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda anisomycins, anthracycline, azino-mycin-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-

Myers BMY-28438, bleomycin sulfate, bryostatin-1, Taiho C-1027, calichemycin, chromoximycin, dactinomycin, daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarubicin B, Shionogi DOB-41, doxorubicin, doxorubicin-fibrinogen, elsamicin-A, epirubicin, erbstatin, esorubicin, esperamicin-A1, esperamicin-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, fostriecin, Fujisawa FR-900482, glidobactin, gregatin-A, grincamycin, herbimycin, idarubicin, illudins, kazusamycin, kesarirhodins, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomycin, mitoxantrone, SmithKline M-TAG, neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalysine, oxaunomycin, peplomycin, pilatin, pirarubicin, porothramycin, pyrindamycin A, Tobishi RA-I, rapamycin, rhizoxin, rodorubicin, sibanomicin, siwenmycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicin-A, sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, steffimycin B, Taiho 4181-2, talisomycin, Takeda TAN-868A, terpentecin, thrazine, tricrozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 and zorubicin.

In one embodiment, some antibiotic anticancer agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include, but are not limited to, those agents identified in Table No. 8, below.

Table No. 8. Antibiotic anticancer agents

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
4-Hexenoic acid, 6-(1,3-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-	mycophenolate mofetil	Roche	WO 91/19498	1 to 3 gm/d

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
3-oxo-5-isobenzofuranyl)-4-methyl-, 2-(4-morpholinyl)ethyl ester, (E)-				
	mitoxantrone		US 4310666	
	doxorubicin		US 3590028	
Mitomycin and/or mitomycin-C	Mutamycin	Bristol-Myers Squibb Oncology/Immun-ology		After full hemato-logical recovery from any previous chemo-therapy: 20 mg/m^2 intra-venously as a single dose via a function-ing intra-venous catheter.

A fourth family of antineoplastic agents which may be used in methods, combinations and compositions of the present invention consists of synthetic nucleosides. Several synthetic nucleosides have been identified that exhibit anticancer activity. A well known nucleoside derivative with strong anticancer activity is 5-fluorouracil (5-FU). 5-Fluorouracil has been used clinically in the treatment of malignant tumors, including, for example, carcinomas, sarcomas, skin cancer, cancer of the digestive organs, and breast cancer. 5-Fluorouracil, however, causes serious adverse reactions such as nausea, alopecia, diarrhea, stomatitis,

leukocytic thrombocytopenia, anorexia, pigmentation, and edema. Derivatives of 5-fluorouracil with anti-cancer activity have been described in U.S. Pat. No. 4,336,381. Further 5-FU derivatives have been described in the following patents listed in Table No. 9, hereby individually incorporated by reference herein.

Table No. 9. 5-Fu derivatives

JP 50-50383	JP 50-50384	JP 50-64281
JP 51-146482	JP 53-84981	

U.S. Pat. No. 4,000,137 discloses that the peroxidate oxidation product of inosine, adenosine, or cytidine with methanol or ethanol has activity against lymphocytic leukemia. Cytosine arabinoside (also referred to as Cytarabin, araC, and Cytosar) is a nucleoside analog of deoxycytidine that was first synthesized in 1950 and introduced into clinical medicine in 1963. It is currently an important drug in the treatment of acute myeloid leukemia. It is also active against acute lymphocytic leukemia, and to a lesser extent, is useful in chronic myelocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. The primary action of araC is inhibition of nuclear DNA synthesis. Handschumacher, R. and Cheng, Y., "Purine and Pyrimidine Antimetabolites", Cancer Medicine, Chapter XV-1, 3rd Edition, Edited by J. Holland, et al., Lea and Febigol, publishers.

5-Azacytidine is a cytidine analog that is primarily used in the treatment of acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome.

2-Fluoroadenosine-5'-phosphate (Fludara, also referred to as FaraA) is one of the most active agents in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. The compound acts by inhibiting DNA synthesis. Treatment of cells with F-araA is associated with the accumulation of cells at the G1/S phase boundary and in S phase; thus, it is a cell cycle S phase-specific drug. InCorp of the active metabolite, F-araATP, retards DNA chain elongation. F-araA is also a potent inhibitor of ribonucleotide reductase, the key enzyme responsible for the formation of dATP. 2-Chlorodeoxyadenosine is useful in the treatment of low grade B-cell neoplasms such as chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkins' lymphoma, and hairy-cell

leukemia. The spectrum of activity is similar to that of Fludara. The compound inhibits DNA synthesis in growing cells and inhibits DNA repair in resting cells.

A fifth family of antineoplastic agents which may be used in methods, combinations and compositions of the present invention consists of a miscellaneous family of antineoplastic agents including, but not limited to alpha-carotene, alpha-difluoromethyl-arginine, acitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonine, amonafide, amphethinile, amsacrine, Angiostat, ankinomycin, anti-neoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, aphidicolin glycinate, asparaginase, Avarol, baccharin, batracylin, benfluron, benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantrene, Bristo-Myers BMY-40481, Vestar boron-10, bromofosfamide, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, calcium carbonate, Calcet, Calci-Chew, Calci-Mix, Roxane calcium carbonate tablets, caracemide, carmethizole hydrochloride, Ajinomoto CDAF, chlorsulfaquinoxalone, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenone, ICN compound 1259, ICN compound 4711, Contracan, Cell Pathways CP-461, Yakult Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, cytochalasin B, cytarabine, cytocytin, Merz D-609, DABIS maleate, dacarbazine, datelliptinium, DFMO, didemnin-B, dihaematoporphyrin ether, dihydrolenperone, dinaline, distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel, Encore Pharmaceuticals E7869, elliprabin, elliptinium acetate, Tsumura EPMTC, ergotamine, etoposide, etretinate, Eulexin , Cell Pathways Exisulind® (sulindac sulphone or CP-246), fenretinide, Merck Research Labs Finasteride, Florical, Fujisawa FR-57704, gallium nitrate, gemcitabine, genkwadaphnin, Gerimed, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, grifolan NMF-5N, hexadecylphosphocholine, Green Cross HO-221, homoharringtonine, hydroxyurea, BTG ICRF-187, ilmofosine, irinotecan, isoglutamine, isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, ketoconazole, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, leucovorin, levamisole, leukoregulin, lonidamine, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, Materna, NCI (US) MAP, marycin, Merrel Dow MDL-27048,

Medco MEDR-340, megestrol, merbarone, merocyanine derivatives, methylanilinoacridine, Molecular Genetics MGI-136, minactivin, mitonafide, mitoquidone, Monocal, mopidamol, motretinide, Zenyaku Kogyo MST-16, Mylanta, N-(retinoyl)amino acids, Nilandron; Nisshin Flour Milling N-021, N-acylated-dehydroalanines, nafazatrom, Taisho NCU-190, Nephro-Calci tablets, nocodazole derivative, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreotide, Ono ONO-112, oquizanocine, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancratistatin, pazelliptine, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT peptide D, piroxantrone, polyhaematoporphyrin, polypreic acid, Efamol porphyrin, probimane, procarbazine, proglumide, Invitron protease nexin I, Tobishi RA-700, razoxane, retinoids, Encore Pharmaceuticals R-flurbiprofen, Sandostatin; Sapporo Breweries RBS, restrictin-P, retelliptine, retinoic acid, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, Scherring-Plough SC-57050, Scherring-Plough SC-57068, selenium(selenite and selenomethionine), SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, spatol, spirocyclopropane derivatives, spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, strypoldinone, Stypoldione, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, Sugen SU-101, Sugen SU-5416, Sugen SU-6668, sulindac, sulindac sulfone; superoxide dismutase, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, teniposide, thaliblastine, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukrain, Eastman Kodak USB-006, vinblastine sulfate, vincristine, vindesine, vinestramide, vinorelbine, vintriptol, vinzolidine, withanolides, Yamanouchi YM-534, Zileuton, ursodeoxycholic acid, and Zanosar.

In one embodiment, some miscellaneous agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include, but are not limited to, those identified in Table No. 10, below.

Table No. 10. Miscellaneous agents

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
Flutamide; 2-methyl- N-(4-nitro-3-(trifluoro-methyl)phenyl) propanamide	Eulexin®	Schering Corp		750 mg/d in 3 8-hr doses.
	Ketoconazle		US 4144346	
	leucovorin		US 4148999	
	levamisole		GB 11/20406	
	megestrol		US 4696949	
	paclitaxel		US 5641803	
Nilutamide 5,5-dimethyl 3-(4-nitro 3-(trifluoromethyl) phenyl) 2,4-imidazolidinedion e	Nilandron	Hoechst Marion Roussel		A total daily dose of 300 mg for 30 days followed thereafter by three tablets (50 mg each) once a day for a total daily dosage of 150 mg.
	Vinorelbine		EP 0010458	
	vinblastine			
	vincristine			
Octreotide acetate L-cysteinamide, D-phenylalanyl-L-	Sandostatin	Sandoz Pharma-ceuticals		s.c. or i.v. administration Acromegaly:

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-NSAIDs-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-, cyclic-disulfide; (R-(R*,R*) acetate salt				50 - 300 mcgm tid. Carcinoid tumors: 100 - 600 mcgm/d (mean = 300 mcgm/d) Vipomas: 200-300 mcgm in first two weeks of therapy
Streptozocin Streptozocin 2-deoxy-2-(((methylnitrosamino)carbonyl)amino)-alpha(and beta)-D-glucopyranose)	Zanosar	Pharmacia & Upjohn		i.v. 1000 mg/M2 of body surface per week for two weeks.
Selenium			EP 804927	
L-selenomethionine	Aces®	J.R. Carlson Laborat-ories		
calcium carbonate				
sulindac sulfone	Exisuland®		US 5858694	

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
ursodeoxycholic acid			US 5843929	
	Cell Pathways CP-461			

Additional antineoplastic agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the of the present invention include those described in the individual patents listed in Table No. 11 below, each of which is hereby individually incorporated by reference.

Table No. 11. Antineoplastic agents

EP 0296749	EP 0882734	EP 00253738	GB 02/135425
WO 09/832762	EP 0236940	US 5338732	US 4418068
US 4692434	US 5464826	US 5061793	EP 0702961
EP 0702961	EP 0702962	EP 0095875	EP 0010458
EP 0321122	US 5041424	JP 60019790	WO 09/512606
US 4,808614	US 4526988	CA 2128644	US 5455270
WO 99/25344	WO 96/27014	US 5695966	DE 19547958
WO 95/16693	WO 82/03395	US 5789000	US 5902610
EP 189990	US 4500711	FR 24/74032	US 5925699
WO 99/25344	US 4537883	US 4808614	US 5464826
US 5366734	US 4767628	US 4100274	US 4584305
US 4336381	JP 5050383	JP 5050384	JP 5064281
JP 51146482	JP 5384981	US 5472949	US 5455270
US 4140704	US 4537883	US 4814470	US 3590028
US 4564675	US 4526988	US 4100274	US 4604463

US 4144346	US 4749713	US 4148999	GB 11/20406
US 4696949	US 4310666	US 5641803	US 4418068
US 5,004758	EP 0095875	EP 0010458	US 4935437
US 4,278689	US 4820738	US 4413141	US 5843917
US 5,858694	US 4330559	US 5851537	US 4499072
US 5,217886	WO 98/25603	WO 98/14188	

Table No. 13 provides illustrative examples of median dosages for selected cancer agents that may be used in present invention. It should be noted that specific dose regimen for the chemotherapeutic agents below depends upon dosing considerations based upon a variety of factors including the type of neoplasia; the stage of the neoplasm; the age, weight, sex, and medical condition of the patient; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular combination employed.

Table No. 13. Median dosages for selected cancer agents.

NAME OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENT	MEDIAN DOSAGE
Asparaginase	10,000 units
Bleomycin Sulfate	15 units
Carboplatin	50-450 mg.
Carmustine	100 mg.
Cisplatin	10-50 mg.
Cladribine	10 mg.
Cyclophosphamide (lyophilized)	100 mg.-2 gm.
Cyclophosphamide (non-lyophilized)	100 mg.-2 gm.
Cytarabine (lyophilized	100 mg.-2 gm.

	powder)	
	Dacarbazine	100 mg.-200 mg.
	Dactinomycin	0.5 mg.
	Daunorubicin	20 mg.
5	Diethylstilbestrol	250 mg.
	Doxorubicin	10-150 mg.
	Etidronate	300 mg.
	Etoposide	100 mg.
	Floxuridine	500 mg.
10	Fludarabine Phosphate	50 mg.
	Fluorouracil	500 mg.-5 gm.
	Goserelin	3.6 mg.
	Granisetron Hydrochloride	1 mg.
	Idarubicin	5-10 mg.
15	Ifosfamide	1-3 gm.
	Leucovorin Calcium	20-350 mg.
	Leuprolide	3.75-7.5 mg.
	Mechlorethamine	10 mg.
	Medroxyprogesterone	1 gm.
20	Melphalan	50 mg.
	Methotrexate	20 mg.-1 gm.
	Mitomycin	5-40 mg.
	Mitoxantrone	20-30 mg.
	Ondansetron Hydrochloride	40 mg.
25	Paclitaxel	30 mg.
	Pamidronate Disodium	30-90 mg.
	Pegaspargase	750 units
	Plicamycin	2,500 mcgm.
	Streptozocin	1 gm.
30	Thiotepa	15 mg.
	Teniposide	50 mg.

Vinblastine	10 mg.
Vincristine	1-5 mg.
Aldesleukin	22 million units
Epoetin Alfa	2,000-10,000 units
Filgrastim	300-480 mcgm.
Immune Globulin	500 mg.-10 gm.
Interferon Alpha-2a	3-36 million units
Interferon Alpha-2b	3-50 million units
Levamisole	50 mg.
Octreotide	1,000-5,000 mcgm.
Sargramostim	250-500 mcgm.

The anastrozole used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,935,437. The capecitabine used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,472,949. The carboplatin used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,455,270. The Cisplatin used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,140,704. The cyclophosphamide used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,537,883. The eflornithine (DFMO) used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,413,141. The docetaxel used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,814,470. The doxorubicin used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 3,590,028. The etoposide used in the therapeutic methods, combinations and compositions of

the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,564,675. The fluorouracil used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,336,381. The gemcitabine used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,526,988. The goserelin used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,100,274. The irinotecan used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,604,463. The ketoconazole used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,144,346. The letrozole used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,749,713. The leucovorin used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,148,999. The levamisole used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in GB 11/20,406. The megestrol used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,696,949. The mitoxantrone used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,310,666. The paclitaxel used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,641,803. The Retinoic acid used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,843,096. The tamoxifen used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 4,418,068. The topotecan used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present

invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,004,758. The toremifene used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in EP 095,875. The vinorelbine used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in EP 010,458. The sulindac sulfone used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,858,694. The selenium (selenomethionine) used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in EP 08/04,927. The ursodeoxycholic acid used in the therapeutic methods, combinations and compositions of the present invention can be prepared in the manner set forth in WO 97/34,608. Ursodeoxycholic acid can also be prepared according to the manner set forth in EP 05/99,282. Finally, ursodeoxycholic acid can be prepared according to the manner set forth in U.S. Patent No. 5,843,929.

In another embodiment, antineoplastic agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include: anastrozole, calcium carbonate, capecitabine, carboplatin, cisplatin, Cell Pathways CP-461, cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, etoposide, Exisulind®, fluorouracil (5-FU), fluoxymestrine, gemcitabine, goserelin, irinotecan, ketoconazole, letrozol, leucovorin, levamisole, megestrol, mitoxantrone, paclitaxel, raloxifene, retinoic acid, tamoxifen, thiotepa, topotecan, toremifene, vinorelbine, vinblastine, vincristine, selenium (selenomethionine), ursodeoxycholic acid, sulindac sulfone and eflornithine (DFMO).

The phrase "taxane" includes a family of diterpene alkaloids all of which contain a particular eight (8) member "taxane" ring structure. Taxanes such as paclitaxel prevent the normal post division breakdown of microtubules which form to pull and separate the newly duplicated chromosome pairs to opposite poles of the cell prior to cell division. In cancer cells which are rapidly dividing, taxane therapy causes the microtubules to accumulate which ultimately prevents further division of the cancer cell. Taxane therapy also affects other cell processes dependant on

microtubules such as cell motility, cell shape and intracellular transport. The major adverse side-effects associated with taxane therapy can be classified into cardiac effects, neurotoxicity, haematological toxicity, and hypersensitivity reactions. (See Exp. Opin. Thera. Patents (1998) 8(5), hereby incorporated by reference). Specific adverse side-effects include neutropenia, alopecia, bradycardia, cardiac conduction defects, acute hypersensitivity reactions, neuropathy, mucositis, dermatitis, extravascular fluid accumulation, arthralgias, and myalgias. Various treatment regimens have been developed in an effort to minimize the side effects of taxane therapy, but adverse side-effects remain the limiting factor in taxane therapy.

It has been recently discovered in vitro that COX-2 expression is elevated in cells treated with taxanes. Elevated levels of COX-2 expression are associated with inflammation and generation of other COX-2 derived prostaglandin side effects. Consequently, when taxane therapy is provided to a patient, the administration of a COX-2 selective inhibiting agent is contemplated to reduce the inflammatory and other COX-2 derived prostaglandin side effects associated with taxane therapy. It is contemplated that the of addition of a DNA topoisomerase I inhibiting agent will further improve therapy options for treating, preventing or reducing the risk of developing neoplastic disease.

Taxane derivatives have been found to be useful in treating refractory ovarian carcinoma, urothelial cancer, breast carcinoma, melanoma, non-small-cell lung carcinoma, gastric, and colon carcinomas, squamous carcinoma of the head and neck, lymphoblastic, myeloblastic leukemia, and carcinoma of the esophagus.

Paclitaxel is typically administered in a 15-420 mg/m^2 dose over a 6 to 24 hour infusion. For renal cell carcinoma, squamous carcinoma of head and neck, carcinoma of esophagus, small and non-small cell lung cancer, and breast cancer, paclitaxel is typically administered as a 250 mg/m^2 24 hour infusion every 3 weeks. For refractory ovarian cancer paclitaxel is typically dose escalated starting at 110 mg/m^2. Docetaxel is typically administered in a 60 - 100 mg/M^2 i.v. over 1 hour, every three weeks. It should be noted, however, that specific dose regimen depends upon dosing considerations based upon a variety of factors including the type of

neoplasia; the stage of the neoplasm; the age, weight, sex, and medical condition of the patient; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular agents and combination employed.

In one embodiment, paclitaxel is used in the methods, combinations and compositions of the present invention in combination with a COX-2 selective inhibiting agent, a DNA topoisomerase I inhibiting agent and with cisplatin, cyclophosphamide, or doxorubicin for the treatment of breast cancer. In another embodiment paciltaxel is used in combination with a COX-2 selective inhibiting agent, a DNA topoisomerase I inhibiting agent and cisplatin or carboplatin, and ifosfamide for the treatment of ovarian cancer.

In another embodiment docetaxal is used in the methods, combinations and compositions of the present invention in combination with a COX-2 selective inhibiting agent, a DNA topoisomerase I inhibiting agent and with cisplatin, cyclophosphamide, or doxorubicin for the treatment of ovary and breast cancer and for patients with locally advanced or metastatic breast cancer who have progressed during anthracycline based therapy.

The following references listed in Table No. 14 below, hereby individually incorporated by reference herein, describe various taxanes and taxane derivatives suitable for use in the methods, combinations and compositions of the present invention, and processes for their manufacture.

Table No. 14. Taxanes and taxane derivatives

EP 694539	EP 683232	EP 639577	EP 627418
EP 604910	EP 797988	EP 727492	EP 767786
EP 767376	US 5886026	US 5880131	US 5879929
US 5871979	US 5869680	US 5871979	US 5854278
US 5840930	US 5840748	US 5827831	US 5824701
US 5821363	US 5821263	US 5811292	US 5808113
US 5808102	US 5807888	US 5780653	US 5773461
US 5770745	US 5767282	US 5763628	US 5760252

US 5760251	US 5756776	US 5750737	US 5744592
US 5739362	US 5728850	US 5728725	US 5723634
US 5721268	US 5717115	US 5716981	US 5714513
US 5710287	US 5705508	US 5703247	US 5703117
US 5700669	US 5693666	US 5688977	US 5684175
US 5683715	US 5679807	US 5677462	US 5675025
US 5670673	US 5654448	US 5654447	US 5646176
US 5637732	US 5637484	US 5635531	US 5631278
US 5629433	US 5622986	US 5618952	US 5616740
US 5616739	US 5614645	US 5614549	US 5608102
US 5599820	US 5594157	US 5587489	US 5580899
US 5574156	US 5567614	US 5565478	US 5560872
US 5556878	US 5547981	US 5539103	US 5532363
US 5530020	US 5508447	US 5489601	US 5484809
US 5475011	US 5473055	US 5470866	US 5466834
US 5449790	US 5442065	US 5440056	US 5430160
US 5412116	US 5412092	US 5411984	US 5407816
US 5407674	US 5405972	US 5399726	US 5395850
US 5384399	US 5380916	US 5380751	US 5367086
US 5356928	US 5356927	US 5352806	US 5350866
US 5344775	US 5338872	US 5336785	US 5319112
US 5296506	US 5294737	US 5294637	US 5284865
US 5284864	US 5283253	US 5279949	US 5274137
US 5274124	US 5272171	US 5254703	US 5254580
US 5250683	US 5243045	US 5229526	US 5227400
US 5200534	US 5194635	US 5175,315	US 5136060
US 5015744	WO 98/38862	WO 95/24402	WO 93/21173
EP 681574	EP 681575	EP 568203	EP 642503
EP 667772	EP 668762	EP 679082	EP 681573
EP 688212	EP 690712	EP 690853	EP 710223

EP 534708	EP 534709	EP 605638	EP 669918
EP 855909	EP 605638	EP 428376	EP 428376
EP 534707	EP 605637	EP 679156	EP 689436
EP 690867	EP 605637	EP 690867	EP 687260
EP 690711	EP 400971	EP 690711	EP 400971
EP 690711	EP 884314	EP 568203	EP 534706
EP 428376	EP 534707	EP 400971	EP 669918
EP 605637	US 5015744	US 5175315	US 5243045
US 5283253	US 5250683	US 5254703	US 5274124
US 5284864	US 5284865	US 5350866	US 5227400
US 5229526	US 4876399	US 5136060	US 5336785
US 5710287	US 5714513	US 5717115	US 5721268
US 5723634	US 5728725	US 5728850	US 5739362
US 5760219	US 5760252	US 5384399	US 5399726
US 5405972	US 5430160	US 5466834	US 5489601
US 5532363	US 5539103	US 5574156	US 5587489
US 5618952	US 5637732	US 5654447	US 4942184
US 5059699	US 5157149	US 5202488	US 5750736
US 5202488	US 5549830	US 5281727	US 5019504
US 4857653	US 4924011	US 5733388	US 5696153
WO 93/06093	WO 93/06094	WO 94/10996	WO 9/10997
WO 94/11362	WO 94/15599	WO 94/15929	WO 94/17050
WO 94/17051	WO 94/17052	WO 94/20088	WO 94/20485
WO 94/21250	WO 94/21251	WO 94/21252	WO 94/21623
WO 94/21651	WO 95/03265	WO 97/09979	WO 97/42181
WO 99/08986	WO 99/09021	WO 93/06079	US 5202448
US 5019504	US 4857653	US 4924011	WO 97/15571
WO 96/38138	US 5489589	EP 781778	WO 96/11683
EP 639577	EP 747385	US 5422364	WO 95/11020

EP 747372	WO 96/36622	US 5599820	WO 97/10234
WO 96/21658	WO 97/23472	US 5550261	WO 95/20582
WO 97/28156	WO 96/14309	WO 97/32587	WO 96/28435
WO 96/03394	WO 95/25728	WO 94/29288	WO 96/00724
WO 95/02400	EP 694539	WO 95/24402	WO 93/10121
WO 97/19086	WO 97/20835	WO 96/14745	WO 96/36335

U.S. Patent No. 5,019,504 describes the isolation of paclitaxel and related alkaloids from culture grown *Taxus brevifolia* cells. U.S. Patent No. 5,675,025 describes methods for synthesis of Taxol®, Taxol® analogues and intermediates from baccatin III. U.S. Patent No. 5,688,977 describes the synthesis of Docetaxel from 10-deacetyl baccatin III. U.S. Patent No. 5,202,488 describes the conversion of partially purified taxane mixture to baccatin III. U.S. Patent No. 5,869,680 describes the process of preparing taxane derivatives. U.S. Patent No. 5,856,532 describes the process of the production of Taxol®. U.S. Patent No. 5,750,737 describes the method for paclitaxel synthesis. U.S. Patent No. 6,688,977 describes methods for docetaxel synthesis. U.S. Patent No. 5,677,462 describes the process of preparing taxane derivatives. U.S. Patent No. 5,594,157 describes the process of making Taxol® derivatives.

Some taxanes and taxane derivatives that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention are described in the patents listed in Table No. 15 below, and are hereby individually incorporated by reference herein.

Table No. 15. Some preferred taxanes and taxane derivatives

US 5015744	US 5136060	US 5175315	US 5200534
US 5194635	US 5227400	US 4924012	US 5641803
US 5059699	US 5157049	US 4942184	US 4960790
US 5202488	US 5675025	US 5688977	US 5750736
US 5684175	US 5019504	US 4814470	WO 95/01969

The phrase "retinoid" includes compounds which are natural and synthetic analogues of retinol (Vitamin A). The retinoids bind to one or more retinoic acid receptors to initiate diverse processes such as reproduction, development, bone formation, cellular proliferation and differentiation, apoptosis, hematopoiesis, immune function and vision. Retinoids are required to maintain normal differentiation and proliferation of almost all cells and have been shown to reverse/suppress carcinogenesis in a variety of in vitro and in vivo experimental models of cancer, see (Moon et al., Ch. 14 Retinoids and cancer. *In* The Retinoids, Vol. 2. Academic Press, Inc. 1984). Also see Roberts et al. Cellular biology and biochemistry of the retinoids. *In* The Retinoids, Vol. 2. Academic Press, Inc. 1984, hereby incorporated by reference), which also shows that vesanoid (tretinoid trans retinoic acid) is indicated for induction of remission in patients with acute promyelocytic leukemia (APL).

A synthetic description of retinoid compounds, hereby incorporated by reference, is described in: Dawson MI and Hobbs PD. The synthetic chemistry of retinoids: in The retinoids, 2nd edition. MB Sporn, AB Roberts, and DS Goodman(eds). New York: Raven Press, 1994, pp 5-178.

Lingen et al. describe the use of retinoic acid and interferon alpha against head and neck squamous cell carcinoma (Lingen, MW et al., Retinoic acid and interferon alpha act synergistically as antiangiogenic and antitumor agents against human head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Research 58 (23) 5551-5558 (1998), hereby incorporated by reference).

Iurlaro et al. describe the use of beta interferon and 13-cis retinoic acid to inhibit angiogenesis. (Iurlaro, M et al., Beta interferon inhibits HIV-1 Tat-induced angiogenesis: synergism with 13-cis retinoic acid. European Journal of Cancer 34 (4) 570-576 (1998), hereby incorporated by reference).

Majewski et al. describe Vitamin D3 and retinoids in the inhibition of tumor cell-induced angiogenesis. (Majewski, S et al., Vitamin D3 is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. J. Invest. Dermatology. Symposium Proceedings, 1 (1), 97-101 (1996), hereby incorporated by reference).

Majewski et al. describe the role of retinoids and other factors in tumor angiogenesis. (Majewski, S et al., Role of cytokines, retinoids and other factors in tumor angiogenesis. Central-European journal of Immunology 21 (4) 281-289 (1996), hereby incorporated by reference).

Bollag describes retinoids and alpha-interferon in the prevention and treatment of neoplastic disease. (Bollag W. Retinoids and alpha-interferon in the prevention and treatment of preneoplastic and neoplastic diseases. Chemotherapie Journal, (Suppl) 5 (10) 55-64 (1996), hereby incorporated by reference).

Bigg, HF et al. describe all-trans retinoic acid with basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor to stimulate tissue inhibitor of metalloproteinases from fibroblasts. (Bigg, HF et al., All-trans-retoic acid interacts synergystically with basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor to stimulate the production of tissue inhibitor of metalloproteinases from fibroblasts. Arch. Biochem. Biophys. 319 (1) 74-83 (1995), hereby incorporated by reference).

Nonlimiting examples of retinoids that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention are identified in Table No. 16 below.

Table No. 16. Retinoids

Compound	Common Name/ Trade Name	Company	Reference	Dosage
CD-271	Adapaline		EP 199636	
Tretinoin trans	Vesanoid	Roche		45

retinoic acid		Holdings		mg/M^2/day as two evenly divided doses until complete remission
2,4,6,8-Nonatetraenoic acid, 9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-, ethyl ester, (all-E)-	etretinate isoetretin; Ro-10-9359; Ro-13-7652; Tegison; Tigason	Roche Holdings	US 4215215	.25 - 1.5 mg/kg/day
Retinoic acid, 13-cis-	isotretinoin Accutane; Isotrex; Ro-4-3780; Roaccutan; Roaccutane	Roche Holdings	US 4843096	.5 to 2 mg/kg/day
	Roche Ro-40-0655	Roche Holdings		
	Roche Ro-25-6760	Roche Holdings		
	Roche Ro-25-9022	Roche Holdings		
	Roche Ro-25-9716	Roche Holdings		
Benzoic acid, 4-[[3,5-	TAC-101	Taiho Pharmaceuti		

bis(trimethylsilyl)benzoyl]amino]-		cal		
Retinamide, N-(4-hydroxyphenyl)-	fenretinide 4-HPR; HPR; McN-R-1967			50 - 400 mg/kg/day
(2E,4E,6E)-7-(3,5-Di-tert-butylphenyl)-3-methylocta-2,4,6-trienoic acid	LGD-1550 ALRT-1550; ALRT-550; LG-1550	Ligand Pharmaceuticas; Allergan USA		20 microg/m2/day to 400 microg/m2/day administered as a single daily oral dose
	Molecular Design MDI-101		US 4885311	
	Molecular Design MDI-403		US 4677120	
Benzoic acid, 4-(1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthalenyl)eth enyl)-	bexarotene LG-1064; LG-1069; LGD-1069; Targretin; Targretin Oral; Targretin Topical Gel		WO 94/15901	

Benzoic acid, 4-(1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,8,8-pentamethyl-2-naphthalenyl)ethen yl)-	bexarotene, soft gel bexarotene, Ligand; bexaroten	R P Scherer		
(2E,4E)-3-methyl-5-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)- thiopen-2-yl]-penta-2,4-dienoic acid			WO 96/05165	
	SR-11262 F	Hoffmann-La Roche Ltd.		
	BMS-181162	Bristol Myers Squibb	EP 476682	
N-(4-hydroxyphenyl) retinamide	IIT Research Institute		Cancer Research 39, 1339-1346 (1979)	
	AGN-193174	Allergan USA	WO 96/33716	

The following individual patent references listed in Table No. 17 below, hereby individually incorporated by reference, describe various retinoid and retinoid derivatives suitable for use in the methods, combinations and compositions of the present invention described herein, and processes for their manufacture.

Table No. 17. Retinoids

US 4215215	US 4885311	US 4677120	US 4105681
US 5260059	US 4503035	US 5827836	US 3878202
US 4843096	WO 96/05165	WO 97/34869	WO 97/49704
EP 19/9636	WO 96/33716	WO 97/24116	WO 97/09297
WO 98/36742	WO 97/25969	WO 96/11686	WO 94/15901
WO 97/24116	CH 61/6134	DE 2854354	EP 579915
US 5547947	EP 552624	EP 728742	EP 331983
EP 476682			

In one embodiment, retinoids that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include Accutane; Adapalene; Allergan AGN-193174; Allergan AGN-193676; Allergan AGN-193836; Allergan AGN-193109; Aronex AR-623; BMS-181162; Galderma CD-437; Eisai ER-34617; Etrinate; Fenretinide; Ligand LGD-1550; lexacalcitol; Maxia Pharmaceuticals MX-781; mofarotene; Molecular Design MDI-101; Molecular Design MDI-301; Molecular Design MDI-403; Motretinide; Eisai 4-(2-[5-(4-methyl-7-ethylbenzofuran-2-yl)pyrrolyl]) benzoic acid; Johnson & Johnson N-[4-[2-thyl-1-(1H-imidazol-1-yl)butyl]phenyl]-2-benzothiazolamine; Soriatane; Roche

SR- 11262; Tocoretinate; Advanced Polymer Systems trans-retinoic acid; UAB Research Foundation UAB-8; Tazorac; TopiCare; Taiho TAC-101; and Vesanoid.

CGMP phosphodiesterase inhibitors, including sulindac sulfone (Exisuland®) and CP-461 for example, are apoptosis inducers and do not inhibit the cyclooxygenase pathways. CGMP phosphodiesterase inhibitors increase apoptosis in tumor cells without arresting the normal cycle of cell division or altering the cell's expression of the p53 gene.

Ornithine decarboxylase is a key enzyme in the polyamine synthesis pathway that is elevated in most tumors and premalignant lesions. Induction of cell growth and proliferation is associated with dramatic increases in ornithine decarboxylase activity and subsequent polyamine synthesis. Further, blocking the formation of polyamines slows or arrests growth in transformed cells. Consequently, polyamines are thought to play a role in tumor growth. Difluoromethylornithine (DFMO) is a potent inhibitor of ornithine decarboxylase that has been shown to inhibit carcinogen-induced cancer development in a variety of rodent models (Meyskens et al. Development of Difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent. Clin. Cancer Res. 1999 May, 5(%):945-951, hereby incorporated by reference, herein). DFMO is also known as 2-difluoromethyl-2,5-diaminopentanoic acid, or 2-difluoromethyl-2,5-diaminovaleric acid, or a-(difluoromethyl) ornithine; DFMO is marketed under the tradename Elfornithine®. Therefore, the use of DFMO in combination with a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agent is contemplated to treat or prevent cancer, including but not limited to colon cancer or colonic polyps.

Populations with high levels of dietary calcium have been reported to be protected from colon cancer. In vivo, calcium carbonate has been shown to inhibit colon cancer via a mechanism of action independent from COX-2 inhibition. Further, calcium carbonate is well tolerated. A combination therapy consisting of calcium carbonate, a COX-2 selective inhibiting agent, and a DNA topoisomerase I inhibiting agent is contemplated to treat or prevent cancer, including but not limited to colon cancer or colonic polyps.

Several studies have focused attention on bile acids as a potential mediator of the dietary influence on colorectal cancer risk. Bile acids are important detergents for fat solubilization and digestion in the proximal intestine. Specific transprot processes in the apical domain of the terminal ileal enterocyte and basolateral domain of the hepatocyte account for the efficient conservation in the enterohepatic circulation. Only a small fraction of bile acids enter the colon; however, perturbations of the cycling rate of bile acids by diet (e.g. fat) or surgery may increase the fecal bile load and perhaps account for the associated increased risk of colon cancer. (Hill MJ, Bile flow and colon cancer. 238 Mutation Review, 313 (1990). Ursodeoxycholate (URSO), the hydrophilic 7-beta epimer of chenodeoxycholate, is non cytotoxic in a variety of cell model systems including colonic epithelia. URSO is also virtually free of side effects. URSO, at doses of 15mg/kg/day used primarily in biliary cirrhosis trials were extremely well tolerated and without toxicity. (Pourpon et al., A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. 324 New Engl. J. Med. 1548 (1991)). While the precise mechanism of URSO action is unknown, beneficial effects of URSO therapy are related to the enrichment of the hepatic bile acid pool with this hydrophilic bile acid. It has thus been hypothesized that bile acids more hydrophilic than URSO will have even greater beneficial effects than URSO. For example, tauroursodeoxycholate (TURSO) the taurine conjugate of URSO. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can inhibit the neoplastic transformation of colorectal epithelium. The likely mechanism to explain this chemopreventive effect is inhibition of prostaglandin synthesis. NSAIDs inhibit cyclooxygenase, the enzyme that converts arachidonic acid to prostaglandins and thromboxanes. However, the potential chemopreventive benefits of NSAIDs such as sulindac or mesalamine are tempered by their well known toxicities and moderataly high risk of intolerance. Abdominal pain, dispepsia, nausea, diarrhea, constipation, rash, dizziness, or headaches have been reported in up to 9% of patients. The elderly appear to be particularly vulnerable as the incidence of NSAID-induced gastroduodenal ulcer disease, including gastrointestinal bleeding, is higher in those over the age of 60; this is also the age group most likely to develop colon cancer,

and therefore most likely to benefit from chemoprevention. The gastrointestinal side effects associated with NSAID use result from the inhibition of COX-1, an enzyme responsible for maintenance of the gastric mucosa. Therefore, the use of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agent in combination with URSO is contemplated to treat or prevent cancer, including but not limited to colon cancer or colonic polyps; it is contemplated that this treatment will result in lower gastrointestinal side effects than the combination of standard NSAIDs and URSO.

An additional class of antineoplastic agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). NSAIDs have been found to prevent the production of prostaglandins by inhibiting enzymes in the human arachidonic acid/prostaglandin pathway, including the enzyme cyclooxygenase (COX). However, for the purposes of the present invention the definition of an NSAID does not include the "selective COX-2 inhibiting agents" described herein. Thus the phrase "nonsteroidal antiinflammatory drug" or "NSAID" includes agents that specifically inhibit COX-1, without significant inhibition of COX-2; or inhibit COX-1 and COX-2 at substantially the same potency. The potency and selectivity for the enzyme COX-1 and COX-2 can be determined by assays well known in the art, see for example, Cromlish and Kennedy, Biochemical Pharmacology, Vol. 52, pp 1777-1785, 1996.

Examples of NSAIDs that can be used in the combinations of the present invention include sulindac, indomethacin, naproxen, diclofenac, tolectin, fenoprofen, phenylbutazone, piroxicam, ibuprofen, ketophen, mefenamic acid, tolmetin, flufenamic acid, nimesulide, niflumic acid, piroxicam, tenoxicam, phenylbutazone, fenclofenac, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, acetaminophen, salicylate and aspirin.

Additionally, it has been recently discovered in vitro that COX-2 expression is upregulated in cells overexpressing the HER-2/neu oncogene. (Subbaramaiah et al., Increased expression of COX-2 in HER-2/neu-overexpressing breast cancer. Cancer Research (submitted for publication Fall 1999)). In this study, markedly

increased levels of PGE_2 production, COX-2 protein and mRNA were detected in HER-2/neu transformed mammary epithelial cells compared to a non-transformed partner cell line. Amplification and/or overexpression of HER-2/nue (ErbB2) occurs in 20-30% of human breast and ovarian cancers as well as in 5-15% of gastric and esophageal cancers and is associated with poor prognosis. Products of COX-2 activity, i.e., prostaglandins, stimulate proliferation, increase invasiveness of malignant cells, and enhance the production of vascular endothelial growth factor, which promotes angiogeneais. Further, HER-2/neu induces the production of angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor.

Consequently, the administration of an anti HER-2/neu antibodies such as trastuzumab (Herceptin®) and other therapies directed at inhibiting HER-2/neu, in combination with a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agent is contemplated to prevent or treat cancers in which HER-2/neu is overexpreased.

Methods for the production of anti-ErbB2 antibodies are described in WO 99/31,140.

Molecular Tumor Markers

The term "tumor marker" or "tumor biomarker" encompasses a wide variety of molecules with divergent characteristics that appear in body fluids or tissue in association with a clinical tumor and also includes tumor-associated chromosomal changes. Tumor markers fall primarily into three categories: molecular or cellular markers, chromosomal markers, and serological or serum markers. Molecular and chromosomal markers complement standard parameters used to describe a tumor (i.e. histopathology, grade, tumor size) and are used primarily in refining disease diagnosis and prognosis after clinical manifestation. Serum markers can often be measured many months before clinical tumor detection and are thus useful as an early diagnostic test, in patient monitoring, and in therapy evaluation.

Molecular markers of cancer are products of cancer cells or molecular changes that take place in cells because of activation of cell division or inhibition of apoptosis. Expression of these markers can predict a cell's malignant potential. Because cellular markers are not secreted, tumor tissue samples are generally

required for their detection. Non-limiting examples of molecular tumor markers that can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention are listed in Table No. 18, below.

Table No. 18. Non-limiting Examples of Molecular Tumor Markers

Tumor	Marker
Breast	p53
Breast, Ovarian	ErbB-2/Her-2
Breast	S phase and ploidy
Breast	pS2
Breast	MDR2
Breast	urokinase plasminogen activator
Breast, Colon, Lung	*myc* family

Chromosomal Tumor Markers

Somatic mutations and chromosomal aberrations have been associated with a variety of tumors. Since the identification of the Philadelphia Chromosome by Nowel and Hungerford, a wide effort to identify tumor-specific chromosomal alterations has ensued. Chromosomal cancer markers, like cellular markers, are can be used in the diagnosis and prognosis of cancer. In addition to the diagnostic and prognostic implications of chromosomal alterations, it is hypothesized that germ-line mutations can be used to predict the likelihood that a particular person will develop a given type of tumor. Non-limitin examples of chromosomal tumor markers that can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention are listed in Table No. 19, below.

Table No. 19. Non-limiting Examples of Chromosomal Tumor Markers

Tumor	Marker
Breast	1p36 loss

Breast	6q24-27 loss
Breast	11q22-23 loss
Breast	11q13 amplification
Breast	*TP53* mutation
Colon	Gain of chromosome 13
Colon	Deletion of short arm of chromosome 1
Lung	Loss of 3p
Lung	Loss of 13q
Lung	Loss of 17p
Lung	Loss of 9p

Serological Tumor Markers

Serum markers including soluble antigens, enzymes and hormones comprise a third category of tumor markers. Monitoring serum tumor marker concentrations during therapy provides an early indication of tumor recurrence and of therapy efficacy. Serum markers are advantageous for patient surveillance compared to chromosomal and cellular markers because serum samples are more easily obtainable than tissue samples, and because serum assays can be performed serially and more rapidly. Serum tumor markers can be used to determine appropriate therapeutic doses within individual patients. For example, the efficacy of a combination regimen consisting of chemotherapeutic and antiangiogenic agents can be measured by monitoring the relevant serum cancer marker levels. Moreover, an efficacious therapy dose can be achieved by modulating the therapeutic dose so as to keep the particular serum tumor marker concentration stable or within the reference range, which may vary depending upon the indication. The amount of therapy can then be modulated specifically for each patient so as to minimize side effects while still maintaining stable, reference range tumor marker levels. Table No. 20 provides non-limiting examples of serological tumor markers that can be used in the present invention.

Table No. 20. Non-limiting Examples of Serum Tumor Markers

Cancer Type	Marker
Germ Cell Tumors	a-fetoprotein (AFP)
Germ Cell Tumors	human chorionic gonadotrophin (hCG)
Germ Cell Tumors	placental alkaline phosphatase (PLAP)
Germ Cell Tumors	lactate dehydrogenase (LDH)
Prostate	prostate specific antigen (PSA)
Breast	carcinoembryonic antigen (CEA)
Breast	MUC-1 antigen (CA15-3)
Breast	tissue polypeptide antigen (TPA)
Breast	tissue polypeptide specific antigen (TPS)
Breast	CYFRA 21.1
Breast	soluble *erb*-B-2
Ovarian	CA125
Ovarian	OVX1
Ovarian	cancer antigen CA72-4
Ovarian	TPA
Ovarian	TPS
Gastrointestinal	CD44v6
Gastrointestinal	CEA
Gastrointestinal	cancer antigen CA19-9
Gastrointestinal	NCC-ST-439 antigen (Dukes C)
Gastrointestinal	cancer antigen CA242
Gastrointestinal	soluble *erb*-B-2
Gastrointestinal	cancer antigen CA195
Gastrointestinal	TPA
Gastrointestinal	YKL-40
Gastrointestinal	TPS
Esophageal	CYFRA 21-1
Esophageal	TPA
Esophageal	TPS

Esophageal	cancer antigen CA19-9
Gastric Cancer	CEA
Gastric Cancer	cancer antigen CA19-9
Gastric Cancer	cancer antigen CA72-4
Lung	neruon specific enolase (NSE)
Lung	CEA
Lung	CYFRA 21-1
Lung	cancer antigen CA 125
Lung	TPA
Lung	squamous cell carcinoma antigen (SCC)
Pancreatic cancer	ca19-9
Pancreatic cancer	ca50
Pancreatic cancer	ca119
Pancreatic cancer	ca125
Pancreatic cancer	CEA
Renal Cancer	CD44v6
Renal Cancer	E-cadherin
Renal Cancer	PCNA (proliferating cell nuclear antigen)

Examples

Germ Cell Cancers

Non-limiting examples of tumor markers useful in the methods, combinations and compositions of the present invention for the detection of germ cell cancers include, but are not limited to, a-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotrophin (hCG) and its beta subunit (hCGb), lactate dehydrogenase (LDH), and placental alkaline phosphatase (PLAP).

AFP has an upper reference limit of approximately ~10 kU/L after the first year of life and may be elevated in germ cell tumors, hepatocellular carcinoma and also in gastric, colon, biliary, pancreatic and lung cancers. AFP serum half life is

approximately five days after orchidectomy. According to EGTM recommendations, AFP serum levels less than 1,000 kU/L correlate with a good prognosis, AFP levels between 1,000 and 10,000 kU/L, inclusive, correlate with intermediate prognosis, and AFP levels greater than 10,000 U/L correlate with a poor prognosis.

HCG is synthesized in the placenta and is also produced by malignant cells. Serum hCG concentrations may be increased in pancreatic adenocarcinomas, islet cell tumors, tumors of the small and large bowel, hepatoma, stomach, lung, ovaries, breast and kidney. Because some tumors only hCGb, measurement of both hCG and hCGb is recommended. Normally, serum hCG in men and pre-menopausal women is as high as ~5 U/L while post-menopausal women have levels up to ~10 U/L. Serum half life of hCG ranges from 16-24 hours. According to the EGTM, hCG serum levels under 5000 U/L correlate with a good prognosis, levels between 5000 and 50000 U/L, inclusively correlate with an intermediate prognosis, and hCG serum levels greater than 50000 U/L correlate with a poor prognosis. Further, normal hCG half lives correlate with good prognosis while prolonged half lives correlate with poor prognosis.

LDH is an enzyme expressed in cardiac and skeletal muscle as well as in other organs. The LDH-1 isoenzyme is most commonly found in testicular germ cell tumors but can also occur in a variety of benign conditions such as skeletal muscle disease and myocardial infarction. Total LDH is used to measure independent prognostic value in patients with advanced germ cell tumors. LDH levels less than 1.5 x the reference range are associated with a good prognosis, levels between 1.5 and 10 x the reference range, inclusive, are associated with an intermediate prognosis, and levels more than 10 x the reference range are associated with a poor prognosis.

PLAP is a enzyme of alkaline phosphatase normally expressed by placental syncytiotrophoblasts. Elevated serum concentrations of PLAP are found in seminomas, non-seminomatous tumors, and ovarian tumors, and may also provide a marker for testicular tumors. PLAP has a normal half life after surgical resection of between 0.6 and 2.8 days.

Prostate Cancer

A non-limiting example of a tumor marker useful in the methods, combinations and compositions of the present invention for the detection of prostate cancer is prostate specific antigen (PSA). PSA is a glycoprotein that is almost exclusively produced in the prostate. In human serum, uncomplexed f-PSA and a complex of f-PSA with a1-anthichymotrypsin make up total PSA (t-PSA). T-PSA is useful in determining prognosis in patients that are not currently undergoing anti-androgen treatment. Rising t-PSA levels via serial measurement indicate the presence of residual disease.

In 1993, the molecular cloning of a prostate-specific membrane antigen (PSMA) was reported as a potential prostate carcinoma marker and hypothesized to serve as a target for imaging and cytotoxic treatment modalities for prostate cancer. Antibodies against PSMA have been described and examined clinically for diagnosis and treatment of prostate cancer. In particular, Indium-111 labelled PSMA antibodies have been described and examined for diagnosis of prostate cancer and itrium-labelled PSMA antibodies have been described and examined for the treatment of prostate cancer.

Breast Cancer

Non-limiting examples of serum tumor markers useful in the methods, combinations and compositions of the present invention for the detection of breast cancer include, but is not limited to carcinoembryonic antigen (CEA) and MUC-1 (CA 15.3). Serum CEA and CA15.3 levels are elevated in patients with node involvement compared to patients without node involvement, and in patients with larger tumors compared to smaller tumors. Normal range cutoff points (upper limit) are 5-10 mg/L for CEA and 35-60 u/ml for CA15.3. Additional specificity (99.3%) is gained by confirming serum levels with two serial increases of more than 15%.

Ovarian Cancer

A non-limiting example of a tumor marker useful in the methods, combinations and compositions of the present invention for the detection of ovarian cancer is CA125. Normally, women have serum CA125 levels between 0-35 kU/L;

99% of post-menopausal women have levels below 20 kU/L. Serum concentration of CA125 after chemotherapy is a strong predictor of outcome as elevated CA125 levels are found in roughly 80% of all patients with epithelial ovarian cancer. Further, prolonged CA125 half-life or a less than 7-fold decrease during early treatment is also a predictor of poor disease prognosis.

Gastrointestinal Cancers

A non-limiting example of a tumor marker useful in the methods, combinations and compositions of the present invention for the detection of colon cancer is carcinoembryonic antigen (CEA). CEA is a glycoprotein produced during embryonal and fetal development and has a high sensitivity for advanced carcinomas including those of the colon, breast, stomach and lung. High pre- or postoperative concentrations (>2.5 ng/ml) of CEA are associated with worse prognosis than are low concentrations. Further, some studies in the literature report that slow rising CEA levels indicates local recurrence while rapidly increasing levels suggests hepatic metastasis.

Lung Cancer

Examples of serum markers useful in the methods, combinations and compositions of the present invention to monitor lung cancer therapy include, but are not limited to, CEA, cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1), and Neuron Specific Enolase (NSE).

NSE is a glycolytic isoenzyme of enolase produced in central and peripheral neurons and malignant tumors of neuroectodermal origin. At diagnosis, NSE concentrations greater than 25 ng/mL are suggestive of malignancy and lung cancer while concentrations greater than 100 ng/mL are suggestive of small cell lung cancer.

CYFRA 21-1 is a tumor marker test which uses two specific monoclonal antibodies against a cytokeratin 19 fragment. At diagnosis, CYFRA 21-1 concentrations greater than 10 ng/mL are suggestive of malignancy while concentrations greater than 30 ng/mL are suggestive of lung cancer.

Accordingly, dosing of the COX-2 selective inhibiting agent (or prodrug thereof) and the DNA topoisomerase I inhibiting agents (or other combination therapies of the present invention) may be determined and adjusted based on measurement of tumor markers in body fluids or tissues, particularly based on tumor markers in serum. For example, a decrease in serum marker level relative to baseline serum marker prior to administration of the cylcooxygenase-2 inhibitor and the DNA topoisomerase I inhibiting agents indicates a decrease in cancer-associated changes and provides a correlation with inhibition of the cancer. In one embodiment, therefore, the method of the present invention comprises administering the COX-2 selective inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agents at doses that in combination result in a decrease in one or more tumor markers, particularly a decrease in one or more serum tumor markers, in the mammal relative to baseline tumor marker levels.

Similarly, decreasing tumor marker concentrations or serum half lives after administration of the combination indicates a good prognosis, while tumor marker concentrations which decline slowly and do not reach the normal reference range predict residual tumor and poor prognosis. Further, during follow-up therapy, increases in tumor marker concentration predicts recurrent disease many months before clinical manifestation.

In addition to the above examples, Table No. 21, below, lists several references that describe tumor markers and their use in detecting and monitoring tumor growth and progression.

Table No. 21. Tumor marker references.

European Group on Tumor Markers Publications Committee. Consensus Recommendations. Anticancer Research *19*: 2785-2820 (1999)
Human Cytogenetic Cancer Markers. Sandra R. Wolman and Stewart Sell (eds.). Totowa, New Jersey: Humana Press. 1997
Cellular Markers of Cancer. Carleton Garrett and Stewart Sell (eds.). Totowa,

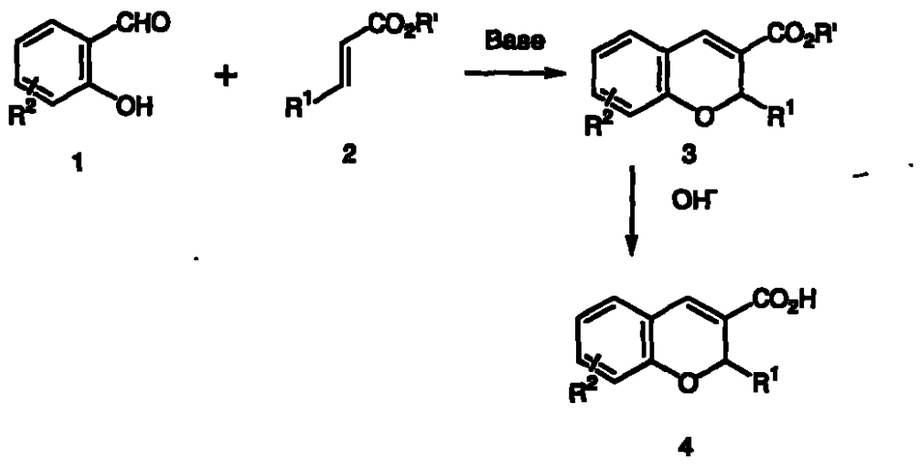
New Jersey: Human Press. 1995

All of the various cell types of the body can be transformed into benign or malignant neoplasia or tumor cells and are contemplated as objects of the invention. A "benign" tumor cell denotes the non-invasive and non-metastasized state of a neoplasm. In man the most frequent tissue in which neoplasia disease occurs is lung, followed by colorectal, breast, prostate, bladder, pancreas, and then ovary. Other prevalent types of cancer include leukemia, central nervous system cancers, including brain cancer, melanoma, lymphoma, erythroleukemia, uterine cancer, and head and neck cancer.

General Synthetic Procedures for Compounds of Formulas 2 and 3

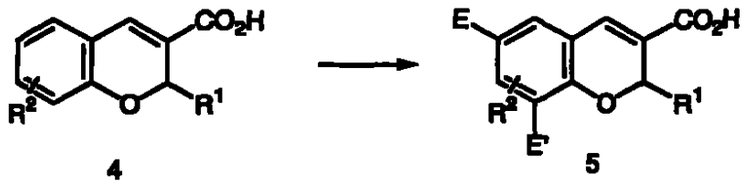
The compounds of Formulas 2 and 3 can be synthesized according to the following procedures of Schemes 1-16, wherein the R^1-R^6 substituents are as defined for Formulas I-II, above, except where further noted.

SCHEME 1



Synthetic Scheme 1 illustrates the general method for the preparation of a wide variety of substituted 2H-1-benzopyran derivatives 3 and 4. In step 1, a representative ortho-hydroxybenzaldehyde (salicylaldehyde) derivative 1 is condensed with an acrylate derivative 2 in the presence of base, such as potassium carbonate in a solvent such as dimethylformamide, to afford the desired 2H-1-benzopyran ester 3. An alternative base-solvent combination for this condensation includes an organic base such as triethylamine and a solvent such as dimethyl sulfoxide. In step 2 the ester is hydrolyzed to the corresponding acid, such as by treatment with aqueous base (sodium hydroxide) in a suitable solvent such as ethanol to afford after acidification the substituted 2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid 4.

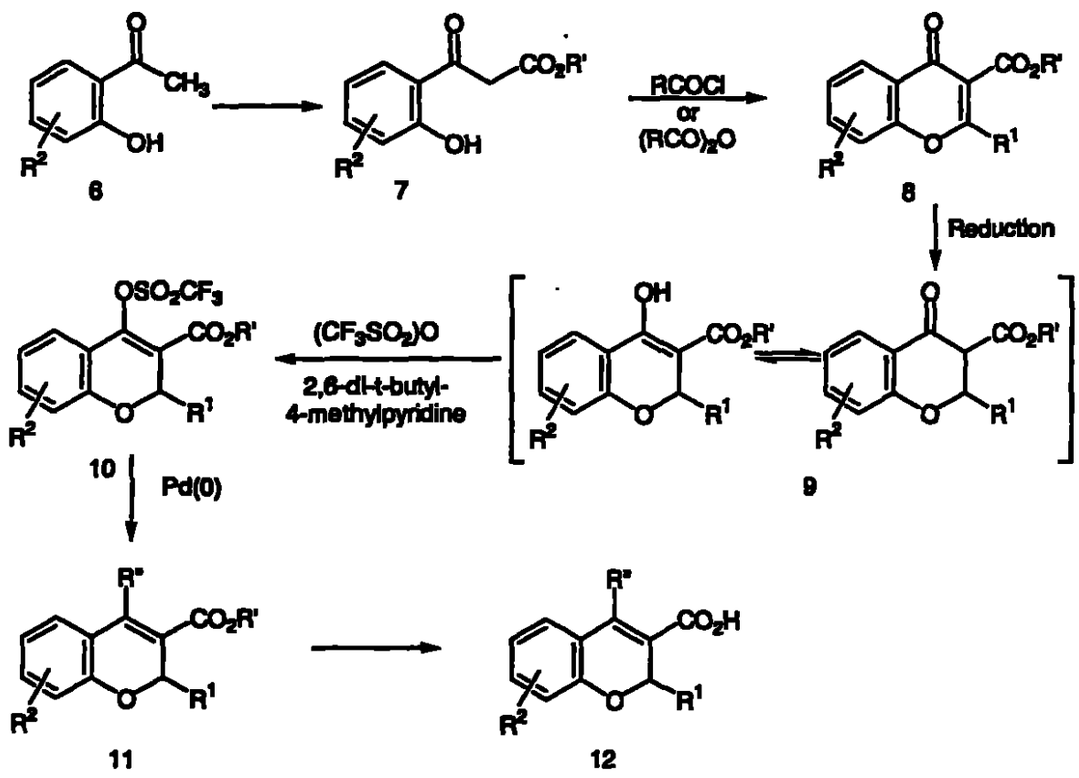
SCHEME 2



Synthetic Scheme 2 shows the general method for functionalizing selected 2H-1-benzopyrans. Treatment of the 2H-1-benzopyran carboxylic acid 4 or ester 3 with an electrophillic agent makes a 6-substituted 2H-1-benzopyran 5. A wide variety of electrophillic agents react selectively with 2H-1-benzopyrans 4 in the 6-position to provide new analogs in high yield. Electrophillic reagents such as halogen (chlorine or bromine) give the 6-halo derivatives. Chlorosulfonic acid reacts to afford the 6-position sulfonyl chloride that can further be converted to a sulfonamide or sulfone. Friedel-Crafts acylation of 4 provides 6-acylated 2H-1-benzopyrans in good to excellent yield. A number of other electrophiles can be used to selectively react with these 2H-1-benzopyrans in a similar manner. A 6-position substituted 2H-1-benzopyran can react with an electrophilic reagent at the 8-position using similar chemistries to that described for electrophilic substitution

of the 6-position. This yields an 2H-1-benzopyran which is substituted at both the 6 and 8 positions.

SCHEME 3

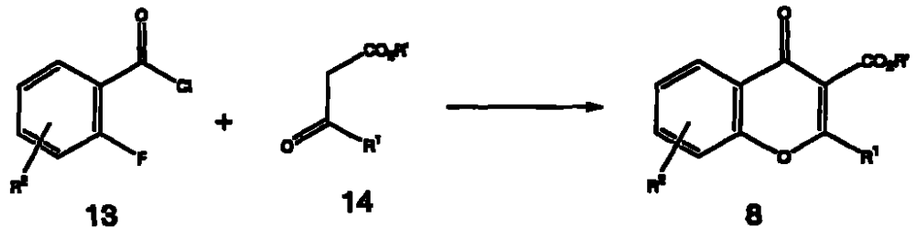


Synthetic Scheme 3 illustrates a second general synthesis of substituted 2H-1-benzopyran-3-carboxylic acids which allows substitution at position 4 of the 2H-1-benzopyran. In this case a commercially or synthetically available subtituted ortho-hydroxy acetophenone 6 is treated with two or more equivalents of a strong base such as lithium bis(trimethylsilyl)amide in a solvent such as tetrahydrofuran (THF), followed by reaction with diethyl carbonate to afford the beta-keto ester 7. Ester 7 is condensed with an acid chloride or anhydride in the presence of a base such as potassium carbonate in a solvent such as toluene with heat to afford 4-oxo-4H-1-benzopyran 8. Reduction of the olefin can be accomplished by a variety of agents including sodium borohydride ($NaBH_4$) in solvent mixtures such as ethanol

and tetrahydrofuran (THF), or by use of triethylsilane in a solvent such as trifluoroacetic acid, or by catalytic reduction using palladium on charcoal and hydrogen gas in a solvent such as ethanol to yield the new beta-keto ester **9** (two tautomeric structures shown). Acylation of the oxygen of the ketone enolate in the presence of a base such as 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine, an acylating agent such as trifluoromethanesulfonic anhydride, and using a solvent such as methylene chloride yields the enol-triflate **10**. Triflate **10** can be reduced with reagents such as tri-n-butyltin hydride, lithium chloride and a palladium (0) catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) in a solvent such as tetrahydrofuran to yield 2H-1-benzopyran ester **11** where R" is hydrogen. The ester **11** can be saponified with a base such as 2.5 N sodium hydroxide in a mixed solvent such as tetrahydrofuran-ethanol-water (7:2:1) to yield the desired substituted 2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

To incorporate a carbon fragment R^3 one can treat triflate **10** with reagents known to undergo "cross-coupling" chemistries such a tributylethyenyltin , lithium chloride and a palladium(0) catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) in a solvent such as tetrahydrofuran to yield 2H-1-benzopyran ester **11** where R^3 is a vinyl moiety. The ester **6** can be saponified with a base such as 2.5 N sodium hydroxide in a mixed solvent such as tetrahydrofuran-ethanol-water (7:2:1) to yield the desired 4-vinyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid (**12**, R" = CH_2CH-). Similarly triflate **10** can be converted under similar conditions using tri-n-butylphenyltin to 2H-1-benzopyran where R^3 = phenyl and by hydrolysis of the ester converted to the carboxylic acid **12** where R^3 = phenyl. Using a similar strategy, substituents which be incorporated as substitutent R^3 can be substituted olefins, substituted aromatics, substuted heteroaryl, acetylenes and substituted acetylenes.

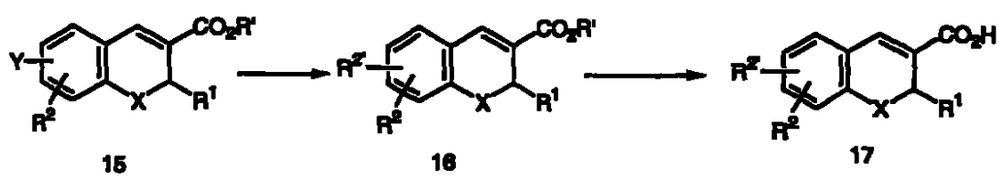
SCHEME 4



13 14 8

Synthetic Scheme 4 shows an alternative general procedure for the preparation of 4-oxo-4H-1-benzopyran 8. Treatment of an ortho-fluorobenzoyl chloride with an appropriately substituted beta-keto ester 14 with a base such as potassium carbonate in a solvent such as toluene provides 4-oxo-4H-1-benzopyran 8. 4-Oxo-4H-1-benzopyran 8 can be converted to 2H-1-benzopyran 12 as described in Scheme 3.

SCHEME 5



15 16 17

Y = Br, I, CF_3SO_3

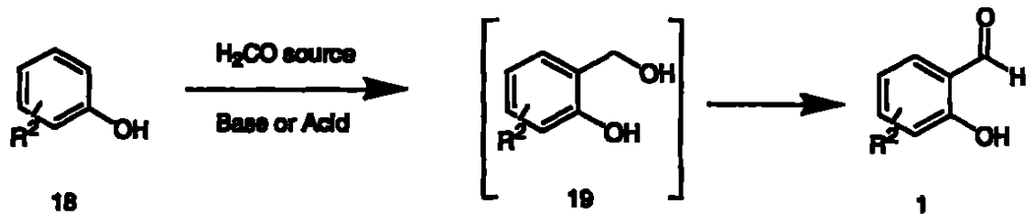
Synthetic Scheme 5 shows a general method for substitution of the aromatic ring of the 2H-1-benzopyran. This can be accomplished through organo-palladium mediated "cross-coupling" chemistries using a palladium (0) catalyst to couple benzopyran 15 at position Y, where Y is iodide, bromide or triflate, with an acetylene, olefin, nitrile, or aryl coupling agent. Substituted acetylenes as the coupling agent will provide the corresponding substituted acetylene. Substituted aryl moieties can be incorporated using arylboronic acids or esters; nitriles can be incorporated by use of zinc (II) cyanide. The resulting ester 16 can be converted to carboxylic acid 17 as described in Scheme 1.

Another approach to substitution of the aryl moiety of the benzopyran 15 is to convert Y, where Y is iodide or bromide, to a perfluoroalkyl moiety. Exemplary

of this transformation is the conversion of 15 (Y = iodide) to 16 ($R^{2'}$ =pentafluoroethyl) using a potassium pentafluoropropionate and copper (I) iodide in hexamethylphosphoramide (HMPA). The resulting ester 16 can be converted to carboxylic acid 15 as described in Scheme 1.

A similar method adds substitution of the aromatic ring in dihydroquinoline-3-carboxylates. This can be accomplished through organopalladium couplings with aryl iodides, bromides, or triflates and various coupling agents (R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*. Academic Press 1985). When using a suitable palladium catalyst such as tetrakis(triphenyl-phospine)palladium(0) in this reaction, coupling agents such as alkynes provide disubstituted alkynes, phenyl boronic acids afford biphenyl compounds, and cyanides produce arylcyano compounds. A number of other palladium catalysts and coupling reagents could be used to selectively react with appropriately substituted dihydroquinoline-3-carboxylates in a similar manner.

SCHEME 6



Synthetic Scheme 6 shows a general synthetic route for conversion of a commercially or synthetically available substituted phenol into a substituted salicylaldehyde. Several different methods which utilize formaldehyde or a chemically equivalent reagent are described in detail below.

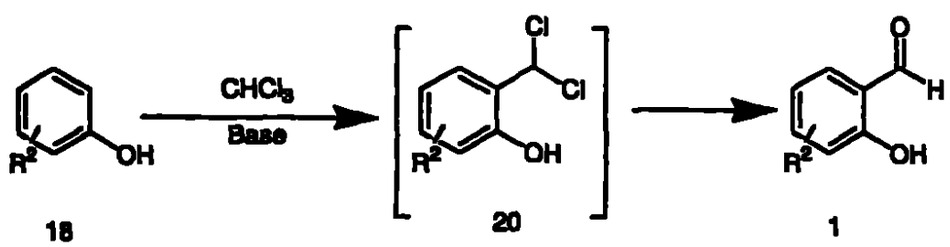
Reaction of an appropriately substituted phenol 18 in basic media with formaldehyde (or chemical equivalent) will yield the corresponding salicylaldehyde 1. The intermediate, ortho-hydroxymethylphenol 19, will under appropriate reaction conditions be oxidized to the salicylaldehyde 1 in situ. The reaction commonly employs ethyl magnesium bromide or magnesium methoxide(one

equivalent) as the base, toluene as the solvent, paraformaldehyde (two or more equivalents) as the source of formaldehyde, and employs hexamethylphoramide (HMPA) or *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA). (See: Casiraghi, G. et al., J.C.S.Perkin I, 1978, 318-321.)

Alternatively an appropriately substituted phenol 18 may react with formaldehyde under aqueous basic conditions to form the substituted ortho-hydroxybenzyl alcohol 19 (See: a) J. Leroy and C. Wakselman, J. Fluorine Chem., 40, 23-32 (1988). b) A. A. Moshfegh, et al., Helv. Chim. Acta., 65, 1229-1232 (1982)). Commonly used bases include aqueous potassium hydroxide or sodium hydroxide. Formalin (38% formaldehyde in water) is commonly employed as the source of formaldehyde. The resulting ortho-hydroxybenzyl alcohol 19 can be converted to the salicylaldehyde 1 by an oxidizing agent such as manganese (IV) dioxide in a solvent such as methylene chloride or chloroform (See: R-G. Xie, et al., Synthetic Commun. 24, 53-58 (1994)).

An appropriately substituted phenol 18 can be treated under acidic conditions with hexamethylenetetramine (HMTA) to prepare the salicylaldehyde 1 (Duff Reaction; See: Y. Suzuki, and H. Takahashi, Chem. Pharm. Bull., 31, 1751-1753 (1983)). This reaction commonly employs acids such as acetic acid, boric acid, methanesulfonic acid, or trifluoromethanesulfonic acid. The source of formaldehyde commonly used is hexamethylenetetramine.

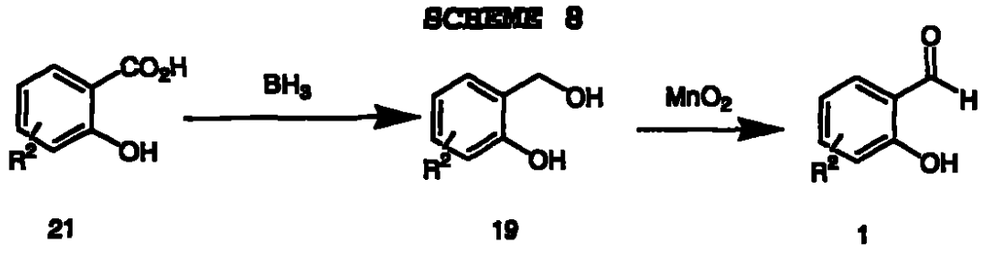
SCHEME 7



Synthetic Scheme 7 shows the Reimer-Tiemann reaction in which an commercially or synthetically available appropriately substituted phenol 18 will

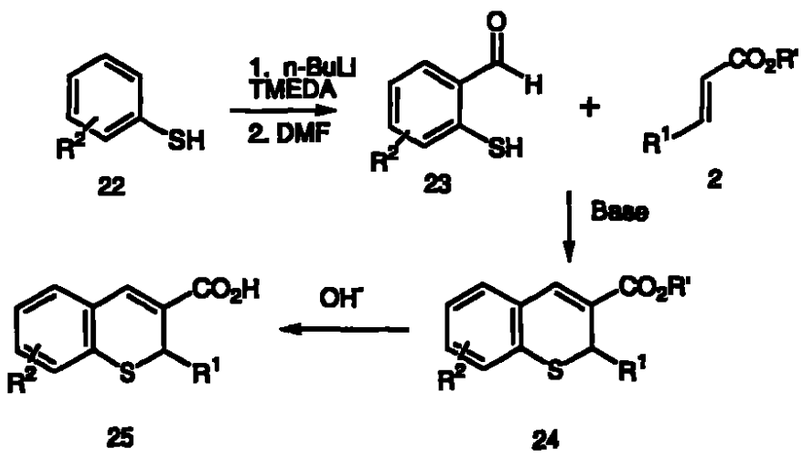
under basic conditions react with chloroform to yield a substituted salicylaldehyde 1 (See: Cragoe, E.J.; Schultz, E.M., U.S. Patent 3 794 734, 1974).

SCHEME 8



Synthetic Scheme 8 shows the conversion of a commercially or synthetically available appropriately substituted salicylic acid **21** to its respective salicylaldehyde **1** via an intermediate 2-hydroxybenzyl alcohol **19**. Reduction of the salicylic acid **21** can be accomplished with a hydride reducing agent such as borane in a solvent such as tetrahydrofuran. Treatment of the intermediate 2-hydroxybenzyl alcohol **19** with an oxidizing agent such as manganese (IV) oxide in a solvent such as methylene chloride or chloroform provides salicylaldehyde **1**.

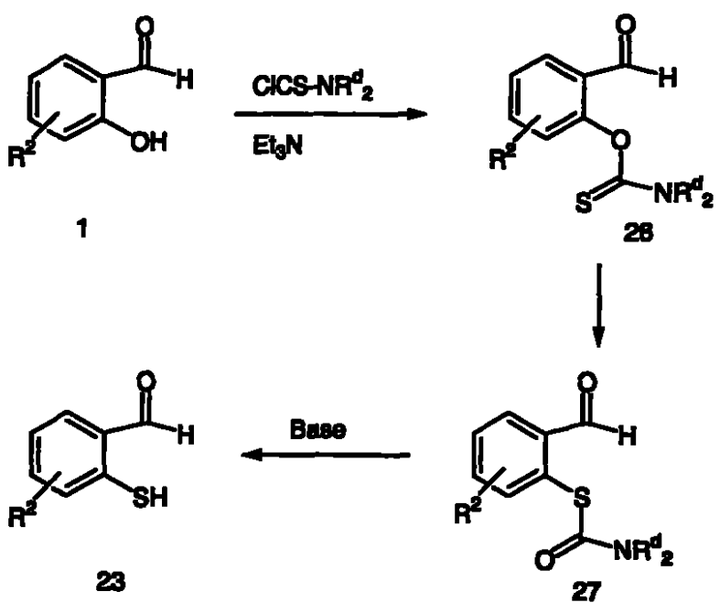
SCHEME 9



Synthetic Scheme 9 illustrates a general synthetic method for preparation of a wide variety of substituted 2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acids (**25**). In step 1, an appropriately commercially or synthetically available substituted thiophenol **22** is ortho-metallated with a base such as n-butyllithium employing TMEDA (*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine) followed by treatment

with dimethylformamide to provide the 2-mercaptobenzaldehyde **23**. Condensation of the 2-mercaptobenzaldehyde **23** with an acrylate **2** in the presence of base provides ester **24** which can be saponified in the presence of aqueous base to afford the substituted 2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acids **25**.

SCHEME 10

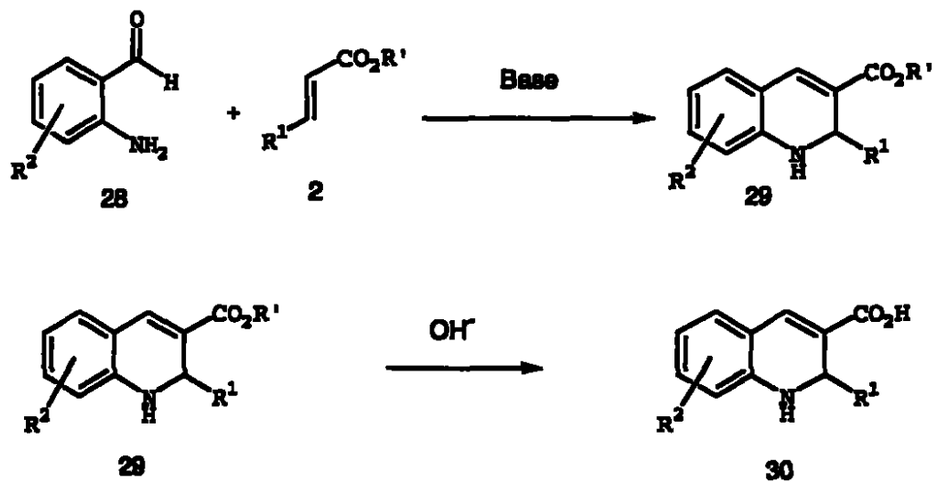


1 28 23 27

Synthetic Scheme 10 shows a method for preparing a substituted 2-mercaptobenzaldehyde from an appropriate commercially or synthetically available substituted salicylaldehyde. In step 1, the phenolic hydroxyl of salicylaldehyde **1** is converted to the corresponding O-aryl thiocarbamate **26** by acylation with an appropriately substituted thiocarbamoyl chloride such as *N,N*-dimethylthiocarbamoyl chloride in a solvent such as dimethylformamide using a base such as triethylamine. In Step 2, O-aryl thiocarbamate **26** rearranges to S-aryl thiocarbamate **27** when heated sufficiently such as to 200 °C using either no solvent or a solvent such as *N,N*-dimethylaniline (See: A. Levai, and P. Sebok, Synth. Commun., 22 1735-1750 (1992)). Hydrolysis of S-aryl thiocarbamate **27** with a base such as 2.5 N sodium hydroxide in a solvent mixture such as tetrahydrofuran and ethanol yields the substituted 2-mercaptobenzaldehyde **23** which can be

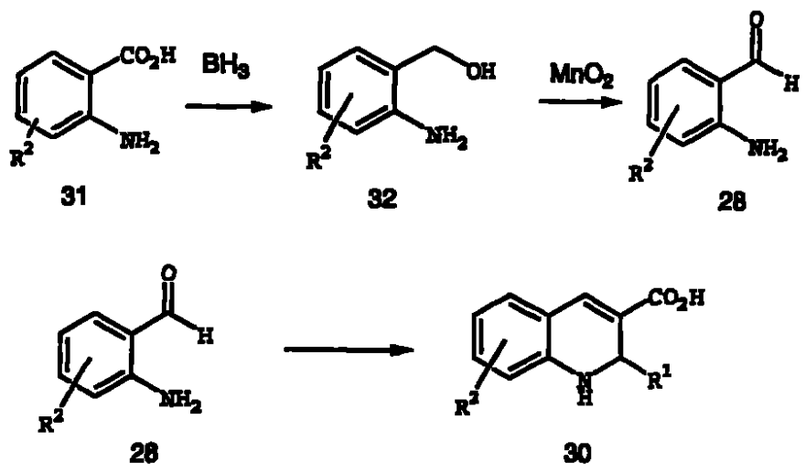
converted to the substituted 2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acids 25 as described in Scheme 9.

SCHEME 11



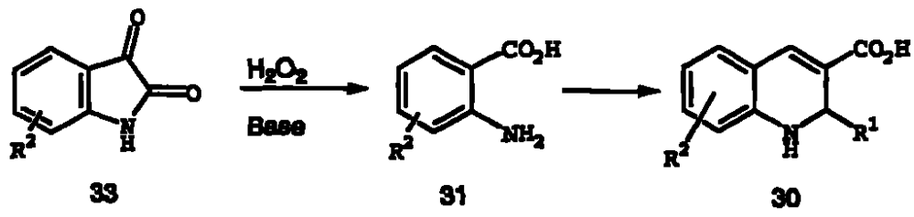
Synthetic Scheme 11 illustrates the general method for the preparation of a wide variety of dihydroquinoline-3-carboxylic acid derivatives **30**. R^2 represents the aromatic substitution of commercially and synthetically available 2-aminobenzaldeydes **28**. The 2-amino-benzaldehyde derivative **28**, where R^2 represents various substitutions, is condensed with a acrylate derivative **2** in the presence of base such as potassium carbonate, triethylamine, or diazbicyclo[2.2.2]undec-7-ene in solvents such as dimethylformamide to afford the dihydroquinoline-3-carboxylate esters **29**. The ester **29** can be saponified to the corresponding acid, such as by treatment with aqueous inorganic base such as 2.5 N sodium hydroxide in a suitable solvent such as ethanol to afford after acidification the desired dihydroquinoline-3-carboxylic acid **30**.

SCHEME 12



Synthetic Scheme 12 illustrates the preparation of dihydroquinoline-3-carboxylic acid **30** from 2-aminobenzoic acids **31**. R^2 represents the aromatic substitution of commercially and synthetically available 2-aminobenzoic acids **31**. Reduction of the representative 2-aminobenzoic acid **31** to the desired 2-aminobenzyl alcohol **32** was accomplished with a hydride reducing agent such as borane in a solvent such as tetrahydrofuran. Treatment of the desired 2-aminobenzyl alcohol **32** with an oxidizing agent such as manganese(IV)oxide in a solvent such as methylene chloride provides the representative 2-aminobenzaldehydes **28**. (C. T. Alabaster, et al. *J. Med. Chem. 31*, 2048-2056 (1988)) The 2-aminobenzaldehydes were converted to the desired dihydroquinoline-3-carboxylic acid **30** as described in Scheme 11.

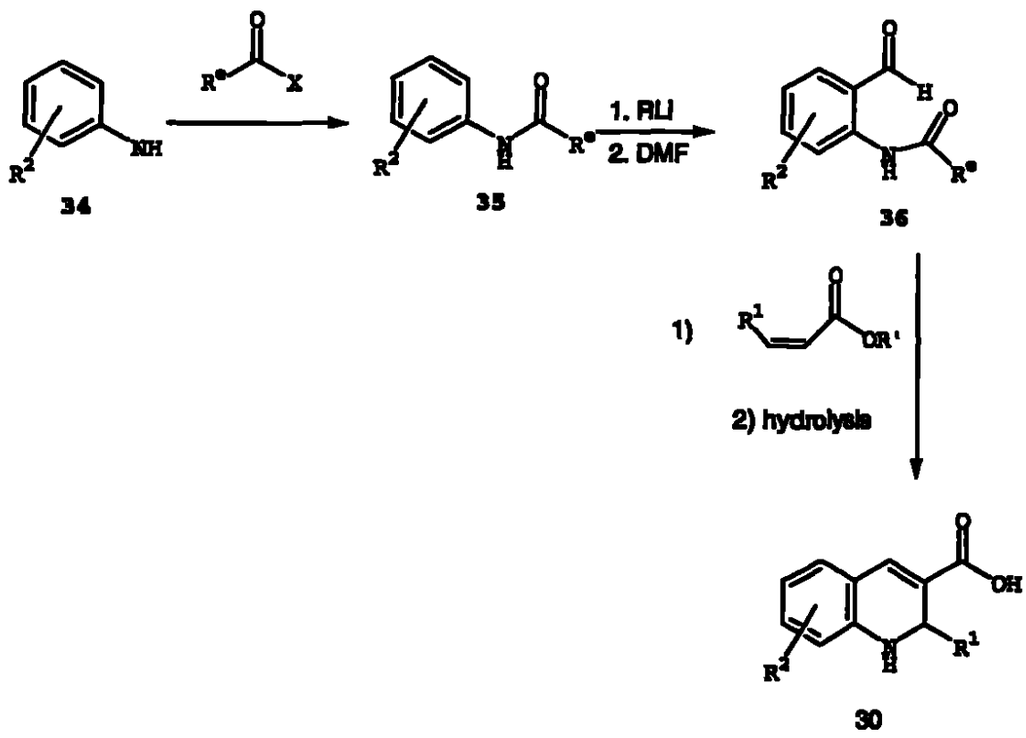
SCHEME 13



Synthetic Scheme 13 illustrates the general method for the preparation of a wide variety of dihydroquinoline-3-carboxylic acid derivatives **30** from isatins **33**.

R^2 represents the aromatic substitution of commercially and synthetically available isatins 33. A representative isatin 33 was treated with basic peroxide generated from hydrogen peroxide and a base such as sodium hydroxide to afford the desired representative 2-aminobenzoic acids 31. (M. S. Newman and M. W. Lougue, J. Org. Chem., *36*, 1398-1401 (1971)) The 2-aminobenzoic acids 31 are subsequently converted to the desired dihydroquinoline-3-carboxylic acid derivatives 30 as described in synthetic Scheme 12.

SCHEME 14

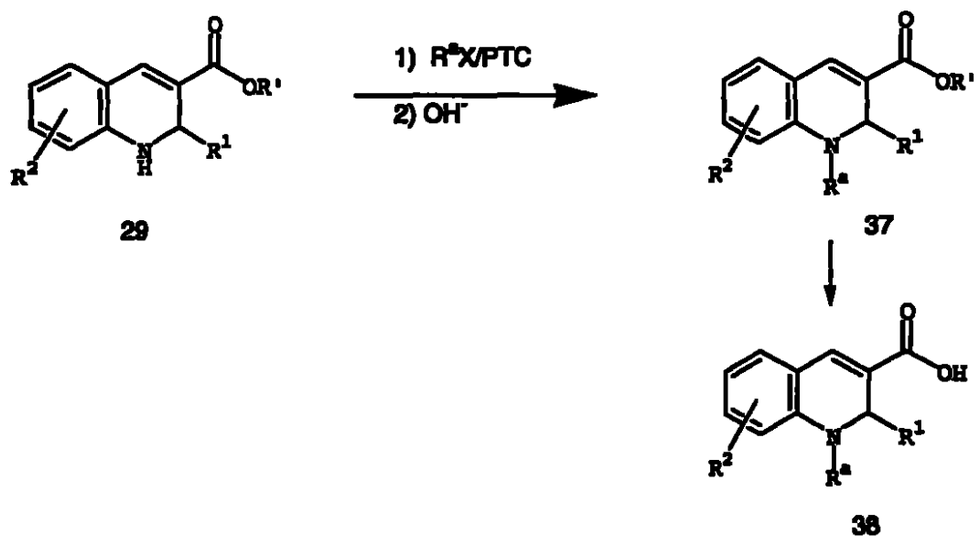


34 35 36 30

Synthetic Scheme 14 is another general method for the preparation of dihydroquinoline-3-carboxylic acid derivatives 30. In step 1, an appropriate commercially or synthetically available substituted aniline 34 can be treated with an acylating reagent such as pivaloyl chloride yielding an amide 35. The *ortho*-dianion of amide 35 is prepared by treating amide 35 with organo-lithium bases such as *n*-butyllithium or *tert*-butyllithium in tetrahydrofuran at low temperature.

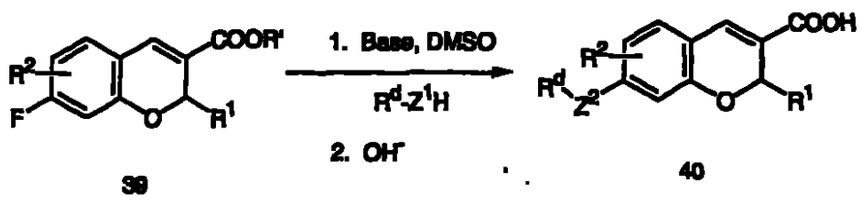
The dianion is quenched with dimethylformamide to afford the acylated-2-amino-benzaldehydes **36**. (J. Turner, *J. Org. Chem.*, 48, 3401-3408 (1983)) Reaction of these aldehydes in the presence of bases such as lithium hydride with a acrylate followed by work up with aqueous inorganic bases and hydrolysis, such as by treatment with aqueous base (sodium hydroxide) in a suitable solvent such as ethanol affords, after acidification, a dihydroquinoline-3-carboxylic acid **30**.

SCHEME 15



Synthetic Scheme 15 shows a general method for alkylation of the nitrogen of dihydroquinoline-3-carboxylate ester derivatives **29**. The step involves treatment of dihydroquinoline-3-carboxylate ester derivatives **29** with alkyl halides such as iodoethane in the presence of phase transfer catalysts such a tetrabutylammonium iodide, and a base such as caustic (50% aqueous sodium hydroxide) in a solvent such as dichloromethane. These conditions afford the N-alkylated dihyrdoquinoline-3-carboxylate esters **37**. Saponification of **37** with aqueous base provides N-alkylated-dihyroquinoline-3-carboxylic acid derivatives **38**.

SCHEME 16



39 40

Synthetic Scheme 16 shows a general method for the preparation of a 7-ether (Z^1=O) or thioether (Z^1=S) substituted benzopyran-3-carboxylic ester. An appropriately substituted phenol, thiophenol, hydroxy-heterocycle, mercaptoheterocycle, alcohol, or alkylthiol can be condensed under basic conditions using a base such as potassium carbonate in a solvent such as dimethysulfoxide, at temperature above room temperature, such as 100 °C, with an appropriately substituted 7-fluorobenzopyran derivative **30** to yield the corresponding ether or thioether. Hydrolysis of the ester with an aqueous base such as lithium hydroxide or sodium hydroxide in a solvent mixture such as tetrahydrofuran-ethanol-water yields acid **40**. When appropriate, a thioether (Z^2=S) can be oxidized to the sulfoxide (Z^2=SO) or sulfone (Z^2=SO_2) with an oxidant such as OXONE® or m-CPBA either before or after ester hydrolysis. In this chemistry R^d can include aryl, heteroaryl, heterocyclic, alicyclic, branched or linear aliphatic, branched or linear perfluoro-aliphatic moiety.

The following examples contain detailed descriptions of the methods of preparation of compounds of Formulas 2 and 3. These detailed descriptions fall within the scope, and serve to exemplify, the above described General Synthetic Procedures which form part of the invention. These detailed descriptions are presented for illustrative purposes only and are not intended as a restriction on the scope of the invention. All parts are by weight and temperatures are in degrees centigrade unless otherwise indicated. All compounds showed NMR spectra consistent with their assigned structures.

The following abbreviations are used:

HCl - hydrochloric acid

MgSO4 - magnesium sulfate

Na2SO4 - sodium sulfate

DMF - dimethylformamide

THF - tetrahydrofuran

NaOH - sodium hydroxide

EtOH - ethanol

K_2CO_3 - potassium carbonate

$CDCl_3$ - deuterated chloroform

CD_3OD - deuterated methanol

Et_2O - diethyl ether

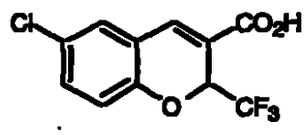
EtOAc - ethyl acetate

$NaHCO_3$ - sodium bicarbonate

$KHSO_4$ - potassium sulfate

$NaBH_4$ - sodium borohydride

Example 1



6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

Step 1. Preparation of ethyl 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylate.

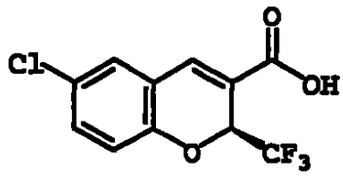
A mixture of 5-chlorosalicylaldehyde (20.02 g, 0.128 mole) and ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (23.68 g, 0.14 mole) was dissolved in anhydrous DMF, warmed to 60 °C and treated with anhydrous K_2CO_3 (17.75 g, 0.128 mole). The solution was maintained at 60 °C for 20 hours, cooled to room temperature, and diluted with water. The solution was extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford 54.32 g of an oil. The oil was dissolved in 250 mL of methanol and 100 mL of water, whereupon a white solid formed that was isolated by filtration, washed with water and dried *in vacuo*, to afford the ester as a yellow solid (24.31 g,

62%): mp 62-64 °C. 1H NMR (CDCl3/90 MHz) 7.64 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = Hz), 5.70 (q, 1H, J = Hz), 4.30 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.35 (t, 3H, J =7.2 Hz).

Step 2. Preparation of 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

A solution of the ester from Step 1 (13.02 g, 42 mmole) was dissolved in 200 mL of methanol and 20 mL of water, treated with lithium hydroxide (5.36 g, 0.128 mole) and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was acidified with 1.2 N HCl, whereupon a solid formed that was isolated by filtration. The solid was washed with 200 mL of water and 200 mL of hexanes and dried *in vacuo* to afford the title compound as a yellow solid (10.00 g, 85%): mp 181-184 °C.

Example 2



(S)-6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

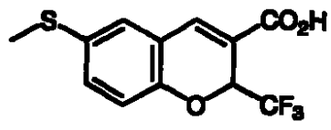
To a solution of 6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid (Example 1, Step 2)(12.00 g, 43.07 mmol) and (S)(-)-α-methylbenzylamine (2.61 g, 21.54 mmol) in methyl-*tert*-butyl ether (30 mL) was slowly added n-heptane (200 mL) until the mixture became cloudy. The mixture was heated (steam bath) to boiling and set aside for 24 h during which time crystals formed. Filtration of the suspension yielded a crystalline product (5.5 g) which was recrystallized from methyl-*tert*-butyl ether (30 mL) and n-heptane (200 mL) yielding upon filtration a white solid (3.1 g). This solid was dissolved in EtOAc (100 mL) and

washed with 1 N hydrochloric acid (50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* yielding a white solid. Recrystallization of this solid from methyl-t-butyl ether/n-heptane yielded the title compound as the highly enriched isomer, a white solid (2.7 g, 45%): mp 126.7-128.9 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$/300 MHz) 7.78 (s, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 6.94 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.66 (q, 1H, J = 6.9 Hz). Anal. Calc'd for $C_{11}H_6O_3F_3Cl$: C, 47.42; H, 2.17; N, 0.0. Found: C, 47.53; H, 2.14; N, 0.0. This compound was determined to have an optical purity of greater than 90% ee.

Procedure for determining optical purity.

To a solution of the free acid (title compound) (0.005 g, 0.017 mmol) in ethyl acetate (1.5 mL) in a test tube was added (trimethylsilyl)diazomethane (30 μL of 2.0 N solution in hexanes, 60 mmol). The resulting yellow solution was warmed until the solution began to gently boil and then was allowed to cool to room temperature and stand for 0.08 hours. With vigorous mixing, the solution was quenched with aqueous 1 N HCl (1.5 mL). The layers were separated and a sample of the ethyl acetate fraction (0.3 mL) was transferred to a vial, concentrated under a stream of nitrogen, was diluted with hexane (total of 1 mL) and a sample (10 μL) analyzed by chiral chromatography. The HPLC utilized a Daicel ChiralPak AD column eluting with 10% isopropanol-hexane at 0.5 mL/min using a UV detector set at 254 nM.

Example 2



6-(Methylthio)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

Step 1. Preparation of 5-(methylthio)salicylaldehyde.

Ethyl magnesium bromide (38 mL of a 3.0 M solution in diethyl ether, 113.8 mmole) was chilled with an ice-water bath. To the chilled solution was added a solution of 4-(methylthio)phenol (15.95 g, 113.8 mmole) in diethyl ether (30 mL) over 0.15 hour during which time gas was evolved. The reaction was held at 0 °C for 0.5 hour, at room temperature for 0.5 hour, and the addition funnel replaced with a distillation head. Toluene (100 mL) was added and the diethyl ether was distilled out of the reactor. The reaction was cooled, toluene (250 mL) and hexamethylphosphoramide (HMPA) (19.8 mL, 20 .4 g, 113.8 mmole) were added, and the resulting mixture was stirred for 0.25 hours. The distillation head was replaced with a condenser and paraformaldehyde (8.5 g, 284.4 mmole) was added. The reaction was heated to 90 °C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, was acidified with 1N HCl and the layers separated. The organic phase was washed with water, and with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield a solid. This solid was purified by silica chromatography (hexanes-ethyl acetate, 5:1) yielding the salicylaldehyde as a yellow crystalline solid (6.01 g) of suitable purity to be used in the next reaction without further purification.

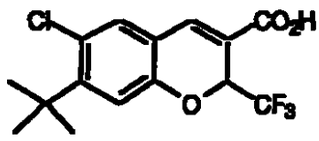
Step 2. Preparation of ethyl 6-(methylthio)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate.

5-Methylthiosalicylaldehyde (Step 1)(2.516 g, 14.96 mmole) was added to dimethylformamide (3.5 mL), potassium carbonate (2.27 g, 16.45 mmole) and ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (3.3 mL, 3.8 g, 22.4 mmole). The mixture was heated to 65 °C for 3 h. The reaction was cooled to room temperature, poured into H_2O (50 mL), and extracted with diethyl ether (2 X 75 mL). The combined ethereal phases were washed with aqueous $NaHCO_3$ solution (3 X 50 mL), aqueous 2 N HCl solution (3 X 50 mL), and brine (3 X 50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, diluted with isooctane and partially concentrated *in vacuo* causing the precipitation of the ethyl ester (2.863 g, 60 %) as a yellow powder: mp 87.8-89.6 °C This ester was of suitable purity to use without further purification.

Step 3. Preparation of 6-(methylthio)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

The ester (Step 2) was hydrolyzed to form the carboxylic acid via a method similar to that described in Example 1, Step 2: mp 166.3-167.9 °C. ^{1}H NMR (acetone-d_6/300 MHz) 7.87 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.79 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 2.48 (s, 3H). FABLRMS *m/z* 291 (M+H). ESHRMS *m/z* 289.0152 (M-H, Calc'd 289.0146). Anal. Calc'd for $C_{12}H_9F_3O_3S_1$: C, 49.66; H, 3.13; S, 11.05. Found: C, 49.57; H,3.02; S, 11.37.

Example 3



6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

Step 1. Preparation of 4-*tert*-butylsalicylaldehyde.

A five liter three-neck round bottom flask equipped with overhead mechanical stirrer and condenser was charged with trifluoroacetic acid (2.4 L). A mixture of 3-*tert*-butylphenol (412 g, 2.8 mole) and HMTA (424 g, 3.0 mole) was added portion-wise causing an exotherm. With cooling, the temperature was maintained under 80 °C. The reaction was heated at 80 °C for one hour, then cooled, and water (2 L) added. After 0.5 hour additional water (4 L) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (6 L). The organic extract was washed with water and brine. The resulting organic phase was divided into 2 L volumes and each diluted with water (1 L), and solid $NaHCO_3$ added until the mixture was neutralized. The organic phases were isolated and combined, dried over $MgSO_4$,

filtered and concentrated *in vacuo* yielding an oil. This oil was distilled at 95 °C (0.8 mm) yielding the desired salicylaldehyde as an oil (272.9 g, 56 %) which was of sufficient purity to be used without further purification.

Step 2. Preparation of ethyl 7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate.

A one liter three-neck flask was charged with 4-*tert*-butylsalicylaldehyde (Step 1)(100.0 g, 0.56 mole), dimethylformamide (110 mL), and potassium carbonate (79.9 g, 0.58 mole) causing the temperature of the mixture to rise to 40 °C. Ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (118.0 g, 0.70 mole) in dimethylformamide (110 mL) was added and the mixture heated to 60 °C at which time the reaction temperature rose to 70 °C. The reaction was cooled to 60 °C, maintained at 60 °C (with added heating) for 8.5 hours and cooled to room temperature. Ethyl acetate (600 mL) and 3 N HCl (600 mL) were added, mixed, and the layers separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the organic phases were combined. The combined organic phases were washed with brine-water (1:1), brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*, yielding a semi-solid. Hexane (600 mL) was added with mixing and the mixture was filtered. The filtrate was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* yielding a solid. This solid was dissolved in hot ethanol (600 mL). Water (190 mL) was added which induced crystallization. Filtration of the mixture and drying of the product provided the desired ester as a crystalline solid (131.3 g, 71%): mp 91.0-94.9 °C. This material was of suitable purity to be used in subsequent steps without further purification.

Step 3. Preparation of ethyl 6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate.

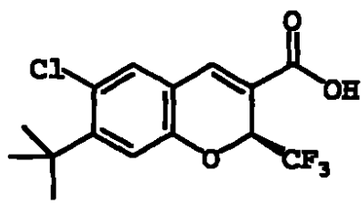
A one liter three-neck flask equipped with mechanical stirrer and gas inlet tube was charged with the ester (Step 2) (100 g, 0.3 mole) and acetic acid (300 mL). While cooling (water bath) the reaction mixture, chlorine gas (37.6 g, 0.53 mole) was added which caused the temperature to rise to 48 °C. After stirring for two

hours, the reaction was cooled in an ice-water bath to 15 °C. Zinc powder (19.5 g, 0.3 mole) was added in one portion which caused the temperature to rise to 72 °C. After cooling to room temperature additional zinc powder (5.0 g, 0.08 mole) was added and the mixture was stirred for 0.5 hour longer. The crude mixture was filtered through diatomaceous earth and was concentrated *in vacuo* yielding an oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (700 mL) washed with brine-water (1:1, 1 L) and brine (0.5 L). The resulting aqueous phase was extracted with ethyl acetate (700 mL). This ethyl acetate phase was washed with brine-water (1:1, 1 L) and brine (0.5 L). The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* yielding the title compound as a yellow oil (116 g, 106 %). This material, which contained some entrained ethyl acetate, was of suitable purity to be used in subsequent steps without further purification.

Step 4. Preparation of 6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

To a solution of the ester (Step 3) (116 g, 0.3 mole) in methanol (500 mL) and tetrahydrofuran (500 mL) in a one liter flask was added aqueous sodium hydroxide (2.5 N, 240 mL, 0.6 mole). After stirring overnight, the pH of the solution was adjusted to 1 with concentrated hydrochloric acid and the solution was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* yielding a solid. This solid was dissolved in hot ethanol (500 mL). Water (500 mL) was added and upon cooling to room temperature crystals formed which were collected by vacuum filtration. The crystals were washed with ethanol-water (3:7, 3 X 200 mL) and dried providing the title acid as a crystalline solid (91.6 g, 91 %): mp 194.9-196.5 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.83 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 1.48 (s, 9H). Anal. Calc'd for C15H14ClF3O3: C, 53.83; H, 4.22; Cl, 10.59. Found: C, 53.92; H, 4.24; Cl, 10.50.

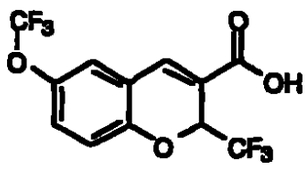
Example 4



(S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

To a solution of 6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid (Example 3)(11.4 g, 34.1 mmol) and (S)(-)-2-amino-3-phenyl-1-propanol (2.57 g, 17.00 mmol) was added n-heptane (200 mL) and the mixture set aside for 16 hours. The resulting suspension was filtered yielding a solid (3.8 g). This solid was recrystallized from 2-butanone (20 mL) and n-heptane (200 mL) yielding upon filtration a white solid (3.0 g). This solid was dissolved in ethyl acetate (100 mL) and washed with 1 N HCl (50 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* yielding a white solid. This solid was recrystallized from n-heptane yielding the title compound of high optical purity as a crystalline solid (1.7 g, 30%): mp 175.4-176.9 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.83 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 1.48 (s, 9H). Anal. Calc'd for $C_{15}H_{14}O_3F_3Cl$: C, 53.83; H, 4.22; N, 0.0; Cl, 10.59. Found: C, 53.78; H, 4.20; N, 0.0; Cl, 10.65. This compound was determined to have an optical purity of greater than 90% ee. Chiral purity was determined as describe in Example 2.

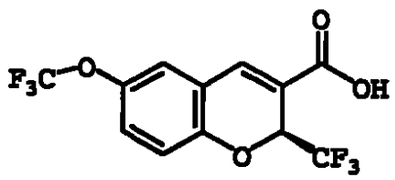
Example 5



6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

5-(Trifluoromethoxy)salicylaldehyde was converted to the title compound by a similar procedure to that described in Example 1: mp 118.4-119.5 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, and J = 9.0 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.88 (q H-F, 1H, J = 7.2 Hz). FABHRMS *m/z* 329.0228 (M+H, Calc'd 329.0249). Anal. Calc'd for C12H6F6O4: C, 43.92; H, 1.84. Found: C, 43.84; H, 1.87.

Example 6

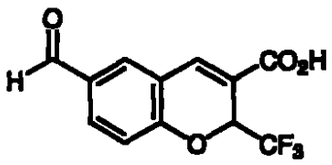


(S)-6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

To a solution of 6-trifluoromethoxy-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid (Example 5)(17.72 g, 54.00 mmol) and (-)cinchonidine (7.95 g, 27.04 mmol) in methyl-*tert*-butyl ether (100 mL) heated on a steam-bath was added n-heptane (200 mL). The mixture was heated on the steam bath to boiling and allowed to cool for 4 h during which time crystals formed. Filtration of the suspension yielded a crystalline solid (18.7 g). This solid was dissolved in 2-butanone (30 mL) followed by the addition of n-heptane (500 mL). After standing for 16 hours, the resulting suspension was filtered yielded a white solid (10.3 g). This solid was dissolved in ethyl acetate (150 mL), washed with 1 N hydrochloric acid (100 mL) and brine (2 x 50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo* yielding a viscous yellow oil (5.2 g, 59%): ^{1}H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.16 (s, 1H), 6.77 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.64 (m, 1H), 6.39 (d, 1H, J = 8.7 Hz) 5.13 (q, 1H, J = 7.2 Hz). Anal. Calc'd for $C_{12}H_6O_4F_6$: C, 43.92; H, 1.84; N, 0.0. Found: C, 43.79; H, 1.83; N, 0.0. This

compound was determined to have an optical purity of greater than 90% ee. Chiral purity was determined as describe in Example 2.

Example 7



6-Formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

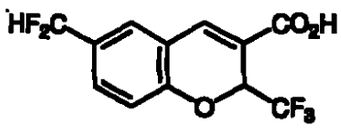
Step 1. Preparation of ethyl 6-formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate.

A 50 mL round bottom flask was charged with 5-formylsalicylaldehyde (3.21 g, 21.39 mmol), ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (3.50 mL, 3.96 g, 23.53 mmol), dimethylformamide (15 mL) and potassium carbonate (2.95 g, 21.39 mmol) and heated to 60 °C for 12 hours. Additional ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (3.50 mL, 3.96 g, 23.53 mmol) was added and the reaction heated for 16 hours at 75 °C. After cooling to room temperature, the reaction was partitioned between H_2O and diethyl ether. The organic phase was washed with saturated $NaHCO_3$ solution, $KHSO_4$ solution (0.25 M), brine, treated with decolorizing carbon (warmed gently). The resulting black suspension was dried over $MgSO_4$, vacuum filtered through diatomaceous earth, and concentrated *in vacuo* yielding an orange crystalline mass. This material was recrystallized from hot hexanes yielding the ester (1.51 g, 24 %) as orange crystals: mp 84.3-86.2 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 9.96 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J = 2Hz), 8.02 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J = 8.5, 2.0Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.99 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 4.43-4.25 (m, 2H), 1.34 (t, 3H, J = 7.3 Hz). FABLRMS *m/z* 301 (M+H). EIHRMS *m/z* 300.0605 (M+, Calc'd 300.0609). Anal. Calc'd for C14H11F3O4: C, 56.01; H, 3.69. Found: C, 56.11; H, 3.73.

Step 2. Preparation of 6-formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

The ester (Step 1) was converted to the acid via a method similar to that described in Example 1, Step 2: mp 211.3-215.7 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 9.97 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 2.0Hz), 8.03 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.98 (q, 1H, J = 6.9 Hz). FABLRMS *m/z* 273 (M+H). EIHRMS *m/z* 272.0266 (M+, Calc'd 272.0296). Anal. Calc'd for C12H7F3O4: C, 52.95; H, 2.59. Found: C, 52.62; H, 2.58.

Example 8



6-(Difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

Step 1. Preparation of ethyl 6-(difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate.

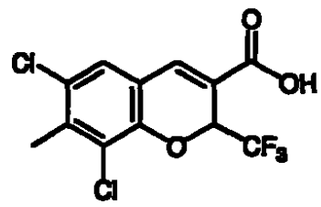
Ethyl 6-formyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylate (Example 7, Step 1)(1.672 g, 5.569 mmol) in methylene chloride (1.5 mL) was added to methylene chloride (1.5 mL) and diethylaminosulfur trifluoride (DAST) (0.74 mL, 0.898 g, 5.569 mmol) over 0.07 hours via syringe. After stirring for 20 hours the reaction was poured into aqueous HCl (2.0 N) and the mixture was extracted with diethyl ether. The ethereal phase was washed with dilute aqueous HCl (2.0 N), saturated $NaHCO_3$ solution, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* yielding a clear colorless oil. This oil was purified by flash chromatography (Silica gel 60, Eluant (5:1; Hexanes : Ethyl Acetate) yielding ethyl 6-difluoromethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylate (0.96 g, 54 %) as an oil which solidified upon standing. This product was of sufficient purity to be used in the next step without further purification: 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.97 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.90 (t,

1H, J = 56.0 Hz), 5.94 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 4.40-4.25 (m, 2H), 1.34 (t, 3H, J = 7.0 Hz).

Step 2. Preparation of 6-(difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

Aqueous NaOH (1.31 mL, 3.277 mmol, 2.5 M solution) was added in one portion to the ester (Step 1)(0.880 g, 2.731 mmol) in THF:EtOH:H_2O (7:2:1, 10 mL). The resulting solution was stirred for 60 hours. The reaction mixture was partially concentrated *in vacuo* to remove the organic solvents and was diluted with H_2O. The resulting aqueous solution was washed with diethyl ether, sparged with nitrogen to remove trace ether, and acidified with concentrated HCl. The resulting oily suspension was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* yielding the title compound (0.483 g, 60%) as an oil which solidified as a white crystalline mass: mp 134.7-136.2 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 8.5, 1.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.89(t, 1H, J = 56.2 Hz), 5.90 (q, 1H, J = 7.1 Hz). FAB-ESLRMS *m/z* 293 (M-H). EIHRMS *m/z* 293.0235 (M-H, Calc'd 293.0237). Anal. Calc'd for C12H7F5O3: C, 49.00; H, 2.40. Found: C, 48.78; H,2.21.

Example 9



6,8-Dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

Step 1. Preparation of 3,5-dichloro-4-methylsalicylaldehyde.

2,4-Dichloro-3-methylphenol (25.0 g, 141.2 mmol) was added to methanesulfonic acid (100 mL). With stirring, hexamethylenetetramine (HMTA)

(39.8g, 282.4 mmol) and additional methanesulfonic acid (100 mL) was added portion-wise during which time the reaction began to froth and exotherm. The resulting mixture was heated to 100 °C for 3 hours. The crude ocher colored suspension was cooled to 50 °C and poured over a mechanically stirred mixture of ice-water (2 L). A yellow precipitate was formed which was collected by vacuum filtration. This solid was purified by flash chromatography (silica, hexanes-methylene chloride, 9:10) yielding the salicylaldehyde as a pale yellow powder (6.17 g, 21%; mp 94.0-95.1 °C) of suitable purity to use without further purification.

Step 2. Preparation of ethyl 6,8-dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate.

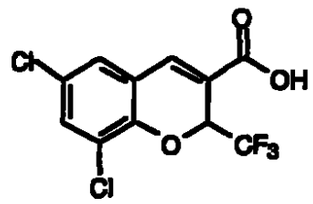
A mixture of 3,5-dichloro-4-methylsalicylaldehyde (Step 1)(5.94 g, 29.0 mmol) and ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (7.67 g, 45.6 mmol) dissolved in anhydrous DMSO (10 mL) was treated with triethylamine (5.88 g, 58.1 mmol). The reaction was stirred at 85 °C for 49 hours then cooled in ice and filtered to give an orange solid. The solid was dissolved in ethyl acetate (100 mL), washed with 3 N HCl (2 x 50 mL), saturated $NaHCO_3$, washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* to give a yellow solid (8.63 g, 84%): mp 117.1-119.5 °C. ^1H NMR ($CDCl_3$/300 MHz) 7.63 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.80 (q, 1H, J = 6.6 Hz), 4.33 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

Step 3. Preparation of 6,8-dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

The ester from Step 2 (8.39 g 23.6 mmol) was dissolved in THF (30 mL) and ethanol (20 mL), treated with 2.5 N sodium hydroxide (20 mL, 50 mmol), and stirred at room temperature for 3.5 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, acidified with 3 N HCl, filtered, and recrystallized from ethanol/ water to yield a yellow solid (6.0 g, 78%): mp 229.9-230.9 °C. ^1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.90 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.00 (q, 1H, J = 6.8 Hz), 2.50 (s, 3H). FABLRMS *m/z* 325 (M-H). FABHRMS *m/z* 324.9636 (M-H, Calc'd 324.9646). Anal. Calc'd

for $C_{12}H_7Cl_2F_3O_3$: C, 44.07; H, 2.16; Cl, 21.68. Found: C, 44.06; H, 2.21; Cl, 21.74.

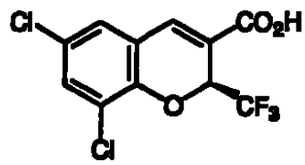
Example 10



6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

3,5-Dichlorosalicylaldehyde was converted to the title compound by a procedure similar to that described in Example 9, Steps 2 & 3: mp 212.8-216.8 °C. 1H NMR (CDCl3/300 MHz) 7.77 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.82 (q, 1H, J = 6.7 Hz). FABLRMS m/z 311 (M-H). FABHRMS m/z 312.9644 (M+H, Calc'd 312.9646). Anal. Calc'd for C11H5F3Cl2O3: C, 42.20; H, 1.61. Found: C, 42.50; H, 1.71.

Example 11



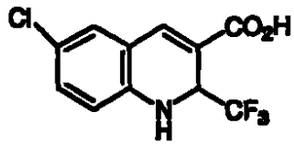
(S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid (Example 10)(300 g, 1.04 mol) was added to ethyl acetate (750 mL). The mixture was stirred for 5 minutes, warmed to 70 °C and held at this temperature for 5 minutes. The resulting solution was cooled to 50 °C and (s)-(-)-α-methylbenzylamine (58 g, 0.48 mol)was added. Heptane (1880 mL) was added and

the mixture stirred for 0.5 hour, then stirring was discontinued. The reaction was allowed to cool to 22 °C and stand for 8 hours. The salt crystallized during this time and was collected by vacuum filtration. The solid was washed with ethyl acetate-heptane (1:3, 2 X 50 mL). The solid obtained was dried at 40 °C under vacuum (20 mm) for 24 hours to give the salt(35 g, 16 %).

A three-neck 2 L round bottom flask was purged with nitrogen and was charged with deionized water (750 mL) and the salt (103 g, 0.24 mole; This material was obtained using a similar procedure to that described above). To the resulting stirred suspension was added concentrated HCl (37 mL) drop-wise over 0.5 hours with good stirring below 20 °C causing the free carboxylic acid to precipitate. After stirring for 2 hours, the suspension was vacuum filtered and the solid washed with deionized water (5 X 50 mL; until the washings were neutral). The solid was dried at 40 °C under vacuum (20 mm) for 12 hours yielding the title compound as a solid (74 g, 100%): mp 166.0-168.4 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.94 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.04 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz). ESHRMS *m/z* 310.9489 (M-H, Calc'd 310.9450). This compound was determined to have an optical purity of greater than 90% ee. The optical purity was determined by the method described in Example 2.

Example 12



6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid

Step 1. Preparation of 2-amino-5-chlorobenzaldehyde.

2-Amino-5-chlorobenzyl alcohol (4.8 g, 30 mmol) and activated manganese (IV) oxide (21 g, 240 mmol) were refluxed in chloroform (100 mL) for 1 hour. The contents were allowed to cool, filtered through diatomaceous earth and

concentrated *in vacuo* to afford the 2-amino-5-chlorobenzaldehyde as a dark solid (4.14 g, 81%): mp 74-76 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 9.80 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 7.0 Hz).

Step 2. Preparation of ethyl 6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylate.

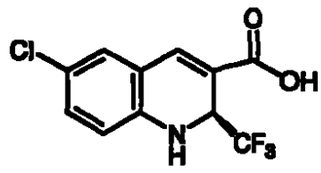
The 2-amino-5-chlorobenzaldehyde from Step 1 (15.0 g, 96 mmol), anhydrous potassium carbonate (27.6 g, 200 mmol), and ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (34 mL, 200 mmol) were mixed in anhydrous dimethyformamide (60 mL) and heated at 100 °C for 7 hours. The contents were allowed to cool and partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (200 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (1 x 100 mL). The ethyl acetate extracts were combined and washed with brine (1 x 200 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated *in vacuo* leaving a dark oil which solidified upon standing. The solid was purified by flash chromatography (silica gel; ethyl acetate-hexanes, 1:9). Fractions containing the desired product were combined, concentrated *in vacuo* and the residue recrystallized from ethyl acetate-hexanes to afford the ethyl 6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylate as a yellow solid (16.36 g, 56%): mp 132.6-134.2 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.61 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 5.10 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 4.55 (brs, 1H), 4.23 (m, 2H), 1.32 (t, 3H, J = 7.0 Hz). FABHRMS m/z 306.0468 ($M+H^+$, Calc'd 306.0509). Anal. Calc'd for $C_{13}H_{11}NO_2F_3Cl$: C, 51.08; H, 3.63; N, 4.58. Found: C, 50.81; H, 3.49; N, 4.72.

Step 3. Preparation of 6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoro-methyl)-3-quinolinecarboxylic acid.

The ester from Step 2 (1.7 g, 5.6 mmol) and 2.5 N sodium hydroxide (4.4 mL, 11 mmol) were mixed in tetrahydrofuran (25 mL), methanol (10 mL), and water (25 mL). After stirring overnight, contents were concentrated *in vacuo* to remove the THF and methanol. The aqueous solution remaining was extracted with diethyl ether (2 x 100 mL). The resulting aqueous layer was acidified with 2 N HCl

causing the precipitation of an oil. The oil was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate-hexanes (1:1). Fractions containing the desired product were combined, and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with dichloromethane, and filtered to afford the 6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid as a yellow solid (0.645 g, 41 %): mp 187.8-188.8 °C. ^{1}H NMR (acetone-d_6, 300 MHz) 7.69 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.60 (brs, 1H), 5.20 (m, 1H). ESHRMS *m/z* 276.0040 (M-H,Calc'd 276.0039). Anal. Calc'd for $C_{11}H_7NO_2F_3Cl$ + 2.6% H_2O: C, 46.39; H, 2.98; N, 4.92. Found: C, 45.99; H, 2.54; N, 4.85.

Example 13

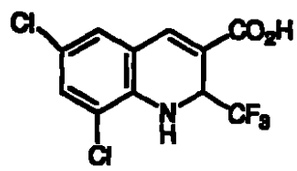


(S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid

To a solution of 6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid (Example 12)(6.75 g, 24.3 mmol) in ethyl acetate (25 mL) was added (S)-(-)-a-methylbenzylamine (1.50 g, 12.2 mmol). To the resulting solution was added hexanes (50 mL) with mixing. Stirring was discontinued and the reaction held static at room temperature for 16 hours during which time yellow crystals formed. The crystals were collected and washed with ethyl acetate-hexanes (100 mL, 1:2). The resulting yellow solid (932 mg) was dissolved in ethyl acetate (20 mL) and extracted with 1 N HCl (3 x 10 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate and solvent removed at reduced pressure. The (s)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid was obtained as a yellow solid (648 mg, 10% yield). mp 173-176 °C. ^{1}H NMR (acetone-d_6, 300 MHz) 7.80 (s, 1H), 7.35(d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.0, J = 2.2 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.60 (brs, 1H), 5.20 (m, 1H). Anal. Calc'd. for $C_{11}H_7NO_2F_3Cl$ C, 47.40 H,

2.54; N, 5.40. Found C, 47.49; H, 2.60; N, 4.98. The compound was determined to have an optical purity greater than 90% ee. Optical purity was determined by HPLC as described in Example 2.

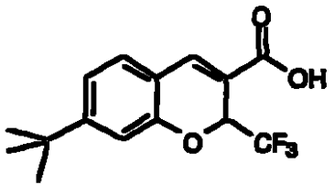
Example 14



6,8-Dichloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid

The 1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid was prepared by a procedure similar to that described in Example 12: mp 223.4-225.7 °C. ^{1}H NMR (acetone-d_6, 300 MHz) 7.82 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.53 (brs, 1H), 5.40 (m, 1H). ESHRMS *m/z* 309.9657 (M-H, Calc'd 309.9649). Anal. Calc'd for $C_{11}H_6NO_2F_3Cl_2$: C, 42.34; H, 1.94; N, 4.49. Found: C, 42.20; H, 1.74; N, 4.52.

Example 15

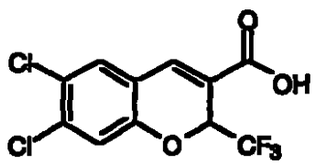


7-(1,1-Dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

Ethyl 7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate (Example 3, Step 2) was hydrolyzed to the carboxylic acid via a procedure similar to that described in Example 1, Step 2: mp 165.6-166.8 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.86 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.15 (dd, 1H, J

= 1.8 Hz, and J = 7.8 Hz), 7.05 (bs, 1H), 5.79 (q H-F, 1H, J = 7.2 Hz), 1.32 (s, 9H). FABHRMS *m/z* 301.1033 (M+H, Calc'd 301.1051). Anal. Calc'd for C15H15F3O3: C, 60.00; H, 5.04. Found: C, 59.80; H, 5.10.

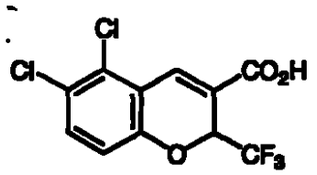
Example 16



6,7-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

3,4-Dichlorophenol was converted to the title compound by a procedure similar to that described in Example 2: mp 196.1-198.3 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.88 (q, 1H, J = 6.9 Hz). FABLRMS *m/z* 314 (M+H). Anal. Calc'd for C11H5Cl2F3O3: C, 42.20; H, 1.61. Found: C, 42.31; H, 1.65.

Example 17

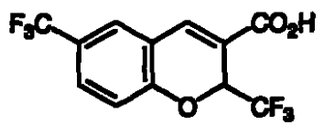


5,6-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

5,6-Dichlorosalicylaldehyde was prepared by the procedure described in Cragoe, E.J.; Schultz, E.M., U.S. Patent 3 794 734, 1974. This salicylaldehyde was converted to the title compound by a similar procedure to that described in Example 1: mp 211.5-213.5 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.94 (q, 1H, J = 7.0 Hz). ESLRMS *m/z* 311

(M-H). EIHRMS *m/z* 311.9583 (M+, Calc'd 311.9568). Anal. Calc'd for C11H5Cl2F3O3: C, 42.20; H, 1.61. Found: C, 42.33; H, 1.67.

Example 18



2,6-Bis(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

Step 1. Preparation of Ethyl 2,6-bis(trifluoromethyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylate.

To a stirred solution of ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate (3.22 mL, 4.06 g, 22.07 mmol) in toluene (100 mL) was added portion-wise sodium hydride (0.971 g, of 60 % oil dispersion reagent, 22.07 mmol) causing gas evolution. After gas evolution has subsided, 2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzoyl chloride (5.00 g, 22.07 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours, then heated to 105 °C for 24 hours. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with diethyl ether and the resulting solution was washed with H_2O and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* yielding a slightly sticky white solid. This solid was triturated with hexanes yielding the desired ester(3.05 g, 39 %) as a white powder: mp 116-120.1 °C. 1H NMR ($CDCl_3$/300 MHz) 8.52 (d, 2H, J=1.6 Hz), 8.03 (dd, 1H, J = 8.9, 2.2Hz), 7.71 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.48 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.39 (t, 3H, J = 7.3 Hz). FABLRMS *m/z* 355 (M+H). Anal. Calc'd for C14H8F6O4: C, 47.45; H, 2.28. Found: C, 47.59; H, 2.43.

Step 2. Preparation of ethyl 2,6-bis(trifluoromethyl)-4-oxo-dihydrobenzopyran-3-carboxylate.

A 250 mL round bottom flask was charged with ethyl 2,6-bis(trifluoromethyl)-benzopyran-4-one-3-carboxylate (Step 1)(2.307 g, 6.513

mmol) and THF (20 mL) yielding a pale yellow solution. Ethanol (20 mL) was added and the reaction chilled in an ice-salt bath. While maintaining the reaction temperature at below 9 °C, $NaBH_4$ (0.246 g, 6.513 mmol) was added in two portions and the mixture stirred 1 h. The crude reaction mixture was poured into a vigorously stirred mixture of ice (200 mL) and concentrated HCl (12 N, 5 mL) yielding a precipitate. Vacuum filtration of the resulting suspension yielded the desired keto ester (2.204 g, 87%) as faint pink powder of suitable purity to use in the next step without further purification: mp 71.8-76.9 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 12.71 (br s, 1H exch), 8.01 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.88 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 8.7$Hz), 5.98 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz), 4.51-4.28 (m, 2H), 1.35 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz). FABLRMS *m/z* 355 (M-H). ESHRMS *m/z* 355.0394 (M-H, Calc'd 355.0405).
Anal. Calc'd for C14H10F6O4: C, 47.21; H, 2.83. Found: C, 47.31; H,2.97.

Step 3. Preparation of ethyl 2,6-bis(trifluoromethyl)-4-trifluoromethanesulfonato-2H-1-benzopyran-3-carboxylate.

A 50 mL 3-neck Morton flask fitted with addition funnel, 2 stoppers was charged with 2,6-di-*tert*-butylpyridine (1.576 g, 1.50 mmol), methylene chloride (12 mL), and then via syringe was added trifluoromethanesulfonic anhydride (1.08 mL, 1.80 g, 1.25 mmol). To this solution was added dropwise a solution the keto ester (Step 2) (1.822 g, 5.115 mmol) in methylene chloride (10 mL) over 0.33 h and the reaction stirred for 48 h. The resulting off-white suspension was transferred to a 100 mL round bottom flask and was concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in diethyl ether (50 mL) and vacuum filtered to remove salts. The filtrate was further diluted with diethyl ether (50 mL) and was washed with ice cold HCl solution (2 N), brine, and dried over Na_2CO_3, filtered and concentrated *in vacuo* yielding the desired triflate (1.64 g, 66%) as a tan clumpy powder of suitable purity to use in the next step without further purification.

Step 4. Preparation of ethyl 2,6-bis(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylate.

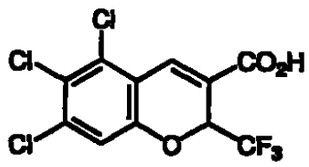
A 25 mL pear flask was charged with LiCl (0.136 g, 3.219 mmol), affixed to a high vacuum line and heated with a heat gun removing superficial water. The flask was allowed to cool to room temperature, and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)(0.124 g, 0.107 mmol) and THF (2 mL) were added. A reflux condenser was affixed to the flask and the apparatus was purged with nitrogen. A solution of the triflate(Step 3)(0.524 g, 1.073 mmol)in THF (2 mL) and tri-n-butyltin hydride (0.32 mL, 0.34 g, 1.18 mmol) were added sequentially via syringe. The resulting light orange solution was heated to 50 °C with stirring for 1 h, 60 °C for one hour, and 65 °C for one hour. The reaction was allowed to cool to room temperature and was poured into 2 N HCl, stirred, and extracted with hexanes. The hexane phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated yielding a light brown oil. The oil was dissolved in hexane and was washed with aqueous ammonium fluoride solution. The resulting hexane phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* yielding a dull yellow oily solid which solidified as a flaky powder (0.443 g). This solid was purified by flash silica chromatography (eluant: hexanes-methylene chloride, 4:1) yielding ethyl 2,6-di-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylate(0.069 g, 19 %) as a white crystalline solid of suitable purity to proceed with the next step.

Step 5. Preparation of 2,6-bis(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid.

To a stirred solution of the ester (Step 4) (0.065 g, 0.191 mmol) in THF-EtOH-H_2O (7:2:1, 1 mL) was added NaOH solution (0.084 mL, 0.210 mmol)in one portion at room temperature and allowed to stir overnight. The reaction was partially concentrated *in vacuo* yielding a pale yellow clear syrup. The syrup was diluted with water (5 mL) and brine (1mL) and was washed with diethyl ether (3 X 5 mL). The resulting aqueous phase was sparged with nitrogen to remove trace ether. With stirring, concentrated HCl was added to the aqueous phase causing the formation of a very fine white precipitate. This suspension was extracted with diethyl ether and the ether dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated by slow

evaporation at atmospheric pressure. The resulting product was recrystallized from hexanes and ethyl acetate yielding the title compound (0.038 g, 64 %) as a fine tan powder: mp 143.5-145.2 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 11.97-11.67 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.96 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz). FABLRMS *m/z* 311 (M-H). ESHRMS *m/z* 311.0107 (M-H, Calc'd 311.0143).

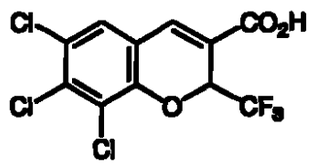
Example 19



5,6,7-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

3,4,5-Trichlorophenol was converted to 4,5,6-trichlorosalicylaldehyde via a procedure similar to that described in Example 9, Step 1. The 4,5,6-trichlrorsalicylaldehyde was converted to the title compound by a procedure similar to that described in Example 1: mp 236.2-239.3 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 8.05 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.99 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz). ESLRMS *m/z* 345 (M-H). ESHRMS *m/z* 344.9113 (M-H, Calc'd 344.9100). Anal. Calc'd for C11H4Cl3F3O3 + 0.89 wt % H_2O: C, 37.68; H, 1.25; Cl, 30.33. Found: C, 37.48; H,1.25; Cl, 30.33.

Example 20

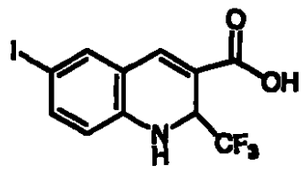


6,7,8-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid

2,3,4-Trichlorophenol was converted to 3,4,5-trichlorosalicylaldehyde via a procedure similar to that described in Example 9, Step 1. The 3,4,5-

trichlorosalicylaldehyde was converted to the title compound by a procedure similar to that described in Example 1: mp 222.0-225.3 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.07 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz). ESLRMS *m/z* 345 (M-H). EIHRMS *m/z* 344.9117 (M-H, Calc'd 344.9100). Anal. Calc'd for C11H4Cl3F3O3 + 1.56 wt % H_2O: C, 37.43; H, 1.32; Cl, 30.13. Found: C, 37.79; H,0.93; Cl, 29.55.

Example 21



6-Iodo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid

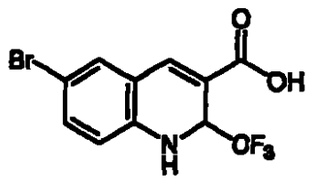
Step 1. Preparation of ethyl 6-iodo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylate.

A mixture of 5-iodo-2-aminobenzaldehyde (24.0 g, 96.7 mmol), diazbicyclo[2.2.2]-undec-7-ene (32.2 g, 212.0 mmol), and ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (35.7 g, 212.0 mmol) in 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (48 mL) was heated at 60 °C for 8 hours. The solution was cooled to room temperature and the solution poured into ethyl acetate-hexanes (1:1, 500 mL). The solution was extracted with 2.5 N aqueous hydrochloric acid (2 x 200 mL), saturated aqueous ammonium chloride (2 x 200 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting dark yellow oil was dissolved in hexanes (100 mL) and fine yellow crystals formed upon standing. Vacuum filtration of this suspension yielded ethyl 6-iodo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylate as fine yellow crystals (19.3 g, 50 % yield): mp 137-138 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.62 (s, 1H), 7.36-7.48 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 8.2$ Hz), 5.36 (brs, 1H), 5.11 (q, 1H, J = 7.1 Hz), 4.25 -4.35 (m, 2H), 1.34 (t, 3H, J = 7.0 Hz). ESHRMS *m/z* 395.9716 (M-H, Calc'd 395.9708).

Step 2. Preparation of 6-iodo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid

Hydrolysis of the ester (Step 1) was performed by a procedure similar to that described in Example 12, Step 3, yielding the carboxylic acid. mp 188-192 °C. ^{1}H NMR (CD_3OD/300 MHz) 7.668 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 8.4, 2.2 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.01 (q, 1H, J = 7.5 Hz). ESHRMS *m/z* 367.9401 (M, Calc'd 367.9395).

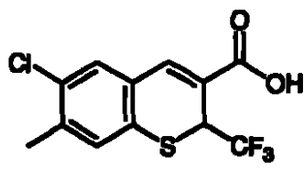
Example 22



6-Bromo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid

The 1,2-dihydro-3-quinolinecarboxylic acid was prepared by a procedure similar to that described in Example 21: mp 185-186 °C. ^{1}H NMR (CD_3OD/300 MHz) 7.68 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 8.7, 2.2 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.01 (q, 1H, J = 7.5 Hz). EIHRMS *m/z* 319.9519 (M, Calc'd 319.9534). Anal. Calc'd for $C_{11}H_7BrF_3NO_2$: C, 41.02; H, 2.19; N, 4.35; Found: C, 41.27, H, 2.23, N, 4.26.

Example 23



6-Chloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid

Step 1. Preparation of N,N-dimethyl-O-(4-chloro-2-formyl-5-methylphenyl)thiocarbamate.

A mixture of 5-chloro-4-methylsalicylaldehyde (12.96 g, 76.0 mmol) and triethylamine (11.58 g, 114.4 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (15 mL) treated with *N,N*-dimethylthiocarbamoyl chloride (11.25 g, 91.0 mmol) and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was treated with 3 N HCl (50 mL) and filtered to give an orange solid. The solid was dissolved in ethyl acetate washed with 3 N HCl, water, brine, dried over anhydrous MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford a brown solid (16.79 g) which was recrystallized from diethyl ether/hexane to give the O-aryl thiocarbamate as a tan solid (4.92 g, 25%): ^{1}H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 9.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Step 2. Preparation of N,N-dimethyl-S-(4-chloro-2-formyl-5-methylphenyl)thiocarbamate.

The O-aryl thiocarbamate (Step 1) (4.92 g, 19.1 mmol) was dissolved in *N,N*-dimethylaniline (25 mL) and immersed in and stirred at 200 °C for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured into a mixture of 3 N HCl (200 mL) and ice. Filtration gave a brown semisolid which was dissolved in ethyl acetate, washed with 3 N HCl, brine, dried over anhydrous MgSO4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the S-arylthiocarbamate as a brown oil (3.80 g, 77%) which was used in the next step without further purification.

Step 3. Preparation of ethyl 6-chloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylate.

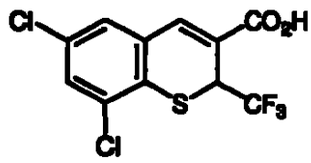
The S-arylthiocarbamate (Step 2) (3.80 g, 14.7 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and ethanol (10 mL), treated with 2.5 N sodium hydroxide (16.5 mL, 34.2 mmol), and stirred at room temperature for 0.9 hours. The reaction was diluted with diethyl ether and washed with 3 N HCl, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to yield the crude substituted 2-mercaptobenzaldehyde as a brown oil (2.82 g). This oil was added to DMF (10 mL) and ethyl 4,4,4-

trifluorocrotonate (3.89 g, 23.1 mmol). With stirring, K_2CO_3 (3.23 g, 23.4 mmol) was added causing the reaction to become a deep red. The reaction was stirred at room temperature for 14.5 hours, acidified with 3 N HCl, extracted with ethyl acetate. The resulting organic phase was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow solid (6.36 g) which was used in the next step without further purification.

Step 4. Preparation of 6-chloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid

The ester from Step 3 (2.02 g, 6.0 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and ethanol (10 mL), treated with 2.5 N sodium hydroxide (5.5 mL, 13.8 mmol), and stirred at room temperature for 4.8 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, acidified with 3 N HCl yielding a suspension. The solid was collected by filtration and was recrystallized from ethanol-water to yield the title compound as a yellow solid (0.20 g, 11%): mp 240.5-241.7 °C. ^{1}H NMR (acetone-*d6*/300MHz) 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.99 (q, 1H, J = 8.5 Hz), 2.39 (s, 3H). FABLRMS *m/z* 307 (M-H). FABHRMS *m/z* 306.9831 (M-H, Calc'd 306.9807). Anal. Calc'd for $C_{12}H_8ClF_3O_2S$: C, 46.69; H, 2.61; Cl, 11.48. Found: C, 46.78; H, 2.61; Cl, 11.41.

Example 24



6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid

The 2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid was prepared by a procedure similar to the method described in Example 23: mp 217.9-220.3 °C. 1H NMR (acetone-*d6*/300 MHz) 12.50-11.20 (br s, 1H exch.), 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 5.23 (q, 1H, J = 8.5).

Therapeutic Illustrations

The following non-limiting illustrative examples describe various neoplasia disorders or cancer diseases and therapeutic approaches that may be used in the present invention, and are for illustrative purposes only. Some COX-2 selective inhibiting agents (or prodrugs thereof) that can be used in the below non-limiting illustrations include, but are not limited to celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, deracoxib, MK-663 and JTE-522, and some DNA topoisomerase I inhibiting agents that can be used with the below non-limiting illustrations include, for example, irinotecan, rubitecan, lurtotecan, exetecan mesylate, karenitecan, or silatecan.

Illustration 1

Lung Cancer

In many countries including Japan, Europe and America, the number of patients with lung cancer is fairly large and continues to increase year after year and is the most frequent cause of cancer death in both men and women. Although there are many potential causes for lung cancer, tobacco use, and particularly cigarette smoking, is the most important. Additionally, etiologic factors such as exposure to asbestos, especially in smokers, or radon are contributory factors. Also occupational hazards such as exposure to uranium have been identified as an important factor. Finally, genetic factors have also been identified as another factor that increase the risk of cancer.

Lung cancers can be histologically classified into non-small cell lung cancers (e.g. squamous cell carcinoma (epidermoid), adenocarcinoma, large cell carcinoma (large cell anaplastic), etc.) and small cell lung cancer (oat cell). Non-small cell lung cancer (NSCLC) has different biological properties and responses to chemotherapeutics from those of small cell lung cancer (SCLC). Thus,

chemotherapeutic formulas and radiation therapy are different between these two types of lung cancer.

Non-Small Cell Lung Cancer

Where the location of the non-small cell lung cancer tumor can be easily excised (stage I and II disease) surgery is the first line of therapy and offers a relatively good chance for a cure. However, in more advanced disease (stage IIIa and greater), where the tumor has extended to tissue beyond the bronchopulmonary lymph nodes, surgery may not lead to complete excision of the tumor. In such cases, the patient's chance for a cure by surgery alone is greatly diminished. Where surgery will not provide complete removal of the NSCLC tumor, other types of therapies must be utilized.

Today radiation therapy is the standard treatment to control unresectable or inoperable NSCLC. Improved results have been seen when radiation therapy has been combined with chemotherapy, but gains have been modest and the search continues for improved methods of combining modalities.

Radiation therapy is based on the principle that high-dose radiation delivered to a target area will result in the death of reproductive cells in both tumor and normal tissues. The radiation dosage regimen is generally defined in terms of radiation absorbed dose (rad), time and fractionation, and must be carefully defined by the oncologist. The amount of radiation a patient receives will depend on various consideration but the two most important considerations are the location of the tumor in relation to other critical structures or organs of the body, and the extent to which the tumor has spread. In one embodiment a course of treatment for a patient undergoing radiation therapy for NSCLC will be a treatment with daily administration of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents and a treatment schedule over a 5 to 6 week period with a total dose of 50 to 60 Gy administered to the patient in a single daily fraction of 1.8 to 2.0 Gy, 5 days a week. A Gy is an abbreviation for Gray and refers to 100 rad of dose.

However, as NSCLC is a systemic disease, and radiation therapy is a local modality, radiation therapy as a single line of therapy is unlikely to provide a cure for NSCLC, at least for those tumors that have metastasized distantly outside the zone of treatment. Thus, the use of radiation therapy with other modality regimens of the present invention have important potential beneficial effects for the treatment of NSCLC.

Generally, radiation therapy has been combined temporally with chemotherapy to improve the outcome of treatment. There are various terms to describe the temporal relationship of administering radiation therapy in combination with a COX-2 selective inhibiting agent, a DNA topoisomerase I inhibiting agents and chemotherapy, and the following examples are some treatment regimens and are provided for illustration only and are not intended to limit the use of other combinations. "Sequential" therapy refers to the administration of chemotherapy and/or a COX-2 selective inhibiting agent and/or a DNA topoisomerase I inhibiting agents and/or radiation therapy separately in time in order to allow the separate administration of chemotherapy and/or a COX-2 selective inhibiting agent and/or a DNA topoisomerase I inhibiting agents and/or radiation therapy. "Concomitant" therapy refers to the administration of chemotherapy and/or a COX-2 selective inhibiting agent and/or a DNA topoisomerase I inhibiting agents and/or radiation therapy on the same day. Finally, "alternating therapy refers to the administration of radiation therapy on the days in which chemotherapy and/or a COX-2 selective inhibiting agent and/or a DNA topoisomerase I inhibiting agents would not have been administered if it was given alone.

Several chemotherapeutic agents have been shown to be efficacious against NSCLC. In one embodiment, chemotherapeutic agents that can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention against NSCLC include etoposide, carboplatin, methotrexate, 5-Fluorouracil, epirubicin, doxorubicin, taxol, inhibitor of normal mitotic activity; and cyclophosphamide. In another embodiment, chemotherapeutic agents that may be used in the methods,

combinations and compositions of the present invention active against NSCLC include cisplatin, ifosfamide, mitomycin C, epirubicin, vinblastine, and vindesine.

Other agents that are under investigation for use against NSCLC include: camptothecins, a topoisomerase 1 inhibitor; navelbine (vinorelbine), a microtubule assembly inhibitor; gemcitabine, a deoxycytidine analogue; fotemustine, a nitrosourea compound; and edatrexate, an antifol.

The overall and complete response rates for NSCLC has been shown to increase with use of combination chemotherapy as compared to single-agent treatment. Haskel CM: Chest. 99: 1325, 1991; Bakowski MT: Cancer Treat Rev 10:159, 1983; Joss RA: Cancer Treat Rev 11:205, 1984.

In one embodiment, therapy for the treatment of NSCLC is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with one or more of the following combinations of antineoplastic agents: 1) itosfamide, cisplatin, etoposide; 2) cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; 3) isofamide, carboplatin, etoposide; 4) bleomycin, etoposide, cisplatin; 5) isofamide, mitomycin, cisplatin; 6) cisplatin, vinblastine; 7) cisplatin, vindesine; 8) mitomycin C, vinblastine, cisplatin; 9) mitomycin C, vindesine, cisplatin; 10) isofamide, etoposide; 11) etoposide, cisplatin; 12) isofamide, mitomycin C; 13) fluorouracil, cisplatin, vinblastine; 14) carboplatin, etoposide; or radiation therapy.

Small Cell Lung Cancer

Approximately 15 to 20 percent of all cases of lung cancer reported worldwide is small cell lung cancer (SCLC). Ihde DC: Cancer 54:2722, 1984. Currently, treatment of SCLC incorporates multi-modal therapy, including chemotherapy, radiation therapy and surgery. Response rates of localized or disseminated SCLC remain high to systemic chemotherapy, however, persistence of the primary tumor and persistence of the tumor in the associated lymph nodes has led to the integration of several therapeutic modalities in the treatment of SCLC.

In one embodiment, a therapy for the treatment of lung cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective

inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents, in combination with one or more of the following antineoplastic agents: vincristine, cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, epirubicin (high dose), etoposide (VP-16) I.V., etoposide (VP-16) oral, isofamide, teniposide (VM-26), and doxorubicin. Other single-agents chemotherapeutic agents that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include BCNU (carmustine), vindesine, hexamethylmelamine (altretamine), methotrexate, nitrogen mustard, and CCNU (lomustine). Other chemotherapeutic agents under investigation that have shown activity against SCLC include iroplatin, gemcitabine, lonidamine, and taxol. Single-agent chemotherapeutic agents that have not yet shown activity against SCLC include mitoguazone, mitomycin C, aclarubicin, diaziquone, bisantrene, cytarabine, idarubicin, mitomxantrone, vinblastine, PCNU and esorubicin.

Another contemplated therapy for the treatment of SCLC is a combination of neoplasia disorder effective amounts a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with one or more of the following combinations of antineoplastic agents: 1) etoposide (VP-16), cisplatin; 2) cyclophosphamide, adriamycin [(doxorubicin), vincristine, etoposide (VP-16)]; 3) Cyclophosphamide, adriamycin(doxorubicin), vincristine; 4) Etoposide (VP-16), ifosfamide, cisplatin; 5) etoposide (VP-16), carboplatin; 6) cisplatin, vincristine (Oncovin), doxorubicin, etoposide.

Additionally, radiation therapy in conjunction with combinations of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents and/or systemic chemotherapy is contemplated to be effective at increasing the response rate for SCLC patients. The typical dosage regimen for radiation therapy ranges from 40 to 55 Gy, in 15 to 30 fractions, 3 to 7 times week. The tissue volume to be irradiated is determined by several factors and generally the hilum and subcarnial nodes, and bilateral distal nodes up to the thoracic inlet are treated, as well as the primary tumor up to 1.5 to 2.0 cm of the margins.

Illustration 2

Colorectal Cancer

Survival from colorectal cancer depends on the stage and grade of the tumor, for example precursor adenomas to metastatic adenocarcinoma. Generally, colorectal cancer can be treated by surgically removing the tumor, but overall survival rates remain between 45 and 60 percent. Colonic excision morbidity rates are fairly low and is generally associated with the anastomosis and not the extent of the removal of the tumor and local tissue. In patients with a high risk of reoccurrence, however, chemotherapy has been incorporated into the treatment regimen in order to improve survival rates.

Tumor metastasis prior to surgery is generally believed to be the cause of surgical intervention failure and up to one year of chemotherapy is required to kill the non-excised tumor cells. As severe toxicity is associated with the chemotherapeutic agents, only patients at high risk of recurrence are placed on chemotherapy following surgery. Thus, the incorporation of a COX-2 and a DNA topoisomerase I inhibiting agents into the management of colorectal cancer will play an important role in the treatment of colorectal cancer and lead to overall improved survival rates for patients diagnosed with colorectal cancer.

In one embodiment, a combination therapy for the treatment of colorectal cancer is surgery, followed by a regimen of one or more chemotherapeutic agents and a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents, cycled over a one year time period. In another embodiment, a combination therapy for the treatment of colorectal cancer is a regimen of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents, followed by surgical removal of the tumor from the colon or rectum and then followed be a regimen of one or more chemotherapeutic agents and a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agent, cycled over a one year time period. In still another embodiment, a therapy for the treatment of colon cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents.

In another embodiment, a therapy for the treatment of colon cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with fluorouracil and Levamisole. Typically, fluorouracil and Levamisole are used in combination.

In yet another embodiment, a therapy for the treatment of colon cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with fluorouracil and leucovorin. Typically, fluorouracil and leucovorin are used in combination.

Illustration 3

Breast Cancer

Today, among women in the United States, breast cancer remains the most frequent diagnosed cancer. One in 8 women in the United States are at risk of developing breast cancer in their lifetime. Age, family history, diet, and genetic factors have been identified as risk factors for breast cancer. Breast cancer is the second leading cause of death among women.

Different chemotherapeutic agents are known in art for treating breast cancer. Cytoxic agents used for treating breast cancer include doxorubicin, cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, mitomycin C, mitoxantrone, taxol, and epirubicin.

In the treatment of locally advanced noninflammatory breast cancer, a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents can be used to treat the disease in combination with surgery, radiation therapy and/or chemotherapy. Combinations of chemotherapeutic agents, radiation therapy and surgery that can be used in combination with the present invention include, but are not limited to the following combinations: 1) doxorubicin, vincristine, radical mastectomy; 2) doxorubicin, vincristine, radiation therapy; 3) cyclophosphamide, doxorubicin, 5-flourouracil, vincristine, prednisone, mastectomy; 4)

cyclophosphamide, doxorubicin, 5-flourouracil, vincristine, prednisone, radiation therapy; 5) cyclophosphamide, doxorubicin, 5-flourouracil, premarin, tamoxifen, radiation therapy for pathologic complete response; 6) cyclophosphamide, doxorubicin, 5-flourouracil, premarin, tamoxifen, mastectomy, radiation therapy for pathologic partial response; 7) mastectomy, radiation therapy, levamisole; 8) mastectomy, radiation therapy; 9) mastectomy, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, levamisole; 10) mastectomy, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide; 11) mastectomy, cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen, halotestin, radiation therapy; 12) mastectomy, cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen, halotestin.

In the treatment of locally advanced inflammatory breast cancer, a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents can be used to treat the disease in combination with surgery, radiation therapy or with chemotherapeutic agents. In one embodiment combinations of chemotherapeutic agents, radiation therapy and surgery that can be used in combination with the present invention include, but or not limited to the following combinations: 1) cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, radiation therapy; 2) cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, mastectomy, radiation therapy; 3) 5-fluorouracil, doxorubicin, clyclophosphamide, vincristine, prednisone, mastectomy, radiation therapy; 4) 5-fluorouracil, doxorubicin, clyclophosphamide, vincristine, mastectomy, radiation therapy; 5) cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, vincristine, radiation therapy; 6) cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, vincristine, mastectomy, radiation therapy; 7) doxorubicin, vincristine, methotrexate, radiation therapy, followed by vincristine, cyclophosphamide, 5-florouracil; 8) doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate, 5-florouracil, radiation therapy, followed by vincristine, cyclophosphamide, 5-florouracil; 9) surgery, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone, tamoxifen, followed by radiation therapy, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone, tamoxifen, doxorubicin, vincristine, tamoxifen; 10) surgery, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, followed by radiation therapy, followed by

cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone, tamoxifen, doxorubicin, vincristine, tamoxifen; 11) surgery, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone, tamoxifen, followed by radiation therapy, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, doxorubicin, vincristine, tamoxifen;; 12) surgery, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, followed by radiation therapy, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone, tamoxifen, doxorubicin, vincristine; 13) surgery, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone, tamoxifen, followed by radiation therapy, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone, tamoxifen, doxorubicin, vincristine, tamoxifen; 14) surgery, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, followed by radiation therapy, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone, tamoxifen, doxorubicin, vincristine; 15) surgery, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone, tamoxifen, followed by radiation therapy, followed by cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, doxorubicin, vincristine; 16) 5-florouracil, doxorubicin, cyclophosphamide followed by mastectomy, followed by 5-florouracil, doxorubicin, cyclophosphamide, followed by radiation therapy.

In the treatment of metastatic breast cancer, a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents can be used to treat the disease in combination with surgery, radiation therapy and/or with chemotherapeutic agents. In one embodiment, combinations of chemotherapeutic agents that can be used in combination with a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents of the present invention, include, but are not limited to the following combinations: 1) cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; 2) cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil; 3) cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, vincristine, prednisone; 4) adriamycin, vincristine; 5) thiotepa, adriamycin, vinblastine; 6) mitomycin, vinblastine; 7) cisplatin, etoposide.

Illustration 4

Prostate Cancer

Prostate cancer is now the leading form of cancer among men and the second most frequent cause of death from cancer in men. It is estimated that more than 165,000 new cases of prostate cancer were diagnosed in 1993, and more than 35,000 men died from prostate cancer in that year. Additionally, the incidence of prostate cancer has increased by 50% since 1981, and mortality from this disease has continued to increase. Previously, most men died of other illnesses or diseases before dying from their prostate cancer. We now face increasing morbidity from prostate cancer as men live longer and the disease has the opportunity to progress.

Current therapies for prostate cancer focus exclusively upon reducing levels of dihydrotestosterone to decrease or prevent growth of prostate cancer. In addition to the use of digital rectal examination and transrectal ultrasonography, prostate-specific antigen (PSA) concentration is frequently used in the diagnosis of prostate cancer.

In one embodiment, a therapy for the treatment of prostate cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents.

U.S. Pat. No. 4,472,382 discloses treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) with an antiandrogen and certain peptides which act as LH-RH agonists.

U.S. Pat. No. 4,596,797 discloses aromatase inhibitors as a method of prophylaxis and/or treatment of prostatic hyperplasia.

U.S. Pat. No. 4,760,053 describes a treatment of certain cancers a LHRH agonist with an antiandrogen and/or an antiestrogen and/or at least one inhibitor of sex steroid biosynthesis.

U.S. Pat. No. 4,775,660 discloses a method of treating breast cancer with a combination therapy which may include surgical or chemical prevention of ovarian secretions and administering an antiandrogen and an antiestrogen.

U.S. Pat. No. 4,659,695 discloses a method of treatment of prostate cancer in susceptible male animals including humans whose testicular hormonal secretions

are blocked by surgical or chemical means, e.g. by use of an LHRH agonist, which comprises administering an antiandrogen, e.g. flutamide, in association with at least one inhibitor of sex steroid biosynthesis, e.g. aminoglutethimide and/or ketoconazole.

Illustration 5

Bladder Cancer

The classification of bladder cancer is divided into three main classes: 1) superficial disease, 2) muscle-invasive disease, and 3) metastatic disease.

Currently, transurethral resection (TUR), or segmental resection, account for first line therapy of superficial bladder cancer, i.e., disease confined to the mucosa or the lamina propria. However, intravesical therapies are necessary, for example, for the treatment of high-grade tumors, carcinoma in situ, incomplete resections, recurrences, and multifocal papillary. Recurrence rates range from up to 30 to 80 percent, depending on stage of cancer.

Therapies that are currently used as intravesical therapies include chemotherapy, immuontherapy, bacille Calmette-Guerin (BCG) and photodynamic therapy. The main objective of intravesical therapy is twofold: to prevent recurrence in high-risk patients and to treat disease that cannot by resected. The use of intravesical therapies must be balanced with its potentially toxic side effects. Additionally, BCG requires an unimpaired immune system to induce an antitumor effect. Chemotherapeutic agents that are known to be of limited use against superficial bladder cancer include Cisplatin, actinomycin D, 5-fluorouracil, bleomycin, and cyclophosphamide methotrexate.

In the treatment of superficial bladder cancer, a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents can be used to treat the disease in combination with surgery (TUR), chemotherapy and/or intravesical therapies.

A therapy for the treatment of superficial bladder cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a

DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with: thiotepa (30 to 60 mg/day), mitomycin C (20 to 60 mg/day), and doxorubicin (20 to 80 mg/day).

In one embodiment, intravesicle immunotherapeutic agent that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention is BCG. A daily dose ranges from 60 to 120 mg, depending on the strain of the live attenuated tuberculosis organism used.

In another embodiment, a photodynamic therapeutic agent that may be used with the present invention is Photofrin I, a photosensitizing agent, administered intravenously. It is taken up by the low-density lipoprotein receptors of the tumor cells and is activated by exposure to visible light. Additionally, neomydium YAG laser activation generates large amounts of cytotoxic free radicals and singlet oxygen.

In the treatment of muscle-invasive bladder cancer, a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents can be used to treat the disease in combination with surgery (TUR), intravesical chemotherapy, radiation therapy, and/or radical cystectomy with pelvic lymph node dissection.

In one embodiment, radiation dose for the treatment of bladder cancer is between 5,000 to 7,000 cGY in fractions of 180 to 200 cGY to the tumor. Additionally, 3,500 to 4,700 cGY total dose is administered to the normal bladder and pelvic contents in a four-field technique. Radiation therapy should be considered only if the patient is not a surgical candidate, but may be considered as preoperative therapy.

In another embodiment, combination of surgery and chemotherapeutic agents that can be used in combination with a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents of the present invention is cystectomy in conjunction with five cycles of cisplatin (70 to 100 mg/m(square)); doxorubicin (50 to 60 mg/m(square); and cyclophosphamide (500 to 600 mg/m(square).

In one embodiment, a therapy for the treatment of superficial bladder cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents.

In another embodiment, a combination for the treatment of superficial bladder cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with one or more of the following combinations of antineoplastic agents: 1) cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide; and 2) cisplatin, 5-fluorouracil. A combination of chemotherapeutic agents that can be used in combination with radiation therapy and a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase inhibitor is a combination of cisplatin, methotrexate, vinblastine.

Currently no curative therapy exists for metastatic bladder cancer. The present invention contemplates an effective treatment of bladder cancer leading to improved tumor inhibition or regression, as compared to current therapies. In the treatment of metastatic bladder cancer, a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents can be used to treat the disease in combination with surgery, radiation therapy and/or with chemotherapeutic agents.

In one embodiment a therapy for the treatment of metastatic bladder cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents. In another embodiment, therapy for the treatment of metastatic bladder cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with one or more of the following combinations of antineoplastic agents: 1) cisplatin and methotrexate; 2) doxorubicin, vinblastine, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil; 3) vinblastine, doxorubicin, cisplatin, methotrexate; 4) vinblastine, cisplatin, methotrexate; 5) cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; 6) 5-fluorouracil, cisplatin.

Illustration 6

Pancreas Cancer

Approximately 2% of new cancer cases diagnoses in the United States is pancreatic cancer. Pancreatic cancer is generally classified into two clinical types: 1) adenocarcinoma (metastatic and non-metastatic), and 2) cystic neoplasms (serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, papillary cystic neoplasms, acinar cell systadenocarcinoma, cystic choriocarcinoma, cystic teratomas, angiomatous neoplasms).

In one embodiment, a therapy for the treatment of non-metastatic adenocarcinoma that may be used in the methods, combinations and compositions of the present invention include the use of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents along with preoperative biliary tract decompression (patients presenting with obstructive jaundice); surgical resection, including standard resection, extended or radial resection and distal pancreatectomy (tumors of body and tail); adjuvant radiation; and/or chemotherapy.

In one embodiment for the treatment of metastatic adenocarcinoma, a therapy consists of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents of the present invention in combination with continuous treatment of 5- fluorouracil, followed by weekly cisplatin therapy.

In another embodiment a combination therapy for the treatment of cystic neoplasms is the use of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents along with resection.

Illustration 7

Ovary Cancer

Celomic epithelial carcinoma accounts for approximately 90% of ovarian cancer cases. In one embodiment, a therapy for the treatment of ovary cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents.

Single agents that can be used in combination with a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents include, but are not limited to: alkylating agents, ifosfamide, cisplatin, carboplatin, taxol, doxorubicin,

5-fluorouracil, methotrexate, mitomycin, hexamethylmelamine, progestins, antiestrogens, prednimustine, dihydroxybusulfan, galactitol, interferon alpha, and interferon gamma.

In another embodiment, combinations for the treatment of celomic epithelial carcinoma is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with one or more of the following combinations of antineoplastic agents: 1) cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide; 2) hexamthylmelamine, cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; 3) cyclophosphamide, hexamehtylmelamine, 5-fluorouracil, cisplatin; 4) melphalan, hexamethylmelamine, cyclophosphamide; 5) melphalan, doxorubicin, cyclophosphamide; 6) cyclophosphamide, cisplatin, carboplatin; 7) cyclophosphamide, doxorubicin, hexamethylmelamine, cisplatin; 8) cyclophosphamide, doxorubicin, hexamethylmelamine, carboplatin; 9) cyclophosphamide, cisplatin; 10) hexamethylmelamine, doxorubicin, carboplatin; 11) cyclophosphamide, hexamethlmelamine, doxorubicin, cisplatin; 12) carboplatin, cyclophosphamide; 13) cisplatin, cyclophosphamide.

Germ cell ovarian cancer accounts for approximately 5% of ovarian cancer cases. Germ cell ovarian carcinomas are classified into two main groups: 1) dysgerminoma, and nondysgerminoma. Nondysgerminoma is further classified into teratoma, endodermal sinus tumor, embryonal carcinoma, chloricarcinoma, polyembryoma, and mixed cell tumors.

In one embodiment, a therapy for the treatment of germ cell carcinoma is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents.

In another embodiment, a therapy for the treatment of germ cell carcinoma is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with one or more of the following combinations of antineoplastic agents: 1) vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide; 2) bleomycin, etoposide, cisplatin; 3) vinblastine, bleomycin, cisplatin.

Cancer of the fallopian tube is the least common type of ovarian cancer, accounting for approximately 400 new cancer cases per year in the United States. Papillary serous adenocarcinoma accounts for approximately 90% of all malignancies of the ovarian tube.

In one embodiment, a therapy for the treatment of fallopian tube cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents.

In another embodiment, a therapy for the treatment of fallopian tube cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with on or more of the following of antineoplastic agents: alkylating agents, ifosfamide, cisplatin, carboplatin, taxol, doxorubicin, 5-fluorouracil, methotrexate, mitomycin, hexamethylmelamine, progestins, antiestrogens, prednimustine, dihydroxybusulfan, galactitol, interferon alpha, and interferon gamma.

In still another embodiment, therapy for the treatment of fallopian tube cancer is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with one or more of the following combinations of antineoplastic agents: 1) cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide; 2) hexamthylmelamine, cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; 3) cyclophosphamide, hexamehtylmelamine, 5-fluorouracil, cisplatin; 4) melphalan, hexamethylmelamine, cyclophosphamide; 5) melphalan, doxorubicin, cyclophosphamide; 6) cyclophosphamide, cisplatin, carboplatin; 7) cyclophosphamide, doxorubicin, hexamethylmelamine, cisplatin; 8) cyclophosphamide, doxorubicin, hexamethylmelamine, carboplatin; 9) cyclophosphamide, cisplatin; 10) hexamethylmelamine, doxorubicin, carboplatin; 11) cyclophosphamide, hexamethlmelamine, doxorubicin, cisplatin; 12) carboplatin, cyclophosphamide; 13) cisplatin, cyclophosphamide.

Illustration 8

Central Nervous System Cancers

Central nervous system cancer accounts for approximately 2% of new cancer cases in the United States. Common intracranial neoplasms include glioma, meninigioma, neurinoma, and adenoma.

In one embodiment, a therapy for the treatment of central nervous system cancers is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents.

In another embodiment, a therapy for the treatment of malignant glioma is a combination of neoplasia disorder effective amounts of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents in combination with one or more of the following combinations of therapies and antineoplastic agents:: 1) radiation therapy, BCNU (carmustine); 2) radiation therapy, methyl CCNU (lomustine); 3) radiation therapy, medol; 4) radiation therapy, procarbazine; 5) radiation therapy, BCNU, medrol; 6) hyperfraction radiation therapy, BCNU; 7) radiation therapy, misonidazole, BCNU; 8) radiation therapy, streptozotocin; 9) radiation therapy, BCNU, procarbazine; 10) radiation therapy, BCNU, hydroxyurea, procarbazine, VM-26; 11) radiation therapy, BNCU, 5-flourouacil; 12) radiation therapy, Methyl CCNU, dacarbazine; 13) radiation therapy, misonidazole, BCNU; 14) diaziquone; 15) radiation therapy, PCNU; 16) procarbazine (matulane), CCNU, vincristine. A dose of radiation therapy is about 5,500 to about 6,000 cGY. Radiosensitizers include misonidazole, intra-arterial Budr and intravenous iododeoxyuridine (IUdR). It is also contemplated that radiosurgery may be used in combinations with a COX-2 selective inhibiting agent and an DNA topoisomerase I inhibiting agents.

Illustration 9

Table Nos. 22 and 23 provide additional non-limiting illustrative examples of combination therapies that can be used in the methods, combinations and compositions of the present invention. In each combination identified in Table Nos. 22 and 23, the individual combination is used in combination with an

aromatase inhibiting agent. Exemplary aromatase inhibiting agents that can be used in the below non-limiting illustrative examples include anastrozole, atamestane, exemestane, fadrozole, finrozol, formestane, letrozole, minamestane, MR-20492, Testolactone, YM-511, and vorozole. Other examples of aromatase inhibiting agents that can be used in the combinations of the below examples are provided in Table No. 3, above. Additionally, non-limiting illustrative examples of combinations of COX-2 selective inhibiting agents and aromatase inhibiting agents are provided in Table No. 24 below. Table No. 22 provides non-limiting illustrative examples of a COX-2 selective inhibiting agent in combination with a single antineoplastic agent in the treatment of an illustrative neoplasia disorder. Table No. 23 provides non-limiting illustrative examples of a COX-2 selective inhibiting agent in combination with multiple antineoplastic agents in the treatment of an illustrative neoplasia disorder.

Table No. 22. A COX-2 Inhibiting Agent in Combination with a Single Antineoplastic Agent.

COX-2 Inhibitor	Antineoplastic Agents	Indication
Celecoxib	Anastrozole	Breast
Celecoxib	Capecitabine	Breast
Celecoxib	Docetaxel	Breast
Celecoxib	Gemcitabine	Breast, Pancreas
Celecoxib	Letrozole	Breast
Celecoxib	Megestrol	Breast
Celecoxib	Paclitaxel	Breast
Celecoxib	Tamoxifen	Breast
Celecoxib	Toremifene	Breast
Celecoxib	Vinorelbine	Breast, Lung
Celecoxib	Topotecan	Lung
Celecoxib	Etoposide	Lung

Celecoxib	Fluorouracil	Colon
Celecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Bladder
Celecoxib	Retinoids	Colon
Celecoxib	DFMO	Colon
Celecoxib	Ursodeoxycholic acid	Colon
Celecoxib	Calcium carbonate	Colon
Celecoxib	Selenium	Colon
Celecoxib	Sulindac sulfone	Colon
Celecoxib	Carboplatin	Brain
Celecoxib	Goserelin Acetate	Prostate
Celecoxib	Cisplatin	Lung
Celecoxib	Ketoconazole	Prostate
Rofecoxib	Anastrozole	Breast
Rofecoxib	Capecitabine	Breast
Rofecoxib	Docetaxel	Breast
Rofecoxib	Gemcitabine	Breast, Pancreas
Rofecoxib	Letrozole	Breast
Rofecoxib	Megestrol	Breast
Rofecoxib	Paclitaxel	Breast
Rofecoxib	Tamoxifen	Breast
Rofecoxib	Toremifene	Breast
Rofecoxib	Vinorelbine	Breast, Lung
Rofecoxib	Topotecan	Lung
Rofecoxib	Etoposide	Lung
Rofecoxib	Fluorouracil	Colon
Rofecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Bladder
Rofecoxib	Retinoids	Colon
Rofecoxib	DFMO	Colon
Rofecoxib	Ursodeoxycholic acid	Colon
Rofecoxib	Calcium carbonate	Colon

Rofecoxib	Selenium	Colon
Rofecoxib	Sulindac sulfone	Colon
Rofecoxib	Carboplatin	Brain
Rofecoxib	Goserelin Acetate	Prostate
Rofecoxib	Cisplatin	Lung
Rofecoxib	Ketoconazole	Prostate
Valdecoxib	Anastrozole	Breast
Valdecoxib	Capecitabine	Breast
Valdecoxib	Docetaxel	Breast
Valdecoxib	Gemcitabine	Breast, Pancreas
Valdecoxib	Letrozole	Breast
Valdecoxib	Megestrol	Breast
Valdecoxib	Paclitaxel	Breast
Valdecoxib	Tamoxifen	Breast
Valdecoxib	Toremifene	Breast
Valdecoxib	Vinorelbine	Breast, Lung
Valdecoxib	Topotecan	Lung
Valdecoxib	Etoposide	Lung
Valdecoxib	Fluorouracil	Colon
Valdecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Bladder
Valdecoxib	Retinoids	Colon
Valdecoxib	DFMO	Colon
Valdecoxib	Ursodeoxycholic acid	Colon
Valdecoxib	Calcium carbonate	Colon
Valdecoxib	Selenium	Colon
Valdecoxib	Sulindac sulfone	Colon
Valdecoxib	Carboplatin	Brain
Valdecoxib	Goserelin Acetate	Prostate
Valdecoxib	Cisplatin	Lung
Valdecoxib	Ketoconazole	Prostate

Deracoxib	Anastrozole	Breast
Deracoxib	Capecitabine	Breast
Deracoxib	Docetaxel	Breast
Deracoxib	Gemcitabine	Breast, Pancreas
Deracoxib	Letrozole	Breast
Deracoxib	Megestrol	Breast
Deracoxib	Paclitaxel	Breast
Deracoxib	Tamoxifen	Breast
Deracoxib	Toremifene	Breast
Deracoxib	Vinorelbine	Breast, Lung
Deracoxib	Topotecan	Lung
Deracoxib	Etoposide	Lung
Deracoxib	Fluorouracil	Colon
Deracoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Bladder
Deracoxib	Retinoids	Colon
Deracoxib	DFMO	Colon
Deracoxib	Ursodeoxycholic acid	Colon
Deracoxib	Calcium carbonate	Colon
Deracoxib	Selenium	Colon
Deracoxib	Sulindac sulfone	Colon
Deracoxib	Carboplatin	Brain
Deracoxib	Goserelin Acetate	Prostate
Deracoxib	Cisplatin	Lung
Deracoxib	Ketoconazole	Prostate
JTE-522	Anastrozole	Breast
JTE-522	Capecitabine	Breast
JTE-522	Docetaxel	Breast
JTE-522	Gemcitabine	Breast, Pancreas
JTE-522	Letrozole	Breast
JTE-522	Megestrol	Breast

JTE-522	Paclitaxel	Breast
JTE-522	Tamoxifen	Breast
JTE-522	Toremifene	Breast
JTE-522	Vinorelbine	Breast, Lung
JTE-522	Topotecan	Lung
JTE-522	Etoposide	Lung
JTE-522	Fluorouracil	Colon
JTE-522	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Bladder
JTE-522	Retinoids	Colon
JTE-522	DFMO	Colon
JTE-522	Ursodeoxycholic acid	Colon
JTE-522	Calcium carbonate	Colon
JTE-522	Selenium	Colon
JTE-522	Sulindac sulfone	Colon
JTE-522	Carboplatin	Brain
JTE-522	Goserelin Acetate	Prostate
JTE-522	Cisplatin	Lung
JTE-522	Ketoconazole	Prostate
MK-663	Anastrozole	Breast
MK-663	Capecitabine	Breast
MK-663	Docetaxel	Breast
MK-663	Gemcitabine	Breast, Pancreas
MK-663	Letrozole	Breast
MK-663	Megestrol	Breast
MK-663	Paclitaxel	Breast
MK-663	Tamoxifen	Breast
MK-663	Toremifene	Breast
MK-663	Vinorelbine	Breast, Lung
MK-663	Topotecan	Lung
MK-663	Etoposide	Lung

MK-663	Fluorouracil	Colon
MK-663	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Bladder
MK-663	Retinoids	Colon
MK-663	DFMO	Colon
MK-663	Ursodeoxycholic acid	Colon
MK-663	Calcium carbonate	Colon
MK-663	Selenium	Colon
MK-663	Sulindac sulfone	Colon
MK-663	Carboplatin	Brain
MK-663	Goserelin Acetate	Prostate
MK-663	Cisplatin	Lung
MK-663	Ketoconazole	Prostate

Table No. 23. A COX-2 Inhibiting Agent in Combination with Multiple Antineoplastic Agents.

COX-2 Inhibitor	Antineoplastic Agents	Indication
Celecoxib	Doxorubicin and Cyclophosphamide	Breast
Celecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil	Breast
Celecoxib	Cyclophosphamide, Fluorouracil and Mitoxantrone	Breast
Celecoxib	Mitoxantrone, Fluorouracil and Leucovorin	Breast
Celecoxib	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, and	Breast

	Fluoxymestrone	
Celecoxib	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
Celecoxib	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
Celecoxib	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, Fluoxymesterone	Breast
Celecoxib	Fluorouracil, Levamisole	Colon
Celecoxib	Leucovorin, Fluorouracil	Colon
Celecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide	Lung
Celecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine	Lung
Celecoxib	Etoposide, Carboplatin	Lung
Celecoxib	Etoposide, Cisplatin	Lung
Celecoxib	Paclitaxel, Carboplatin	Lung
Celecoxib	Gemcitabine, Cisplatin	Lung
Celecoxib	Paclitaxel, Cisplatin	Lung
Rofecoxib	Doxorubicin and Cyclophosphamide	Breast
Rofecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil	Breast
Rofecoxib	Cyclophosphamide, Fluorouracil and Mitoxantrone	Breast
Rofecoxib	Mitoxantrone, Flourouracil and Leucovorin	Breast
Rofecoxib	Vinblastine, Doxorubicin,	Breast

	Thiotepa, and Fluoxymestrone	
Rofecoxib	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
Rofecoxib	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
Rofecoxib	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, Fluoxymesterone	Breast
Rofecoxib	Fluorouracil, Levamisole	Colon
Rofecoxib	Leucovorin, Fluorouracil	Colon
Rofecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide	Lung
Rofecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine	Lung
Rofecoxib	Etoposide, Carboplatin	Lung
Rofecoxib	Etoposide, Cisplatin	Lung
Rofecoxib	Paclitaxel, Carboplatin	Lung
Rofecoxib	Gemcitabine, Cisplatin	Lung
Rofecoxib	Paclitaxel, Cisplatin	Lung
Valdecoxib	Doxorubicin and Cyclophosphamide	Breast
Valdecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil	Breast
Valdecoxib	Cyclophosphamide, Fluorouracil and Mitoxantrone	Breast
Valdecoxib	Mitoxantrone, Fluorouracil and Leucovorin	Breast

Valdecoxib	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, and Fluoxymestrone	Breast
Valdecoxib	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
Valdecoxib	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
Valdecoxib	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, Fluoxymesterone	Breast
Valdecoxib	Fluorouracil, Levamisole	Colon
Valdecoxib	Leucovorin, Fluorouracil	Colon
Valdecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide	Lung
Valdecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine	Lung
Valdecoxib	Etoposide, Carboplatin	Lung
Valdecoxib	Etoposide, Cisplatin	Lung
Valdecoxib	Paclitaxel, Carboplatin	Lung
Valdecoxib	Gemcitabine, Cisplatin	Lung
Valdecoxib	Paclitaxel, Cisplatin	Lung
Deracoxib	Doxorubicin and Cyclophosphamide	Breast
Deracoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil	Breast
Deracoxib	Cyclophosphamide, Fluorouracil and Mitoxantrone	Breast
Deracoxib	Mitoxantrone, Fluorouracil	Breast

	and Leucovorin	
Deracoxib	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, and Fluoxymestrone	Breast
Deracoxib	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
Deracoxib	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
Deracoxib	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, Fluoxymesterone	Breast
Deracoxib	Fluorouracil, Levamisole	Colon
Deracoxib	Leucovorin, Fluorouracil	Colon
Deracoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide	Lung
Deracoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine	Lung
Deracoxib	Etoposide, Carboplatin	Lung
Deracoxib	Etoposide, Cisplatin	Lung
Deracoxib	Paclitaxel, Carboplatin	Lung
Deracoxib	Gemcitabine, Cisplatin	Lung
Deracoxib	Paclitaxel, Cisplatin	Lung
JTE-522	Doxorubicin and Cyclophosphamide	Breast
JTE-522	Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil	Breast
JTE-522	Cyclophosphamide, Fluorouracil and Mitoxantrone	Breast

JTE-522	Mitoxantrone, Flourouracil and Leucovorin	Breast
JTE-522	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, and Fluoxymestrone	Breast
JTE-522	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
JTE-522	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
JTE-522	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, Fluoxymesterone	Breast
JTE-522	Fluorouracil, Levamisole	Colon
JTE-522	Leucovorin, Fluorouracil	Colon
JTE-522	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide	Lung
JTE-522	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine	Lung
JTE-522	Etoposide, Carboplatin	Lung
JTE-522	Etoposide, Cisplatin	Lung
JTE-522	Paclitaxel, Carboplatin	Lung
JTE-522	Gemcitabine, Cisplatin	Lung
JTE-522	Paclitaxel, Cisplatin	Lung
MK-663	Doxorubicin and Cyclophosphamide	Breast
MK-663	Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil	Breast
MK-663	Cyclophosphamide, Fluorouracil and	Breast

	Mitoxantrone	
MK-663	Mitoxantrone, Fluorouracil and Leucovorin	Breast
MK-663	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, and Fluoxymestrone	Breast
MK-663	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
MK-663	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
MK-663	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, Fluoxymesterone	Breast
MK-663	Fluorouracil, Levamisole	Colon
MK-663	Leucovorin, Fluorouracil	Colon
MK-663	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide	Lung
MK-663	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine	Lung
MK-663	Etoposide, Carboplatin	Lung
MK-663	Etoposide, Cisplatin	Lung
MK-663	Paclitaxel, Carboplatin	Lung
MK-663	Gemcitabine, Cisplatin	Lung
MK-663	Paclitaxel, Cisplatin	Lung
MK-663	Doxorubicin and Cyclophosphamide	Breast
MK-663	Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil	Breast
MK-663	Cyclophosphamide,	Breast

	Fluorouracil and Mitoxantrone	
MK-663	Mitoxantrone, Fluorouracil and Leucovorin	Breast
MK-663	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, and Fluoxymestrone	Breast
MK-663	Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
MK-663	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil	Breast
MK-663	Vinblastine, Doxorubicin, Thiotepa, Fluoxymesterone	Breast
MK-663	Fluorouracil, Levamisole	Colon
MK-663	Leucovorin, Fluorouracil	Colon
MK-663	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide	Lung
MK-663	Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine	Lung
MK-663	Etoposide, Carboplatin	Lung
MK-663	Etoposide, Cisplatin	Lung
MK-663	Paclitaxel, Carboplatin	Lung
MK-663	Gemcitabine, Cisplatin	Lung
MK-663	Paclitaxel, Cisplatin	Lung

Illustration 10

Table No. 24 illustrates examples of some combinations of the present invention where the combination comprises a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agent.

Table No. 24. Combinations of COX-2 selective inhibiting agents and DNA topoisomerase I inhibiting agents

COX-2 selective inhibiting agent	DNA topoisomerase I inhibiting agent
Celecoxib	irinotecan
Rofecoxib	irinotecan
Valdecoxib	irinotecan
Deracoxib	irinotecan
JTE-522	irinotecan
MK-663	irinotecan
Celecoxib	camptothecin
Rofecoxib	camptothecin
Valdecoxib	camptothecin
Deracoxib	camptothecin
JTE-522	camptothecin
MK-663	camptothecin
Celecoxib	lurtotecan
Rofecoxib	lurtotecan
Valdecoxib	lurtotecan
Deracoxib	lurtotecan
JTE-522	lurtotecan
MK-663	lurtotecan
Celecoxib	homosilatecans
Rofecoxib	homosilatecans
Valdecoxib	homosilatecans
Deracoxib	homosilatecans
JTE-522	homosilatecans
MK-663	homosilatecans
Celecoxib	9-amino camptothecin

Rofecoxib	9-amino camptothecin
Valdecoxib	9-amino camptothecin
Deracoxib	9-amino camptothecin
JTE-522	9-amino camptothecin
MK-663	9-amino camptothecin
Celecoxib	9-nitrocamptothecin
Rofecoxib	9-nitrocamptothecin
Valdecoxib	9-nitrocamptothecin
Deracoxib	9-nitrocamptothecin
JTE-522	9-nitrocamptothecin
MK-663	9-nitrocamptothecin
Celecoxib	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-
Rofecoxib	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-
Valdecoxib	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-
Deracoxib	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-
JTE-522	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-
MK-663	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-
Celecoxib	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride
Rofecoxib	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride
Valdecoxib	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride
Deracoxib	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride
JTE-522	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride
MK-663	4-Acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride
Celecoxib	topotecan

Rofecoxib	topotecan
Valdecoxib	topotecan
Deracoxib	topotecan
JTE-522	topotecan
MK-663	topotecan
Celecoxib	topotecan hydrochloride
Rofecoxib	topotecan hydrochloride
Valdecoxib	topotecan hydrochloride
Deracoxib	topotecan hydrochloride
JTE-522	topotecan hydrochloride
MK-663	topotecan hydrochloride

Evaluation of COX-1 and COX-2 activity *in vitro*

The COX-2 selective inhibiting agents of this invention exhibit inhibition *in vitro* of COX-2. The COX-2 inhibition activity of the compounds illustrated in the Examples above were determined by the following methods. The COX-2 inhibition activity of the other cyclooxygease-2 inhibitors of the present invention may also be determined by the following methods.

a. Preparation of recombinant COX baculoviruses

Recombinant COX-1 and COX-2 were prepared as described by Gierse et al, [*J. Biochem.*, 305, 479-84 (1995)]. A 2.0 kb fragment containing the coding region of either human or murine COX-1 or human or murine COX-2 was cloned into a BamH1 site of the baculovirus transfer vector pVL1393 (Invitrogen) to generate the baculovirus transfer vectors for COX-1 and COX-2 in a manner similar to the method of D.R. O'Reilly et al (*Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual* (1992)). Recombinant baculoviruses were isolated by transfecting 4 μg of baculovirus transfer vector DNA into SF9 insect cells (2x108) along with 200 ng of linearized baculovirus plasmid DNA by the calcium phosphate method. See

M.D. Summers and G.E. Smith, *A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures*, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987). Recombinant viruses were purified by three rounds of plaque purification and high titer (107-108 pfu/mL) stocks of virus were prepared. For large scale production, SF9 insect cells were infected in 10 liter fermentors (0.5 x 106/mL) with the recombinant baculovirus stock such that the multiplicity of infection was 0.1. After 72 hours the cells were centrifuged and the cell pellet homogenized in Tris/Sucrose (50 mM: 25%, pH 8.0) containing 1% 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate (CHAPS). The homogenate was centrifuged at 10,000xG for 30 minutes, and the resultant supernatant was stored at -80°C before being assayed for COX activity.

b. Assay for COX-1 and COX-2 activity

COX activity is assayed as PGE2 formed/μg protein/time using an ELISA to detect the prostaglandin released. CHAPS-solubilized insect cell membranes containing the appropriate COX enzyme are incubated in a potassium phosphate buffer (50 mM, pH 8.0) containing epinephrine, phenol, and heme with the addition of arachidonic acid (10 μM). Compounds are pre-incubated with the enzyme for 10-20 minutes prior to the addition of arachidonic acid. Any reaction between the arachidonic acid and the enzyme is stopped after ten minutes at 37°C/room temperature by transferring 40 μl of reaction mix into 160 μl ELISA buffer and 25 μM indomethacin. The PGE2 formed is measured by standard ELISA technology (Cayman Chemical).

c. Fast assay for COX-1 and COX-2 activity

COX activity was assayed as PGE2 formed/μg protein/time using an ELISA to detect the prostaglandin released. CHAPS-solubilized insect cell membranes containing the appropriate COX enzyme were incubated in a potassium phosphate buffer (0.05 M Potassium phosphate, pH 7.5, 2 μM

phenol,1 μM heme, 300 μM epinephrine) with the addition of 20 μl of 100 μM arachidonic acid (10 μM). Compounds were pre-incubated with the enzyme for 10 minutes at 25°C prior to the addition of arachidonic acid. Any reaction between the arachidonic acid and the enzyme was stopped after two minutes at 37°C/room temperature by transferring 40 μl of reaction mix into 160 μl ELISA buffer and 25 μM indomethacin. The PGE2 formed was measured by standard ELISA technology (Cayman Chemical). Results are shown below in Table 25.

TABLE 25.

Example	COX-2* IC_{50} μM	COX-1* IC_{50} μM
1	0.7	43
2	*>0.1*	*16.7*
3	<0.1	64.4
4	<0.1	20.5
5	<0.1	18.8
6	<0.1	6.7
7	0.7	>500
8	*<0.1*	*1.6*
9	0.9	1.0
10	*<0.1*	*1.5*
11	<0.1	0.7
12	0.6	>500
13	0.2	>100
14	0.2	9.7
15	3.6	57
16	<0.1	94.6
17	<0.1	1.6
18	<0.1	5.6

19	*<0.1*	*1.4*
20	<0.1	2.8
21	0.8	>100
22	0.4	>100
23	<0.1	365
24	<0.1	0.2

* fast assay

Biological Evaluation

A combination therapy of a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents for the treatment or prevention of a neoplasia disorder in a mammal can be evaluated as described in the following tests.

1. Lewis Lung Model:

Mice are injected subcutaneously in the left paw (1×10^6 tumor cells suspended in 30 % Matrigel) and tumor volume is evaluated using a phlethysmometer twice a week for 30-60 days. Blood is drawn twice during the experiment in a 24 h protocol to assess plasma concentration and total exposure by AUC analysis. The data is expressed as the mean +/- SEM. Student's and Mann-Whitney tests is used to assess differences between means using the InStat software package. Celecoxib given in the diet at doses between 160-3200 ppm retards the growth of these tumors. The inhibitory effect of celecoxib is dose-dependent and ranges from 48 % to 85 % as compared with the control tumors. Analysis of lung metastasis is done in all the animals by counting metastasis in a stereomicroscope and by histochemical analysis of consecutive lung sections. Celecoxib does not affect lung metastasis at the lower dose of 160 ppm, however surface metastasis is reduced by more than 50 % when given at doses between 480-3200 ppm. In addition, histopathological analysis revealed that celecoxib dose-dependently reduces the size of the metastasic lesions in the lung.

2. HT-29 Model:

Mice are injected subcutaneously in the left paw (1 x 10^6 tumor cells suspended in 30 % Matrigel) and tumor volume is evaluated using a phlethysmometer twice a week for 30-60 days. Implantation of human colon cancer cells (HT-29) into nude mice produces tumors that reach 0.6-2 ml between 30-50 days. Blood is drawn twice during the experiment in a 24 h protocol to assess plasma concentration and total exposure by AUC analysis. The data is expressed as the mean +/- SEM. Student's and Mann-Whitney tests is used to assess differences between means using the InStat software package.

A. Mice injected with HT-29 cancer cells are treated with a DNA topoisomerase I inhibiting agents i.p at doses of 50 mg/kg on days 5,7 and 9 in the presence or absence of celecoxib in the diet. The efficacy of both agents is determined by measuring tumor volume.

B. In a second assay, mice injected with HT-29 cancer cells are treated with a DNA topoisomerase I inhibiting agents on days 12 through 15. Mice injected with HT-29 cancer cells are treated with a DNA topoisomerase I inhibiting agents i.p at doses of 50 mg/kg on days 12, 13, 14, and 15 in the presence or absence of celecoxib in the diet. The efficacy of both agents is determined by measuring tumor volume.

C. In a third assay, mice injected with HT-29 colon cancer cells are treated with a DNA topoisomerase I inhibiting agents i.p 50 mg/kg on days 14 through 17 in the presence or absence of celecoxib (1600ppm) and valdecoxib (160 ppm) in the diet. The efficacy of both agents is determined by measuring tumor volume.

3. NFSA Tumor Model:

The NFSA sarcoma is a nonimmunogenic and prostaglandin producing tumor that spontaneously developed in C3Hf/Kam mice. It exhibits an increased radioresponse if indomethacin is given prior to tumor irradiation. The NFSA tumor is relatively radioresistant and is strongly infiltrated by inflammatory mononuclear

cells, primarily macrophages which secrete factors that stimulate tumor cell proliferation. Furthermore, this tumor produces a number of prostaglandins, including prostaglandin E_2 and prostaglandin I_2.

Solitary tumors are generated in the right hind legs of mice by the injection of 3×10^5 viable NFSA tumor cells. Treatment with a COX-2 selective inhibiting agent (6 mg/kg body weight) and a DNA topoisomerase I inhibiting agents or vehicle (0.05% Tween 20 and 0.95% polyethylene glycol) given in the drinking water is started when tumors are approximately 6 mm in diameter and the treatment is continued for 10 consecutive days. Water bottles are changed every 3 days. In some experiments, tumor irradiation is performed 3-8 days after initiation of the treatment. The end points of the treatment are tumor growth delay (days) and TCD_{50} (tumor control dose 50, defined as the radiation dose yielding local tumor cure in 50% of irradiated mice 120 days after irradiation). To obtain tumor growth curves, three mutually orthogonal diameters of tumors are measured daily with a vernier caliper, and the mean values are calculated.

Local tumor irradiation with single γ-ray doses of 30, 40, or 50 Gy is given when these tumors reach 8 mm in diameter. Irradiation to the tumor is delivered from a dual-source ^{137}Cs irradiator at a dose rate of 6.31 Gy/minute. During irradiation, unanesthetized mice are immobilized on a jig and the tumor is centered in a circular radiation field 3 cm in diameter. Regression and regrowth of tumors is followed at 1-3 day intervals until the tumor diameter reaches approximately 14 mm.

The magnitude of tumor growth delay as a function of radiation dose with or without treatment with a COX-2 selective inhibiting agent and a DNA topoisomerase I inhibiting agents is plotted to determine the enhancement of tumor response to radiation. This requires that tumor growth delay after radiation be expressed only as the absolute tumor growth delay, i.e., the time in days for tumors treated with radiation to grow from 8 to 12 mm in diameter minus the time in days for untreated tumors to reach the same size. It also requires that the effect of the combined a COX-2 selective inhibiting agent and DNA topoisomerase I inhibiting agents plus-radiation treatment be expressed as the normalized tumor growth delay.

Normalized tumor growth delay is defined as the time for tumors treated with both a COX-2 selective inhibiting agent and radiation to grow from 8 to 12 mm in diameter minus the time in days for tumors treated with a COX-2 selective inhibiting agent and DNA topoisomerase I inhibiting agents alone to reach the same size.

The contents of each of the references cited herein, including the contents of the references cited within these primary references, are herein incorporated by reference in their entirety.

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, effective dosages other than the particular dosages as set forth herein above may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the mammal being treated for any of the indications for the active agents used in the methods, combinations and compositions of the present invention as indicated above. Likewise, the specific pharmacological responses observed may vary according to and depending upon the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended, therefore, that the invention be defined by the scope of the claims which follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

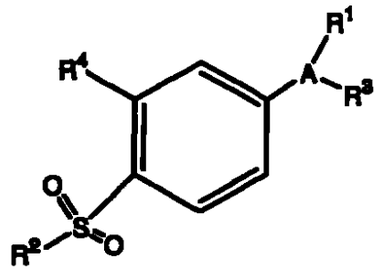
What is claimed is:

1. A method for treating, preventing or reducing the risk of developing a neoplasia disorder in a mammal in need thereof, comprising administering to the mammal in a combination therapy an amount of a DNA topoisomerase I inhibiting agent and an amount of a selective COX-2 inhibiting agent wherein the amount of the DNA topoisomerase I inhibiting agent and the selective COX-2 inhibiting agent together make a neoplasia disorder effective amount.

2. The method of claim 1 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of irinotecan; irinotecan hydrochloride; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chloro-10-hydroxy camptothecin; topotecan; topotecan hydrochloride; lurtotecan; lurtotecan dihydrochloride; lurtotecan (liposomal); homosilatecans; 6,8-dibromo-2-methyl-3-[2-(D-xylopyranosylamino)phenyl]-4(3H)-quinazolinone; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(phenylmethyl)-(2E)-2-propenamide; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(3-hydroxyphenylpropyl)-(E)-2-propenamide; 5H-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H)-dione, 12-.beta.-D-glucopyranosyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-; 4-acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride; and 4-acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-.

3. The method of claim 2 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of irinotecan, irinotecan hydrochloride, camptothecin, 9-aminocamptothecin, 9-nitrocamptothecin, 9-chloro-10-hydroxy camptothecin, topotecan, topotecan hydrochloride, lurtotecan, lurtotecan dihydrochloride, lurtotecan (liposomal), and homosilatecans.

4. The method of claim 1 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds of Formula I:



I

or a pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof,

wherein

A is a 5- or 6-member ring substituent selected from the group consisting of heterocyclyl and carbocyclyl, wherein A is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of hydroxy, alkyl, halo, oxo, and alkoxy;

R^1 is selected from the group consisting of cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl, wherein R^1 is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, phenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy, and alkylthio;

R^2 is selected from the group consisting of alkyl and amino;

R^3 is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, phenyl, haloalkyl, heterocyclo, cycloalkenyl, phenylalkyl, heterocycloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, phenylalkenyl, alkoxyalkyl, phenylthioalkyl, phenyloxyalkyl, alkoxyphenylalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-phenylaminocarbonyl, N-alkyl-N-phenylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-phenylaminoalkyl, N-

phenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenylaminoalkyl, phenyloxy, phenylalkoxy, phenylthio, phenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-phenylaminosulfonyl, phenylsulfonyl, and N-alkyl-N-phenylaminosulfonyl; and

R^4 is selected from the group consisting of hydrido and halo.

5. The method of claim 4 wherein A is selected from the group consisting of thienyl, oxazolyl, furyl, furanone, pyrrolyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuryl, indenyl, benzithienyl, isoxazolyl, pyrazolyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, benzindazolyl, cyclopentenone, benzopyranopyrazolyl, phenyl, and pyridyl.

6. The method of claim 5 wherein A is substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, halo, oxo, hydroxy and alkoxy.

7. The method of claim 4 wherein R^1 is selected from the group consisting of cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl, wherein cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl are optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, phenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkoxy, halo, alkoxy, and alkylthio.

8. The method of claim 7 wherein R^1 is selected from the group consisting of pyridyl, cyclohexyl, and phenyl, wherein R^1 is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, halo, and alkoxy.

9. The method of claim 4 wherein R^2 is selected from the group consisting of methyl and amino.

10. The method of claim 4 wherein R^3 is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, hydroxyl, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, phenyl, haloalkyl, heterocyclo, cycloalkenyl, phenylalkyl, heterocyclylalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, phenylalkenyl, alkoxyalkyl, phenylthioalkyl, phenyloxyalkyl, alkoxyphenylalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-phenylaminocarbonyl, N-alkyl-N-phenylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl-alkyl, carboxy-alkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, amino-alkyl, alkylaminoalkyl, N-phenylamino-alkyl, N-phenyl-alkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenyl-alkylamino-alkyl, N-alkyl-N-phenylaminoalkyl, phenyloxy, phenylalkoxy, phenylthio, phenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-phenylaminosulfonyl, phenylsulfonyl, and N-alkyl-N-phenylaminosulfonyl.

11. The method of claim 10 wherein R^3 is a selected from the group consisting of halo, alkyl, cyano, carboxyl, alkyloxy, phenyl, haloalkyl, and hydroxyalkyl.

12. The method of claim 4 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of
rofecoxib,
celecoxib,
valdecoxib,
deracoxib,
etoricoxib,
4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide,
5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)pyridine,
2-(3,5-difluorophenyl)-3-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one,

N-[[4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4yl]phenyl]sulfonyl]propanamide,

4-[5-(4-chorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-1-yl]benzenesulfonamide,

3-(3,4-difluorophenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(5H)-furanone,

N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,

3-(4-chlorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-oxazolone,

4-[3-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide,

3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-2-cyclopenten-1-one,

4-(2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl)benzenesulfonamide,

3-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-oxazolone,

5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole,

4-[5-phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide,

4-[1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide,

4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide,

N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide,

N-[6-(2,4-difluorophenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,

3-(4-chlorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,

3-(4-fluorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,

3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4 [(methylsulfonyl) amino]benzenesulfonamide,

5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenoxy-2(5H)-furanone,

N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-isobenzofuranyl]methanesulfonamide,

3-[(2,4-dichlorophenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino] benzenesulfonamide,

1-fluoro-4-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclopenten-1-yl]benzene,

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide,

3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine,

4-[2-(3-pyridinyll)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide,

4-[5-(hydroxymethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide,

4-[3-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide,

4-[5-(difluoromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide,

[1,1':2',1"-terphenyl]-4-sulfonamide,

4-(methylsulfonyl)-1,1',2],1"-terphenyl,

4-(2-phenyl-3-pyridinyl)benzenesulfonamide,

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide,

N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide,

6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4--dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone, and

N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide.

13. The method of claim 12 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is rofecoxib.

14. The method of claim 12 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is celecoxib.

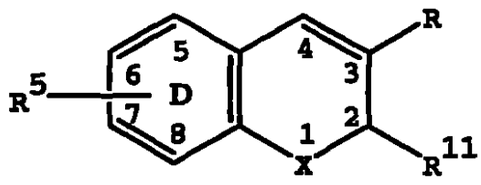
15. The method of claim 12 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is valdecoxib.

16. The method of claim 12 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is deracoxib.

17. The method of claim 12 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is 4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide.

18. The method of claim 12 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is etoricoxib.

19. The method of claim 1 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds of Formula 2:



2

or an isomer or pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof,

wherein

X is selected from the group consisting of O, S and NR^a;

R^a is alkyl;

R is selected from the group consisting of carboxyl, alkyl, aralkyl, aminocarbonyl, alkylsulfonylaminocarbonyl and alkoxycarbonyl;

R^{11} is selected from the group consisting of haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl and aryl, wherein aryl is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamino, heteroarylalkylamino, nitro, amino,

aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl, wherein R^5 together with ring D optionally forms a naphthyl radical.

20. The method of claim 19 wherein X is selected from the group consisting of O and S.

21. The method of claim 19 wherein R is selected from the group consisting of carboxyl, lower alkyl, lower aralkyl and lower alkoxycarbonyl.

22. The method of claim 21 wherein R is carboxyl.

23. The method of claim 19 wherein R^{11} is selected from the group consisting of lower haloalkyl, lower cycloalkyl and phenyl.

24. The method of claim 23 wherein R^{11} is lower haloalkyl.

25. The method of claim 24 wherein R^{11} is selected from the group consisting of fluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, difluoromethyl, and trifluoromethyl.

26. The method of claim 25 wherein R^{11} is selected from the group consisting of trifluoromethyl and pentafluorethyl.

27. The method of claim 19 wherein R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, 5- or 6- membered heteroarylalkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, 5- or 6-membered nitrogen containing heterocyclosulfonyl, lower alkylsulfonyl, optionally substituted phenyl, lower aralkylcarbonyl, and lower alkylcarbonyl.

28. The method of claim 27 wherein R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, tertbutyloxy, trifluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-ethylsulfonyl, 2,2-dimethylethylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-(2-methylpropyl)aminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, 2,2-dimethylpropylcarbonyl, phenylacetyl and phenyl.

29. The method of claim 28 wherein R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-(2,2-dimethylethyl)aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-methylpropylaminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, and phenyl.

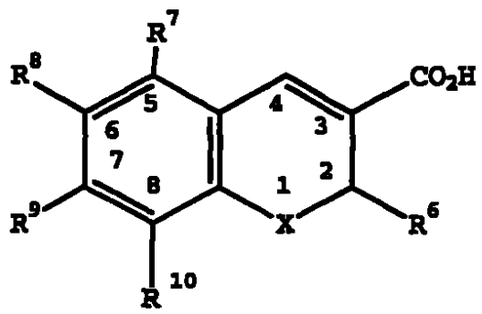
30. The method of claim 19 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of
6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
2-trifluoromethyl-3H-naphthopyran-3-carboxylic acid,
7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
2-trifluoromethyl-3H-naptho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(methylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(4-morpholino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dichloro-(*S*)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[[*N*-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[[*N*-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, and

6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid.

31. The method of claim 1 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds of Formula 3:



3

or an isomer or pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof, wherein

X is selected from the group consisting of O and S;

R^6 is lower haloalkyl;

R^7 is selected from the group consisting of hydrido and halo;

R^8 is selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower haloalkoxy, lower alkoxy, lower aralkylcarbonyl, lower dialkylaminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower heteroaralkylaminosulfonyl, and 5- or 6-membered nitrogen containing heterocyclosulfonyl;

R^9 is selected from the group consisting of hydrido, lower alkyl, halo, lower alkoxy, and aryl; and

R^{10} is selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, and aryl.

123

32. The method of claim 31 wherein R^6 is selected from the group consisting of trifluoromethyl and pentafluoroethyl.

33. The method of claim 31 wherein R^7 is selected from the group consisting of hydrido, chloro, and fluoro.

34. The method of claim 31 wherein R^8 is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, iodo, methyl, tert-butyl, trifluoromethoxy, methoxy, benzylcarbonyl, dimethylaminosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, methylaminosulfonyl, benzylaminosulfonyl, phenylethylaminosulfonyl, methylpropylaminosulfonyl, methylsulfonyl, and morpholinosulfonyl.

35. The method of claim 31 wherein R^9 is selected from the group consisting of hydrido, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, chloro, methoxy, diethylamino, and phenyl.

36. The method of claim 31 wherein R^{10} is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, tert-butyl, methoxy, and phenyl.

37. The method of claim 31 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of
6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-(Difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-Dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

(S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

6,8-Dichloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

7-(1,1-Dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,7-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

5,6-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

2,6-Bis(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

5,6,7-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,7,8-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Iodo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

6-Bromo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

6-Chloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid, and

6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid.

38. The method of claim 37 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of

6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-(Difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-Dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

(S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid, and

6,8-Dichloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid.

39. The method of claim 1 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds that correspond in structure, and pharmaceutically acceptable salts thereof, of the group consisting of:

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide,

6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4—dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone,

N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide,

3-(3,4-difluorophenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(5H)-furanone,

N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,

N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide,

N-[6-(2,4-difluorophenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,

3-(4-chlorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,
3-(4-fluorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,
3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4 [(methylsulfonyl) amino]benzenesulfonamide,
5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenoxy-2(5H)-furanone,
N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-isobenzofuranyl]methanesulfonamide,
3-[(2,4-dichlorophenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,
N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide, and
N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide.

40. The method of claim 1 wherein the neoplasia disorder is selected from the group consisting of a lung, a breast, a skin, a stomach, an intestine, an esophagus, a bladder, a head, a neck, a brain, a cervical, and an ovary neoplasia disorder.

41. The method of claim 1 wherein the neoplasia disorder is selected from the group consisting of acral lentiginous melanoma, an actinic keratosis, adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma, an adenoma, adenosarcoma, adenosquamous carcinoma, an astrocytic tumor, bartholin gland carcinoma, basal cell carcinoma, a bronchial gland carcinoma, capillary carcinoma, a carcinoid, carcinoma, carcinosarcoma, cavernous carcinoma, cholangiocarcinoma, chondosarcoma, choriod plexus papilloma, choriod plexus carcinoma, clear cell carcinoma, cystadenoma, endodermal sinus tumor, endometrial hyperplasia, endometrial stromal sarcoma, endometricid adenocarcinoma, ependymal carcinoma, epitheloid carcinoma, Ewing's sarcoma, fibrolamellar, focal nodular hyperplasia, gastrinoma, a germ cell tumor, glioblastoma, glucagonoma, hemangiblastoma,

hemangioendothelioma, a hemangioma, hepatic adenoma, hepatic adenomatosis, hepatocellular carcinoma, insulinoma, intaepithelial neoplasia, interepithelial squamous cell neoplasia, invasive squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, leiomyosarcoma, a lentigo maligna melanoma, malignant melanoma, a malignant mesothelial tumor, medulloblastoma, medulloepithelioma, melanoma, meningeal, mesothelial, metastatic carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, neuroblastoma, neuroepithelial adenocarcinoma nodular melanoma, oat cell carcinoma, oligodendroglial, osteosarcoma, pancreatic polypeptide, papillary serous adenocarcinoma, pineal cell, a pituitary tumor, plasmacytoma, pseudosarcoma, pulmonary blastoma, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, serous carcinoma, small cell carcinoma, a soft tissue carcinoma, somatostatin-secreting tumor, squamous carcinoma, squamous cell carcinoma, submesothelial, superficial spreading melanoma, undifferentiated carcinoma, uveal melanoma, verrucous carcinoma, vipoma, a well differentiated carcinoma, and Wilm's tumor.

42. The method of claim 1 wherein the selective COX-2 inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agent are formulated in a single composition.

43. The method of claim 1 wherein the selective COX-2 inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agent are provided as a separate component of a kit.

44. The method of claim 1 wherein the mammal is a human.

45. The method of claim 1 wherein the selective COX-2 inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agent are administered in a sequential manner.

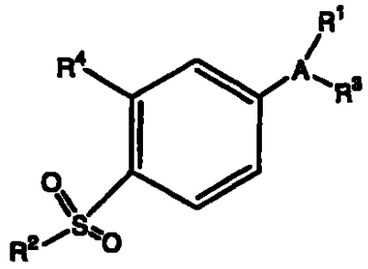
46. The method of claim 1 wherein the selective COX-2 inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agent are administered in a substantially simultaneous manner.

47. A pharmaceutical composition comprising a DNA topoisomerase I inhibiting agent and a COX-2 inhibiting agent wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent and the selective COX-2 inhibiting agent together make a neoplasia disorder effective amount.

48. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of irinotecan; irinotecan hydrochloride; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chloro-10-hydroxy camptothecin; topotecan; topotecan hydrochloride; lurtotecan; lurtotecan dihydrochloride; lurtotecan (liposomal); homosilatecans; 6,8-dibromo-2-methyl-3-[2-(D-xylopyranosylamino)phenyl]-4(3H)-quinazolinone; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(phenylmethyl)-(2E)-2-propenamide; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(3-hydroxyphenylpropyl)-(E)-2-propenamide; 5H-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H)-dione, 12-.beta.-D-glucopyranosyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-; 4-acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride; and 4-acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-.

49. The pharmaceutical composition of claim 48 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of irinotecan, irinotecan hydrochloride, camptothecin, 9-aminocamptothecin, 9-nitrocamptothecin, 9-chloro-10-hydroxy camptothecin, topotecan, topotecan hydrochloride, lurtotecan, lurtotecan dihydrochloride, lurtotecan (liposomal), and homosilatecans.

50. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds of Formula I:



I

or a pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof,

wherein

A is a 5- or 6-member ring substituent selected from the group consisting of heterocyclyl and carbocyclyl, wherein A is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of hydroxy, alkyl, halo, oxo, and alkoxy;

R^1 is selected from the group consisting of cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl, wherein R^1 is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, phenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy, and alkylthio;

R^2 is selected from the group consisting of alkyl and amino;

R^3 is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, phenyl, haloalkyl, heterocyclo, cycloalkenyl, phenylalkyl, heterocycloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, phenylalkenyl, alkoxyalkyl, phenylthioalkyl, phenyloxyalkyl, alkoxyphenylalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-phenylaminocarbonyl, N-alkyl-N-phenylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-phenylaminoalkyl, N-

phenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenylaminoalkyl, phenyloxy, phenylalkoxy, phenylthio, phenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-phenylaminosulfonyl, phenylsulfonyl, and N-alkyl-N-phenylaminosulfonyl; and

R^4 is selected from the group consisting of hydrido and halo.

51. The pharmaceutical composition of claim wherein A is selected from the group consisting of thienyl, oxazolyl, furyl, furanone, pyrrolyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuryl, indenyl, benzithienyl, isoxazolyl, pyrazolyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, benzindazolyl, cyclopentenone, benzopyranopyrazolyl, phenyl, and pyridyl.

52. The pharmaceutical composition of claim 51 wherein A is substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, halo, oxo, hydroxy and alkoxy.

53. The pharmaceutical composition of claim 50 wherein R^1 is selected from the group consisting of cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl, wherein cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl are optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, phenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkoxy, halo, alkoxy, and alkylthio.

54. The pharmaceutical composition of claim 53 wherein R^1 is selected from the group consisting of pyridyl, cyclohexyl, and phenyl, wherein R^1 is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, halo, and alkoxy.

55. The pharmaceutical composition of claim 50 wherein R^2 is selected from the group consisting of methyl and amino.

56. The pharmaceutical composition of claim 50 wherein R^3 is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, hydroxyl, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, phenyl, haloalkyl, heterocyclo, cycloalkenyl, phenylalkyl, heterocyclylalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, phenylalkenyl, alkoxyalkyl, phenylthioalkyl, phenyloxyalkyl, alkoxyphenylalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-phenylaminocarbonyl, N-alkyl-N-phenylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl-alkyl, carboxy-alkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, amino-alkyl, alkylaminoalkyl, N-phenylamino-alkyl, N-phenyl-alkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenyl-alkylamino-alkyl, N-alkyl-N-phenylaminoalkyl, phenyloxy, phenylalkoxy, phenylthio, phenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-phenylaminosulfonyl, phenylsulfonyl, and N-alkyl-N-phenylaminosulfonyl.

57. The pharmaceutical composition of claim 56 wherein R^3 is a selected from the group consisting of halo, alkyl, cyano, carboxyl, alkyloxy, phenyl, haloalkyl, and hydroxyalkyl.

58. The pharmaceutical composition of claim 50 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of
rofecoxib,
celecoxib,
valdecoxib,
deracoxib,
etoricoxib,

4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide,
5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)pyridine,
2-(3,5-difluorophenyl)-3-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one,
N-[[4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4yl]phenyl]sulfonyl]propanamide,
4-[5-(4-chorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-1-yl]benzenesulfonamide,
3-(3,4-difluorophenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(5H)-furanone,
N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,
3-(4-chlorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-oxazolone,
4-[3-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide,
3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-2-cyclopenten-1-one,
4-(2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl)benzenesulfonamide,
3-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-oxazolone,
5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole,
4-[5-phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide,
4-[1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide,
4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide,
N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide,
N-[6-(2,4-difluorophenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,
3-(4-chlorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,
3-(4-fluorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,
3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4 [(methylsulfonyl) amino]benzenesulfonamide,
5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenoxy-2(5H)-furanone,
N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-isobenzofuranyl]methanesulfonamide,

3-[(2,4-dichlorophenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino] benzenesulfonamide,

1-fluoro-4-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclopenten-1-yl]benzene,

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide,

3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine,

4-[2-(3-pyridinyll)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide,

4-[5-(hydroxymethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide,

4-[3-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide,

4-[5-(difluoromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide,

[1,1':2',1"-terphenyl]-4-sulfonamide,

4-(methylsulfonyl)-1,1',2],1"-terphenyl,

4-(2-phenyl-3-pyridinyl)benzenesulfonamide,

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide,

N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide,

6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4—dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone, and

N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide.

59. The pharmaceutical composition of claim 58 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is rofecoxib.

60. The pharmaceutical composition of claim 58 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is celecoxib.

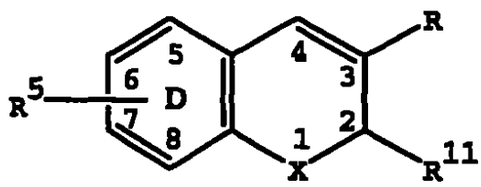
61. The pharmaceutical composition of claim 58 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is valdecoxib.

62. The pharmaceutical composition of claim 58 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is deracoxib.

63. The pharmaceutical composition of claim 58 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is 4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide.

64. The pharmaceutical composition of claim 58 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is etoricoxib.

65. The pharmaceutical composition of claim 50 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds of Formula 2:



2

or an isomer or pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof, wherein

X is selected from the group consisting of O, S and NR^a;

R^a is alkyl;

R is selected from the group consisting of carboxyl, alkyl, aralkyl, aminocarbonyl, alkylsulfonylaminocarbonyl and alkoxycarbonyl;

R^{11} is selected from the group consisting of haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl and aryl, wherein aryl is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl, wherein R^5 together with ring D optionally forms a naphthyl radical.

66. The pharmaceutical composition of claim 65 wherein X is selected from the group consisting of O and S.

67. The pharmaceutical composition of claim 65 wherein R is selected from the group consisting of carboxyl, lower alkyl, lower aralkyl and lower alkoxycarbonyl.

68. The pharmaceutical composition of claim 67 wherein R is carboxyl.

69. The pharmaceutical composition of claim 65 wherein R^{11} is selected from the group consisting of lower haloalkyl, lower cycloalkyl and phenyl.

70. The pharmaceutical composition of claim 69 wherein R^{11} is lower haloalkyl.

71. The method of claim 70 wherein R^{11} is selected from the group consisting of fluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl,

pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, difluoromethyl, and trifluoromethyl.

72. The pharmaceutical composition of claim 71 wherein R^{11} is selected from the group consisting of trifluoromethyl and pentafluorethyl.

73. The pharmaceutical composition of claim 65 wherein R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, 5- or 6-membered heteroarylalkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, 5- or 6- membered nitrogen containing heterocyclosulfonyl, lower alkylsulfonyl, optionally substituted phenyl, lower aralkylcarbonyl, and lower alkylcarbonyl.

74. The pharmaceutical composition of claim 73 wherein R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, tertbutyloxy, trifluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-ethylsulfonyl, 2,2-dimethylethylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-(2-methylpropyl)aminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, 2,2-dimethylpropylcarbonyl, phenylacetyl and phenyl.

75. The pharmaceutical composition of claim 74 wherein R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, methoxy,

trifluoromethyl, trifluoromethoxy, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-(2,2-dimethylethyl)aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-methylpropylaminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, and phenyl.

76. The pharmaceutical composition of claim 65 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of
6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
2-trifluoromethyl-3H-naphthopyran-3-carboxylic acid,
7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
2-trifluoromethyl-3H-naptho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(methylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(4-morpholino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dichloro-(*S*)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

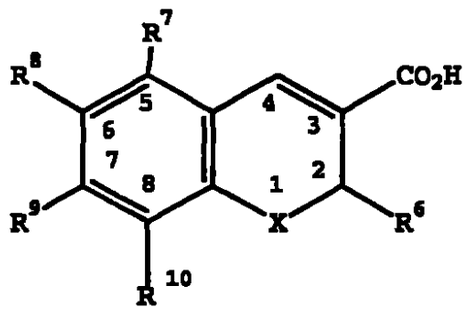
6-[[N-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, and

6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid.

77. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds of Formula 3:



3

or an isomer or pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof, wherein

X is selected from the group consisting of O and S;

R^6 is lower haloalkyl;

R^7 is selected from the group consisting of hydrido and halo;

R^8 is selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower haloalkoxy, lower alkoxy, lower aralkylcarbonyl, lower dialkylaminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower heteroaralkylaminosulfonyl, and 5- or 6-membered nitrogen containing heterocyclosulfonyl;

R^9 is selected from the group consisting of hydrido, lower alkyl, halo, lower alkoxy, and aryl; and

R^{10} is selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, and aryl.

78. The pharmaceutical composition of claim 77 wherein R^6 is selected from the group consisting of trifluoromethyl and pentafluoroethyl.

79. The pharmaceutical composition of claim 77 wherein R^7 is selected from the group consisting of hydrido, chloro, and fluoro.

80. The pharmaceutical composition of claim 77 wherein R^8 is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, iodo, methyl, tert-butyl, trifluoromethoxy, methoxy, benzylcarbonyl, dimethylaminosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, methylaminosulfonyl, benzylaminosulfonyl, phenylethylaminosulfonyl, methylpropylaminosulfonyl, methylsulfonyl, and morpholinosulfonyl.

81. The pharmaceutical composition of claim 77 wherein R^9 is selected from the group consisting of hydrido, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, chloro, methoxy, diethylamino, and phenyl.

82. The pharmaceutical composition of claim 77 wherein R^{10} is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, tert-butyl, methoxy, and phenyl.

83. The pharmaceutical composition of claim 77 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of 6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-(Difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-Dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,
(S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,
6,8-Dichloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,
7-(1,1-Dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,7-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
5,6-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
2,6-Bis(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
5,6,7-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,7,8-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Iodo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,
6-Bromo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,
6-Chloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid, and
6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid.

84. The pharmaceutical composition of claim 83 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of
6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-(Difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-Dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,
(S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid, and
6,8-Dichloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid.

85. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds that correspond in structure, and pharmaceutically acceptable salts thereof, of the group consisting of:
N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide,
6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4—dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone,
N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide,

3-(3,4-difluorophenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(5H)-furanone,

N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,

N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide,

N-[6-(2,4-difluorophenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,

3-(4-chlorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,

3-(4-fluorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,

3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4 [(methylsulfonyl) amino]benzenesulfonamide,

5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenoxy-2(5H)-furanone,

N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-isobenzofuranyl]methanesulfonamide,

3-[(2,4-dichlorophenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide, and

N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide.

86. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the neoplasia disorder is selected from the group consisting of a lung, a breast, a skin, a stomach, an intestine, an esophagus, a bladder, a head, a neck, a brain, a cervical, and an ovary neoplasia disorder.

87. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the neoplasia disorder is selected from the group consisting of acral lentiginous melanoma, an actinic keratosis, adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma, an adenoma, adenosarcoma, adenosquamous carcinoma, an astrocytic tumor, bartholin gland carcinoma, basal cell carcinoma, a bronchial gland carcinoma,

capillary carcinoma, a carcinoid, carcinoma, carcinosarcoma, cavernous carcinoma, cholangiocarcinoma, chondosarcoma, choriod plexus papilloma, choriod plexus carcinoma, clear cell carcinoma, cystadenoma, endodermal sinus tumor, endometrial hyperplasia, endometrial stromal sarcoma, endometrioid adenocarcinoma, ependymal carcinoma, epitheloid carcinoma, Ewing's sarcoma, fibrolamellar, focal nodular hyperplasia, gastrinoma, a germ cell tumor, glioblastoma, glucagonoma, hemangiblastoma, hemangioendothelioma, a hemangioma, hepatic adenoma, hepatic adenomatosis, hepatocellular carcinoma, insulinoma, intaepithelial neoplasia, interepithelial squamous cell neoplasia, invasive squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, leiomyosarcoma, a lentigo maligna melanoma, malignant melanoma, a malignant mesothelial tumor, medulloblastoma, medulloepithelioma, melanoma, meningeal, mesothelial, metastatic carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, neuroblastoma, neuroepithelial adenocarcinoma nodular melanoma, oat cell carcinoma, oligodendroglial, osteosarcoma, pancreatic polypeptide, papillary serous adenocarcinoma, pineal cell, a pituitary tumor, plasmacytoma, pseudosarcoma, pulmonary blastoma, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, serous carcinoma, small cell carcinoma, a soft tissue carcinoma, somatostatin-secreting tumor, squamous carcinoma, squamous cell carcinoma, submesothelial, superficial spreading melanoma, undifferentiated carcinoma, uveal melanoma, verrucous carcinoma, vipoma, a well differentiated carcinoma, and Wilm's tumor.

88. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the composition is provided as a separate component of a kit.

89. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the composition is administered orally, rectally, topically, bucally, or parenterally.

90. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the composition is a tablet, capsule, cachet, lozenge, dispensable powder, granule, solution, suspension, emulsion or liquid.

91. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is present in an amount from about 0.1 mg to about 10,000 mg.

92. The pharmaceutical composition of claim 47 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is present in an amount from about 0.001 mg to about 10,000 mg.

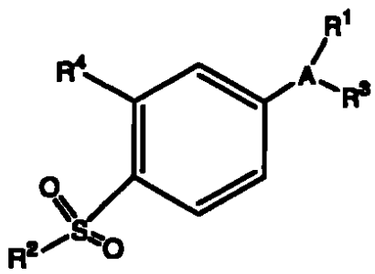
93. Use of a composition in preparation of a medicament useful in treating, preventing or lowering the risk of developing a neoplasia disorder in a mammal in need thereof, the composition comprising an amount of a DNA topoisomerase I inhibiting agent and an amount of a COX-2 inhibiting agent wherein the amount of the DNA topoisomerase I inhibiting agent and the selective COX-2 inhibiting agent together make a neoplasia disorder effective amount.

94. The use of claim 93 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of irinotecan; irinotecan hydrochloride; camptothecin; 9-aminocamptothecin; 9-nitrocamptothecin; 9-chloro-10-hydroxy camptothecin; topotecan; topotecan hydrochloride; lurtotecan; lurtotecan dihydrochloride; lurtotecan (liposomal); homosilatecans; 6,8-dibromo-2-methyl-3-[2-(D-xylopyranosylamino)phenyl]-4(3H)-quinazolinone; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(phenylmethyl)-(2E)-2-propenamide; 2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(3-hydroxyphenylpropyl)-(E)-2-propenamide; 5H-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H)-dione, 12-.beta.-D-glucopyranosyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-; 4-

acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-, dihydrochloride; and 4-acridinecarboxamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-.

95. The use of claim 93 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of irinotecan, irinotecan hydrochloride, camptothecin, 9-aminocamptothecin, 9-nitrocamptothecin, 9-chloro-10-hydroxy camptothecin, topotecan, topotecan hydrochloride, lurtotecan, lurtotecan dihydrochloride, lurtotecan (liposomal), and homosilatecans.

96. The use of claim 93 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds of Formula 1:



1

or a pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof,

wherein

A is a 5- or 6-member ring substituent selected from the group consisting of heterocyclyl and carbocyclyl, wherein A is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of hydroxy, alkyl, halo, oxo, and alkoxy;

R^1 is selected from the group consisting of cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl, wherein R^1 is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, phenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, halo, alkoxy, and alkylthio;

R^2 is selected from the group consisting of alkyl and amino;

R^3 is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy,

alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, phenyl, haloalkyl, heterocyclo, cycloalkenyl, phenylalkyl, heterocycloalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, phenylalkenyl, alkoxyalkyl, phenylthioalkyl, phenyloxyalkyl, alkoxyphenylalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-phenylaminocarbonyl, N-alkyl-N-phenylaminocarbonyl, alkylaminocarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, N-phenylaminoalkyl, N-phenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenylalkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenylaminoalkyl, phenyloxy, phenylalkoxy, phenylthio, phenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-phenylaminosulfonyl, phenylsulfonyl, and N-alkyl-N-phenylaminosulfonyl; and

R^4 is selected from the group consisting of hydrido and halo.

97. The use of claim 96 wherein A is selected from the group consisting of thienyl, oxazolyl, furyl, furanone, pyrrolyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuryl, indenyl, benzithienyl, isoxazolyl, pyrazolyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, benzindazolyl, cyclopentenone, benzopyranopyrazolyl, phenyl, and pyridyl.

98. The use of claim 97 wherein A is substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, halo, oxo, hydroxy and alkoxy.

99. The use of claim 96 wherein R^1 is selected from the group consisting of cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl, wherein cyclohexyl, pyridinyl, and phenyl are optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, phenylamino, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkoxy, halo, alkoxy, and alkylthio.

100. The use of claim 99 wherein R^1 is selected from the group consisting of pyridyl, cyclohexyl, and phenyl, wherein R^1 is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkyl, halo, and alkoxy.

101. The use of claim 96 wherein R^2 is selected from the group consisting of methyl and amino.

102. The use of claim 96 wherein R^3 is selected from the group consisting of halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, oxo, hydroxyl, cyano, carboxyl, cyanoalkyl, heterocyclyloxy, alkyloxy, alkylthio, alkylcarbonyl, cycloalkyl, phenyl, haloalkyl, heterocyclo, cycloalkenyl, phenylalkyl, heterocyclylalkyl, alkylthioalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, phenylcarbonyl, phenylalkylcarbonyl, phenylalkenyl, alkoxyalkyl, phenylthioalkyl, phenyloxyalkyl, alkoxyphenylalkoxyalkyl, alkoxycarbonylalkyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkylaminocarbonyl, N-phenylaminocarbonyl, N-alkyl-N-phenylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl-alkyl, carboxy-alkyl, alkylamino, N-arylamino, N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylkylamino, N-alkyl-N-arylamino, amino-alkyl, alkylaminoalkyl, N-phenylamino-alkyl, N-phenyl-alkylaminoalkyl, N-alkyl-N-phenyl-alkylamino-alkyl, N-alkyl-N-phenylaminoalkyl, phenyloxy, phenylalkoxy, phenylthio, phenylalkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, N-phenylaminosulfonyl, phenylsulfonyl, and N-alkyl-N-phenylaminosulfonyl.

103. The use of claim 102 wherein R^3 is a selected from the group consisting of halo, alkyl, cyano, carboxyl, alkyloxy, phenyl, haloalkyl, and hydroxyalkyl.

104. The use of claim 96 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of

rofecoxib,
celecoxib,
valdecoxib,
deracoxib,
etoricoxib,
4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide,
5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(methyl-5-pyridinyl)pyridine,
2-(3,5-difluorophenyl)-3-4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-cyclopenten-1-one,
N-[[4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4yl]phenyl]sulfonyl]propanamide,
4-[5-(4-chorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-1-yl]benzenesulfonamide,
3-(3,4-difluorophenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(5H)-furanone,
N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,
3-(4-chlorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-oxazolone,
4-[3-(4-fluorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide,
3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-phenyl-2-cyclopenten-1-one,
4-(2-methyl-4-phenyl-5-oxazolyl)benzenesulfonamide,
3-(4-fluorophenyl)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(3H)-oxazolone,
5-(4-fluorophenyl)-1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole,
4-[5-phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide,
4-[1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzenesulfonamide,
4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide,
N-[2-(cyclobexyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide,
N-[6-(2,4-difluorophenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,
3-(4-chlorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,
3-(4-fluorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,

3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4 [(methylsulfonyl) amino]benzenesulfonamide,

5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenoxy-2(5H)-furanone,

N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-isobenzofuranyl]methanesulfonamide,

3-[(2,4-dichlorophenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino] benzenesulfonamide,

1-fluoro-4-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]cyclopenten-1-yl]benzene,

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide,

3-[1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl]pyridine,

4-[2-(3-pyridinyll)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide,

4-[5-(hydroxymethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide,

4-[3-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-2-oxo-4-oxazolyl]benzenesulfonamide,

4-[5-(difluoromethyl)-3-phenylisoxazol-4-yl]benzenesulfonamide,

[1,1':2',1"-terphenyl]-4-sulfonamide,

4-(methylsulfonyl)-1,1',2],1"-terphenyl,

4-(2-phenyl-3-pyridinyl)benzenesulfonamide,

N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide,

N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide,

6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4—dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone, and

N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide.

105. The use of claim 104 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is rofecoxib.

106. The use of claim 104 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is celecoxib.

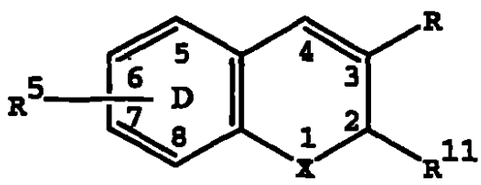
107. The use of claim 104 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is valdecoxib.

108. The use of claim 104 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is deracoxib.

109. The use of claim 104 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is 4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide.

110. The use of claim 104 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is etoricoxib.

111. The use of claim 93 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds of Formula 2:



2

or an isomer or pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof, wherein

X is selected from the group consisting of O, S and NR^a;

R^a is alkyl;

R is selected from the group consisting of carboxyl, alkyl, aralkyl, aminocarbonyl, alkylsulfonylaminocarbonyl and alkoxycarbonyl;

R^{11} is selected from the group consisting of haloalkyl, alkyl, aralkyl, cycloalkyl and aryl, wherein aryl is optionally substituted with one or more radicals selected from the group consisting of alkylthio, nitro and alkylsulfonyl; and

R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, halo, alkyl, aralkyl, alkoxy, aryloxy, heteroaryloxy, aralkyloxy, heteroaralkyloxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkylamino, arylamino, aralkylamino, heteroarylamino, heteroarylalkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl, arylaminosulfonyl, heteroarylaminosulfonyl, aralkylaminosulfonyl, heteroaralkylaminosulfonyl, heterocyclosulfonyl, alkylsulfonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, aralkylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylcarbonyl, aminocarbonyl, and alkylcarbonyl, wherein R^5 together with ring D optionally forms a naphthyl radical.

112. The use of claim 111 wherein X is selected from the group consisting of O and S.

113. The use of claim 111 wherein R is selected from the group consisting of carboxyl, lower alkyl, lower aralkyl and lower alkoxycarbonyl.

114. The use of claim 113 wherein R is carboxyl.

115. The use of claim 111 wherein R^{11} is selected from the group consisting of lower haloalkyl, lower cycloalkyl and phenyl.

116. The use of claim 115 wherein R^{11} is lower haloalkyl.

117. The method of claim 115 wherein R^{11} is selected from the group consisting of fluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl, dichloropropyl, difluoromethyl, and trifluoromethyl.

118. The use of claim 117 wherein R^{11} is selected from the group consisting of trifluoromethyl and pentafluorethyl.

119. The use of claim 111 wherein R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower alkylamino, nitro, amino, aminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, 5- or 6- membered heteroarylalkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, 5- or 6-membered nitrogen containing heterocyclosulfonyl, lower alkylsulfonyl, optionally substituted phenyl, lower aralkylcarbonyl, and lower alkylcarbonyl.

120. The use of claim 119 wherein R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, tertbutyloxy, trifluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, N,N-dimethylamino, N,N-diethylamino, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, nitro, N,N-dimethylaminosulfonyl, aminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-ethylsulfonyl, 2,2-dimethylethylaminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-(2-methylpropyl)aminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, 2,2-dimethylpropylcarbonyl, phenylacetyl and phenyl.

121. The use of claim 120 wherein R^5 is one or more radicals independently selected from the group consisting of hydrido, chloro, fluoro, bromo, iodo, methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, N-phenylmethylaminosulfonyl, N-phenylethylaminosulfonyl, N-(2-furylmethyl)aminosulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, N-methylaminosulfonyl, N-(2,2-dimethylethyl)aminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, 2-methylpropylaminosulfonyl, N-morpholinosulfonyl, methylsulfonyl, benzylcarbonyl, and phenyl.

122. The use of claim 111 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of
6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
2-trifluoromethyl-3H-naphthopyran-3-carboxylic acid,
7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
5,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7,8-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid
6,8-bis(dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7-(1-methylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-chloro-8-ethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-7-phenyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,7-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
2-trifluoromethyl-3H-naptho[2,1-b]pyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-8-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-6-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-6-methyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-bromo-5-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-chloro-8-fluoro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-bromo-8-methoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(dimethylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(methylamino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(4-morpholino)sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(1,1-dimethylethyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-[(2-methylpropyl)aminosulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-methylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
8-chloro-6-[[(phenylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-phenylacetyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-dibromo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

8-chloro-5,6-dimethyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-dichloro-(*S*)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-benzylsulfonyl-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-[[N-(2-furylmethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

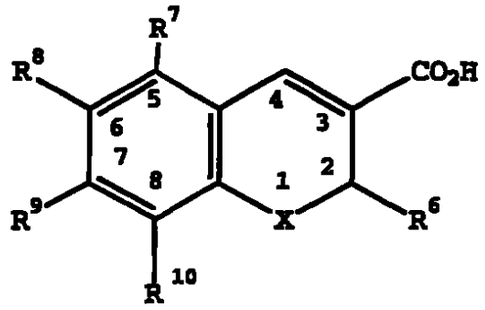
6-[[N-(2-phenylethyl)amino]sulfonyl]-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-iodo-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

7-(1,1-dimethylethyl)-2-pentafluoroethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, and

6-chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid.

123. The use of claim 93 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds of Formula 3:



3

or an isomer or pharmaceutically-acceptable salt or prodrug thereof,

wherein

X is selected from the group consisting of O and S;

R^6 is lower haloalkyl;

R^7 is selected from the group consisting of hydrido and halo;

R^8 is selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower haloalkoxy, lower alkoxy, lower aralkylcarbonyl, lower

dialkylaminosulfonyl, lower alkylaminosulfonyl, lower aralkylaminosulfonyl, lower heteroaralkylaminosulfonyl, and 5- or 6-membered nitrogen containing heterocyclosulfonyl;

R^9 is selected from the group consisting of hydrido, lower alkyl, halo, lower alkoxy, and aryl; and

R^{10} is selected from the group consisting of hydrido, halo, lower alkyl, lower alkoxy, and aryl.

124. The use of claim 123 wherein R^6 is selected from the group consisting of trifluoromethyl and pentafluoroethyl.

125. The use of claim 123 wherein R^7 is selected from the group consisting of hydrido, chloro, and fluoro.

126. The use of claim 123 wherein R^8 is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, iodo, methyl, tert-butyl, trifluoromethoxy, methoxy, benzylcarbonyl, dimethylaminosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, methylaminosulfonyl, benzylaminosulfonyl, phenylethylaminosulfonyl, methylpropylaminosulfonyl, methylsulfonyl, and morpholinosulfonyl.

127. The use of claim 123 wherein R^9 is selected from the group consisting of hydrido, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, chloro, methoxy, diethylamino, and phenyl.

128. The use of claim 123 wherein R^{10} is selected from the group consisting of hydrido, chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, tert-butyl, methoxy, and phenyl.

129. The use of claim 123 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of

6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-(Difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-Dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

(S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

(S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

6,8-Dichloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

7-(1,1-Dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,7-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

5,6-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

2,6-Bis(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

5,6,7-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6,7,8-Trichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,

6-Iodo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

6-Bromo-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,

6-Chloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid, and

6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzothiopyran-3-carboxylic acid.

130. The use of claim 129 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of
6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Chloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6-Trifluoromethoxy-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Formyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-(Difluoromethyl)-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-Dichloro-7-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6,8-Dichloro-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
(S)-6,8-Dichloro-2-(trifluoromethyl)-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid,
6-Chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid,
(S)-6-chloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid, and
6,8-Dichloro-1,2-dihydro-2-(trifluoromethyl)-3-quinolinecarboxylic acid.

131. The use of claim 93 wherein the selective COX-2 inhibiting agent is selected from compounds that correspond in structure, and pharmaceutically acceptable salts thereof, of the group consisting of:
N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide,
6-[[5-(4-chlorobenzoyl)-1,4—dimethyl-1H-pyrrol-2-yl]methyl]-3(2H)-pyridazinone,

N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide,
3-(3,4-difluorophenoxy)-5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2(5H)-furanone,
N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,
N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl]methanesulfonamide,
N-[6-(2,4-difluorophenoxy)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]methanesulfonamide,
3-(4-chlorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,
3-(4-fluorophenoxy)-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,
3-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio]-4 [(methylsulfonyl) amino]benzenesulfonamide,
5,5-dimethyl-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenoxy-2(5H)-furanone,
N-[6-[(4-ethyl-2-thiazolyl)thio]-1,3-dihydro-1-oxo-5-isobenzofuranyl]methanesulfonamide,
3-[(2,4-dichlorophenyl)thio]-4-[(methylsulfonyl)amino]benzenesulfonamide,
N-(2,3-dihydro-1,1-dioxido-6-phenoxy-1,2-benzisothiazol-5-yl)methanesulfonamide, and
N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]methanesulfonamide.

132. The use of claim 93 wherein the neoplasia disorder is selected from the group consisting of a lung, a breast, a skin, a stomach, an intestine, an esophagus, a bladder, a head, a neck, a brain, a cervical, and an ovary neoplasia disorder.

133. The use of claim 93 wherein the neoplasia disorder is selected from the group consisting of acral lentiginous melanoma, an actinic keratosis, adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma, an adenoma, adenosarcoma, adenosquamous carcinoma, an astrocytic tumor, bartholin gland carcinoma,

basal cell carcinoma, a bronchial gland carcinoma, capillary carcinoma, a carcinoid, carcinoma, carcinosarcoma, cavernous carcinoma, cholangiocarcinoma, chondosarcoma, choriod plexus papilloma, choriod plexus carcinoma, clear cell carcinoma, cystadenoma, endodermal sinus tumor, endometrial hyperplasia, endometrial stromal sarcoma, endometrioid adenocarcinoma, ependymal carcinoma, epitheloid carcinoma, Ewing's sarcoma, fibrolamellar, focal nodular hyperplasia, gastrinoma, a germ cell tumor, glioblastoma, glucagonoma, hemangiblastoma, hemangioendothelioma, a hemangioma, hepatic adenoma, hepatic adenomatosis, hepatocellular carcinoma, insulinoma, intaepithelial neoplasia, interepithelial squamous cell neoplasia, invasive squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, leiomyosarcoma, a lentigo maligna melanoma, malignant melanoma, a malignant mesothelial tumor, medulloblastoma, medulloepithelioma, melanoma, meningeal, mesothelial, metastatic carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, neuroblastoma, neuroepithelial adenocarcinoma nodular melanoma, oat cell carcinoma, oligodendroglial, osteosarcoma, pancreatic polypeptide, papillary serous adenocarcinoma, pineal cell, a pituitary tumor, plasmacytoma, pseudosarcoma, pulmonary blastoma, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, serous carcinoma, small cell carcinoma, a soft tissue carcinoma, somatostatin-secreting tumor, squamous carcinoma, squamous cell carcinoma, submesothelial, superficial spreading melanoma, undifferentiated carcinoma, uveal melanoma, verrucous carcinoma, vipoma, a well differentiated carcinoma, and Wilm's tumor.

134. The method of claim 93 wherein the selective COX-2 inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agent are formulated in a single composition.

135. The use of claim 93 wherein the selective COX-2 inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agent are provided as a separate component of a kit.

136. The use of claim 93 wherein the mammal is a human.

137. The use of claim 93 wherein the selective COX-2 inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agent are administered in a sequential manner.

138. The use of claim 93 wherein the selective COX-2 inhibiting agent and the DNA topoisomerase I inhibiting agent are administered in a substantially simultaneous manner.

139. A kit comprising a DNA topoisomerase I inhibiting agent and a selective COX-2 inhibiting agent wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent and the selective COX-2 inhibiting agent together make a neoplasia disorder effective amount.

140. A method for the prevention or treatment of DNA topoisomerase I inhibiting agent-related diarrhea in a subject in need of such prevention or treatment wherein the method comprises administering to the subject a diarrhea preventing or treating-effective amount of a source of a COX-2 inhibitor, thereby preventing or treating the DNA topoisomerase I inhibiting agent-related diarrhea.

141. The method of Claim 140 wherein the source of a COX-2 inhibiting agent is a source of a COX-2 selective inhibiting agent.

142. The method of Claim 141 wherein the source of a COX-2 selective inhibiting agent is a COX-2 selective inhibiting agent.

143

143. The method of Claim 142 wherein the COX-2 selective inhibiting agent is selected from the group consisting of celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam, and ABT-963.

144. The method of Claim 142wherein the COX-2 selective inhibiting agent is celecoxib.

145. The method of Claim 142 wherein the COX-2 selective inhibiting agent is valdecoxib.

146. The method of Claim 142 wherein the COX-2 selective inhibiting agent is deracoxib.

147. The method of Claim 142 wherein the COX-2 selective inhibiting agent is rofecoxib.

148. The method of Claim 142 wherein the COX-2 selective inhibiting agent is etoricoxib.

149. The method of Claim 142 wherein the COX-2 selective inhibiting agent is meloxicam.

150. The method of Claim 142 wherein the COX-2 selective inhibiting agent is ABT-963.

151. The method of Claim 142 wherein the COX-2 selective inhibiting agent is a chromene COX-2 selective inhibiting agent.

152. The method of Claim 141 wherein the source of a COX-2 selective inhibiting agent is a prodrug of a COX-2 selective inhibiting agent.

153. The method of Claim 152 wherein the prodrug of a COX-2 inhibiting agent is parecoxib.

154. The method of Claim 140 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of:

irinotecan;
irinotecan hydrochloride;
camptothecin;
9-aminocamptothecin;
9-nitrocamptothecin;
9-chloro-10-hydroxy camptothecin;
topotecan;
lurtotecan;
a homosilatecan;
6,8-dibromo-2-methyl-3-[2-(D-xylopyranosylamino)phenyl]-4(3H)-quinazolinone;
2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(phenylmethyl)-(2E)-2-propenamide;
2-cyano-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-(3-hydroxyphenylpropyl)-(E)-2-propenamide;
12-beta-D-glucopyranosyl-12,13-dihydro-2,10-dihydroxy-6-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-5H-indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7(6H)-dione;
N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-acridinecarboxamide, dihydrochloride; and
N-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-acridinecarboxamide;

or a salt of the DNA topoisomerase I inhibiting agent.

144

155. The method of Claim 154 wherein the DNA topoisoermerase I inhibiting agent is selected from the group consisting of irinotecan, rubitecan, lurtotecan, exetecan mesylate, karenitecan, and silatecan;

or a salt thereof.

156. The method of Claim 155 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is irinotecan or a salt thereof.

157. The method of Claim 156 wherein the source of a COX-2 inhibiting agent is a source of a COX-2 selective inhibiting agent.

158. The method of Claim 157 wherein the source of the COX-2 inhibiting agent is selected from the group consisting of celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam, and ABT-963.

159. The method of Claim 158 wherein the source of the COX-2 inhibiting agent is celecoxib.

160. The method of Claim 158 wherein the source of the COX-2 inhibiting agent is valdecoxib.

161. The method of Claim 158 wherein the source of the COX-2 inhibiting agent is deracoxib.

162. The method of Claim 158 wherein the source of the COX-2 inhibiting agent is rofecoxib.

163. The method of Claim 158 wherein the source of the COX-2 inhibiting agent is etoricoxib.

164. The method of Claim 158 wherein the source of the COX-2 inhibiting agent is meloxicam.

165. The method of Claim 158 wherein the source of the COX-2 inhibiting agent is ABT-963.

166. The method of Claim 157 wherein the source of a COX-2 selective inhibiting agent is a chromene COX-2 selective inhibiting agent.

167. The method of Claim 157 wherein the source of a COX-2 selective inhibiting agent is a prodrug of a COX-2 selective inhibiting agent.

168. The method of Claim 167 wherein the prodrug of a COX-2 selective inhibiting agent is parecoxib.

169. The method of Claim 155 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is ribitecan or a salt thereof.

170. The method of Claim 155 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is lurtotecan or a salt thereof.

171. The method of Claim 155 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is exetecan mesylate.

172. The method of Claim 155 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is karenitecan or a salt thereof.

173. The method of Claim 155 wherein the DNA topoisomerase I inhibiting agent is silatecan or a salt thereof.

174. The method of Claim 141 wherein the source of a COX-2 selective inhibiting agent is administered to the subject orally.

175. The method of Claim 141 wherein the source of a COX-2 selective inhibiting agent is administered to the subject parenterally.

176. The method of Claim 175 wherein the source of the COX-2 selective inhibiting agent is administered to the subject intravenously.

177. The method of Claim 141 wherein the source of the COX-2 selective inhibiting agent is administered to the subject transdermally.

178. The method of Claim 141 wherein the source of the COX-2 selective inhibiting agent is administered to the subject rectally.

179. The method of Claim 141 wherein the source of the COX-2 selective inhibiting agent is administered to the subject before treating the subject with the DNA topoisomerase I inhibiting agent.

180. The method of Claim 141 wherein the source of the COX-2 selective inhibiting agent is administered to the subject concurrently with treating the subject with the DNA topoisomerase I inhibiting agent.

181. The method of Claim 141 wherein the source of the COX-2 selective inhibiting agent is administered to the subject after treating the subject with the DNA topoisomerase I inhibiting agent.

126 447

TERAPIA DE COMBINACION ANTIANGIOGENICA PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER

Esta solicitud reivindica prioridad de la serie estadounidense No. 09/843,132 presentada en abril 25, 2001.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con métodos, combinaciones y composiciones para el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de desarrollo de desórdenes de neoplasia en un mamífero.

Antecedentes de la invención

El cáncer es ahora la segunda causa que conduce a la muerte en los estados unidos. En 1995 más de 8.000.000 de personas en los estados unidos había sido diagnosticadas con cáncer y se han contado en un 23,3% de todas las muertes reportadas.

El cáncer no esta completamente entendido a nivel molecular. Es conocido que la exposición de una célula a un carcinógeno tal como ciertos virus, ciertos químicos, o radiación, conduce a una alteración del ADN que inactiva un gen "supresor" o activa "oncogene". Los genes supresores son genes de crecimiento regulatorio, los cuales al mutar,

ya no pueden controlar el crecimiento de las células. Los oncogenes son inicialmente genes normales (llamados prooncogenes) que por mutación o contexto alterado de la expresión se vuelven genes transformadores. Los productos de los genes transformadores originan un crecimiento inapropiado de la célula. Más de veinte diferentes genes celulares normales pueden llegar a convertirse en oncogenes por alteración genética. Las células transformadas difieren de las células normales de muchas maneras, incluyendo la morfología de la célula, las interacciones célula a célula, el contenido de la membrana, la estructura del cito esqueleto, la secreción de proteína, la expresión de gen y la mortalidad (células transformadas pueden crecer indefinidamente).

Un neoplasma, o tumor, es una proliferación anormal, no regulada, y desorganizada de crecimiento celular, y es generalmente denominada como cáncer. Un neoplasma es maligno, o canceroso, si este tiene propiedades de crecimiento destructivo, invasibilidad y metástasis. La invasibilidad se refiere al esparcimiento local de un neoplasma mediante infiltraciones o destrucción del tejido circundante. Típicamente el rompimiento a través de las láminas básales que definen las uniones de los tejidos, entran a menudo esta forma al sistema circulatorio del cuerpo. La metástasis típicamente se refiere a la diseminación de células tumorales mediante vasos linfocíticos o sanguíneos. La metástasis también se refiere a la migración de las

células tumorales por extensión directa a través de las cavidades serosas, o subaranoides u otros espacios. A través del proceso de metástasis, la migración de las células tumorales a otras áreas del cuerpo establece neoplasmas en áreas alejadas del sitio de la aparición inicial.

El cáncer hoy es primariamente tratado con uno o más tipos de terapias anticancerosas, incluyendo cirugía, radiación y quimioterapia. La cirugía involucra la remoción de masa de tejido enfermo. Aunque la cirugía es algunas veces efectiva en la remoción de tumores localizados en ciertos sitios, por ejemplo, en el seno, colon, o piel, esta no se puede utilizar en el tratamiento de tumores localizados en otras áreas tales como la columna vertebral, ni en el tratamiento de condiciones neoplásicas diseminadas tales como leucemia. La terapia de radiación involucra la exposición del tejido vivo a radiación ionizante causante de la muerte o daño a las células expuestas. Los efectos colaterales de la terapia de radiación pueden ser agudos y temporales, aunque otros pueden ser irreversibles. La quimioterapia involucra la disrupción de la replicación de las células o el metabolismo de las células. La quimioterapia se utiliza más a menudo en el tratamiento de cáncer de seno, pulmón y testículo.

Los efectos colaterales adversos de la terapia anticancerosa es lo más temido por los pacientes que se someten a tratamiento para cáncer.

De estos efectos adversos el dolor, las nausea y el vomito son los más comunes y severos efectos colaterales. Otros efectos colaterales adversos incluyen la citopenia, infección, caquexia, mucositis en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia con rescate de medula ósea o terapia de radiación; alopecia (perdida del cabello); complicaciones cutáneas, tales como pruritos, urticaria, y angioedema; complicaciones neurológicas; complicaciones pulmonares y cardiacas en pacientes que reciben radiación o quimioterapia; y complicaciones reproductivas y endocrinas. La terapia anticancerosa induce efectos colaterales que implantan significativamente la calidad de vida del paciente y pueden influenciar dramáticamente la complacencia del paciente con el tratamiento.

Adicionalmente, los efectos colaterales adversos asociados con terapia anticancerosa son generalmente la mayor toxicidad limitante de dosis (DLT) en la administración de la terapia. Por ejemplo, la mucositis es una de las principales toxicidades que limitan la dosis para varios agentes anticancerígenos, incluyendo los agentes citotóxicos antimetabolito 5-FU, y metotrexato, y antibióticos antitumorales, tales como doxorubicina. Muchos de estos efectos colaterales inducidos por quimioterapia si son severos pueden conducir a la hospitalización, o requerir tratamiento con analgésicos para el tratamiento del dolor.

Los efectos colaterales adversos inducidos por la terapia anticancerosa han llegado a ser de principal importancia en el manejo clínico de pacientes que padecen el tratamiento de cáncer o enfermedad neoplásica.

Breve Descripción de la Invención

En resumen, la presente invención suministra un método para tratar de evitar o reducir el riesgo de desarrollo del desorden de neoplasia en un mamífero necesitado de ello, que comprende administrar a un mamífero en una terapia de combinación una cantidad de un agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN y una cantidad de un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 selectivo en donde la cantidad de agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN y el agente selectivo inhibidor de la ciclooxigenasa-2 hacen juntos una cantidad efectiva para el desorden de neoplasia.

La presente invención suministra además una composición farmacéutica que comprende un agente inhibidor de topoisomerasa I del ADN y un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 en donde el agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN y el agente selectivo inhibidor de la ciclooxigenasa-2 hacen juntos una cantidad efectiva para el desorden de neoplasia.

En otra modalidad, la presente invención suministra el uso de una composición en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento, prevención o disminución del riesgo de desarrollo o desorden de neoplasia en un mamífero necesitado de ello, la composición comprende una cantidad de agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN y una cantidad de un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 en donde la cantidad del agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN y el agente inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 hacen juntos una cantidad efectiva para el desorden de neoplasia.

La presente invención suministra además un kit que comprende un agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN y un agente inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 en donde el agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN y el agente inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 hacen juntos una cantidad efectiva para el desorden de neoplasia.

Otra modalidad de la presente invención suministra un método para la prevención o tratamiento de diarrea relacionada con el agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN en un sujeto necesitado de tal prevención o tratamiento en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva para la prevención o tratamiento de la diarrea de una fuente de un agente inhibidor de

COX-2, evitando de esta manera o tratando la diarrea relacionada con el agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones.

En las descripciones escritas de las moléculas y grupos, los descriptores moleculares se pueden combinar para producir palabras o frases que describan los grupos estructurales o son combinados para describir grupos estructurales. Tales descriptores son utilizados en este documento. Los ejemplos ilustrativos comunes incluyen términos tales como aralquilo (o arilalquilo), heteroaralquilo, hetrocicloalquilo, cicloalquiloalquilo, aralcoxialcoxicarbonilo, y similares. Un ejemplo especificó de un compuesto comprendido con el último descriptor aralcoxialcorxicarbonilo es C_6H_5-CH_2-CH_2-O-CH_2-O-(C=O)- en donde C_6H_5- es fenilo. También se debe notar que un grupo estructural puede tener más de una palabra descriptiva o frase en la técnica, por ejemplo, heteroariloxialquicarbonilo también se puede denominar heteroariloxialcanoilo. Tales combinaciones son utilizadas aquí y en la descripción de los procesos, compuestos y composiciones de esta invención y ejemplos adicionales se describen adelante. La siguiente lista no pretende ser exhaustiva prolongado sino proporcionar ejemplos ilustrativos de palabras o frases (términos) que son utilizados aquí.

153

como se utilizan aquí, el término "alquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo de cadena recta o cadena ramificada que contiene uno aproximadamente doce átomos de carbono, preferiblemente uno aproximadamente diez átomos de carbono, y más preferiblemente uno aproximadamente seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, y similares.

El término "alquenilos", solo o en combinación, significa un radical de cadena recta o cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene dos aproximadamente 20 átomos de carbono preferiblemente dos aproximadamente doce átomos de carbono, y más preferiblemente, dos aproximadamente seis átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquenilo adecuados incluyen etenilo (vinil), 2-propenilo, 3-propenilo, alilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 4-metilbutenilo, decenilo, y similares. El término "alquenilo" abarca radicales que tienen las orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente orientaciones "E" y "Z".

El término "alquinilo", solo o en combinación, significa un radical de hidrocarburo de cadena recta o cadena ramificada que tiene una o más triples enlaces y que contienen dos aproximadamente doce

átomo de carbono, preferiblemente dos aproximadamente diez átomos de carbono, y más preferiblemente, dos aproximadamente seis átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, 2- propinilo, 3-propinilo, decinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, propargilo, y similares.

El término "acilo" solo o en combinación, significa un radical suministrado por el residuo después de la remoción de hidroxilo de un ácido orgánico. Ejemplo de tales radicales acilo incluyen radicales alcanoilo y aroilo. Ejemplos de tales radicales incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, trifluoroacetilo, y similares.

El término "carbonilo" o "oxo", solo o en combinación, es decir utilizado con otros términos tales como "alcoxicarbonilo" significa un grupo –C(=O)- en donde los restantes dos enlaces (valencias) pueden ser independientemente sustituidos. El término carbonilo también pretende comprender un grupo carbonilo hidratado $-C(OH)_2-$.

El término "hidrido" solo o en combinación, significa un átomo de hidrógeno simple (H). El radical hidrido puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxigeno para formar una radica hidroxilo o dos radicales hidrido pueden estar unidos a un átomo de carbono para formar una radica metileno ($-CH_2-$).

El término "halo" solo en combinación, significa halógeno tal como flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "haloalquilo" solo en combinación, significa un radical alquilo que tiene la significancia tal como se definió anteriormente en donde uno o más hidrógenos son remplazados con un halógeno. Específicamente abarcados están los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, para un ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales Dihalo y polihaloalquilo puede tener o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo.

Los radicales haloalquilo más preferidos son los radicales haloalcoxi que tiene uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales halo. Ejemplo de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, diclorometilo,, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluoromerilo, 1,1,1-trifluoroetilo, pentafluorometilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, y similares.

Ejemplo de tales radicales incluyen un fluorometoxy, clorometoxy, tricloroetoxi, fluoroetoxi, fluoropropoxi, y similares.

El término "perfluoroalquilo" solo o en combinación significa un grupo alquilo donde cada hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de flúor. Ejemplo de tales grupos perfluoroalquilo, además del trifluorometilo anterior, son perfluorobutilo, perfluoroisopropilo, perfluorododecilo, y perfluorodecilo.

El término "perfluoroalcoxi" solo o en combinación significa un radical perfluoroalquileter en donde el término perfluoroalquilo es como se definió anteriormente. Ejemplo de tales grupos perfluoroalcoxi, además del trifluorometoxi (F_3C-O-), son perfluorobutoxi, perfluoroisopropoxi, perfluorododecoxi, y perfluorodecoxi.

El término "perfluoroalquiltio", solo o en combinación, significa un radical perfluoroalquiltioeter en donde el término perfluoroalquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos tales grupos perfluoroalquiltio, además de trifluorometiltio (F_3C-S-), son perfluorobutiltio, perfluoroisopropiltio, perfluorododeciltio y perfluorodeciltio.

El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene uno aproximadamente diez átomos de carbono cualquiera de los cuales pueden ser sustituido con una o más radicales hidroxilo. Los radicales hidroxialquilo preferido

tienen uno a seis átomos de carbono o uno o más radicales hidroxilo. Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

El término "tiol" o "sulfhidrilo", solo o en combinación, significa un grupo –SH. El término "tio" o " tia" solo en combinación, significa un grupo tiaéster; es decir, un grupo éster en donde el oxigeno del éster es reemplazado por un átomo de azufre.

El término "amino", solo o en combinación, significan una amina o un grupo $-NH_2$ mientras el término amino mono- sustituido, solo en combinación, significa una amina – N (H) (sustituyente) sustituido en donde una átomo de hidrógeno es reemplazado con un sustituyente, y la amina disustituida significa un – N (subsistuyente)$_2$ en donde dos átomos de hidrógeno del grupo amino son reemplazados con grupos sustituyente independientemente seleccionados.

Las aminas, grupos amino y amidas son compuestos que pueden ser diseñados como primarios (I^o), secundarios (II°) o terciario (III°) o no sustituido, mono- sustituido o N,N- disubstituido dependiendo del grado de su sustitución del nitrógeno amino. La amina cuaternaria (amonio) (IV°) significa un nitrógeno con cuatro sustituyentes[$-N^+$(sustituyente)$_4$] que esta positivamente cargado y acompañado por un contra ion, mientras que N - óxido significa un sustituyente es

oxígeno y el grupo esta representado, [-N^+ (sustituyente)$_4$- O^-]; las cargas están internamente compensadas.

El término "ciano", solo o en combinación, significa un grupo –C- triple enlace –N (-C ≡ N).

El término "azido", solo en combinación, significa un grupo N-triple enlace –N (-N ≡ N).

El término "hidroxilo", solo o en combinación, significa un grupo –OH.

El término "nitro", solo o en combinación, significa un grupo –NO_2.

El término "AZO", solo o en combinación, significa un grupo –N = N- en donde los enlaces en las posiciones terminales pueden ser independientemente sustituidas.

El término "hidrazino", solo en combinación, significa un grupo -NH-NH- en donde los dos enlaces descritos restantes (valencias) pueden ser independientemente sustituidos. Los átomos de hidrógeno del grupo hidrazino pueden ser reemplazados, independientemente, por sustituyentes y los átomos de nitrógeno todo formar sales de adicción de óxido o ser cuaternarizada.

El término "sulfonilo", solo o en combinación, es decir ligado a otros términos tales como alquilsulfonilo, significan un grupo $-SO_2-$ en donde los dos enlaces descritos restantes (valencias) pueden ser independientemente sustituidos.

El término "sulfóxido", solo o en combinación, significa un grupo –SO- en donde los dos enlaces restantes (valencias) pueden ser independientemente sustituidos.

El término "sulfona", solo o en combinación, significa un grupo $-SO_2-$ en donde los dos enlaces descritos restantes (valencias) pueden ser independientemente sustituidos.

El término "sulfenamida", solo o en combinación, significa un grupo –SON= en donde cuyos tres enlaces descritos restantes (valencias) pueden ser independientemente sustituidos.

El término "sulfido", solo o en combinación, significa un grupo –S- en donde los dos enlaces restantes (valencias) pueden ser independientemente sustituidos.

El término "alquiltio", solo o en combinación, significa un radical que contiene un radical alquilo lineal o ramificado, de uno aproximadamente diez átomos de carbono unido a un átomo de

azufre divalentes. Los radicales alquiltio más preferidos son radicales que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquiltio son metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

El término "alquiltioalquilo", solo o en combinación, significa un radical que contiene un radical alquiltio unido a través un átomo de azufre divalentes. a un radical alquilo de una aproximadamente diez átomos de carbono. Los radicales alquiltioalquilo más preferidos son radicales que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquiltioalquilo son metiltiometilo, metiltioetil, etiltioetilo, y etiltiometilo.

El término "alquilsulfonilo", solo o en combinación, significa un radical que contiene un radical alquilo lineal o ramificado, uno a diez átomos de carbono, unido a un radicar divalente. -S (=O)-. Los radicales alquilsulfinilo más preferidos son radicales que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquilsulfinilo incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, butilsulfinilo y hexilsufinilo

El término "alquilsufonilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo unido a un radicar donde el alquilo es definido como anteriormente. Los radicales alquilsulfonilo más preferidos son

radicales alquilsufonilo que tiene uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo. Los radicales "alquilsufonilo" pueden ser adicionalmente sustituidos con uno o más átomos halo tales como fluoro, cloro, bromo, para suministrar radicales haloalquilsufonilo.

El término "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo", solo o en combinación, significa un radical donde NH_2O_2S-.

El término "alcoxi" o "alquiloxi", solo o en combinación, significan un radical alquileter en donde el término alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de radicales alquil éter incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isoprobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, y similares. Los radicales "alcoxi" pueden ser adicionalmente sustituidos con uno o más átomos halo, como flúor, cloro o bromo, para suministrar radicales haloalcoxi. Los radicales haloalcoxi más preferidos son radicales "haloalcoxi" que tienen uno o seis átomos de carbono y uno o más radicales halo. Ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi.

El término "alcoxialquilo", solo o en combinación, significan un radical que tiene uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, esto es, para formar monoalcoxialquilo y radicar los alcoxialquilo. Los radicales

164
162

"alcoxi" pueden ser adicionalmente sustituidos con uno o más átomos halo, tales como el flúor, cloro, bromo, para suministrar radicales haloalcoxi.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo cíclico que contiene tres aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquilo más preferidos son radicales cicloalquilo que tienen tres aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "cicloalquilalquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo como se definió anteriormente que esta sustituido por un radical cíclicoalquilo que contiene tres aproximadamente ocho, preferiblemente tres a aproximadamente seis átomo de átomos de carbono. Los Ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "cicloalquenilo", significa radicales carbocíclico parcialmente insaturados que tiene tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquenilo más preferidos son los radicales cicloalquenilo que tienen cuatro aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentelino, ciclohexenilo, y similares.

163

El término "heterocicio", abarca radicales con formas de anillo que contienen heteroátomos parcialmente insaturados e insaturados, donde los heteroátomos se pueden seleccionar de nitrógeno, azufre y oxigeno. Ejemplos de radicales heterocicilios saturados incluyen un grupo heteromonocicIico de tres a seis miembros que contiene uno a cuatro átomos de nitrógeno (por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); un grupo heteromonocicIico de tres a seis miembro saturados que contiene uno a dos átomos de oxigeno y uno a tres átomos de nitrógeno (per ejemplo morfolinilo, etc); un grupo de heteromonocicIico de tres a seis miembros saturado que contiene uno a dos átomos de azufre y uno a tres átomos de nitrógeno (por ejemplo tiazolinilo, etc.). Ejemplos de radicales heterocicio parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, y dihidrotiazol. Una porción (heterocicio) heterocicIica de un grupo heterocicIocarbonilo, heterocicIooxi-carbonilo, hetero cicloalcoxicarbonilo, o heterocicloalquilo o similares es un heterocicio monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado y contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los compuestos heterocicio incluyen compuestos heterocíclico benzofuncionados tales como benzo -1,4- dioxano. Tal porción puede se opcionalmente sustituida sobre uno o más átomos de carbono del anillo por halógeno de hidroxi, hidroxicarbonilo, alquilo, alcoxi, oxo, y

similares, y/o sobre un átomo de nitrógeno secundario (es decir- NH-) del anillo por alquilo, aralcoxicarbonilo, alcanoilo, arilo o arilalquilo o sobre un átomo de nitrógeno terciario (es decir =N-) por oxido y que esta unido por vía de un átomo de carbono. El átomo de nitrógeno terciario con tres sustituyentes también puede estar unido para formar un grupo N-oxido [=N(O)-].

El término "heterocicloalquilo" solo o en combinación, significa un radical alquilo heterocicio-sustituido saturado imparcialmente insaturado, tal como pirrolidinilmetilo, y alquilo heteroaril-sustituido, tal como piridilmetilo, quinolilmetilo, tienilmetilo, furiletilo, y quinoliletilo. El heteroarilo en dicho heteroarilo puede ser adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, halcoxialquilo y haloalcoxi.

El término "arilo", solo o en combinación significa una porción que contiene un anillo aromático carbocíclico de cinco o seis miembros o un sistema aromático carbocíclico de cinco o seis miembros que contiene dos o tres anillos en donde tales anillos están unidos juntos de una manera que penden, o un sistema de anillo fusionado que contiene dos o tres anillos que tiene todos átomos de carbono en el anillo; es decir, un radical arilo carbocíclico. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaptilo, indano y bifenilo. Las porciones arilo también

pueden ser sustituidas con uno o más sustituyentes incluyendo alquilo, alcoxialquilo, alquiloaminoalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, alcoxi, aralcoixi, hidroxilo, amino, halo, nitro, alquilamino, acilo, ciano, carboxi, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo y aralcoxicarbonilo,

El término "heteroarilo", solo en combinación significa una porción que contiene un anillo aromático de cinco o seis miembros o un sistema de anillo fusionado (radical) que contiene dos o tres anillos que tienen átomos de carbono y también uno o más heteroátomos en el o los anillos tales como azufre, oxigeno y nitrógeno. Ejemplo de tales grupos heterocicilios o heteroarilo son pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo (por ejemplo imidazol -4- il 1- benziloxicarbonilimidazol -4- il, y similares), pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, triazolino, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazozolilo, tiadiazolilo, indolilo (por ejemplo 2-indolilo, y similares), quinolinilo, (por ejemplo 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 1- óxido -2- quinolinilo, y simillnares), isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo ,3-isoquinolinilo, y similares), tretahidroquinolinilo (por ejemplo 1,2,3,4-tretahidro -2- quinolilo, y similares), 1,2,3,4- tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4- tretahidro –1 -oxo- isoquinolinilo, y similares) quinoxalinilo, β-carbolinilo, 2-benzofurancarbonilo, benzotiofenilo, 1-,2-,4- o 5- benzimidazolilo, y los radicales similares.

El término "aralquilo", solo o en combinación, significan un radical alquilo como se definió anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical arilo como se definió anteriormente, tal como benzilo, difenilmetilo, trefeniletilo, feniletilo, difeniletilo, 2- feniletilo y similares. El arilo en dicho aralquilo puede ser adicionalmente sustituido por halo, alquilo, alcoxi, halcoxialquilo y halo alcoxi. De los términos benzilo y fenilmetilo son intercambiables.

El término "aralcoxi", solo o en combinación, significa un radical aralquilo unido a través de una toma de oxigeno a otros radicales.

El término "aralcoxialquilo", solo o en combinación, significa un radical aralcoxi unido a través de una toma de oxigeno a un radical alquilo.

El término "aralquiltio", solo o en combinación, significa un radical aralquilo unido un átomo de azufre.

El término "aralquiltioalquilo", solo o en combinación, significa un radical aralquiltio unido a través de una toma de azufre a un radical alquilo.

El término "aralcoxicarbonilo", solo o en combinación, significa un radical de la formula aralquil –O-C(O)- en el cual el término "aralquilo"

tiene la significancia dada anteriormente. Un ejemplo de un radical aralcoxicarbonilo es benziloxicarbonilo.

El término "ariloxi", solo o en combinación, significa un radical de la formula arilo –O- en el cual el término "arilo" tiene la significancia dada anteriormente. El radical fenoxi es un ejemplo de radical ariloxi.

El término "aminoalquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo sustituido con amino radicales. Los radicales aminoalquilo son preferidos los que tienen porciones alquilo que tiene uno a seis átomos de carbono. Ejemplo de tales radicales influyen aminometilo, aminoetilo y similares.

El término "alquilamino", solo o en combinación, significa un grupo amino el cual ha sido sustituido con uno o dos radicales alquilo. Preferidos son los radicales N- alquilamino que detienen porciones alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los alquilaminos adecuados pueden ser mono o de dialquilamino tal como N-metilamino, N- etilamino, N,N- dimetilamino, N,N- dietilamino, y similares.

El término "arilamino", solo o en combinación, significa un grupo amino que ha sido sustituido con uno o dos radicales arilos, tal como

N- fenilamino. Los radicales "arilamino" pueden ser adicionalmente sustituidos sobre la porción de anillo arilo del radical.

El término "aralquilamino", solo o en combinación, significa un radical para aralquilo unido a través de un átomo de hidrógeno a otro radicales. Los términos "N- arilaminoalquilo" y "N- aril -N alquil-aminoalquilo" significa un grupo amino que ha sido sustituido con un radical arilo o un arilo y un alquilo, respectivamente, y tienen el grupo amino unido a un radical alquilo. Ejemplos de tales radicales incluyen N-fenilaminometilo, N-fenil-N-metilaminometilo, y similares.

Los términos "heteroaralquilo" y "heteroarilioxi", solo o en combinación, significa un radical estructuralmente similar a aralquilo y arilioxi que están formados de heteroarilo. Radicales de ejemplo incluyen 4-picolinilo y 2-pirimidinoxi, respectivamente.

Los términos "arcanoilo" o "alquicarbonilo", solo o en combinación, significa un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxilico, ejemplos de los cuales incluyen el formilo, cetilo, propionilo, butirilo, valerilo, 4-metilvalerilo, y similares.

El término "cicloalquilcarbonilo", solo o en combinación, significa un grupo acilo derivado de un ácido cicloalcanocarboxilico monociclito o punteado tal como ciclopropenecarbonilo, ciclohexanocarbonilo,

adamantanocarbonilo, y similares, o de un ácido cicloalcanocarboxílico monocíclico benz-fusionado que es opcionalmente sustituido por ejemplo, alcanoilamino, tal como 1,2,3,4 -tetrahidro -2- naptoilo, 2-acetamido -1,2,3,4- tetrahido –2 -naptoilo.

Los términos "aralcanoilo" o "aralquilcarbonilo", solo o en combinación, significa un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico aril sustituido tal como fenilacetilo, 3- fenilpropionilo (hidrocinnamoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naptilo) acetilo, 4-clorohidrocinnamoilo, 4-aminohidrocinnamoilo, 4-metoxihidrocinnamoilo, y similares.

Los términos "aroilo" o "arilcarbonilo", solo o en combinación, significa un radical acilo derivado de un ácido carboxílico aromático. Ejemplos de tales radicales incluyen ácidos carboxílicos aromáticos, un ácido benzoico o naptoico opcionalmente sustituido tal como benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-carboxibenzoilo, 4-(benziloxicarbonilo)benzoilo, 1-naptoilo, 2-naptoilo, 6-carboxi-2-naptoilo, 6-(benziloxicarbonilo)-2-naptoilo, 3-benziloxi-2-naptoilo, 3-hidroxi-2-naptoilo, 3–(benziloxiformamido)-2-naptoilo, y similares.

Los términos "carboxi" o "carboxilo", si se usan solos o en combinación, es decir, con otros términos tales como "carboxialquilo", significa un radical $-CO_2H$.

El término "carboxialquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo sustituido con un radical carboxi. Los radicales carboxialquilo más preferidos tiene radicales alquilo como se definió anteriormente, y pueden ser adicionalmente sustituido sobre el radical alquilo con halo. Ejemplos de tales radicales carboxialquilo incluyen el carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, y similares.

El término "alcoxicarbonilo", solo o en combinación, significa un radical que contiene un radical alcoxi, como se definió anteriormente, unido por vía de un átomo de oxigeno a un radical carbonilo. Los radicales alcoxicarbonilo más preferidos tienen porciones alquilo que tiene uno a seis carbonos. Ejemplos de tales radicales alcoxicarbonilo (éster) incluyem metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, y similares sustituidos o no sustituidos.

El términos "cicloalquilalcoxicarbonilo", solos o en combinación, significa un grupo de acilo de la formula cicloalquilaquilo –O-CO- en donde el cicloalquilo tiene la significancia dada anteriormente.

El término "ariloxialcanoilo", solo o en combinación significa un radical acilo de la formula aril-o-alcanoilo en donde arilo y alcanoilo tienen la significando dado anteriormente.

El término "heterociclooxicarbonilo", solo o en combinación, significa un grupo acilo que tiene la formula heterocicio –O-CO- donde el heterocicio es como se definió anteriormente.

El término "heterocicloalcanoilo", solo o en combinación, significa un radical acilo de la formula ácido alcano carboxilico heterocicilco sustituido en donde el heterocicio tiene la significancia dada anteriormente.

El término "heterocicloalcoxicarbonilo", solo o en combinación, significa un radical acilo representado por la formula heteroaril –O-CO- donde el heteroaril tiene la significancia dada anteriormente.

El término "aminocarbonilo" (carboxamida), solo o en combinación, significa un grupo carbonilo amino- sustituido (carbamoilo) derivado de una amina reaccionada con un ácido carboxílico en donde el grupo amino (amido nitrógeno) es no sustituido (-NH_2) o un grupo amino primario o secundario . sustituido que contiene uno o más sustituyentes seleccionados de hidrogeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares, como se cito. Un hidroxamato es un N- hidroxicarboxamida.

El término "alquilaminoalquilo", solo o en combinación, significa un radical que tiene una o más radicales alquilo unido a un radical aminoalquilo.

El término "arilioxiaquilo", solo o en combinación, significa un radical que tiene un radical arilo unido a un radical alquilo a través de un átomo de oxigeno divalente.

El término "arilticalquilo", solo o en combinación, significa un radical que tiene un radical arilo unido a un radical alquilo a través de un átomo de azufre divalente.

El término "aminoalcanoilo", solo o en combinación, significa un grupo de acilo derivado de una ácido alcanocarboxilico amino sustituido en donde el grupo amino puede ser un grupo amino primario o secundario que contiene sustituyentes independientemente seleccionados de hidrogeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, y similares.

El término "anillo aromático", en combinación, tales como sulfona de anillo aromático sustituido o sulfóxido de anillo aromático sustituido significa arilo o heteroarilo como se definió anteriormente.

El término "farmacéuticamente aceptable", se utiliza objetivamente para significar que el sustantivo modificado es apropiado para uso en un producto farmacéutico.

Los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos y iones orgánico. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no están limitados a sales de metales alcalinos apropiados (Grupo Ia), sales de metales alcalinotérreo (Grupo IIa) y otros iones de metales fisiológicamente aceptables. Iones de ejemplo incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y zinc, en sus valencias usuales. Los iones orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternario, incluyendo en parte, trimtilamina, dietilamina, N,N'- dibenziletilediamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenadiamina, meglumina (N- metilglucamina) y procaína. ácidos farmacéuticamente aceptable de ejemplo incluyen sin limitación ácido clorhídrico , ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido gluconico, ácido glucónico, ácido glucoronico, ácido piruvico, ácido oxalacetico, ácido fumarico, ácido propionico, ácido aspartico, ácido glutamico, ácido benzoico, y similares.

1276
174

Combinaciones y métodos

La presente invención suministra un método para tratar, como evitar o reducir el riesgo de desarrollar un desorden de neoplasia en un mamífero. El método comprende administrar a un mamífero en una terapia de combinación una cantidad de un agente inhibidor de la topoisomerasa I de ADN y un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2, en donde el agente inhibidor de la topoisomerasa I de ADN y el agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 juntos hacen una cantidad efectiva contra el desorden de neoplasia. En la presente invención suministra además un método para detener o desacelerar la progresión de una enfermedad neoplásica una vez esta se ha hecho clínicamente evidente. También se suministra para la presente invención los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención que son composiciones farmacéuticas que comprenden un agente inhibidor de la topoisomerasa I de ADN y un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 donde los agentes individuales juntos hacen una cantidad efectiva contra el desorden de neoplasia. La presente invención también suministra un kit que comprende un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 y un agente inhibidor de la topoisomerasa I de ADN. Cuando se administra como parte de una terapia de combinación, el agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 junto con el agente inhibido de ADN suministra porciones de tratamiento mejoradas para evitar prevenir y reducir el riesgo de

desarrollar enfermedad neoplásica en un mamífero comparada con la administración a cualquier agente inhibidor de la topoisomerasa I de ADN o un agente inhibidor de la ciclooxigenasa-2 solo.

La presente invención suministra además un método para la prevención o tratamiento de una diarrea relacionada con el agente inhibidor de la topoisomerasa I del ADN en un sujeto necesitado de tal prevención o tratamiento en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva para prevenir o tratar la diarrea de una fuente de un agente inhibidor de COX-2 evitando de esta manera o tratando la diarrea relacionada con el agente inhibidor de la topoisomerasa I de ADN. Preferiblemente la fuente de agente inhibidor de COX-2 es una fuente de un agente inhibidor selectivo de COX-2, y más preferiblemente un agente inhibidor selectivo de COX-2. Por ejemplo que el agente inhibidor selectivo de COX-2 puede ser celecoxib, valdecoxib, deracoxib, raferocoxib, etoricoxib, meloxicam, o ABT-963. Alternativamente, el agente inhibidor selectivo de COX-2 puede ser un agente inhibidor selectivo de COX-2- cromen. En otra modalidad la fuente de un agente inhibidor selectivo de COX-2 puede ser una prodroga de un agente inhibidor selectivo de COX-2. Por ejemplo, preferiblemente el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona del grupo que consiste de irinotecan, clorhidrato de irinotecán; camptotecina; 9-aminocamptotecina; 9-nitrocamptotecina; 9-cloro-hidroxi camptotecina; topotecan; lurtecan; un homosilatecan;

6,8- dibromo -2- metil -3- [2-(D- xilopiranosilamino) fenil] –4 (3H)-quinazolinona; 2- ciano -3- (3,4- dihidroxifenil) -N- (fenilmetil) - (2E) -2-propenamida; 2- ciano -3- (3,4- dihidroxifenil) -N- (3- hidroxifenilpropil) - (E) -2- propenamida; 12- beta -D- glucopirazonil -12,13 -dihidro- 2,10 – dihidroxi -6- [[3- hidroxi -1- (hidroximetil) etil] amino] -5H- indolo [2,3-a]pirrolo [3,4-c] carbazol -5,7 (6H) -diona; N-[2- (dimetilamino) etil] -4-acridinocarboxamida, dihidrocloruro; y N- [2- (dimetilamina) etil] -4-acridinocarboxamida; o una sal de un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN. Preferiblemente el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona del grupo que consiste de irinotecan, rubitecan, lurtotecan, mesilato de exetecan, carenitecan, y silatecan; o una sal de uno de estos agentes. Más preferiblemente aún el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN es irinotecan, cuando el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN es irinotecan, la fuente de agente inhibidor de COX-2 es preferiblemente una fuente de un agente inhibidor selectivo COX-2, y más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam y ABT-963. Alternativamente, la fuente de un agente inhibidor selectivo de COX-2 puede ser un agente inhibidor selectivo de COX-2 cromeno. En otra modalidad, cuando el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN es irinotecan, la fuente del agente inhibidor de COX-2 puede ser una prodroga de un agente inhibidor selectivo de COX-2, preferiblemente parecoxib. Para el tratamiento de prevención de la diarrea relacionada con el agente

inhibidor de la topoisomerasa I de ADN, la fuente de un agente inhibidor selectivo de COX-2 puede ser administrada al sujeto mediante especialmente cualquier ruta conveniente. Por ejemplo, la fuente de una agente inhibidor selectivo COX-2 se puede administrar oralmente, parenteralmente, (por ejemplo intravenosamente, subcutáneamente o intramuscularmente), transdermicamente, o rectalmente. La fuente de un agente inhibidor de COX-2 y el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se puede administrar al sujeto en esencialmente cualquier régimen conveniente. Por ejemplo, la fuente de COX-2 de agente inhibidor se puede administrar al sujeto antes de tratar el sujeto con el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN. Alternativamente. La fuente del agente inhibidor selectivo de COX-2 se puede administrar al sujeto concurrentemente con el tratamiento al sujeto con el agente inhibidor de la topoisomerasa I de ADN. En otra alternativa la fuente de agente inhibidor selectivo COX-2 se puede administrar al sujeto después de tratar al sujeto con un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN.

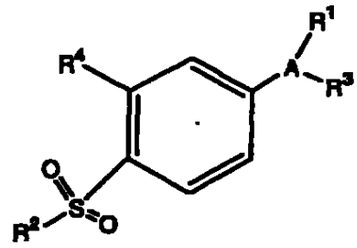
Una fuente de agente inhibidor de COX-2 puede ser como por ejemplo, una fuente de un agente inhibidor selectivo de COX-2 o una fuente de una agente inhibidor de ciclooxigenasa no selectivo. La fuente de un agente inhibidor selectivo de COX-2 puede ser como por ejemplo, un agente inhibidor selectivo de COX-2 o una prodroga de un agente inhibidor selectivo de COX-2.

Además de ser útil para el tratamiento en humanos, la presente invención también es útil para el tratamiento veterinario de mamíferos de compañía, animales exóticos o animales de granjas, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. En una modalidad, los animales incluyen caballos, perros y gatos.

Existen muchos usos para la presente combinación inventiva. Por ejemplo, los agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN y los agentes de inhibición selectiva de COX-2 (o prodroga de esto) se cree que son efectivos agentes antineoplásicos o antiangiogenico. Sin embargo, los pacientes tratados con un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN que frecuentemente experimenta efectos colaterales tales como diarrea. La presente combinación inventiva le permitirá al sujeto ser administrado un inhibidor topoisomerasa I de ADN ahora a una dosis terapéuticamente efectiva experimentando síntomas reducidos o inferiores de diarrea. Un uso adicional y una ventaja es que la presente combinación efectiva le permitirá niveles de dosis individuales terapéuticamente efectiva de inhibidor topoisomerasa I de ADN y el inhibidor ciclooxigenasa-2 selectivo los cuales son inferiores que los niveles de dosis de cada inhibidor cuando se administra al paciente como una mono terapia.

Algunos compuestos terapéuticos que son útiles en la presente combinación inventiva incluyen compuestos que inhiben selectivamente la ciclooxigenación-2 (COX-2) con relación a la ciclooxigenasa (COX-1) (es decir "un agente inhibidor selectivo de COX-2"). En una modalidad, los compuestos tiene un índice selectivo de inhibición de COX-2 con relación a la inhibición COX-1 de al menos 50, y en otra modalidad tiene un índice de selectividad de al menos 100. Los inhibidores de la célula ciclooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico utilizado en el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de desarrollo de enfermedad de neoplasia puede inhibir la actividad de la enzima a través de la variable de una variedad de mecanismos. Por vía de ejemplo los inhibidores de ciclooxigenasa utilizados en los métodos descritos aquí pueden bloquear la actividad de la enzima directamente al actuar como un substrato para enzima. El uso de un agente inhibidor selectivo de COX-2 es altamente ventajoso por que ellos minimizan los efectos colaterales gástricos que pueden ocurrir con drogas anti-inflamatorias no selectivas no esteroides (NASID), especialmente cuando se espera un tratamiento prolongado.

Una clase de agentes inhibidores selectivos de COX-2 útiles en los métodos, combinaciones y composición de la presente invención incluyen compuestos de fórmula 1:



1

En donde

A es un sustituyente de anillo de 5 o 6 miembros seleccionados de arilo, heteroarilo, heterocicio, y cicloalquilo, en donde A es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de hidroxi, alquilo, halo, oxo, y alcoxi;

R^1 es ciclohexilo, piridinilo, o fenilo, en donde R^1 es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, fenilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi, y alquitio;

R^2 es alquilo o amino;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterociclilloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo, haloalquilo, heterocicio, cicloalquenilo, fenilalquilo, heterocicloalquilo,

alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, fenilalquenilo, alcoxicalquilo, feniltioalquilo, feniloxialquilo, alcoxifenilalcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-fenilaminocarbinilo, N- alquilo -N- fenilaminocarbonilo, alquiloaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N- arilamino, N- arilquilamino, N- alquilo -N- arilalquilamino, N- alquilo -N- arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N- fenilaminoalquilo, N-fenilaquilominoalquilo, N- alquilo -N- fenilaquilominoalquilo, N- alquilo-N- fenilaminoalquilo, feniloxi, fenilalcoxi, feniltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-fenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, y N- alquilo -N- fenilaminosulfonilo; y

R^4 es hidruro o halo;

o un isómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

Dentro de la fórmula 1 hay una sustancia de compuestos de particular interés donde A es tienilo, oxazolilo, furilo, furanona, pirolilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofurilo, indenilo, benzitianilo, ixoxazolilo, pirazolilo, ciclopentenilo, ciclopentadinilo, benzidazolilo, ciclopentenona, benzopiranopirazolilo, fenilo, o piridilo;

R^1 es ciclohexilo, piridinilo, y fenilo, en donde ciclohexilo, piridinilo, o fenilo, en donde R^1 es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, fenilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, alcoxi, halo, alcoxi, y alquiltio;

R^2 es metilo o amino; y

R^3 e halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo, haloalquilo, heterociclo, cicloalquinilo, fenilalquilo, heterociclilalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, fenilcarbonilo, feniloxialquilo, fenilalquenilo, alcoxialquilo, feniltioalquilo, feniloxialquilo, alcoxifenilalcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N- fenilaminocarbonilo, N-alquilo-N-fenilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilo, carboxi-alquilo, alquilamino, N- arilamino, N- ariliquilamino, N- alquilo- N-ariliquilamino, N- alquilo -N- arilamono, amino- alquilo, alquilaminoalquilo, N- fenilamino -alquilo, N- fenilo- alquilaminoalquilo, N- alquilo -N- fenilo -alquilamino- alquilo, N- alquilo -N-fenilaminoalquilo, feniloxi, fenilalcoxi, feniltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-fenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, o N- alquilo -N- fenilaminosulfanilo;

o un isómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

Una clase preferida de compuestos dentro de la fórmula 1 incluye compuestos en donde A es un sustituyente con uno mas radicales seleccionados de alquilo, halo, oxo, y alcoxi;

R^1 es piridilo, ciclohexilo, o fenilo, en donde R^1 es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de alquilo, halo, y alcoxi;

R^3 es halo, alquilo, ciano, carbonilo, alquiloxi, fenilo, haloalquilo, o hidroxialquilo; y

R^4 es hidrido o fluoro;
o un isómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

Una familia dentro de la fórmula 1 que es particularmente preferible incluye los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

4-(4- (metilsulfonil) fenil) -3- fenil -2- (5H)- furanona (rofecoxib),

4-(5- (4-metilfenil) -3- (trifluorometil) -1H- pirazol -1- bencenosulfonamida (celecoxib),

4- [5- metilo -3- fenilo] -3- fenilisoxazol -4- il] bencenosulfonamida (valdecoxib),

4- [5- (3- flúor -4 metoxifenil) -3- difluorometil) -1H- pirazol -1- il] bencenosulfonamida (deracoxib),

4-(4 -ciclohexilo -2- metiloxazol -5- il) -2-fluorobencenosulfonamida UTE-522),

2- (6- metilpirido -3- il) -3- (4- metilsulfinilfenil) -5- cloropiridina (MK-663),

5- cloro -3- (4- (metilsulfonilo) fenil) -2- (metil -5- piridinil) piridina,

2- (3,5- difluorofenil) -3-4- (metilsulfonil) fenil) -2- ciclopenten -1- ona,

N- [(4- (5- metilo -3- fenilisoxazol –4- il] fenilo] sulfonil] propanamida,

4- [5- (4- clorofenil) -3- (trifluorometil) -1H- pirazol -1- il] bencenosulfonamida,

3- (3,4- difluorofenoxi (-,5- dimetilo -4- [4- (metilsulfonilo) fenilo] -2 (5H) - furanona,

N- [6- [(2,4- difluorofenil) tio] -2,3- dihidro -1- oxo -1H- inden -5- il] metanosulfonamida,

3- (4- clorofenil) -4- [4- (metilsulfonil) fenil] -2(3H) -oxazolona,

4- [3- (4-fluorofenil) -2,3- hidrido -2- oxo -4- oxazolil] bencenosulfonamida,

3- [4- (metilsulfonil) fenilo] -2- fenilo -2- ciclopenten -1- ona,

4- (2- metilo -4- fenilo -5- oxazolil) bencenosulfonamida,

4- (2- metilo -4- fenilo -5- oxazolil) bencenosu1fonamida,

3- (4- fluorofenil) -4- [4- (metilsulfonil) fenilo] –2 (3H)-oxazolona,

5- (4- fluorofenil) -1- [4- (metilsulfonil) fenilo] -3- (trifluorometilo) -1H- pirazol,

4- [5- fenilo) -3- (trifluorometil) -1H- pirazol -1- il) bencenosulfonamida,

4- [1- fenilo -3- (tilfluorometil) -1H- pirazol 5- il] bencenosulfonamida,

4- [5- (4- fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1H- pirazol -1- il] bencenesulfonamida,

N- [2- (ciclohexiloxi) -4- nitrofenil] metanosulfonamida,

N- [6- (2,4- difluorofenoxi) -2,3- hidrido -1- oxo - 1H- -inden -5- il] metanosulfonamida,

3- (4-clorofenoxi) -4- [(metilsulfonil) amino] bencenosulfonamida,

3-(4-fluorofenoxi) -4- [(metilsulfonil) amino] bencenosulfonamida,

3-[(1- metilo -1H- imidazol -2-il) tio] –4- [(metilsulfonilo) alnino) bencenosulfonamida,

5,5 –dietil -4- [4- (metilsulfonil) fenil] -3- fenoxi -2 (5H) -furanona,

N- [6- [(4- etil -2- tiazolil) tio] -1,3- dihidro -1- oxo -5- isobensofuranil] metanosulfonamida,

3- [(2,4- diclorofenil) tio] -4- [(metilsufonil) amino] bencenosulfonamida,

1- fluoro -4- [2- [4- (metilsulfonil) fenil] ciclopenten -1 il] benceno,

4- [5- (4- clorofenil) -3- (difluorometil) -1H- pirazol -l- il] bencenosulfonamida,

3- [1- [4- (metilsulfonil) fenilo] -4- (trifluorometil) -1H- imidazol -2 il] piridina,

4- [2-(3-piridinilo) -4- (trifluorometil) -1H- imidazol -l- il] bencenosulfonamida,

4- [5- (hidroximetil) -3- fenilisoxazol -4- il] bencenosulfonamida,

4- [3- (4- clorofenil) -2,3- dihidro -2- oxo -4- oxazolil] bencenosulfonamida,

4- [5- (difluorometil) -3- fenilisoxazol -4- il] bencenosulfonamida,

[1, 1': 2', 1" - terfenil] -4- sulfonamida,

4-(metilsulfonil) -l, 1', 2], 1" - terfenil],

4-(2 -fenil -3- piridinil) bencenosulfonamida,

N-(2,3 -dihidro –1,1- dioxido -6- fenoxi -1,2- benzisotiazol -5- il) metanosulfonamida,

N- [3- (formilamino) -4- oxo -6- fenoxi -4H- pirol -l- benzopiran -7 il] metanosulfonamida,

6- [[5- (4- clorobenzoilo) -l,4- dimetilo -1H- pririol -2- il] metil] -3 (2H) - piridacinona, y

N- (4- nitro -2- fenoxifenilo) metanosulfonamida.

Los compuestos específicos de particular interés dentro de la Fórmula 1 incluyen cada uno de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estas como sigue:

4- (4- (metilsulfonil) fenilo] -3- fenilo -2(5H)- furanona (rofecoxib),

4- [5- (4- metilfenil) -3-(trifluorometil) -1H- pirazol -l-il] - bencenosulfonamida (celecoxib),

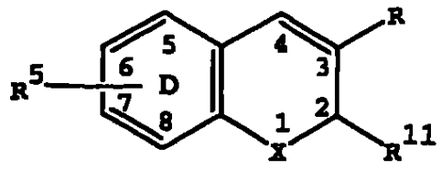
4- [5- metilo -3- fenilo -3- fenilisoxazol -4- il] bencensulfonamida (valdecoxib),

4- [5- (3- fluoro –4- metoxifenil) -3- difluorometil) -1H- pirazol -1- il] bencenosulfonamida (deracoxib),

4- (4- ciclohexilo -2- metiloxazol -5- il) -2- fluorobencenosulfonamida (UTE- 522), y

2- (6-metilpirido -3- il) -3- (4- metilsulfinilfenil) -5- cloropiridino (MK- 663).

Como se utiliza aquí cualquier agente inhibidor selectivo de COX-2 que comprende una estructura de 2H-1- benzopirano se llama un "agente inhibidor selectivo de COX-2 cromeno". Una clase de agentes inhibidores de COX-2 selectivos de cromeno útiles en los métodos combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen compuestos de la Fórmula 2.



En donde

X es O, S o NR^a;

R^a es alquilo;

R es carboxilo, alquilo, aralquilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo o alcoxi carbonilo;

R^{11} es haloalquilo, alquilo, aralquilo, cicloalquilo o arilo, en donde el arilo es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionado de alquiltio, alquilsulfonilo; y

R^5 es uno o más radicales independientemente seleccionado de hidrido, halo, alquilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquiloamino, ariamino, aralquiloamino, heteroariamino, heteroarilalquiloamino, nitro, amino, aminosulfonilo, alquiloaminosulfonilo, ariaminosulfonilo, heteroariaminosulfonilo, aralquiloaminosulfonilo, heteroaralquiloaminosulfonilo, heterociclosulfonilo, alquilosulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, y alquilcarbonilo;

O R^5 junto con anillo de forman un radical naftilo;

O un isómero, tautómero sal farmacéuticamente aceptable de prodroga de este.

Dentro de la Fórmula 2 existe una subclase de compuesto de un interés particular

en donde

X es O o S;

R es carboxilo, alquilo inferior, aralquilo inferior o alcoxicarbonilo inferior;

R^{11} es haloalquilo inferior, cicloalquilo o fenilo inferior; y

R^5 es uno o más radicales independientemente seleccionados de hidrido, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxi inferior, alquilamino inferior, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo inferior, heteroarilalquilaminosulfonilo de 5 o 6 miembros, aralquilaminosulfonilo inferior, heterociclosulfonilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, alquilsofonilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido, para aralquilcarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior;

o un isómero o tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

Preferiblemente R es un carboxilo; R^{11} es haloalquilo inferior; y R^5 es uno o más radicales independientemente seleccionados de hidrido, halo, alquilo inferior, haloalquilo inferior , haloalcoxi inferior, alquilamino inferior, amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo inferior, heteroarilalquilosulfonilo de 5 o 6 miembros, aralquilaminosulfonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, heterociclosulfonilo que contiene nitrógeno de 6 miembros, fenilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo inferior, y alquilcarbonilo inferior, o isómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

Aún otros compuestos preferidos dentro de la Fórmula 2 de interés incluyen compuestos en donde R^{11} es fluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dichloropropilo,

difluorometilo, o trifluorometilo; y R^5 es uno o más radicales independientemente seleccionados de hidrido, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, tertbutiloxi, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, amino, N,N- dimetilamino, N;N-dietilamino, N –fenilmetilaminsulfonilo, N- feniletilaminosulfonilo, N-(2- furilmetilo) aminosulfonilo, nitro, N,N- dimetilaminosulfonilo, aminosulfonilo, N- metilaminosulfonilo, N-etilsulfonilo, 2,2-dimetiletilaminosulfonilo, N,N- dimetilaminosulfonilo, N-(2- metilpropil) aminosulfonilo, N- morfolinosulfonilo, metilsulfonilo, benzilcarbonilo, 2,2- dimetilpropilcarbonilo, fenilacetilo y fenilo o un isómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

Otra clase preferida de compuesto dentro de la Fórmula 2 son los compuestos en donde R es carboxilo; R^{11} es trifluorometilo o pentafluoroetilo; y R^5 es uno o más radicales independientemente seleccionados de hidrido, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, N-fenilmetilaminosulfonilo, N- feniletilaminosulfonilo, N- (2- furilmetilo) aminosulfonilo, nitro, N,N- dimetilaminosulfonilo, aminosulfonilo N-metilaminosulfonilo, N- etilsulfonilo, 2,2- dimetiletilaminosulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, N- metilaminosulfonilo, N- (2,2- dimetiletil) aminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, 2-metilpropilaminosulfonilo, N-morfolinosulfonilo, metilsulfonilo, bencilcorbonilo, y fenilo; o un

Isómero, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

Una familia de compuestos específicos dentro de la Fórmula 2 de particular interés incluye los compuestos siguientes y sus isómeros y sales farmacéuticamente aceptables:

Acido 6 - cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6 - cloro -7- metilo -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 8- (1- metiletilo) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- cloro -7- (1,1- dimetiletil) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirano -3- carboxílico,

Acido -6- cloro -8- (1- metiletilo) -2- trifluoromrtilo -2- trifluorometilo -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 2 -trifluorometilo -3H- naftopirano -3- carboxílico,

Acido 7- (1,1 -dimetiletil) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- bromo -2- trifluorometil -2H- 1 3- carboxílico,

Acido 8 cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- trifluorometoxi -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 5,7- dicloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 8- fenilo -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 7,8- dimetil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,8- bis (dimetiletil) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 7- (1 -metiletil) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 7- fenil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- cloro -7- etil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- cloro -8- etilo -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- cloro -7- fenilo -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,7- dicloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,8- dicloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 2- trifluorometil -3H- naftol [2,1-b] piran -3- carboxílico,

Acido 6- cloro -8- metil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 8- cloro -6- metilo -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3-

carboxílico,

Acido 8- cloro -6- metoxi -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- bromo -8- cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 8- bromo -6- fluoro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 8- bromo -6- metilo -2- trifluorometil -2H-1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 8- bromo -5- fluoro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- cloro -8- fluoro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- bromo -8- metoxi -2- trifluorometil -2H - 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- [(fenilmetil) amino] sulfonil] -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- [(dimetiloamino) sulfonil] -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- [(metilamino) sulfonil] -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirano -3- carboxílico,

Acido 6- [(4- morfolino) sulfonil] -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirano -3- carboxílico,

Acido 6- [(1,1- dimetiletil) aminosulfonilo) -2- trifluorometil -2H- 1-

benzopirano -3- carboxílico,

Acido 6- [(2- metilpropilo) aminosulfonilo) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirano -3- carboxílico,

Acido 6- metilsulfonilo -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 8- cloro -6- [((fenilmetilo) amino] sulfonilo] -2-trifluorometilo - 2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- fenilacetil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,8- dibromo -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 8- cloro -5,6 dimetilo -2- trifluorometil -2H- 1 benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,8 - dicloro -(S) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- bencilsulfonil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6[[N- (2- furilmetil) amino] sulfonil] -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

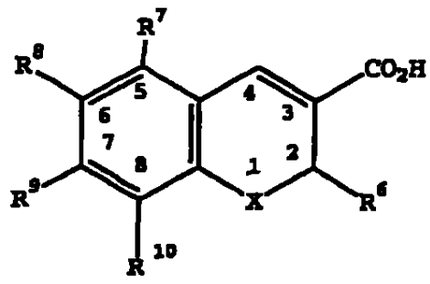
Acido 6[[N- (2- feniletil) amino] sulfonil] -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 5- yodo -2- trifluorometil -2H- 1 -benzopiran -3- carboxílico,

Acido 7-(1,1-dimetiletil) -2- pentafluoroetil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzotiopiran -3- carboxílico.

Otra clase de agentes inhibidores de COX-2 selectivos de cromeno útiles en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula 3:



En donde X es O o NR^a;

R^a es alquilo;

R^6 es haloalquilo inferior;

R^7 es hidrido o halo;

R^8 es hidrido, halo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, aralquilocarbonilo inferior, dialquilaminosulfonilo, alquilaminosulfonilo inferior, aralquilaminosulfonilo inferior, heteroaralquilaminosulfonilo inferior, heterociclosulfonilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros;

R^9 es hidrido, alquilo inferior, halo, alcoxi inferior, o arilo; y

R^{10} es hidrido, halo, alquilo, alcoxi inferior, o arilo;

o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

Dentro de la fórmula 3 existe una subclase de compuesto de particular interés en donde

R^6 es trifluorometilo o pentafluorometilo;

R^7 es hidrido, cloro, o fluor;

R^8 es hidrido, cloro, bromo, fluor, yodo, metilo, tert-butilo, trifluorometoxi, metoxi, bencilcarbonilo, dimetilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, metiloaminosulfonilo, bencilaminosulfonilo, feniletilaminosulfonilo, metilpropilaminosulfonilo, metilsulfonilo, o morfolinosulfonilo;

R^9 es hidrido hidrido, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, cloro, metoxi, dietilamino, o fenilo; y

R^{10} es hidrido, cloro, bromo, fluor, metilo, etilo, tert-butilo, metoxi, o fenilo;

o un isómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este.

Los compuestos específicos de interés dentro de la fórmula 3 incluyen cada uno de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptable de este como sigue:

Acido 6- cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido (S)-6- Cloro -2-trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico.

Acido 6- cloro -7- (1,1 -dimetiletil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido (S)-6- cloro -7- (1,1 -dimetiletil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- trifluorometoxi -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido (S)-6- trifluorometoxi -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- Formil -2-(trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- (Difluorometil) -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,8- Dicloro -7- metilo -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,8- Dicloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido (S)-6,8- Dicloro -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- Cloro -1,2- hidrido -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico,

Acido (S)-6- cloro -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico,

Acido 6,8- Dicloro -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico,

Acido 7- (1,1- Dimetiletil) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,7- Dicloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 5,6- Dicloro -2- (trifluorometilo) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 2,6- Bis (trifluoroimetil) -2H - 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 5,6,7- Tricloro -2- (trifluorometil) -2H -1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,7,8- Tricloro -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- yodo -1,2- dihidro -2- (trifluoromexetil) -3- quinolinocarboxílico,

Ácido 6- bromo -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico

Ácido 6- cloro -7- metil -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzotiopiran -3- carboxílico, y

Ácido 6,8- dicloro -2- trifluorometil -2H- l- benzotiopiran -3- carboxílico.

Compuestos específicos de particular interés dentro de la fórmula 3 incluyen cada uno de los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos como sigue:

Acido 6- cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido (S) -6- cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- cloro -7- (1,1- dimetiletil) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran-3- carboxílico,

Acido (S) -6- cloro -7- (1,1- dimetiletil) -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,.

Acido 6- trifluorometoxi -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido (S) -6- trifluorometoxi -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- formal -2- (trifluorometil) -2H- l- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- (difluorometil) -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,8- dicloro -7- metil -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6,8- dicloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

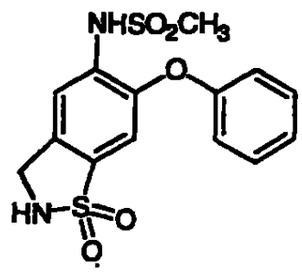
Acido (S) -6,8- dicloro -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico,

Acido 6- cloro -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico,

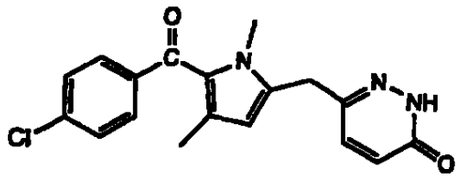
Acido (S) -6- cloro -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico, y

Acido 6,8- dicloro -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico.

Otros agentes inhibidores de ciclooxigenasa-2 selectivo útiles en los métodos, combinaciones y compuestos de la presente invención incluyen compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos como sigue:

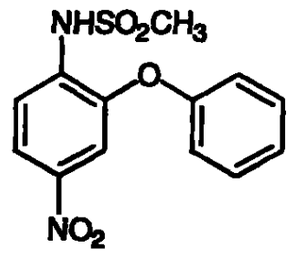


N- (2,3- dihidro -1,1- dioxido -6- fenoxi -1,2- benzisotiazol -5- il) metanosulfonamida;

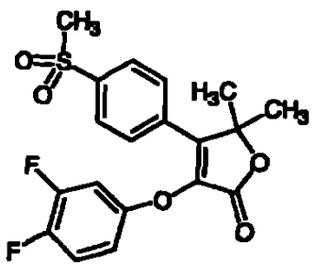


6- [[5- (4- clorobenzoil) -1,4- dimetil -1H- pirrol -2- il] metil] -3 [(2H)- piridazinona;

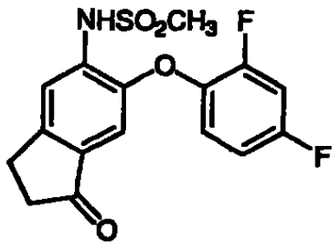
ABT-963,2- (3,4- difluorofenil) -4- (3- hidroxi -3- metilbutoxi) -5- [4- (metilsulfonil) fenil]-3(2H)- piridazinona;



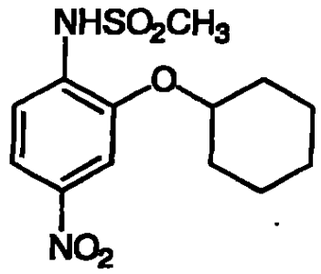
N- (4- nitro -2- fenoxifenil) metanosulfonamida;



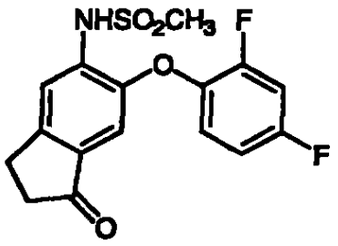
3 - (3,4- difluorofenoxi) -5,5- dimetil -4- [4- (metilsulfonil) fenil] -2 (5H)- furanona;



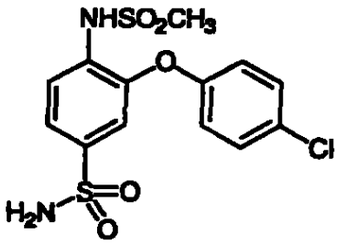
N- [6- [(2,4- difluorofenil) tio] -2,3- dihidro -1- oxo -1H- inden-5- il] metanosulfonamida;



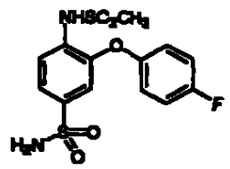
N- [2- (ciclohexiloxi) -4- nitrofenil] metanosulfonamida;



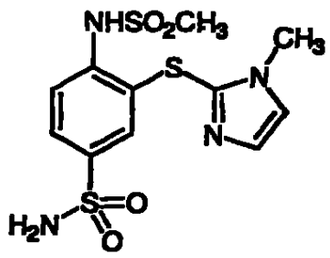
N- [6- (2,4- difluorofenoxi) -2,3- dihidro -1- oxo -1H- inden -5- il] metanosulfonamida;



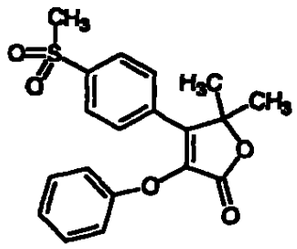
3- (4- clorofenoxi) -4- [(metilsulfonil) amino] bencenosulfonamida;



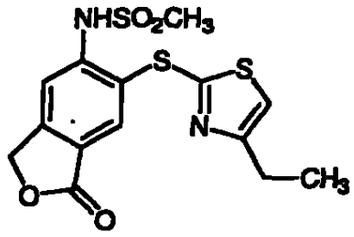
3- (4- fluorofenoxi) -4- [(metilsulfonil) amino] bencenosulfonamida ;



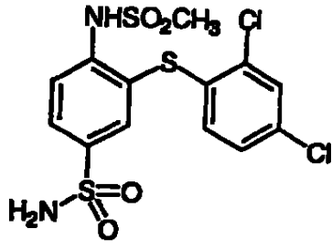
3- [(1- metil -1H- imidazol -2- il)] tio] -4 [(metilsulfonil) amino] bencenosulfonamida;



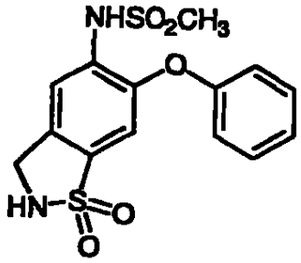
5,5- dimetil -4- [4- (metilsulfonil) fenil] -3- fenoxi -2(5H)- furanona;



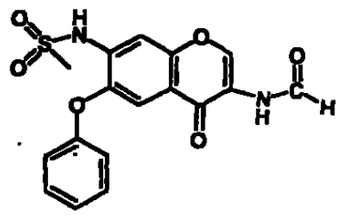
N- [6- [(4-etil -2- tiazolil) tio] -1,3- dihidro -1- oxo -5-] isobenzofuranil] metanosulfonamida;



3- [(2, 4- diclorofenil) tio] -4- [(metilsulfonil) amino] bencenosulfonamida;



N- (2,3- dihidro -1,1-dioxido -6- fenoxi -1,2- benzisotiazol -5- il) metanosulfonamida; y



N- [3- (formilamino) -4- oxo -6- fenoxi -4H- 1- benzopiran -7- il] metanosulfonamida.

Ejemplos no limitantes de agentes inhibidores selectivos de COX-2 que se pueden utilizar en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención son identificados en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1. Inhibidores de COX-2

Compuesto	Nombre comercial	Referencia	Dosis
6 –cloro -4- hidroxi -2- metil –N –2 –piridinil - 2H- tieno [2, 3-e] -1,2- tiazina -3- carboxamida, 1,1-	lornoxicam;	CAS No. 70374-39-9	

dióxido			
1,5- Difenil -3- pirazoles sustituidos		WO 97/13755	
	radicicol	WO 96/25928; Kwon et al (Cancer Res (1992) 52 6296)	
	GB- 02283745		
	TP-72	Cancer Res. 1998 58 4 717 - 723	
1- (4- clorobenzoil) -3- [4- (4- fluorofenil) tiazol -2- ilmetil] -5- metoxi - 2- metilindol	A-183827. 0		
	GR-253035	CAS Registry No. 215522- 99- 9	
4- (4- ciclohexil -2- metiloxazol -5- il) -2- fluorobencenosulfonamida; Bencenosulfonamida; 4- (4- ciclohexil -2- metil -5-	JTE-522	CAS Registry Number: 180200-68-4;JP 09052882	
Ciclohexil -2- metil- 5- oxazolil) -2- fluoro-			
5- cloro -3- (4- (metilsulfonil) fenil) -2- (metil -5- piridinil)			

piridina			
2- (3,5- difluorofenil) -3- 4- (metilsulfonil) fenil) - 2- ciclopenten -1- ona			
5- [4- (metilsulfonil) - fenil] –6 -fenil- tiazolo [3,2- b] [1, 2,4] triazol	L-768277	CAS Registry No. 180696- 49- 5	
	L-783003	CAS Registry No. 215435- 69- 1	
4- (4- metil- sulfonil)fenil] -3- fenil - 2 (5H) -furanona;	MK-966; Vioxx®; rofecoxib	US 5968974	12.5-100 mg po
Ácido indolalcanoico derivado de indometacina		WO 96/37467-9	200 mg/kg/day
1- Metilsulfonil -4- [1,1- dimetil -4- (4- fluorofenil) ciclopenta- 2,4- dien -3- il] benceno		WO 95/30656; WO 95/30652; WO 96/38418; WO 96/38442	
4,4- dimetil -2- fenil -3- [4- (metilsulfonil) fenil] ciclo butenona			
2- (4- metoxifenil) -4- metil -1- (4- sulfamoilfenil) pirrol		EP 799823	
N- [5- (4- fluoro) fenoxi] tiofeno -2- metanesulfonamida	RWJ-63556		
5 (E)- (3,5- di- tert- butil -4- hidroxi) benzilideno	S-2474	EP 595546	

-2- etil -1,2- isotiazolidina -1,1- dióxido			
3- formilamino -7- metilsulfonilamino -6- fenoxi -4H- 1- benzopiran -4- ona	T-614	DE 3834204	
Bencenosulfonamida, 4- (5- (4-metilfenil) -3- (trifluorometil) -1H- pirazol -1- il)-	celecoxib ; CelebrexE	CAS Registry Number: 169590-42-5 ; US 5466823	
Bencenosulfonamida, 4- (5- metil -3- fenil -4-: isoxazolil)-	valdecoxib	CAS Registry Number 181695-72-7; 5,633,272	
Propanamida, N- [[4- (5- metil -3- fenil -4- isoxazolil) fenil] sulfonil]-	Parecoxib (prodrug)	CAS Registry Number: 198470-84-7 ; US 5932598	
4- [5- (3- fluoro -4- metoxifenil) -3- difluorometil) -1H- pirazol -1- il] bencenosulfonamida	deracoxib	CAS Registry Number: 169590-41-4; US 5521207	
	meloxicam	US 4233299	15-30 mg/day
	nimesulide	US 3840597	
pirazoles 1,5– Difenil - 3- sustitutidos		WO 97/13755	
	radicicol	WO 96/25928. Kwon et al (Cancer Res	

		(1992) 52 6296)	
	TP-72	Cancer Res. 1998584717 - 723	
1- (4-clorobenzoil) -3- [4- (4- fluoro-fenil) tiazol -2- ilmetil] -5- metoxi -2- metilindol	A-183827. 0		
5- cloro -3- (4- (metilsulfonil) fenil) -2- (metil -5- piridinil)- piridina	GR-253035		
2- (3,5- difluoro -fenil) - 3-4- (metilsulfonil)- fenil) -2- ciclopenten - 1- ona			
CS 502	Sankyo		
2- (6- metilpirid -3- il) - 3- (4- metilsulfinilfenil) -5- cloropiridina	etoricoxib ; MK-663 ; L-791456	WO 98/03484 ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998,8,2777-	
		2782	

Las siguientes referencias individuales listadas en la tabla No 2 adelante, cada una incorporada aquí como referencias, describen varios agentes inhibidores selectivos de COX-2 adecuados para uso en métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención descritos aquí y procesos para su manufactura.

210

Tabla No. 2 Referencias inhibidor COX-2

WO 99/30721	WO 99/30729	US 5760068	WO 98/15528
WO 99/25695	WO 99/24404	WO 99/23087	FR 27/71005
EP 921119	FR 27/70131	WO 99/18960	WO 99/15505
WO 99/15503	WO 99/14205	WO 99/14195	WO 99/14194
WO 99/13799	GB 23/30833	US 5859036	WO 99/12930
WO 99/11605	WO 99/10332	WO 99/10331	WO 99/09988
US 5869524	WO 99/05104	US 5859257	WO 98/47890
WO 98/47871	US 5830911	US 5824699	WO 98/45294
WO 98/43966	WO 98/41511	WO 98/41864	WO 98/41516
WO 98/37235	EP 86/3134	JP 10/175861	US 5776967
WO 98/29382	WO 98/25896	ZA 97/04806	EP 84/6,689
WO 98/21195	GB 23/19772	WO 98/11080	WO 98/06715
WO 98/06708	WO 98/07425	WO 98/04527	WO 98/03484
FR 27/51966	WO 97/38986	WO 97/46524	WO 97/44027
WO 97/34882	US 5681842	WO 97/37984	US 5686460
WO 97/36863	WO 97/40012	WO 97/36497	WO 97/29776
WO 97/29775	WO 97/29774	WO 97/28121	WO 97/28120
WO 97/27181	WO 95/11883	WO 97/14691	WO 97/13755
WO 97/13755	CA 21/80624	WO 97/11701	WO 96/41645
WO 96/41626	WO 96/41625	WO 96/38418	WO 96/37467
WO 96/37469	WO 96/36623	WO 96/36617	WO 96/31509
WO 96/25405	WO 96/24584	WO 96/23786	WO 96/19469
WO 96/16934	WO 96/13483	WO 96/03385	US 5510368
WO 96/09304	WO 96/06840	WO 96/06840	WO 96/03387
WO 95/21817	GB 22/83745	WO 94/27980	WO 94/26731
WO 94/20480	WO 94/13635	FR 27/70,131	US 5859036
WO 99/01131	WO 99/01455	WO 99/01452	WO 99/01130
WO 98/57966	WO 98/53S14	WO 98/53818	WO 98/53817

WO 98/47890	US 5830911	US 5776967	WO 98/22101
DE 19/753463	WO 98/21195	WO 98/16227	US 5733909
WO 98/05639	WO 97/44028	WO 97/44027	WO 97/40012
WO 97/38986	US 5677318	WO 97/34882	WO 97/16435
WO 97/03678	WO 97/03667	WO 96/36623	WO 96/31509
WO 96/25928	WO 96/06840	WO 96/21667	WO 96/19469
US 5510368	WO 96/09304	GB 22/83745	WO 96/03392
WO 94/25431	WO 94/20480	WO 94/13635	JP 09052882
GB22/94879	WO 95/15316	WO 95/15315	WO 96/03388
WO 96/24585	US 5344991	WO 95/00501	US 5968974
US 5945539	US 5994381	US 5521207	

El rofecoxib utilizado en los métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención se puede preparar en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 5,968,974.

El celecoxib utilizado en los métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención se puede preparar de la manera establecida en la patente Estadounidense No. 5,466,823.

El valdecoxib utilizado en los métodos terapéuticos; combinaciones y composiciones de la presente dimensión se puede preparar de la manera establecida en la patente Estadounidense No .5,633,272.

El perecoxib utilizado en los métodos terapéuticos; combinaciones y composiciones de la presente dimensión se puede preparar de la

manera establecida en la patente Estadounidense No .5,932,598.

El deracoxib utilizado en los métodos terapéuticos; combinaciones y composiciones de la presente dimensión se puede preparar de la manera establecida en la patente Estadounidense No .5,521,207.

El tabaco japonés JTE –522 utilizado en los métodos terapéuticos combinaciones y composiciones de la presente invención se puede preparar de la manera establecida en la JP.

El etoricoxib utilizado en los métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención de puede preparar de la manera establecida en el documento WO 98/033484.

El inhibidor de la topoisomerasa I de ADN, o un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN, comprende un amplio rango de estructuras que son útiles en los método, combinaciones y composiciones de la presente invención. Un compuesto que inhibe la topoisomerasa I de ADN se utiliza en combinación con un agente inhibidor selectivo de COX-2 para practicar la presente invención. Los compuestos que tienen actividad inhibitoria para topoisomerasa I de ADN pueden ser fácilmente identificados al utilizan ensayos bien conocidos en la técnica.

La topoisomerasa I es una enzima nuclear monomérica de 100 kDa involucradas en la replicación de ADN, transcripción de ARN, mitosis, condensación de cromosoma, y probablemente reparación de ADN. La topoisomerasa I forma un complejo covalente con ADN que permite la formación de las rupturas de hebra simples necesarias para la replicación de ADN. La topoisomerasa I también religa aquellas hebras de ADN después de la replicación de ADN. Aunque no se desea estar unido a la teoría se cree que los agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN se ligan a este complejo de topoisomerasa I de ADN de una manera reversible dando como resultado la inhibición de la acción de la topoisomerasa I. Los agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN han demostrado no solo que se unen a la enzima de topoisomerasa I sino también al ADN.

Los agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN de interés particular que se pueden utilizar con los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención son suministrados en la tabla No 3. Adelante. Los compuestos terapéuticos de la tabla No 3 se pueden utilizar en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención en una variedad de formas, incluyendo forma ácida, forma versal, racematos, enantiómeros, zwiteriales, y tautómeros. Las referencias individuales en la tabla No 3 son cada una aquí individualmente incorporadas como referencia,

Tabla No. 3. Inhibidores de Topoisomerasa I de ADN

Tabla 3: Inhibidores de Topoisomerasa I de ADN					
Compuesto	Nombre comercial	Referencia	Dosis	toxicidad	Indicación oncológica
	Camptotecina	WO 9637496 J. Am. Chem Soc. 1966; 88 : 3888-90		mielosup-presión, nausea, vomito, y diarrea, y cistitis. hemorrágica	Cáncer de colon, estomago, y cáncer de célula pulmonar no pequeña Melanoma
9- amino -20 (S)-camptotecina		Cáncer Res. 1989;49: 1465-1469. Cáncer Res. 1989; 49: 4385-4389			Cáncer de colon, célula de pulmón no pequeña y cáncer de mama Melanoma.
	GG211	Proc Am Assoc. Cáncer Res. 1994; 35: 47		limitación con toxicidad Hematología	Cáncer colon ovario, pulmón y epidermoide
	Irinotecan	Cáncer Res. 1991;51:418	20 mg/m durante	Diarrea y mielosup-	Cáncer de colon,

		7-4191. Cáncer Res. 1987;47:5944-5947. Cáncer Res. 1990;50:1715-1720.	3 días a la semana; 100 mg/m2 semanalmente; 150 mg/m2 cada 2 semanas; 200mg/m2 cada 3-4	presión.	cabeza y cuello, de célula de pulmón no pequeña, cervical, esófago, célula renal, mama y o ovario
Nombre del compuesto	Nombre comercial	Referencia	Dosis	Toxicidad	Indicación Oncológica
			Semanas; 250 mg/m² cada 3- 4 semanas		Carcinoma de células escamosas de pulmón y gástricas
Hidrocloruro de (4S) -4,11-dietil -4-hidroxi -9- ((4-piperidinpiperidino) carboniloxi) -1H- pirano (3', 4':6,7) indolizino(1,	Inyección de hidrocloruro de irinotecan, CPT-11, Camptosar®	US 4604463. EP 56692. JP 60019790.	125 mg/m² IV sobre 90 minutos/semana durante 4 semanas el resto seguido por dos	Letalidad en ratones: 111 mg/kg en ratones. Letalidad en ratas: 73 mg/kg. DLT: diarrea y neutropeni	Carcinoma metastático de colon o del recto. Tumor cerebral, arcinoma, tumor del pulmón, Neoplasma,

2-b) quinolina -3,14 (4H, 12H) diona			semanas. Luego se repite la dosis a 50 a 150 mg/150 mg/m².	a. Diarrea y neutropenia. Mielosupresió´n, neutropenia, leucopenia (incluye limfocitopenia), y anemia.	no limfoma de Hodgkin, no cáncer pulmonar de células pequeñas, tumor de ovario, tumor de páncreas, tumor de estómago, tumor de cerviz uterina, tumor de útero
Monohidrocloruro de (S) - 10- ((dimetilamino) metil -4- etil -4,9- dihidroxi - 1H - pirano (3', 4': 6,7) indolizino (1,2 - B) quinolino - 3,14- (4H,12H)- diona	Hidrocloruro de Topotecan; Hicamtin		Infusión de 1,5 mg/m²/d IV durante 30 minutos por 5 días consecutivos, partiendo del primer días de un curso de 21 días	DLT: supresión de médula ósea. LD10: ratones 75 mg/m² infusión sencilla IV. Anemia, trombocitopenia grado 4	Carcinoma de ovario metastásico. Sintetizador de radio/quimio ; tumor de seno, carcinoma, tumor de colon, glioma, leucemia, tumor de pulmón, limfoma, desorden relacionado

					con mieloproliferación
1H- pirano [3', 4': 6,7] indolizino [1,2-b] quinolino 3,14 (4, H, 12H) -diona, 10-((dimetilamino)mettil -4-etil - 4,9-dihidroxi-, (S)-	Topotecan	EP 321122.	1,5 mg/m² X 5 d cada 3 semanas: cáncer de próstata, cáncer colorectal, y cáncer de ovario. 1,5 mg/m² X 5 d cada 4 semanas: cáncer de células renales	Dosis tolerada máxima: 1,5 mg/m² X 5 d cada 3 a 4 semanas. Dosis que limita la toxicidad de la mielosupresión. Administración posterior de reductores de la severidad de G-CSF de neutropenia, permitiendo la intensificación de la dosis	Cáncer de células de pulmón pequeñas y no pequeñas, cáncer colorectal; cáncer de células de ovario, esofágicas, renales, células escamosas de la piel, próstata, y epidérmico. Sarcoma osteogénico, rabdomisarcoma, leucemia mielobláctica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia en fase blástica. Leiomiosarcoma. Terapia

					de combinación : Etoposida y cisplatina.
Camptotecin a-MAG (prodroga)	PNU-166148	Proc AM Soc. Clin Oncol 2000 19 May 20 – 23 Abs 771			Tumores sólidos,
11H –1,4-Dioxino [2,3-g] pirano [3', 4': 6,7] indolizino [1,2- b] quinolina –9,12 (8H, 14H)- diona, 8-etil –2,3-dihidro –8-hidroxi –15-[(4- metil –1-pipereazinil) metil]-, (S)-	Luroteca n	EP 540099	0,3 a 0,5 mg/ m²/ día por infusión continua de 7, 14, y 21 días.	Toxicidad hematológ ica, mielotoxici dad, toxicidad gastrointes tinal, trombocit openia y neutropeni a y estenia	Neoplasia
Dihidrocloruro de 11H – 1,4- Dioxino [2,3- g] pirano [3', 4': 6,7] indolizino [1,2- b] quinolina – 9,12 (8H, 14H)- diona,	Hidrocloruro de lurotecan	EP 540099	0,3 a 0,5 mg/ m²/ día por infusión continua de 7, 14, y 21 días.	Toxicidad hematológ ica, mielotoxici dad, toxicidad gastrointes tinal, trombocit openia y	Neoplasia

8-etil –2,3-dihidro –8-hidroxi –15-[(4- metil –1-piperazinil) metil]-				neutropenia y estenia	
1H- pirano [3', 4': 6,7] indolizino [1,2- b] quinolina-3,14 (4H, 12H)- diona, 10- amino –4-etil –4-hidroxi, (S)-	9-aminocamptotecina		La dosis que limita la toxicidad consistía de neutropenia.	Dosis máxima tolerada – 45 mug/m²/hora;	Tumor ce colon, tumor sólido neoplasma, carcinoma, tumor de pulmón, tumor colorectal, tumor de páncreas, tumor de estómago, tumor de vejiga, tumor de próstata, tumor de cabeza y cuello, tumor renal, leucemia
	Homosila tecans DB-67 camptotecina	WO			Neoplasia
1H- pirano [3',	Rubiteca	Eur J	Dosis	La	Neoplasma,

4': 6,7] indolizino [1,2- b] quinolina-3,14 (4H, 12H)- diona, -4- etil –4- hidroxi –10- nitro-, (S)-	n, 9-nitrocamptotecina	Haematol 1994 53 4 246 – 248. Proc Am Assoc Cancer Res. 1994 35 Abs 2712. Int J Cancer 1993 53 5 863 – 871.	máxima tolerada: 1,5 mg/ m²/ día durante 5 días consecutivos repetidos cada semana	toxicidad límite de la dosis fue hematológica, con grado 4 de anemia en 24% de los pacientes, neutropenia en 25% y trombocitopenia en 18%. En cada nivel de dosis ocurrió un efecto tóxico de grado 2 o superior: náusea y vómito (54%), diarrea (32%), cistitis química (25%), sepsis neutropénica (21%), y pérdida de peso (18%).	tumor de páncreas, tumor de ovario, leucemia, tumor sólido enfermedad mielodisplásica
7- IN- (4- metil	CT-17	Proc Am			Neoplasia

-1-piperazino) metilamino] - (20S) camptotecina		Assoc, Cancer res. 1999 40 ABSORBENTE 715			
Glicoconjugados de camptotecina	BAY -38-3441	Clin cancer res. 1999 5 11 3862s - 3863s. Proc Am Assoc. Cancer Res. 2000 41 Abril 1-5 Abs 3430.			Neoplasia
Glicoconjugados de camptotecina	BAY -38-3444	Clin cancer res. 1999 5 11 3862s - 3863s.			Neoplasia
4 (3H)-quinazolinona, 6,8-dibromo -2-metil -3- [2-(D-xilopiranosilamino) fenil	NSC - 665517	Proc Am Assoc. Cancer Res. 1995 36 Abs 2659. Mol Pharmacol 1995 48 4 658 - 665			Carcinoma
2-propenamida, 2- ciano -3-(3,4-dihidroxifenil) -N_ (fenilmetil)-,	AG 490, Tirfostin AG 490				Neoplasia

(2E)-					
2-propenamida, 2- ciano –3-(3,4-dihidroxifenil) –N_ (3-hidroxifenilpropil)-, (E)-	AG 555, Tirfostin AG 555	Cancer Res. 1994 54 19 5138 – 5142. Exp Opin Ther Pat 1998 8 12 1599 – 1625			Neoplasia
	NSC – 314622	Proc AM Assoc. Cancer Res. 1996 431. Proc Am Assoc. Cancer Res. 2000 41 Abril 1-5 Abs 5186.			Neoplasia
	CZ-112; CZ-48	US5731316			Tumores malignos, neoplasia
	HAR-7	Ncl Eortc Symp New Durgs Cancer Ther 1996 9th Amsterdam Abs 444.			Tumores sólidos
	NX – 211, lurotecam liposomal	Proc Am Assoc. Cancer res. 1999 40 Abs 751. Proc Am Soc. Clin			Neoplasia

		Oncol 1999 18 15 – 18 Mayo 680			
5H- Indolo [2,3-a]pirrolo[3,4-c] carbazol – 5,7 (6H)-diona, 12-. Beta. –D-glucopiranosil –12,13-dihidro – 2,10-dihidroxi –6-[[2- hidroxi – 1-(hidroximetil) etil] aminol-	J 107088; ED – 749	Proc Am Assoc. Cancer Res. 1998 39 New Orleans Abs 2864. Ann Oncol 1998 9 2 043. Cancer res. 1999 59 17 4271 – 4275. Bioorg Med Chem. Lett 1999 9 23 3307 – 3312.	Dosis máxima tolerada: 7,5 mg/m²		Neoplasia
Dohidrocloruro de 4-Acridinocarboxamida, N-[2-(dimetilamino) etil]-	XR – 5000, DA CA	US 0569131. Journal of Medicinal Chemistry 1987 30 664 - 669		Infusión relacionada con dolor de brazo	Tumor de cerebro, tumor de seno, carcinoma, tumor de colon, tumor de pulmón, melanoma, tumor de ovario, sarcoma, tumor de piel

4-Acridinocarboxamida, N-[2-(dimetilamino) etil]-	NSC 601316	US 0569131. Journal of Medicinal Chemistry 1987 30 664 - 669			Tumor de cerebro, tumor de seno, carcinoma, tumor de colon, tumor de pulmón, melanoma, tumor de ovario, sarcoma, tumor de piel
9-cloro-10-hidroxi camptotecina	SKF – 108025	Acs 1994 207th San Diego MEDI 74			Carcinoma
	CZ – 105, CZ 107	Proceedings of the Naerican Association of Cancer Research 1997 38 88 17			Neoplasia
	JSKIV – 47	US 05767142. WO 96/36612			Neoplasia
	SKF – 107874	Acs Meeting 1994 207th San Diego MEDI 74			Carcinoma
	Intopilcin	EP 737686			Tumor

	a				sólido
	CKD – 602	WO 96/21666			Neoplasia
	Mesilato de Exetacan; exatecan	EP 737686			Leucemia, leucemia mieloide, neoplasma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor de páncreas
	IST – 622	EP 159708			Neoplasia
	NB - 506	WO 93/11145			Neoplasia
	Pirazoloa cridina, Park Davis	EP 138302			Neoplasia
	XR – 5000	US 5696131			Tumor de cerebro, tumor de seno, carcinoma, tumor de colon, tumor de pulmón, melanoma, tumor de ovario, sarcoma, tumor de piel
	DB – 67	WO 99/09996			Neoplasia

	DRF – 1042	WO 97/46563			Neoplasia
	F - 1178	WO 96/12727			Neoplasia
	XR – 5944	WO 98/17650			Neoplasia
	BN - 80915	WO 99/11646.			Neoplasia

Otros agentes inhibidores de las topoisomerasa I de ADN de interés que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluye los compuestos descritos en las patentes citadas en la Tabla No. 4 adelante. Los compuestos terapéuticos de la Tabla No. 4 también pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención en una variedad de formas, que incluyen forma de ácido, forma de sal, racematos, enantiómeros, zwiterlones y tautómeos. Las referencias individuales en la Tabla No. 4 con cada uno incorporados individualmente aquí como referencia.

Tabla No. 4. Inhibidores de topoisomerasa I de ADN adicionales

Tabla 4: Inhibidores de topoisomerasa I de ADN adicionales		
Compañía	Referencia	Indicación Oncológica
Abbott Laboratories	WO 97/15676	Neoplasma
Arch Develpment Corp	WO 96/01127	Neoplasma

Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.	EP 388956	Neoplasma
Bayer AG	WO 98/14459	Neoplasma
Bayer AG	WO 98/14468	Neoplasma, tumor de pulmón
Bayer AG	WO 98/15573	Neoplasma
Bayer AG	WO 98/51703	Neoplasma
BioNumerik Pharmacueticals	US 5597829	Neoplasma
BioNumerik Pharmacueticals	WO 95/17187	Neoplasma
BioNumerik Pharmacueticals	WO 95/29677	Neoplasma
BioNumerik Pharmacueticals	WO 98/04557	Leucemia, tumor de seno, tumor de colon, melanoma, tumor de pulmón, no linfoma de Hodgkin, tumor de ovario
BioNumerik Pharmacueticals	WO 98/35940	Neoplasma, leucemia
BioNumerik Pharmacueticals	WO 95/28404	Neoplasma
Bristol-Myers Co.	BE - 900735	Carcinoma
Bristol-Myers Squibb Co.	WO 98/07433	Neoplasma

Chong Kun Dang Corp.	WO 96/21666	Neoplasma, leucemia
Chong Kun Dang Corp.	WO 99/02530	Neoplasma
Daiichi Seiyaku Co Ltd.	JP - 9020778	Carcinoma
Dana Farber Cancer Institute Inc.	WO 97/07797	Enfermedad de la próstata, Tumor de ovario, tumor de seno
Dr Reddys Research Foundation	WO 9/46562	Leucemia, infección por HIV
FermaLogic Inc.	US 5554519	Tumor de colon
George Washington University	WO 99/65493	Diarrea, tumor de seno, tumor de ovario, tumor de colon, melanoma, tumor de pulmón, tumor de tiroide, linfoma, leucemia
Dr Reddys Research Foundation	WO 97/46564	Leucemia, neoplasma
Glaxo Inc.	EP 540099	Neoplasma
Glaxo Inc.	GB - 2280674	Carcinoma, Neoplasma
Glaxo Inc.	WO 94/25466	Neoplasma
	WO 96/11005	Neoplasma
Instituto Nazionale studio e cura dei tumori	WO 97/31003	Neoplasma

229
227

Johns Hopkins University	WO 96/08249	Tripanosomiasis, infección de leismania
Kaken Pharmaceutical Co.	JP – 11246469	Neoplasma
Kyorin Pharmaceutical Co.	WO 96/41806	Neoplasma
Matrix Pharmaceutical Inc.	WO 98/36776	Neoplasma
Ohio State University	US 5552156	Neoplasma
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 95/22549	Neoplasma
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 95/32207	Leucemia, tumor de colon
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 97/25332	Neoplasma
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 98/35969	Carcinoma, leucemia
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 99/17804	Neoplasma
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 95/04736	Neoplasma, leucemia
Pharmacia & Upjohn SpA	WO 99/05103	Neoplasma

Pharmacia & Upjohn SpA	WO 99/17805	Neoplasma
Pharmacia Inc.	WO 96/11669	Neoplasma. Leucemia
Research Triangle Institute	WO 96/02546	Neoplasma
Research Triangle Institute	WO 91/04260	Neoplasma
Research Triangle Institute	WO 91/05556	Tumor colorectal, leucemia, tumor de colon
Research Triangle Institute	WO 96/09049	Infección por plasmodium
Research Triangle Institute	WO 97/19085	Neoplasma, leucemia, tumor de colon
Rockefeller University	WO 97/44492	Neoplasma
Rutgers University	US 5767142	Neoplasma, limfoma de Burkitts, desorden mieloproliferativo, tumor de seno
Rutgers University	WO 98/31673	Neoplasma, infección por hongos
Rutgers University	WO 99/31067	Enfermedad neoplásica maligna, tumor sólido, leucemia

Rutgers University	WO 99/41241	Enfermedad neoplásica maligna, tumor sólido, leucemia, linfoma, infección por hongos
Rutgers University	WO 98/12181	Leucemia, melanoma, carcinoma
Rutgers University	WO 99/33824	Tumor sólido, sarcoma, melanoma, linfoma,
Sankyo Co Ltd.	JP - 7316091	Neoplasma
Shionogi & Co Ltd.	JP - 7138165	Carcinoma
SmithKline Beecham Corp.	EP 835938	Infección por Staphylococcus
SmithKline Beecham Corp.	US 5633016	Tumor sólido
SmithKline Beecham Corp.	US 5674872	Tumor de ovario
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/14469	Neoplasma, tumor de ovario
SmithKline Beecham Corp.	WO 95/03803	Infección viral
SmithKline Beecham Corp.	WO 96/38146	Neoplasma
SmithKline Beecham	WO 96/38449	Neoplasma

Corp.		
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/05785	Neoplasma
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/14471	Neoplasma
SmithKline Beecham Corp.	WO 92/14470	Enfermedad esofágica, neoplasma
SmithKline Beecham plc	WO 92/07856	Enfermedad viral
Societe de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifique	WO 98/28305	Tumor de colon, tumor de pulmón, tumor de seno, infección viral, infección parasítica
Societe de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifique	WO 99/33829	Tumor de colon, tumor de pulmón, leucemia, infección por Leismania, infección por plasmodio, Tripanosomiasis
Stehlin Foundation For Cancer Research	WO 97/28165	Neoplasma, carcinoma, tumor de seno
Takeda Chemical Industries Ltd.	EP 556585	Neoplasma
Tanabe Seiyaku Co Ltd.	JP – 11071280	Neoplasma, tumor de pulmón
University of California	US 5698674	Neoplasma, infección viral

University of Michigan	WO 96/34003	Tumor de seno, tumor de pulmón, tumor de próstata
University of New Jersey	WO 97/29106	Neoplasma, enfermedad del sistema nervioso central
University of New Jersey –	WO 96/36612	Limfoma Burkitts, leucemia, desorden mieloproliferativo
University of Pittsburgh –	WO 99/01456	Enfermedad neoplásica maligna
Winsconsin Alumni Research Foundation	WO 96/33988	Tumor de próstata, tumor de colon, tumor de puolmón, melanoma, tumor de seno, infección por HIV
Winsconsin Alumni Research Foundation	WO 97/31936	Neoplasma
Xenova Ltd.	WO 98/17649	Neoplasma
Yale University	WO 98/40104	Carcinoma

Agentes inhibidores de las topoisomerasa I de ADN adicionales de interés que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención se dan en la Tabla No. 5, adelante. Los compuestos terapéuticos de la Tabla No. 5 pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente

invención en una variedad de formas, que incluyen forma de ácido, forma de sal, racematos, enantiómeros, zwiterlones y tautómeos.

Tabla No. 5. Inhibidores de topoisomerasa I de ADN adicionales

Tabla 5: Inhibidores de Topoisomerasa I de AND adicionales	
Nombre del compuesto	Compañía
BAY – 38 - 3441	Bayer AG
BNP – 1350	BioNumerik
GG - 211	Tigen
J - 107088	Merck & Co
Karenitlcina	BioNumerik Pharmaceuticals Inc
L9NC	MD Anderson Cancer Center
Lurtotecan, Gilead	Gilead Sciences
MAG – CPT	Pharmacia
Camptotecina PEG, Enzon	Enzon
SN – 22995	University of Auckland
TRK – 710	Toray Industries Inc
NX – 211	Glaxo Wellcome plc
Pirazoloacrinida, Wayne State	Fuente no industrial
TAS – 103	Taiho
XR – 5000	Xenova

9- aminocamptotecina	IDEC; Research Triangle Institute
Rubitecan	SuperGen; Stehlin Foundation For Cancer research
Derivados de 10-hidroxicamptotecina, Chiba	Chiba University
AG – 555	Hebrew University of Jerusalem
Sistema de suministro anhidro, Matrix	Matrix Pharmaceutical Inc
Ascididemin	INSREM
BM-2419-1	Kaken Pharmacuetical Co Ltd.
Análogos de camptotecina, RTI/BMS	Research Triangle Institute
Camptotecina TCS, Inex	Inex Pharmaceuticals Corp
CT – 17	University of Kentucky
Derivados de DMNQ, Universidad de Chungnam	Chungnam University
DRF - 1644	Dr Reddys Research Foundation
Drogas anti cáncer topoisomerasa I/II dirigidas duales, Universidad de Auckland	University of Auckland
HAR - 7	Harrier Inc

J – 109404	Banyu Pharmaceutical Co Ltd.
Julibrosidas	Taisho Pharmaceutical Co Ltd.
MPI – 5019	Matrix Pharmaceutical Inc
NSC – 314622	National Cancer Institute
UN/ICRF – 505	Imperial Cancer Research Technology Ltd.
UN – UB - 150	Napier University of Edinburgh
Inhibidores de topoisomerasa I, Glaxo	Glaxo Wellcome plc
Inhibidores de topoisomerasa I, Purdue University/NCI	Purdue Universityu
Inhibidores de topoisomerasa I, SMT	Morphochem Inc
Inhibidor de topoisomerasa, Dailchi	Dailchi Seiyaku Co Ltd.
UCE – 1022	Kyowa Hakko Kogyo Co Ltd.
Camptotecina, Aphios	Aphios
F – 12167	Pierre Fabre
ST – 1481	Sigma-Tau
Inhibidores de topoisomerasa, BTG	BTG
XR – 11576	Xenova

Mesilato de gemifloxacina	LG Chemical
BN – 80245	Institut Henri Beaufour

Agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN específico de interés que puede ser usados en métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen irinotecan; hidrocloruro de irinotecan, camptotecina, 9- aminocamptotecina; 9- nitrocamptotecina; 9- cloro - 10- hidroxi camptotecina; topotecan; hidrocloruro de topotecan; lurtotecan; dihidrocloruro de lurtotecan; lurtotecan (liposemal) homosilatecans; 6,8- dibromo -2- metil -3- [2- (D- xilopiranosilamino) fenil] -4(3H)- quinazolinona; 2- ciano -3- (3,4- dihidroxifenil) -N- (fenilmetil) -(2E) -2- propanamida; 2- ciano -3- (3,4- hidroxifenil) -N- (3- hidroxifenilpropil) -(E) -2- propenamida; 5H- indolo [2,3-a] pirrolo [3,4 -c] carbazol -5,7 (6H)- diona, 12- beta.-D- glucopiranosil -12,13 – hidro -2,10 – hidroxi -6- [[2- hidroxi -1-(hidroximetil etil] amino]-; 4- acridinecarboxamida, N- [2- (dimetilamino) etil]-, dihidroclorido; y 4- acridinacarboxamida, N- [2- (dimetilamino) etil]-;

incluidos en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención están las formas isométricas y tautómeros de los compuestos descriptos en las sales farmacéuticamente aceptables de estos. Las sales aceptables farmacéuticamente ilustradas se preparan a partir de ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico,

glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucuronico, maleico, fumárico, piruico, aspártico, glutámico, benzoico, antranilico, mesilico, estearico, salicilico, p- hidroxibenzoico, fenilacetico, madelico, embonico (pamoico), metanesulfonico, etanesulfónico, benzenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanesulfonico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algenico, b- hidroxibutirico, galactarico y galacturonico.

También incluidos en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención están las prodrogas de los compuestos descritos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos. El termino " prodroga" se refiere a compuestos que son percusores de drogas que, siguiendo la administración aun sujeto y la subsecuente absorción, son convertidos en especies activas in vivo por vía de algunos procesos, tales como un proceso metabólico. Otros productos a partir de los procesos de conversión son fácilmente depositados pos el cuerpo prodrogas mas preferidas muestran productos de los procesos de conversión que son generalmente aceptados como seguros. Ejemplos no limitativo de "prodroga"que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen parecoxib (propanamida, N- [[4- (5- metil -3- fenilo -4- isoxazolil) fenil] sulfonilo-], Camptotecina MAG.

En una modalidad, los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de un desorden de neoplasia seleccionado a partir del melanoma lentiginoso acral, una queratosis actínica, adenocarcinoma, carcinoma cistico adenoide, un adenoma, adenoma carcomo, carcinoma adenoescamoso, tumor astrocitico, carcinoma de la glándula de bartolin, carcinoma de célula basal, carcinoma de glándula bronquial, carcinoma capilar, un carcinoide, carcinoma, carcinosarcoma, carcinoma cavernoso, colangiocercinoma, condosarcoma, papiloma de plexo coroide, carcinoma de células clara, cistadenoma, tumor de seno endodermar, y hiperplasia endometrial, carcoma estromal endometrial, adenocarcinoma endometride, carcinoma ependimal, carcinoma epiteloide, carcinoma de Ewings, fibroiamelar, hiperplasia nodular focal, gastrónoma, un tumor de célula de germen, glioblastoma, glucanoma, hemangiblastoma, hemangioendotelioma, un hemangioma, adenoma hepático, adenomatosis hepática, carcinoma hepatocelular, insulinota, neoplasia intaepitelial, neoplasia de células escamosa interhepiterial, carcinoma de célula escamosa invasiva, carcinoma de célula grande, leiomiosarcomo, un melanoma maligno lentigo, melanoma maligno, un tumor mesoterial maligno, medulobiastoma, medulоepitelioma, melanoma, meningeal, mesotelial, carcinoma metastático, carcinoma mucoepidermoide, neuroblastoma, adenocarcinoma neuroepitelial, melanoma nodular, carcinoma de célula oat, oligodendroglioal, osteosarcoma, polipeptido

pancreatico, adenocarcinoma seroso papilar, célula pineal, un tumor pituitario, plasmacitoma, pseudosarcoma, blastoma pulmonar, carcinoma de célula renal, retinoblastoma, rabdomiosarcomo, miosarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, carcinoma de célula pequeña, un carcinoma de tejido blando, tumor secretor de somotastina, carcinoma escamoso, carcinoma de célula escamosa, submesotelia, melanoma de esparcido superficial, carcinoma no diferenciado, melanoma uveal, carcinoma de verrucoso, vipoma, un carcinoma bien diferenciado, y tumor de Wilm's.

En otra modalidad, los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de un desorden de neoplasia en donde el desorden de neoplasia se localiza en un tejido de un mamífero. Los tejidos en donde el desorden de neoplasia puede ser localizado incluyen el pulmón seno, piel, estomago, intestino, esófago, vejiga, cabeza, cuello, celebro, cervical, u ovario del mamífero.

La frase "desorden de neoplasia efectivo" se desea para calificar la cantidad de cada agente que alcanzara la meta de mejorar la severidad de la enfermedad neoplásica y la frecuencia de un evento de enfermedad neoplásica sobre el tratamiento de cada agente por si mismo, mientras se evitan efectos colaterales típicamente asociados con terapias alternativas.

Un "efecto de desorden de neoplasia" o "cantidad efectiva del desorden de neoplasia" de desea para calificar la cantidad de un agente inhibidos de COX-2 selectivo y un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN para tratar o prevenir un desorden de neoplasia o relacionado a algún alcance o uno o mas de los síntomas de un desorden de neoplasia, que incluye, pero no esta limitado a: 1) reducción en el numero de células del cáncer; 2) reducción en el tamaño del tumor; 3) inhibición (es decir, reducción del alcance de algunos, preferiblemente de tensión) de infiltración de células de cáncer, en la periferia de los órganos; 4) inhibición (es decir reducción del alcance de alguno, preferiblemente de tensión) de metástasis de tumor; 5) inhibición del alcance, del crecimiento del tumor; 6) aliviar o reducir en algo el alcance de uno o mas de los sistemas asociados con el desorden; y/o 7) aliviar o reducir los efectos colaterales asociados con la administración de agentes anticancerígenos.

La frase "terapia de combinación" (o "co-terapia") abarca la administración de un agente inhibidor de COX-2 selectivo y un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN como parte de un régimen de tratamiento especifico deseado para proporcionar un efecto benéfico de co-acción de estos agentes terapéuticos. El efecto benéfico de la combinación incluye, pero no esta limitado a, la co-acción de farmacocinéticas o farmacodinámicos que resultan de la combinación

de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación típicamente se lleva a cabo sobre un periodo de tiempo definido (usualmente minutos, horas, días, o semanas dependiendo de la combinación seleccionada) "terapia de combinación" generalmente no se desea abarcar la administración de dos o mas de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapias separados que resultan incidentalmente y arbitrariamente en las combinaciones de la presente invención. "terapias de combinación" se desea para abarcar la administración de estos agentes terapéuticos en una forma secuencial, que es, en donde cada agente terapéutico se administra a diferente tiempo, así como también la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, en una forma sustancialmente simultanea. La administración simultanea sustancialmente puede ser acompañada, por ejemplo, por la administración al sujeto de una cápsula única que tiene fijada una proporción de cada agente terapéutico o en múltiple, capsular únicas para uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultanea de cada agente terapéutico puede ser efectuada por cualquier ruta apropiada que incluye pero no esta limitada a, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares, y membrana de tejidos de mucosa a través de absorción directa. Los agentes terapéuticos pueden ser administrados por la misma ruta o por diferentes ruta. Pro ejemplo un primer agente terapéutico de la

combinación seleccionada puede ser administrado por inyección intravenosa mientras el otro agente terapéutico de la combinación puede ser administrado oralmente. Alternativamente, por ejemplo todos los agentes terapéuticos pueden se administrado oralmente o todos los agentes terapéuticos pueden ser administrado por inyección intravenosa. La secuencia en la cual los agentes terapéuticos son administrados no son estrechamente críticos "terapia de combinado" también puede abarcar la administración de agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes activos biológicamente (tales como, pero no limitados a, agentes antineoplásicos) y terapias sin droga (tales como, pero no limitados a, cirugías o tratamiento de cirugía o radiación). En donde la terapia de combinación comprende adicionalmente el tratamiento de radiación, en donde el tratamiento de radiación puede ser conducido adecuadamente y en cualquier tiempo con tal que el efecto benéfico de la co- acción de la combinación de los agente terapéutica y el tratamiento de radiación se alcance. Por ejemplo en casos apropiados, el efecto benéfico es aun alcanzado cuando el tratamiento de radiación temporalmente se remueve de la administración de los agentes terapéuticos quizás por días o aún semanas.

"compuesto terapéutico" significa un compuesto útil en la profilaxis o tratamiento de enfermedades neoplásicas.

El término "farmacéuticamente aceptable" se usa objetivamente aquí para significar que el nombre modificado es apropiado para usar en un producto farmacéutico.

Los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones inorgánicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no están limitados a sales alcalinas apropiadas, sales de metales de tierras alcalinas y otros iones de metales aceptables fisiológicamente. Ejemplos de iones incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc con sus valencias usuales. Los iones orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternario, que incluyen en parte, trietilamina, dietilamina, N,N-dibenciletilediamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenediamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sin limitación ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metalsulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido benzoico y similares.

El término "inhibición", en el contexto de la neoplasia, crecimiento de tumor o crecimiento de célula de tumor, puede ser evaluado por la

aparición retardada de tumores primarios o secundarios, reducción del desarrollo de tumores primarios o secundarios, ocurrencia de decrecimiento de tumores primarios o secundarios, retardo o decrecimiento de la severidad de efectos secundarios de la enfermedad, detención del crecimiento del tumor y regresión de tumores, entre otros. En extremo, inhibición completa, se refiere aquí como prevención o quimioprevención.

El término "prevención", en relación con la neoplasia, crecimiento de tumor o crecimiento de células de tumor, significan no tumor o crecimiento de células de tumor si ninguno ha ocurrido, ningún tumor adicional o crecimiento de célula de tumor si ya ha habido crecimiento.

El término "quimioprevención" se refiere al uso de agentes para detener o regresar los procesos de la enfermedad de cáncer crónico en su etapa temprana antes de que éste alcance su fase metafísica e invasiva terminal.

El término "tumores clínicos" incluyen neoplasmas que son identificables a través de tamizador clínico o procedimientos de diagnóstico que incluyen, pero que no están limitados a, palpación, biopsia, índice de proliferación de células, endoscopia, mamografía, mamografía digital, ultrasonografía, tomografía computarizada (CT),

imagen de resonancia magnética (MRI), topografía de emisión de positrón /PET), radiografía, evaluación radionuclido, CT-o aspiración de citología guiada- MRI y biopsia guiada por aguja- e imagen, entre otros.

Tales técnicas de diagnóstico son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica y son descritos en Cáncer Medicine 4ª. edición, volumen uno. J.F.Holland, R. C. Bast, D. L. Morton, E. Freid III, D. W. Kufe, y R. R. Weichselbaum (Editores). William & Wilkins, Baltimore (1997).

El término "angiogénesis" se refiere al proceso por el cual la célula del tumor desencadena un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos para crear su propio suministro de sangre. Se cree que la Angiogénesis es el mecanismo por el cual los tumores consiguen los nutrientes necesarios para crecer y hacer metástasis a otros lugares. Los agentes antiangiogénicos interfieren con los procesos y destruyen o controlan tumores. La angiogénesis es un objetivo terapéutico atractivo para tratamiento de enfermedades neoplásicas debido a que su proceso multi-etapa que ocurre en una secuencia específica, suministra así varios objetivos posibles para la acción de la droga. Ejemplos de agentes que interfieren con varias de estas etapas incluyen compuestos tales como inhibidores de matriz de metaloproteinasa (MMPI) que bloquea la acción de las enzimas que limpian y crean sendas para la formación de nuevos vasos sanguíneos como siguen; compuestos, tales como inhibidores $\alpha v\beta 3$, que interfieren con las

moléculas que usan las células de los vasos sanguíneos para hacer un puente entre un pariente de vaso sanguíneo y un tumor; agentes, tales como agentes inhibidores COX-2 selectivo, que previenen el crecimiento de células que forman nuevos vasos sanguíneos; y compuestos basados en proteínas que interfieren simultáneamente con varios de estos objetivos.

La presente invención también suministra un método para reducir el riesgo de una primera o subsecuente ocurrencia de un evento de enfermedad neoplásica que comprende la administración de una cantidad efectiva profilácticamente de una combinación de agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN y un agente inhibidor de COX-2 selectivo a un paciente en riesgo de un evento de enfermedad neoplásica. El paciente puede ya tener enfermedad neoplásica no maligna en el tiempo de administración, o estar en riesgo de desarrollarla.

Los pacientes a ser tratados con la presente terapia de combinación incluyen aquellos en riesgos de desarrollar enfermedad neoplásica o de tener un evento de enfermedad neoplásica.

Los factores de riesgo de enfermedad neoplásica estándar son conocidos por el promedio de físicos que practican este importante campo de medicina. Tales factores de riesgo incluyen pero no están

248

limitados a factores genéticos y exposición a carcinógenos tales como ciertos virus, ciertos químicos, humo de tabaco o radiación. Pacientes quienes son identificados como que tienen uno o mas factores de riesgo conocidos en la técnica por estar en riesgo de desarrollar enfermedad neoplásica, así como también personas que ya tienen la enfermedad neoplásica, se deben incluir dentro del grupo de personas consideradas riesgo de tener eventos de enfermedad neoplásica.

Los estudios indican que las prostaglandinas sintetizada por ciclooxigenasas juegan un papel crítico en la iniciación y promoción de cáncer. Por otra parte el COX-2 que sobreexpresa en lesiones neoplásicas del colon, seno, pulmón, próstata, esófago, páncreas, intestino, cerviz, ovarios, aparato urinario, y cabeza y cuello. Los productos de la actividad del COX-2, por ejemplo, prostaglandinas, proliferación estimulada, incremento de células malignas invasivas, y mejoramiento de la producción de factor de crecimiento endotelial vascular, los cuales promueven la angiogénesis. En varios modelos animales e in vitro, los agentes inhibidores selectivos de COX-2 han inhibido el crecimiento del tumor y la metástasis. La utilidad de agentes inhibidores selectivos de COX-2 como quimiopreventivos, antiangiogénicos y agentes quimioterapéuticos se describen en la literatura, ver por ejemplo Kaki et al., Potencial utility of COX-2 selective inhibiting agents in chemoprevention and chemotherapy. Exp. Opin. Invest. Drugs (1999) 8(10) pp. 1623 - 1638.

En adición a los cánceres per se, el COX-2 también se expresa en la vasculatura angiogénica dentro de las lesiones neoplásicas e hiperplásicas indicando que el COX-2 juega un papel en la angiogénesis. En ambos el ratón y la rata, los agentes inhibidores de COX-2. marcados inhiben la neovascularización inducida por bFGF.

También, los niveles de COX-2 son elevados en tumores con amplificación y/o sobreexpresión de otros oncogenes incluidos pero no limitados a c-myc, N-myc, L-myc, K-ras, H-ras, N-ras. Consecuentemente, la administración de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y un inhibidor de topoisomerasa I de DNA, en combinación con un agente, o agentes, que inhiben o suprimen oncogenes es contemplado para prevenir o tratar cánceres en los que los oncogenes se sobreexpresan.

De acuerdo con esto, existe la necesidad de un método para tratar o provenir un cáncer en un paciente que sobreexpresa el COX-2 y/o un encogen.

Dosis de un agente inhibidor de COX-2 y agente inhibidor de Topoisomerasa de DNA

Los niveles de dosis de la fuente de un agente inhibidor de COX-2 (es decir, un agente inhibidor selectivo de COX-2 o una prodroga de un agente inhibidor selectivo de COX-2) sobre el orden aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10,000 mg del compuesto ingrediente antiangiogénico son útiles en el tratamiento de las condiciones anteriores, con niveles preferidos de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1,000 mg. La cantidad de ingrediente activo que pueden ser combinada con otros agentes anticancerígenos para producir una forma de dosis sencilla variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

Una dosis diaria total de agente inhibidor de topoisomerasa I de DNA pueden generalmente estar en el rango de aproximadamente de 0,01 a 10,000 mg/día en dosis únicas o divididas.

Se entiende, sin embargo, que los niveles de dosis específicas de los agentes terapéuticos o propuestas terapéuticas de la presente invención para cualquier paciente en particular depende de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso del cuerpo, salud general, sexo, y dieta del paciente, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de la droga, y la severidad de la enfermedad particular a ser tratada y la forma de administración.

La dosis de tratamiento generalmente puede ser valorada para optimizar la seguridad y la eficacia. Típicamente la relación dosis-efecto in vitro inicialmente puede suministrar una guía útil sobre las dosis apropiadas para la administración en los pacientes. Estudios en modelos animales también pueden ser utilizados para guiar dosis efectivas correspondientes para tratamientos de cánceres de acuerdo con la presente invención. En términos de protocolos de tratamiento, se debe apreciar que la dosis al ser administrada dependerá de varios factores, incluyendo el agente particular que se administra, la ruta administrada, la condición del paciente particular, etc. Generalmente hablando, uno desearía administrar una cantidad del compuesto que es efectiva para alcanzar un nivel de suero proporcionado con las concentraciones encontradas para ser efectivo in vitro. Así, en donde se encuentra un compuesto para demostrar efectividad in vitro, es decir, 10 uM, uno desearía administrar una cantidad de droga que es efectiva para proporcionar aproximadamente 10 uM de concentración en vivo. La determinación de esos parámetros también están dentro del nivel de la técnica.

Estas consideraciones, así como también formulaciones efectivas y procedimientos de administración son también conocidos en la técnica y se describen en la literatura estándar.

Dosis, Formulaciones, y Rutas de Administración

Los agentes inhibidores selectivos de COX-2 y /o agentes inhibidores de topoisomerasa I de DNA se pueden formular como composiciones farmacéuticas sencillas o como composiciones farmacéuticas múltiples independientes. Las Composiciones farmacéuticas de acuerdo a la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, inhalación por rociado, rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual), o parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intramedularmente e inyecciones intradermales, o técnicas de infusión), aunque la ruta mas adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la severidad de la condición a ser tratada y de la naturaleza del compuesto en particular que se esté utilizando. En la mayoría de los casos, la ruta preferida de administración es oral o parenteral.

Los compuestos y la composición de la presente invención pueden ser administrados oralmente, por inhalación de rociado, rectalmente, tópicamente, bucalmente o parenteralmente en formulaciones unitarias de dosis que contienen portadores aceptables farmacéuticamente no tóxicos convencionales, ayudantes, y vehículos como se desee. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por medios convencionales disponibles para uso en

conjunto con farmacéuticos, como también compuestos terapéuticos individuales o una combinación de compuestos terapéuticos.

La composición de la presente invención puede ser administrada para la profilaxis o tratamiento de enfermedades neoplásicas o desórdenes por cualquier medio que produzca contacto con estos compuestos con su sitio de acción en el cuerpo, por ejemplo en el íleon, el plasma, o el hígado de un mamífero.

Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a su gran solubilidad acuosa relativa al compuesto pariente. Tales sales deben claramente tener un anión farmacéuticamente aceptable o catión. Los aniones útiles en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención son, por supuesto, también requeridos para ser farmacéuticamente aceptables y también son seleccionados de la lista anterior.

Los compuestos útiles en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención pueden ser presentados con un portador aceptable en la forma de una composición farmacéutica. El portador debe, por supuesto, ser aceptable en sentido de ser compatible con otros ingredientes de la composición y no debe ser deletéreo al recipiente. El portador puede ser un sólido o un líquido, o

ambos, y es formulado preferiblemente con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, una tableta, que puede contener de 0,05% al 95% de peso del compuesto activo. Otras sustancias activas farmacológicamente pueden estar presentes, incluyendo otros compuestos de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por cualquiera de las técnicas conocidas de farmacia, que consisten esencialmente de mezclar los componentes.

La cantidad de compuesto en combinación que se requiere para descubrir el efecto biológico deseado, por supuesto, dependerá de un número de factores tales como los compuestos específicos escogidos, el uso para el cual se desea, el modo de administración, y la condición clínica del recipiente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también administrados oralmente en un sólido, en un semi-sólido o en forma líquida. La dosis para administración oral pude estar con un régimen llamado de dosis diaria sencilla, o para una dosis sencilla cada tercer día, o para múltiples, dosis espaciadas a través de varios días. Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, una tableta, cápsula, suspensión, o líquido. Las cápsulas, tabletas, etc., pueden ser preparadas por métodos convencionales bien conocidos en la técnica. La composición

farmacéutica preferiblemente se hace en una dosis unitaria que contiene una cantidad particular del ingrediente activo o ingredientes. Ejemplos de dosis unitarias son tabletas o cápsulas, y pueden contener uno o mas compuestos terapéuticos en una cantidad descrita aquí. Por ejemplo, en el caso del inhibidor de topoisomerasa I de ADN, el rango de dosis puede estar entre aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 5,000 mg o cualquier otra dosis, dependiendo del inhibidor específico, como es conocido en la técnica. Cuando en un líquido o forma semisólida las combinaciones de la presente invención pueden, por ejemplo, estar en forma líquida, jarabe, o contenida en una cápsula de gel (es decir, una cápsula de gel). En una modalidad, cuando el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se usa en combinación con la presente invención, el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN puede ser suministrado en forma de un líquido, jarabe, o contenido en una cápsula de gel. En otra modalidad, cuando el agente inhibidor de COX-2 selectivo se utiliza en una combinación de la presente invención, el agente inhibidor selectivo de COX-2 puede ser suministrado en la forma de un líquido, jarabe, o contenido en una cápsula de gel.

La administración oral de las combinaciones de la presente invención pueden incluir formulaciones, como es bien conocido en la técnica, para suministrar una distribución prolongada o sostenida de la droga al tracto gastrointestinal mediante un número de mecanismos. Esto se

incluyen, pero no están limitados a, liberación sensitiva del pH de la forma de dosis basado en el cambio de pH del intestino delgado, erosión lenta de la tableta o cápsula, retención en el estómago basado en las propiedades físicas de la formulación, bioadhesión de la forma de dosis a la mucosa que recubre el tracto intestinal, o liberación enzimática de la droga activa de la forma de dosis. Para algunos de los compuestos terapéuticos útiles en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención el efecto deseado se extiende al periodo de tiempo sobre el cual la molécula de la droga activa se distribuye al sitio de acción por manipulación de la forma de dosis. Así, las formulaciones de recubrimientos entéricos de liberación controlada están al alcance dentro de la presente invención. Recubrimientos entéricos incluyen eftalato acetato de celulosa, eftalato de polivinilacetato, hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílicos y ácido metacrílico metil éster.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas, cachets, píldoras, o tabletas, cada una que contiene una cantidad predeterminada de al menos un compuesto terapéutico útil en la presente invención; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como un aceite en agua o emulsión de agua en aceite. Como se indica, tales composiciones pueden ser preparadas mediante cualquier método

adecuado de farmacia que incluya la etapa de traer en asociación al compuesto activo y al portador (que puede constituir uno o mas ingredientes accesorios). En general, las composiciones son preparadas mezclando uniformemente e íntimamente el compuesto activo con un líquido o disolver finalmente el portador sólido, o ambos, y luego, sí es necesario, formar el producto. Por ejemplo, unta tableta puede ser preparada mediante compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto, opcionalmente con uno o mas ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas por compresión, en una máquina adecuada, el compuesto en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos mezclados opcionalmente con un ligador lubricante, diluyente inérte y/o superficie activa/agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden ser hechas mediante moldeo en una máquina adecuada, el compuesto de polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las formas de dosis líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones aceptadas farmacéuticamente, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender ayudantes, tales como agentes humectantes, emulsificantes, y agentes de suspensión. y endulzantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración bucal (sub-lingual) incluyen píldoras que contienen compuestos de la

258

siguiente invención en una base saborizada, usualmente sucrosa, acacia o tragacanto, y las pastillas comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de la presente invención. Las preparaciones son preferiblemente administradas intravenosamente, aunque la administración puede ser efectuadas por medios subcutáneos, intramuscular, o inyecciones intradermal o por infusión. Tales preparaciones pueden ser convenientemente preparadas mezclando el compuesto con agua y extraer la solución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención contendrán generalmente entre 0,1 a 10% p/p de un compuesto descrito aquí.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas inyectables estériles u oleaginosas pueden ser formuladas de acuerdo a la técnica conocida utilizando dispersantes adecuados o agentes estabilizantes y agentes en suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o una suspensión en un diluyente farmacéuticamente no tóxico o solvente, como una solución 1,3-butanediol. Entre los vehículos aceptables y solventes que pueden ser empleados están el agua, solución de ringer,

y solución de cloruro de sodio isotónico. En adición, aceites fijos, estériles son convencionalmente empleados como solventes o medios de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácidos oleicos se encuentran útiles en la preparación de inyectables.

Los ingredientes activos también pueden ser administrados por inyección como una composición, por ejemplo, salina, dextrosa, o agua pueden ser usadas como transportadores adecuados. Una dosis diaria adecuada de cada compuesto terapéutico activo es una que alcanza los mismos niveles de suero en la sangre como los producidos en la administración oral como se describió anteriormente.

La dosis de cualquiera de esos compuestos terapéuticos pueden ser convenientemente administrados como en infusión entre aproximadamente 10 ng/kg de peso corporal a aproximadamente 10,000 ng/kg de peso corporal por minuto. Los fluidos de infusión adecuados para este propósito pueden contener, por ejemplo, cerca de 0,1 ng a 10 mg, preferiblemente entre 1 ng a 10 mg por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener, por ejemplo, cerca de 1 mg a 10 g del compuesto de la presente invención. Así, ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de entre 1 mg a 100 mg.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para una administración rectal son preferiblemente presentadas como supositorios de dosis unitaria. Estos pueden ser preparados mezclando un compuesto o compuestos de la presente invención con uno o mas portadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, triglicéridos mono- o di-sintéticos, ácidos grasos y glicoles de polietileno que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y diluirán la droga; y luego formarán la mezcla resultante.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicación tópica a la piel preferiblemente toman la forma de un ungüento, crema, loción, pasta, gel, spray, aerosol, o aceite. Portadores que pueden ser utilizados incluyen jalea de petróleo (es decir, vaselina), lanolina y glicoles de polietileno, alcoholes y combinaciones de dos o mas de ellos. El compuesto activo o compuestos están generalmente presentes en una concentración de 0,1 a 50% p/p de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

La administración transdermal es también posible. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración transdermal pueden ser presentadas como parches discretos adaptados para mantener un contacto íntimo con la epidermis del recipiente para un prolongado periodo de tiempo. Tales parches adecuados contienen un compuesto

o compuestos de la presente invención en una solución acuosa, opcionalmente amortiguada, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo o compuestos está aproximadamente entre 1% a 35%, preferiblemente entre 3% a 15%. Como una posibilidad particular, el compuesto o compuestos pueden ser distribuidos desde el parche por electrotransporte o iontoforésis, por ejemplo, como se describió en Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986).

En todos los casos, la cantidad de ingredientes activos que pueden ser combinados con materiales portadores para producir una forma de dosis única a ser administrada variará dependiendo del huésped tratado y el particular modo de administración.

En la terapia de combinación, la administración de dos o mas agentes terapéuticos útiles en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención pueden tener lugar secuencialmente en formulaciones separadas, o pueden estar acompañados por administración simultaneas en una simple formulación o formulación separada. La administración independiente de cada agente terapéutico puede ser acompañada, por ejemplo, oral, inhalación rociada, rectal, tópica, bucal (es decir, sublingual), o parental (es decir, subcutánea, intramuscular, intravenosa, I e inyecciones intradermal, intramedular o técnicas de infusión).

La formulación puede ser en forma de un bolo, o en forma de una suspensión o solución de inyección estéril isotónica acuosa o no acuosa. Soluciones y suspensiones pueden ser preparadas de polvos estériles o gránulos que tienen uno o mas portadores farmacéuticamente aceptables o diluyentes, o ligadores tales como gelatina, o celulosa de hidroxipropilmetilo, junto con uno o más de un lubricante, preservativo, superficie activa o agente dispersante. Los compuestos terapéuticos pueden ser administrados adicionalmente mediante cualquier combinación de, por ejemplo, oral/oral, oral/parenteral, o ruta parenteral/parenteral.

Los compuestos terapéuticos que hacen la terapia de combinación también pueden ser administrados secuencialmente, ya sea con compuestos terapéuticos siendo administrados por un régimen llamado ingestión en dos etapas. Así, un régimen también llamado para administración secuencial de los compuestos terapéuticos con ingestión-espaciada de los agentes activos, separados. El periodo de tiempo entre las etapas de ingestión múltiple pueden variar de, por ejemplo, de pocos minutos a varias horas o días, dependiendo de las propiedades de cada compuesto terapéutico tal como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media del plasma y perfil cinético del compuesto terapéutico, como también dependiendo del efecto de la ingestión de comida y la edad y

condición del paciente. La variación cardiaca de la concentración de la molécula objetivo también puede determinar el intervalo de la dosis óptima. Los compuestos terapéuticos de la terapia combinada sí se administran simultáneamente, simultáneamente substancial, o secuencialmente, pueden involucrar un régimen llamado para administración de un compuesto terapéutico por ruta oral y otro compuesto terapéutico por ruta intravenosa. Sí los compuestos terapéuticos de la terapia combinada son administrados oralmente, por inhalación de rociado, rectalmente, tópicamente, bucalmente (es decir, sublingual), o parenteralmente (es decir, subcutáneo, inyecciones intramuscular, intravenosa e intradermal, o técnicas de infusión), separadamente o juntas, cada uno de tales compuestos terapéuticos contendrá una formulación farmacéutica adecuada de excipientes aceptables farmacéuticamente, diluyentes u otros componentes de formulación. Ejemplos de formulaciones aceptables farmacéuticamente adecuadas que contienen los compuestos terapéuticos son dadas anteriormente, adicionalmente las formulaciones de droga se escriben, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975. Otra discusión de formulaciones de droga pueden ser encontradas en Liberman, H. A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980.

Régimen de administración

Cualquier régimen de tratamiento efectivo puede ser utilizado y determinado fácilmente y repetido como tratamiento necesario para el efecto. En prácticas clínicas, las composiciones que contienen un agente inhibidor selectivo de COX-2 en combinación con un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN, (junto con otros agentes terapéuticos) son administrados en ciclos específicos hasta que se obtiene respuesta.

Para pacientes quienes presentan inicialmente cáncer en avance o metástasis, un agente inhibidor selectivo de COX-2 basado en una droga en combinación con un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN que puede ser usado como terapia inicial antes de cirugía, quimioterapia, o terapia de radiación o terapia post-tratamiento continuo en pacientes de riesgo de invasión de metástasis, (por ejemplo, en adenocarcinoma de la próstata, riesgo por metástasis basado en alto PSA, alto score de Gleason, enfermedades locales extensivas, y/o evidencia patológicas de invasión de tumor en el espécimen quirúrgico). La meta en estos pacientes es inhibir el crecimiento de células metásticas potenciales del tumor primario durante la cirugía por radioterapia e inhibir el crecimiento de células de tumor de tumores primarios residuales indetectables.

Para pacientes quienes se presentan inicialmente con cáncer metástasico o avanzado, un agente inhibidor selectivo de COX-2 basado en droga en combinación con inhibidor de topoisomerasa I de ADN se usa como suplemento continuo a, o posibles reemplazos de regímenes quimioterapéuticos. La meta en estos pacientes es detener o prevenir el crecimiento de células tumorales de ambos del tumor primario sin tratar y de lesiones metastáticas existentes.

Adicionalmente, la invención puede ser particularmente eficaz durante la recuperación post-quirúrgica, donde las composiciones presentes y los métodos pueden ser particularmente efectivos en la reducción de oportunidades de renuencia de un tumor engendrado por células residuales que no pueden ser removidas mediante intervención quirúrgica.

Combinaciones con otros tratamientos

Los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención pueden ser usados en conjunción con otras modalidades de tratamiento de cáncer, que incluyen, pero no está limitados a cirugía y a radiación, terapia hormonal, inmunoterapia, crioterapia, quimioterapia y terapia antiangiogénica. La presente invención puede ser usada en conjunto con cualquier terapia futura o actual.

La siguiente descripción ilustra algunos agentes a este respecto, que son ilustrativa, no limitativa. Una amplia variedad de otros agentes efectivos también pueden ser usados.

Cirugía y radiación

En general, la cirugía y la terapia de radiación son empleadas como terapias curativas potenciales para pacientes menores de 70 años de edad quienes presentan enfermedad localizada clínicamente y se espera que vivan al menos diez años. Por ejemplo, aproximadamente 70% de los pacientes de cáncer diagnosticados caen en esta categoría. Aproximadamente 90% de estos pacientes (65% del total de pacientes) van a cirugía, mientras aproximadamente el 10% de esos pacientes (7% del total de pacientes) van a terapia de radiación. El examen histopatológico de especímenes quirúrgicos revelan que aproximadamente el 63 % de pacientes van a cirugía (40% del total de pacientes) tienen tumores extensivos locales o regionales (nodolinfo) metástasis que estuvo sin detectar en un diagnóstico inicial. Esos pacientes están en un gran riesgo significativo de recurrencia. Aproximadamente 40% de esos pacientes actuales desarrollará recurrencia dentro de cinco años después de la cirugía. Los resultados después de radiación son aún menos alentadores.

Aproximadamente el 80% de pacientes quienes han ido a radiación como terapia primaria tienen persistencia de la enfermedad o desarrollan metástasis dentro de los cinco años posteriores al tratamiento. Actualmente la mayoría de pacientes de radioterapia y quirúrgicos generalmente no reciben ninguna terapia inmediata seguida. Además, ellos son monitoreados frecuentemente para antígeno específico de próstata elevado ("PSA"), que es el indicador primario de recurrencia o metástasis.

Así, existe considerable oportunidad para usar la presente invención en conjunción con intervención quirúrgica o radioterapia para inhibir el crecimiento de células metastáticas potenciales de tumores primarios, así como también inhibir el crecimiento de células tumorales de tumores primarios residuales sin detectar. Adicionalmente, la invención puede ser particularmente eficaz durante recuperación post-quirúrgica, en donde las composiciones presentes y métodos pueden ser particularmente efectivos en la reducción de oportunidades de recurrencia de un tumor engendrado por células regadas que no pueden ser removidas mediante intervención quirúrgica.

Terapia Hormonal

La ablación hormonal es el tratamiento paliativo mas efectivo para el 10% de los pacientes que presentan cáncer de próstata metastático en diagnóstico inicial. La ablación hormonal por medicación y/o orquiectomía es usada para bloquear hormonas que apoyen el crecimiento adicional y la metástasis del cáncer de próstata. Con el tiempo, tanto los tumores primarios y metastáticos de estos pacientes llegan a ser independientes y resistentes a las terapias hormonales. Aproximadamente el 50% de pacientes que presentan enfermedades metastáticas mueren dentro de los tres años después del diagnóstico inicial, y 75% de tales pacientes mueren a los cinco años después del diagnóstico. El suplemento continuo con drogas basadas en inhibidor de NAALADasa son usados para prevenir o revertir este estado permisivo de metástasis potencial.

Agentes antineoplásicos de tipo hormonal adecuado que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a Abarelix; Abbott A-84861; Acetato de abiraterona; Aminoglutémido; anastrozol; Asta Médica AN-207; Antida; Chugai AG-041R; Avorelin; aseranox; Sensus B2036-PEG; Bicalutamida; buserelin; BTGCB-7598; BTGCB-7630; Casodex; cetrolix; clastroban; Clodronato disodio; Cosudex; Rotta Research CR1505; cytadren; crinone; deslorelin; droloxifene; dutasteride; Elimina; Laval University EM-800; Laval University EM-652; epitiostanol; epristeride; Mediolanum EP 23904; EntreMed 2-ME; exemestane; fadrozole;

finasteride; flutamida; formestane; Pharmacia & Upjohn FCE-24304 ; ganirelix; goserelin; Shire gonadorelin agonist; Glaxo Wellcome GW-5638; Hoechst Marion Roussel Hoe-766; NCI hCG; Idoxifene; Isocordoin; Zeneca ICI-182780; Zeneca ICI- 118630; Tulane University J015X ; Schering Ag J96; ketanserin; lanreotide; [MILKHAUS] LDI-200; letrozol; leuprolide; leuprorelin; liarozole; lisuride hidrogen maleate; loxiglumide; mepitiostane; Leuprorelin; Ligand Pharmaceuticals LG- 1127; LG-1447; LG-2293; LG-2527; LG-2716; Bone Care International LR-103; Lilly LY-326315; Lilly [LY-353381-HC1] ; Lilly LY-326391; Lilly LY-353381; Lilly LY-357489; miproxifene phosphate; Orion Pharma MPV-2213ad ; Tulane University [MZ-4-71] ; nafarelin; nilutamida; Snow Brand [NKS01] ; octreotide; Azko Nobel ORG-31710; Azko Nobel ORG-31806; [ORIMETEN] ; orimetene; [ORIMETINE] ; ormeloxifene; osaterone; Smithkline Beecham [SKB-105657] ; Tokyo University OSW-1; Peptech PTL-03001; Pharmacia & Upjohn PNU-156765 ; quinagolide; ramorelix; Raloxifene; statin; sandostatin LAR; Shionogi S-10364; Novartis SMT- 487 ; somavert; somatostatin; tamoxifen; tamoxifen methiodide; teverelix; toremifene; triptorelin; TT-232; vapreotide; vorozole; Yamanouchi YM-116 ; Yamanouchi YM-511; Yamanouchi YM-55208; Yamanouchi YM-53789 ; Schering AG ZK-1911703; Schering AG [ZK-230211] ; y Zeneca ZD-182780.

En una modalidad, algunos agentes hormonales que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente

invención están incluidos, pero no limitados, a aquellos identificados en la tabla No.6, adelante.

Tabla No. 6. Agentes hormonales

Compuestos	Nombre Común/ Nombre comercial	Compañía	Referencia	Dosis
2-metoxiestradiol	EntreMed;	EntreMed		
N- (S)-tetrahidrofurol l Gly- D2Nal-D4ClFe- D3Pal-Ser- NmeTyr-Dlys (Nic)- Leu-Lys (Isp)- Pro-Dala- NH2	A-84861	Abbott		
	raloxifene			
[3R-1- (2,2-Dimetoxietil)-3-((4- metilfenil) aminocarbonilmetil)-3-(N'- (4- metilfenil) ureido)-indolino-2-ona]	AG-041R	Chugai	WO 94/19322	
	AN-207	Asta médica	WO 97/19954	
Etanamina, 2-[4- (4-cloro -1,2-difenil -1-butenil) fenoxi] -N,N- dimetil-, (Z)-	Toremifene Fareston	Orion Pharma	EP 95875	60 mg/d
Etanamina, 2-[4- (1,2 difenil-	Tamoxifen Nolvadex	Zeneca	US 4536516	Para pacientes

ureido)-indolino-2-ona]				
	AN-207	Asta médica	WO 97/19954	
Etanamina, 2-[4- (4-cloro -1,2-difenil -1-butenil) fenoxi] -N,N- dimetil-, (Z)-	Toremifene Fareston	Orion Pharma	EP 95875	60 mg/d
Etanamina, 2-[4- (1,2 difenil-1- butenil) fenoxi] -N,N-dimetil(Z)-	Tamoxifen Nolvadex	Zeneca	US 4536516	Para pacientes con cáncer de seno, la dosis recomendada diariamente es 20-40 mg
				Dosis mas grandes que 20 mg por día deben ser divididas (mañana y noche)
D- Alaninamida N- acetil -3- (2-naftalenil) –D-	Antide ORF-23541	Ares Serono	WO 89/01944	25 o 50 microg/ kg sc

alanil -4- cloro- D- fenilalanil -3- (3- piridinil) -D- alanil -L- seril- N6- (3- piridinilcarbonil) -L- lisil -N6- (3- piridinilcarbonil) -D- lisil-L- leucil -N6- (l- metiletil) -L- lisil -L- prolil				
	B2036 PEG; Somaver; Trovert	Sensus		
4- Metil -2- [4- [2- (1- piperidinil) etoxi] fenil] -7- (pivaloiloxi) -3- [4- (pivaloiloxi) fenil] –ZH -1- benzopirano	EM-800 EM-652	Laval University		
	letrozol		US 4749346	
	goserelin		US 4100274	
Ácido 3- [4- [1,2- Difenil -1 (Z)- butenil] fenil]- 2 (E)- propenoico	GW-5638	Glaxo Wellcome		

Estra -1,3,5 (10)-trieno -3,17-diol, 7- [9-[(4,4,5,5,5-pentafluoro-; pentil) sulfinil]-nonil]-, (7 alfa, 17 beta)-	ICI 182780 Faslodex ZD-182780	Zeneca	EP 34/6014	250mg/mth
	J015X	Tulane University		
	LG-1127 LG-1447	Ligand Pharmaceuticals		
	LG-2293	Ligand Pharmaceuticals		
	LG-2527 LG-2716	Ligand Pharmaceuticals		
	buserelin	Peptech		
	Peptech deslorelin, Peptech; PTL-03001; triptorelin, Peptech			
	LR-103	Bone Care International		
Hidrocloruro	LY-326315	Lilly	WO 9609039	

[2- (4-Hidroxifenil) -6-hidroxinaftalen -1- il] [4- [2- (1-piperdinil) etoxi] fenil] metano				
	LY-353381-HCL	Lilly		
	LY-326391	Lilly		
	LY-353381	Lilly		
	LY-357489	Lilly		
	MPV-2213ad	Orion Pharma	EP 476944	0.3-300 mg
Isobutiril-Tyr-D-Arg- Asp-Ala-Ile-(4-Cl)-Fe- Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg- Lys-Val-Leu- (2-aminobutiril)-Gln-Leu- Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Nle- Ser4-guanidinobutilamida	MZ-4-71	Tulane University		
Androst-4-ene-3,6, 17 triona, 14-hidroxi	NKS01; 14alfa-Brand OHAT ; 140HAT	Snow	EP 300062	

3 beta, 16 beta, 17 alfa-trihidroxicolest -5- en- 22- ona- 16 -0- (2-0-4-metoxibenzoil- beta- D-xilopiranosil)- (1-3) (2-0- acetil- alfa -L-arabinopiranosida)	OSW-1			
Spiro [estra - 4,9-dieno -17,2' (3'H)- furan] -3- ona, 11- [4- (dimetilamino) fenil] -4', 5'- dihidro -6- metil-, (6 beta,11 beta, 17 beta)-	Org-31710 Org-31806	Akzo Nobel	EP 289073	
(22 RS) -N- (1,1,1- trifluoro -2- feniliprop 2- il) -3- oxo -4- aza- 5 alfa- androst -1- eno- 17 beta- carboxamida	PNU-156765; FCE-28260	Pharmacia & Upjohn		
1- [(benzofuran -2il) -4-		Menarini		

2-7 276

clorofenilmetil] imidazol				
Derivados de Tryptamina		Rhone-Poulenc Rorer	WO 96/35686	
Permanentes iónicos derivados de esteroides y hormonas y sus antagonistas		Pharmos	WO 95/26720	
Derivados de tetrahidronaftofuran ona novedosos		Meiji Seika	WO 97/30040	
	SMT-487;90Y-octreotide	Novartis		
D- Fe- Cys- Tyr- D- Trp- TT- 232 Lys- Cys- Thr- NH2	TT-232			
2- (1H- imidazol -4- ilmetil) -9H- carbazol monohidrocloruro monohidrato	YM-116	Yamanou-chi		
4- [N- (4- bromobenzil) - N- (4-	YM-511	Yamanou chi		

cianofenil) aminol -4H- 1,2,4- triazol				
2- (1H- imidazol -4- ilmetil) -9H- carbazol monohidrocloruro monohidrato	YM-55208 YM-53789	Yamanouchi		
	ZK-1911703	Schering AG		
	ZK-230211	Schering AG		
	abarelix	Praecis Pharmaceuticals		
Androsta -5,16- dien -3- ol, 17- (3-piridinil)-, acetato (éster), (3 beta)-;	abiraterone acetate; CB-7598 CB-7630	BTG		
2,6- Piperidinodiona, 3- (4- aminofenil) -3- etilo	aminoglutethimide Ciba-16038 Cytadren; Elimina; Orimeten; Orimetene; Orimetine	Novartis	US 3944671	
1,3- Benzenediacet	Anastrozole; Arimidex	Zeneca	EP 296749	Img/día

onitrilo, alfa, alfa, alfa', alfa'-tetrametil-5-(1H-; 1,2,4-triazol -1-ilmetil)-	; ICI-D1033 ZD-1033			
5- Oxo -L- prolil- L- histidil -L- triptopfil -L- seril -L- tirosil - 2- metil -D- triptofil - L- leucil –L- arginil -N- etil -L- prolinamida	avorelin; Meterelin	Medi - olanum	EP 23904	
Propanamida, N- [4- ciano -3- (trifluorometil) fenil] -3- [(4-fluorofenil) sulfonil] -2-hidroxi -2-metil-, (+/-)-	Bicatulamida ;casodex;Cosudex; ICI-176334	Zeneca	EP 100172	
Factor de liberación de hormona Luteinizante (pig), 6- [0- (1,1-dimetiletil)- D-serina] -9- (N-etil -L-prolinamida)-	buserelin Hoe-766; Profact; Receptal; S-746766 ; Suprecor ; Suprecur; Suprefact; Suprefakt	Hoechst Marion Roussel	GB 15/23623	200-600 microg/día

10-deglicinamida				
- D-Alaninamida, N- acetil -3- (2-; naftalenil) -D-alanil -4- cloro-D- fenilalanil -3-(3- piridinil) -D-alanil –L- seril -L-tirosil -N5-(aminocarbonil) -D- ol- L- leucil -L- arginil -L-prolil-	cetrorelix; SB-075; SB-75	Asta Medica	EP 29/9402	
Ácido fosfónico, (diclorometilen o) bis-disodium, sal-	clodronato disodium Leiras; Bonefos; Clasto-ban; KCO-692	Schering AG		
Factor de liberación de hormona Luteinizante (pig), 6- D-triptofan -9- (N-etil -L-prolinamida)-10-deglicinamida	deslorelin gonadorelin analogue, Roberts ; LHRH analogue Roberts; Somagard	Roberts	US 4034082	

Fenol, 3- [1- [4- [2- (dimetilamino) etoxi;] fenil] -2- fenil -1- butenil]-, (E)- [CA S]	droloxifene FK-435 ; K-060 ; K-21060E; RP 60850	Klinge	Ep 54168	
4-Azaandrost-1- eno -17- carboxamida, N- (2,5- bis (trifluorometil) fenil) -3- oxo-, (5 alfa, 17 beta)-	dutasteride ; GG-745 ; GI- 198745	Glaxo Wellcome		
Androstan -17- ol, 2,3- epitio-,; (2 alfa, 3 alfa, 5 alfa, 17 beta)-	epitiostanol 0275-S; epithioandr ostanol; S- 10275; Thiobrestin; Thiodrol	Shionogi	US 3230215	
Ácido Androsta -3,5-dieno -3- carboxilico, 17- (((1,1- dimetiletil) amino) ca rbonil)- (17 beta)-	epristeride; ONO-9302; SKF-105657; SKB- 105657	Smith- Kline Beecham	EP 289327	0.4- 160mg/día
estrona 3- 0-	estrone 3- 0-			

sulfamato	sulfamate			
19- Norpregna-1,3,5 (10)- tiien-20-ino- 3,17-diol, 3- (2-propanesulfonato), (17 alfa)-	ethinil estradiol sulfonato ; J96; Turisteron	Schering AG	DE 1949095	
Androsta-1,4-dieno- 3,17-diona, 6 – metileno	exemestane-; FCE-24304	Pharmacia & Upjohn	DE 3622841	5mg/kg
Benzonitrilo, 4-(5, 6,7, 8-; tetrahidroimidazo [1, 5- a] piridin-5-il)-, monohidrocloruro	fadrozole Afema ; Arensin; CGS-16949; CGS-16949A; CGS-20287; fadrozole monohidrocloride	Novartis	EP 165904	1 mg po bid
4-Azaandrost-1-ene-17-carboxamida, N- (1, 1-dimetiletil)-3-oxo-, (5alfa, 17beta)-	finasteride ; Andozac ; ChibroProscar ; Finastid; MK-0906; MK-906; Procure; Prodel; Propecia; Proscar; Proskar; Prostide; YM-	Merck & Co	EP 155096	5mg/día

	152			
Propanamida, 2- metil - N- [4- nitro -3- (trifluorometil) fenil]	flutamida ; Drogenil ; Euflex; Eulexin ; Eulexine; Flucinom; Flutamida Fugerel; NK-601 ; Odyne; Prostogenat; Sch- 13521	Schering Plough	US 4329364	
Androst -4- ene -3,17- diona, 4- hidroxi-	formestane ; 4-HAD; 4-OHA ; CGP-32349; CRC-82/01 ; Depot; Lentaron	Novartis	EP 346953	250 or 600mg/día po
[N- Ac- D- Nal, D-pCl- Fe, D- Pal, D- hArg (Et) 2, hArg (Et) 2, D - Alal GnRH	ganirelix; Org-37462 ; RS-26306	Roche	EP 312052	
	gonadorelin Shire agonist	Shire		
Factor de liberación de hormona	goserelin; ICI-118630; Zoladex;	Zeneca	US 4100274	

Luteinizante (pig), 6-[0-(1,1-dimetiletil)-D-serina]-10-deglicinamida-, 2-(aminocarbonil) hidrazida	Zoladex LA			
	hCG; gonadotropin; LDI-200	Milkhaus		
	human chorionic gonadotropin ; hCG	NIH		
Pirrolidino, 1-[2-[4-[1-(4-iodofenil)-2-fenil-1-butenil] fenoxi] etil]-, (E)-	Idoxifene ; CB-7386; CB-7432 ; SB-223030	BTG	EP 260066	
	Isocordoin	Indena		
2,4 (1H, 3H)-Quinazolinodiona, 3-[2-[4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil] etil]-	ketanserin ; Aseranox ; Ketensin ; KJK-945 ; ketanserine; Perketan; R-41468; Serefrex; Serepress;	Johnson & Johnson	EP 13612	

	Sufrexal; Taseron			
L-Threoninamida, 3-(2-naftalenil)-D-alanil-L-cisteinil-L-tirosil-n; D-triptofil-L-lisil-L-valil-L-cisteinil-, disulfuro (2-7) cíclico	lanreotide; Angiopepti BIM-23014; Dermopepti n; Ipstil; Somatu-lino; Somatulino LP	Beaufour-Ipsen	EP 215171	
Benzonitrilo, 4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilene) bis-	letrozole; CGS-20267; Fem ara	Novartis	EP 236940	2.5mg/día
Factor de liberación de hormona Luteinizante (pig), 6-D-leucin-9-(N-etil-L-prolinamida)-10-deglicinamida-	leuprolide, Atrigel; leuprolide, Atrix	Atrix		
Factor de liberación de hormona	Leuprorelin; Abbott 43818;	Abbott	US 4005063	3.75microg sc q 28 días

Luteinizante (pig), 6- D- leucin -9- (N- etil -L- prolinamida) - 10- deglicinamida-	Carcinil; Enantone; Leuplin; Lucrin; Lupron; Lupron Depot ; leuprolide, Abbott; leuprolide, Takeda; leuprorelin, Takeda; Procren Depot; Procrin; Prostap; Prostap SR; TAP-144- SR			
Factor de liberación de hormona Luteinizante (pig), 6- D- leucine -9- (N- etil -L- prolinamida) - 10- deglicinamida-	leuprorelin, DUROS; leuprolide, DUROS ; leuprorelin	Alza		
1H- Benzimidazol, 5- [(3-	liarozole ; Liazal ; Liazol ; liarozole	Johnson & Johnson	EP 260744	300mg bid

clorofenil) -1H – imidazol -1-il]metil]-	fumarate; R-75251; R-85246; Ro-85264			
Urea, N'- [(8 alfa)- 9,10-didehidro -6-metilergolin -8-il] -N,N- dietil-, (Z) -2-butenedioato (1:1)	lisuride hidrogen maleate; Cuvalit; Dopergin; Dopergine; Eunal ; Lysenil ; Lysenil Forte; Revanil	VUFB		
Ácido Pentanoico, 4-[(3,4-diclorobenzoil) amino] - 5- [(3-metoxipropil) pentilamino] - 5- oxo-, (+/-)-	loxiglu-mide; CR-1505	Rotta Research	WO 87/03869	
Androstano, 2,3- epitio -17-[(1-metoxiciclopentil) oxi]-, (2 alfa, 3 alfa, 5 alfa, 17 beta)-	mepitio-stane ; S-10364; Thioderon	Shionogi	US 3567713	
Fenol, 4- [1- [4-[2-	miproxi-fene	Taiho	WO 87/07609	20mg/día

(dimetilamino) etoxi] fenil]-2-[4- (- metiletil) fenil] -1-butenil-, dihidrogen fosfato (éster), (E	phosphate ; DP-TAT-59; TAT-59			
Factor de liberación de hormona Luteinizante (pig), 6- [3- (2-naftalenil) -D-alanina]-	nafarelin ; NAG, Syntex ; Nasanil; RS-94991; RS-94991 298; Synarel; Synarela; Synrelina	Roche	EP 21/234	
2,4-imidazolidinodiona, 5,5-dimetil -3- [4-nitro -3- (trifluorometil) fenil	nilutamida; Anandron ; Nilandron ; Notostran; RU-23908	Hoechst Marion Roussel	US 4472382	
	obesity gene; diabetes gene; leptin	Lilly	WO 96/24670	
L-Cisteinamida, D- fenilalanil -L-	octreotide ; Longasta tina ;octreotide	Novartis	EP 29/579	

cisteinil -L- fenilalanil -D- triptofil –L lisil -L- treonil -N- [2- hidroxi -1- (hidroximetil) propil -, disulfuro (2-7)- cíclico,[R- (R*, R*)]-	pamoate ; Sando- statin; Sandostatin LAR ; Sandosta- tina; Sandosta tine ; SMS- 201-995			
Pirrolidina, 1- [2- (p- (7- metoxi -2,2- dimetil -3- fenil -4- cromanil fenoxi) etil]-, trans-	ormeloxife ne;6720-) CDRI; Centron; Choice-7; centchroma n;Sahell	Central Drug Research Inst.	DE 2329201	
2- Oxapregna - 4, 6- dieno - 3,20- dione, 17- acetiloxi) -6- cloro-	osaterone acetate; Hipros ; TZP- 4238	Teikoku Hormone	EP 193871	
(Pregn -4- ene - 3,20- diona-	progester one; Crinone	Columbia Laboratori es		
Sulfamida, N, N- dietil -N'- (1, 2,3,4,4a, 5,10,10a- octahidro-6- hidroxi-1-;	quinago- lide; CV-205- 502; Norprolac SDZ-205-502	Novartis	EP 77754	

propylbenzo [g] quinolin-3-il)-, (3 alfa, 4aalfa, 10abeta)-(+/-)-				
L-Prolino, 1-(N2-(N-(N-(N-(N-(N-(N-(N-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil)-4-cloro-D-fenilalanil)-D-triptofil)-L-seril)-L-tirosil)-O-(6-deoxi-alfa-L-mannopiranosil)-D-seril)-L-leucil)-L-arginil)-, 2-(aminocarbonil) hidrazida-	ramorelix ; Hoe-013 ; Hoe-013C ; D-Hoe-2013	Hoechst Marion Roussel	EP 451791	
	somatostatin analogues	Tulane University		
Etanamina, 2-[4-(1, 2-difenil-1-butenil) fenoxi]- N,N-dimetil-, (Z)-	tamoxifen ; Ceadan ; ICI-46474 ; Kessar ; Nolgen; Nolvadex; Tafoxen;	Zeneca	US 4536516	

	Tamofen; Tamoplex; Tamoxas- ta; Tamoxen; Tomaxen			
	tamoxifen	Pharmos		
	methiodide			
Etanamina, 2- [4- (1,2- difenil- 1- butenil) fenoxil -N,N- dimetil-, (z)-	tamoxifen	Douglas		
D-Alaninamida, N- acetil -3- (2- naftalenil) -D- alanil -4- cloro- D- fenilalanil -3- (3- piridinil) -D- alanil -L- seril -L- tirosil -N6- (aminocarbonil) -D- lisil -L- leucil -N6- (1- metiletil) -L- lisil -1- prolil-	teverelix; Antarelix	Asta Medica		
Etanamina, 2- [4- (4- cloro-1,2- difenil -1- butenil) fenoxil -N,N- dimetil- ,(Z)-	toremifene ; Estrimex ; Fareston ; FC- 1157 ; FC- 1157a; NK- 622	Orion Pharma	EP 95875	60mg po

Factor de liberación de hormona Luteinizante (pig), 6- D-triptofan-	triptorelin ; ARVEKAP; AY-25650; BIM-21003; BN-52104; Decap- eptil; WY- 42422	Debio-pharm	US 4010125	
L-Triptofanamida, D- fenilalanil- L- cisteinil-L-tirosyl-D-triptofil-L-lisil-L-valil-L-cisteinil-, disulfuro cíclico (2-7)- -	vapreotide ; Debio- BMY-41606 ; Octastatin ; RC-160	Debio-pharm	EP 203031	500 microg sc tid
1H-Benzotriazol, 6-[(4- clorofenil) - 1H; 1,2,4-triazol -1-il]metil] -1-metil-	vorozole; - R-76713 R-83842; Rivizor	Johnson& Johnson	EP 293978	2,5 mg/día

Entre las hormonas que pueden ser usadas en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención se incluyen, dietilstilbestrol (DES), leuprolida, flutamida, acetato de ciproterona, ketoconazol y amino glutetimida son los preferidos.

292

Inmunoterapia

Los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención pueden ser también usados en combinación con anticuerpos monocionales en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo anticuerpos monocionales pueden ser usados en el tratamiento del cáncer de próstata. Un ejemplo especifico de tal anticuerpo incluye los anticuerpos antipróstata específicos de membrana de célula.

La presente invención también puede ser usada con inmunoterapia con base en reactivos derivados de anticuerpos policlónales y monocionales, por ejemplo. Los reactivos con base en anticuerpos monocionales son los más preferidos a este respecto. Tales reactivos son bien conocidos para las personas basadas en la técnica. Los anticuerpos monocionales radioetiquetados para terapias de cáncer, tales como el uso aprobado recientemente del anticuerpo monocional conjugado con estroncio-89, son bien conocidos para personas ordinariamente versada en la materia.

Crioterapia

La Crioterapia recientemente ha sido aplicada en el tratamiento de algunos cánceres. Los métodos, combinaciones y composiciones de la

293

presente invención también pudieran usarse en conjunto con una terapia efectiva de este tipo.

Quimioterapia

La quimioterapia incluye el tratamiento de un paciente con agentes que ejercen efectos antineoplásicos, por ejemplo, impidan el desarrollo maduración, o esparcimiento de células neoplásicas, directamente sobre le tumor de la célula, por ejemplo por efectos citostaticos o citocidales y no indirectamente a través de mecanismos tales como modificación de la repuesta biológica. Existe un numero grande de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial en la evaluación clínica y en el desarrollo preclínico que pudieran ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención para el tratamiento de neoplasia. Para conveniencia de la discusión los agentes antineoplásicos se han clasificado en las siguientes clases, subtipos y especies:

Inhibidores de ACE,

Agentes alquilantes,

Inhibidores de angiogenesis,

Angiostatina,

Antraciclinas / intercaladotes de DNA,

Antibióticos anticancer o agentes tipo antibiótico,

Antimetabolitos,

Compuestos antimetasticos,

Asparaginasas,

Bisfosfatos,

Inhibidores de CGMS fosfodiesterasa

Carbonato de calcio

Agentes inhibidores de COX-2 (por ejemplo agentes inhibidores selectivos de COX-2 o prodrogas de agentes inhibidores selectivo de COX-2)

Derivados de DHA,

Endostatina,

Epipodofilotoxinas,

Genistein,

Agente hormonal anticancer,

Ácido de hidrofilito de bilis (URSO),

Agentes inmunológicos o inmuiomoduiatorios,

Antagonistas de integrina,

Agentes o antagonistas de interferón,

Inhibidores MMP,

Agentes varios antineoplásicos,

Anticuerpos monocionales,

Nitrosoureas,

NSAD inhibidores de ornitina carboxilasa,

295

-pBATT ,

radio quimio, protectores/ sensibilizadores,

inhibidores selectivos de retinoides de proliferación y migración de células endoteliales,

Selenio,

inhibidores estromelisina,

taxanos,

vacunas, y

alcaloide vinca.

Las categorías principales en que algunos agentes antineoplásicos caen y también incluyen agentes antimetabolito, agentes alquilantes, agentes tipo antibióticos, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, y una categoría de agentes antineoplásicos variada. Algunos agentes antineoplásicos operan por medio de mecanismos múltiples o no conocido y pueden por lo tanto ser clasificados en más de una categoría.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que puede ser usada en combinación con la presente invención consiste de agentes antineoplásicos tipo antimetabolito. Los antimetabolitos son típicamente inhibidores reversibles e irreversibles de enzimas o compuestos que de otra manera interfieren con la replicación, traducción o transcripción de ácidos nucleicos. Los agentes

antineoplásicos antimetabolitos adecuados que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a ácido acantifolico, aminotiadiazol, anastrozol, bucaiutamida, brequinar sodio, capecitabina, carmofur, Ciba-Geigi CGP-30694, cladribina, ciclopentil citosina, estearato de fosfato de citarabina, conjugados citarabina, ocfosfato de citarabina, LIIII DATHF, Merri Dow DDFC, dezaguanina, didaoxicitidina, didaoxiguanosina, didox, Ioshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & co. EX015, fazarabina, finasterida, floxuridina, fosfato de fludarabina, N-(2'- furanidil) -5- fluorouracil, Daiichi Seiiaku FO-152, fluorouracil (5-FU), 5-FU- fibrinogen, isopropil pirrolicina, LIIII LI – 264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, nafarelina, norspermidina, noivadex, NCINSC- 127716, NCINSC- 264880, NCINSC- 39661, NCINSC- 612567, Warner – Lambert PALA, pentostatina, piritrexima, plicamicin, Asahi Chemical PL-AC, estearato; Takeda TAC-788, tioguanina, tiazufirin, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirisina sinasa, inhibidores de proteína de tirosina sinasa, Taiho UFT, toremifen, y uricitina.

En una modalidad, algunos agentes antimetabolito que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, aquellos identificados en la Tabla No. 6, más abajo.

Tabla No. 6. Agentes antimetabolitos

Compuesto	Nombre Común/ Nombre Comercial	compañía	Referencia	Dosificación
1,3-Benzenodiaceto nitrilo, alfa, alfa, alfa', alfa'-tetrametil -5-(1H- 1,2,4- triazol -1- ilmetil)-	anastrozol; Arimidax®	Zeneca	EP 296749	1-mg/día
Propanamida, N-[4- ciano -3-(trifluorometil) fenil] -3- [(4-fluorofenil) sulfonil] -2-hidroxi -2- metil-,(+/-)-	bicalutamida; Casodex®	Zeneca	EP 100172	50 mg una vez al día
	capecitabina	Rochi	US 5472949	
Adenosina, 2-cloro -2'- deoxi-; 2- cloro -2'-deoxi- (beta) -D-adenosina)	cladribina; 2-CdA; Leustatin® Injeccion; Leustatin®; Leustat® Leustatina®; RWJ-26251;	Johnson & Johnson	EP 173059	0.09 mg/kg/día durante 7 días.
2 (1H)-	citarabina	lamása	EP 239015	100-300

298

Pirimidinona, 4-amino -1- [5- O-[hidroxi (octadecilioxi) fosfofinili- beta-D-arabinofuranosil]-, sal monosodio	octfosfato de cutarabina; ara CMP stearil éster; C-18- PCA; stearato fosfate de citarabina; Starasid; INK-01 ; Citosar-U®	Corp		mg/dia durante 2 semanas
4- Azaandrost -1-uno -17- (D carboxamida, N-(1,1- dimetiletil) -3- oxo-, (5 alfa, 17 beta)-	finasterida; Propecia®	Merck & Co	EP 155096	
	Fluorouracil (5-PU)		US 4336381	
fosfato de Fludarabina. 9H-Purin -6- amina, 2- fluoro -9- (5 -0-fosfono beta- D-arabinofuranosil)	Fosfato de fludarabina; 2- F-araAMP; Fludara; Fludara Iv; NSC-312887 ; SH-573; SH-584; SH-586 ;	Southern Research Institute ; Berlex Fludara Oral ;	US 4357324	25 mg/m2/d IV en un periodo de aproximadamente 30 minutos durante 5 días consecutivos comenzando cada 28
				Días.
	gemcitabina	Eli Lili	US 4526988	
ácido N- (4- (((2, 4- diamino –6 -	metotrexato Iv, Hial; HA +	Hial Farmace	US 2512572	Enfermedades trofo-

pteridinil) metil) metilamino) benzo- il) -L-glutámico	metotrexato, Hial; metotrexato iv, HIT Technolog;	utical; American Home Products; Lederle		blasticas: 15 a 30 mg/d oralmente intra-muscularmente en un curso de cinco días (repetido 3 a 5 veces según de requiera)
Factor de liberación hormona Luteinizante (pig), 6- [3- (2-naftalenil) -D-alanina]-	nafarelin	Roche	EP 21234	
	pentostatin; Cl-825; DCF; deoxicoformicin; Nipent; NSC-218321; Oncopent;	Warner-Lambert	US 3923785	
Etanamina, 2- [4- (4- cloro -1,2-difenil -1-butenil) fenoxi]- N, N -dimetil-, (Z)-	toremifeno; Fareston ®	Orion farma	EP 95875	60 mg/d

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que pueden ser usados en combinación con la presente invención consiste de agentes antineoplásicos tipo alquilantes. Los agentes alquilantes se creen que actúan por medio de alquilar y reticular la guanina y posiblemente otras bases en ADN, impidiendo la división de las células. Agentes alquilantes típicos incluyen las mostazas de nitrógeno, compuestos de etilenemina, sulfato de alquilo, cisplatina, y varias nitrosoureas. Una desventaja con estos compuestos es que ellos no solamente atacan la células malignas, sino también otras células que se dividan naturalmente, tales como aquellas de las medula del hueso, piel, mucosa gastrointestinal, y tejido fetal. Agentes antineoplásicos tipo alquilantes adecuados que pueden ser usados en los método, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitano, wakunaga CA-102, carboplatina, carmustina (BICNU), chinoin –139, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, American Cianamid CL-286558, sanofi CI-233, ciplatato, dicarbazia, Degusa, D-19-384, sumitomo DACHP(Mir)2, difenilspiromustina, diplatino citostatico, derivados de erba distamicina, chugai DWA-2114R, ITIE09, elmustina, erbamont FCE-24517, sodio de fosfato de estramustina, fosfato de etoposida, fotemustina, unimed G-6-M, chinoin GIKI-17230, hepsul-fam, ifosfamida, ipropiatina, lomustina, másfosfamida, mitolactol, micofenolato, nippon kaiatu NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215,

oxaliplatina, upjohn PCNU, prednimustina, proter PTT-119, ranimustina, semustina, smithkline SK&F-101772, tiotepa, takuit Honsha SN-22, spirom US tina, tanabe seiiaku TA-077, turomustina y trimelamol.

En una modalidad algunos agentes alquilantes que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención e incluyen pero no están limitados a, aquellos identificados en la tabla No. 7, en seguida.

Tabla No. 7. Agentes alquilantes

Compuestos	Nombre común/Nombre comercial	Compañía	Referencia	Dosificación
Platino, diamina [1,1-. ciclobutanedicarboxilato o(2-)]-, (SP-4-.2)-	carboplatin; Pareplatin ®	Johnson Matthei	US 4657927. US4140707	360mg/m (cuadrado) I. V. en día 1 cada 4 semanas
Carmustina, 1,3- bis (2-cloroetil) -1-. nitrosourea	BICNU®,	Ben Venue Laboratories, Inc	JAMA 1985;253 (11): 1590-1592.	Preferido: 150 a 200 mg/m² cada 6 semanas.
	Fosfato de etoposida	Bristol-Miers Squibb	US 4564675	
	tiotepa			
Platino diamminadi-	cisplatina;	Bristol-	US	

cloro-, (SP-4- 2)-	Platinol®-AQ	Miers Squibb	4177263	
Dacarbazina	DTIC Dome	Baier		2 a 4.5 mg/kg/día durante 10 días; 250mg/ metro cuadrado de superficie de cuerpo/día I.V durante 5 días cada 3 semanas
Ifosfamida	IFEX	Bristol Meiers Squibb		4-5 g/m(cuadrado) dosis de bolo único, o 1.2- 2 g/m(cuadrado) I. V durante 5 días.
	ciclofosf amida		US 4537883	
cis- diaminadicloro platino	Platino® Cisplatin®	Bristol-Miers Squibb		20 mg/M² IV diariament

				e durante un ciclo de 5 días.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden ser usada en métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención son los agentes antineoplásicos tipos antibiótico, los agentes antineoplásicos tipo antibiótico adecuado que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen pero no están limitados a taiho 4181-A aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinina, ajinomoto AN-201-II, ajinomoto AN-3, nippon soda anisomicininas, antracicilina, azino- micin-A, bisucaberina, Bristol-Miers BL-6859, Bristol-Miers BMI-25067, Bristol-Miers BMI-25551, Bristol-MiersBMI-26605, Bristol-Miers BMI-27557, Bristol-Miers BMI-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, taiho C-1027, calíquemicina, cramoximicina, dactinomicina, daunurubicina, Kiowa Hakko, DC-102, kiowa Hakko DC-79, kiowa Hakko DC-88A, kiowa Hakko DC89-A1, kiowa Hakko DC92-B, ditrisarubicion B, shionogi DOB-41, doxorubicina, doxorubicina-fibrinogen, elsamicina-A, epirubicin, erbstatina, esorubicina, esperamicin-A1, esperamicin –A1b, erbamont FCE-21954, fujidawa FK –973, fostriecin, fujisawa FR-900482, gildobactina, gregatin-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, illudins, kazusamicina, KESARIRHODINS, Kiowa Hakko DM-5539, Kirin Brewei KRN-8602, Kiowa

Hakko kt-5432, Kiowa Hakko KT –5594, Kiowa Hakko KT-6149, American cianamida LI-d49194, meiji Seika ME 2303, menogaril, mitomicina,mitoxantrona, smithkiina M-TAG, neoenactina, nippon kaiaku NK-313, nippon kaiaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxaiisina, oxaunomicina, pepiomicina, piiatina, piparubicina, porotamicina, pirindamicina A, tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomicina, siwenmicina, sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, soragicin-A sparsomicina, SS framaceutical SS-21020, SS framaceutical SS-7313B, SS framaceutical SS-9816B, steffimicina B, taiho 4181-2, taiisomicina, takeda TAN-868A, terpenticina, taizina, tricrozarina A, upjohn U-73975, Kiowa hakko UCN-10028-A, fujisawa WF-3405, ioshitomo I-25024 y zorubicina.

En una modalidad, algunos agentes anti cáncer antibióticos que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones, de la presente invención e incluyen pero no se limitan a, aquellos agentes identificados en la tabla No. 8, enseguida.

Tabla No. 8. Agentes antibióticos anti-cáncer

Compuestos	**Nombre común/Nombre comercial**	**Compañía**	**Referencia**	**Dosificación**
Ácido 4-Hexenoico, 6-(1,3- dihidro -4-	micofenolato mofetil	Roche	WO 91/19498	1 a 3 gm/d

hidroxi -6-metoxi -7- metil-3 -oxo- 5-isobenzofuranil)-4- metil-, 2- (4-morfolinil) etil éster, (E)-				
	mitoxantrona		US 4310666	
	doxorubicina		US 3590028	
Mitomicina y/o mitomicin-C	Mutamicina	Bristol Miers Squibb Oncologi /I mmunol ogi		Después de una recuperaci ón hematolog ía completa de cualquier quimiotera pia anterior: 20 mg/m2 intravenos amente en una dosis única por vía de catéter intravenos a funcional

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención consiste de nucleosidos sintéticos. Varios nucleosidos sintéticos han sido identificados los cuales se exhiben actividad anti-cáncer. Un derivado del nucleosido bien conocido con una fuerte actividad anti- cáncer es el 5- fluorouracil (5-FU). El 5-fluorouracil ha sido usado clínicamente en el tratamiento de tumores malignos, incluyendo, por ejemplo, carcinomas, sarcomas, cáncer de piel, cáncer de los órganos digestivos, y cáncer de pecho. El 5- fluorouracil, sin embargo, causa reacciones adversas serias tales como nausea, alopecia, diarrea, estomatitis, leukocitis, trombocitopenia, anorexia, pigmentación, y edema. Derivados del 5-fluorouracil con actividad anti- cáncer han sido descritos en la patente Estadounidense No. 4,336,381. Derivados de 5-FU adicionales han sido descriptos en las siguientes patentes listadas en la tabla No. 9, incorporadas individualmente aquí como referencia.

Tabla No. 9. Derivados de 5-FU.

JP 50-50383	JP 50-50384	JP 50-64281
JP51-146482	JP 53-84981	

La patente estadounidense No. 4,000,137 describe que el producto de oxidación de peroxidato de inosina, adenosina, o citidina con metanol

o etanol tiene una actividad contra la leucemia linfocitica. La arabinosida de citosina (también referida como citarabina, araC, y citosar) es un nucleosido análogo de oxicitidina que fue primeramente sintetizada en 1950 y se introdujo en la medicina clínica en 1963. Es muy corriente una droga importante en el tratamiento de leucemia mieloide aguda. También es activa contra la leucemia linfocitica aguda y a un grado menor, es útil en la leucemia mielocitica crónica y en el linfoma de non- Hodgkin. La acción principal del ADN es la inhibición de la síntesis de ADN nuclear. Handschumacher, R. I Cheng, I., "Purina y pirimidina antimetabolites", Cáncer Medicina, Capitulo XV-1, 3ra edición, editado por J. Holland, et al., Lea y Febigol, publicadores.

5-Azacitidina es una citidina análoga que es principalmente usada en el tratamiento de la leucemia mielocitica aguda y el síndrome de mielodisplásico.

2- fluoroadenosina -5'fosfato (fludara, también referida como faraA) es uno de los agentes más activos en el tratamiento de la leusemia linfocitica crónica. Los compuestos actúan por la inhibición de la síntesis de ADN. El tratamiento de células con F-araA esta asociado con la acumulación de células en los limites de la fase G1/S y en la fase S; así, es una droga especifica para el ciclo de fase S de la célula. InCorp del metabolito activo, F-araATP retarda el alargamiento de la cadena de ADN. F-araA es también un inhibidor potente de la reductosa

ribunucleotido, la responsable clave de la enzima para la formación del dATP .2-clorodeoxiadenosina es útil en el tratamiento de neoplasmas de bajo grasos de células B tales como la leucemia linfocítica crónica el linfoma de non-Hodgkin, y la leucemia de célula del pelo. El espectum de actividades es similar aquel de fludara. El compuesto inhibe la síntesis de ADN en el crecimiento de las células e inhibe la reparación ADN en las células restantes.

Una quinta familia de agente antineoplásicos que pueden ser usados en los métodos combinaciones y composiciones de la presente invención consiste de una familia variada de agentes neoplásicos que incluyen, pero no se limita a alfa-caroteno, alfa-difluorometil- arginina, acitretina, biotec AD-5, klorin AHC-52, alstonina, amonafida, amfetinila, amsacrina, anglostat, ankinomicina, anti-neoplasto A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, Henkel APD, glicinato de afidicolina, asparaginasa, avarol, baccarina, batracilina, benfluron, benzotrip, ipsen-Beautour BIM-23015, bisantreno, Bristo-Mier BMI-40481, Vestar boron-10, Bromofosfamida, Welcome BW-502, Welcome BW-773, carbonato de calcio, calcet, calci-chew, calci-mix, carbonato de calcio roxano en tabletas, caracemida, carmetizol hidrocloruro de carmetizol, ajinomoto CDAF, clorosulfaquinoxalona, chemes CHX –2053, chemes CHX-100, Warner-Lambert Cl-921, Warner-Lambert Cl-997, Warner-Lambert Cl-941, Warner-Lambert Cl-958, clanfenur, claviridanona, compuesto ICN 1259,

compuesto ICN-4711, contracan, cell pathwals CP-461, lakult Honsha CPT -11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, Merz D-609, maleato de DABIS, dacarbazina, datelliptinium, DFMO, didaminin-B, diaemoroporfitina eter, dihidroienperona, dinalina, distamicina, toio farma DM-341, toio farma DM-75, daiichiseiiaku DN-6963, docetaxel, encora farmaceuticas E7869, elliprabina, acetato de elliptinium, tsumura EPMTC, ergotamina, etoposida, etretinato, Eulexin® , cell pathwals Exisulind® (sulindac sulfona o CP-246), fenretinida, Merck Research Labs Finasterida, florical, fujisawa FR-57704, nitrato de galio, gemcitabina, genkwadafina, gerimed, chugai GLA-43, glaxo GR-63178, grifolan NMF-5n, hecadecilfosfacolina, green cross HO-221, HOMOARRINGTONINA, hidroxiurea, BTG ICRF-187, ilmofosina, irinotecan, isoglutamina, isotretinoina, otsuka JI-36, ramot K-477, ketoconazol, otsuak K-76COONa, kureha chemical K-AM , MECT Corp KI-8110, American cianamid L-623, leucovorina, levamisol, leukoregulina, lonidamina, lundbeck LU-23-112, lilli LI-186641, Materna, NCI (US) MAP, maricina, merrel dow MDL-27048, Medco MEDR -340, megestrol, merbarona, derivados de merocianina, metilaniloacridina, Moleculas Genetic MGI-136, minactivina, mitomafida, mitoquidona, Monocal, mopiramil, motrestinida, Zeniaku kogio MST-16, Milanta,N-(retinoil)aminoácidos, nilandron; Nisshin Flour Milling N-021, N-dehidroalaninas aciladas, nafazatrom, taisho NCU-190, Nefro-calci en tabletas, derivados de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreitida, ono ONO-112, oquizanocina, akzo org

310

10172, paclitaxel, pancratistatina, pazalliptina, warner-Lambert PD-111707, warner-Lambert PD-115934, warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE –1001, ICRT peptida D, pirocantrona, poliaematoporfirina, ácido polipreico, efamol profirina, probimana, procarvazina, proglumida, invitron proteasa nexin I, tobishi RA-700, razoxano, retinoidas, encore farmaceuticals R-flurbiprofeno, sandostatina,; sapporo Breweries RBS, restrictin-P, reteliiptina, ácido retinoico, Rhone- Poulenc RP-49532, Rhone- Poulenc RP-56976, scherring-ploug sc-57068, selenium (selenita y selenometionina), Smith Kiina SK&f-104864, Sumitomo SM-108, Kurarai SMANCS; Seafarma SP-10094, Spatol, spirociclopropano derivados de, espirogermaniuo, unimed, SS, farmaceutical SS-554, Stripoidinona, stipoidiona, suntori SUN 0237, suntori SUN 2071, sugen SU –101, sugen SU-5416, sugen SU-6668, sulindac, sulfona de sulindac,; dismutasa superoxido, tolam T-506, Tolama T-680, taxol, teijin TEI-0303, teniposida, talibiastina, eastman Kodak TJB-29, Tocotrienol, topostina, teijin TT-82, kiowa Hakko UCN-01, kiowa Hakko UCN-1028, ukrainaaa, Eastman Kadok USB-006,sulfato de vinbiastina, vincristina, vindesina, vinastramida, vinoreibina, vintriptol, vinzolidina, witanolidas, Iamanouhi IM-534, zileuton, ácido ursodeoxicolico, y zanosar.

En una modalidad, algunos agentes varios que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención

incluyen, pero no se limitan a, aquellos identificados en la tabla No. 10, En seguida.

Tabla No. 10. Agentes Misceláneos.

Compuestos	Nombre común/Nombre comercial	Compañía	Referencia	Dosificación
Flutamida; 2- metil-N- (4- nitro -3- (trifluoro- metil) fenil) propanamida	Eulexin®	Schering Corp		750 mg/d en dosis 3a8-h.
	Ketoconazle		US 4144346	
	leucovorin		US 4148999	
	levamisole		GB 11/20406	
	megestrol		US 4696949	
	paclitaxel		US 5641803	
Nilutamida 5,5-dimetil 3- (4- nitro 3- (trifluorometil) fenil) 2,4-imidazolidinadiona	Nilandron	Hoechst Marion Roussel		Una dosis total diaria de 300 mg durante 30 días seguido después por tres tabletas

				(50 mg cada una) una vez al día en un total de dosis diaria de 150 mg.
	Vinarelbina		EP 0010458	
	vinblastina			
	vincristina			
acetato Octreotida L-cisteinamida, D-fenilalanil -L-cisteinil -L-fenilalanil -D-triptofil -L- lisil -L-threonil NSAIDs- (2-hidroxi- 1-(hidroximetil) propil)-, cíclic-disulfuro; (R-(R*,R*) sal de acetato	Sandostatin	Sandoz Farma-ceuticals		s. c. or I. v. administracion Acromegalia: 50-300 mcgm tid. tumores Carcinoidas: 100-600 mcgm/d (media = 300- mcgm/d) Vipomás: 200-300 mcgm en las promeras dos semanas de terapia

313

Streptozocin 2-deoxi -2-(((metilnitrosamino) carbonil) amino)-alfa (y beta) -D-glucopiranosa)	Zanosar	Farmacia & Upjohn		I. v. 1000 mg/M2 de superficie del cuerpo por. semana durante dos semanas. o
Selenio			EP 804927	
L-. selenometionina	Aces®	J. R Carlson Laborat-ories.		
carbonato calcio				
sulindac sulfona	Exisuland®		US 5858694	
ácido ursodeoxicolico			US 5843929	
	Cell Pathwals CP-461			

Agentes antineoplásicos adicionales que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen aquellos descritos en las patentes individuales que se dan en la tabla No. 11. Enseguida, cada una de las cuales se incorpora aquí individualmente como referencia.

314

Tabla No. 11. Agentes antineoplásicos

EP 0296749	EP 0882734	P 00253738	EGB 02/135425
WO 09/832762	EP 0236940	US 5338732	US 4418068
US 4692434	US 5464826	US 5061793	EP 0702961
EP 0702961	EP 0702962	EP 0095875	EP 0010458
EP 0321122	US 5041424	JP 60019790	WO 09/512606
US 4,808614	US 4526988	CA 2128644	US 5455270
WO99/25344	WO 96/27014	US 5695966	DE 19547958
WO 95/16693	WO 82/03395	US 5789000	US 5902610
EP 189990	US 4500711	FR 24/74032	US 5925699
WO 99/25344	US 4537883	US 4808614	US 5464826
US 5366734	US 4767628	US 4100274	US 4584305
US 4336381	JP 5050383	JP 5050384	JP 5064281
JP 51146482	JP 5384981	US 5472949	US 5455270
US 4140704	US 4537883	US 4814470	US 3590028
US 4564675	US 4526988	US 4100274	US 4604463
US 4144346	US 4749713	US 4148999	GB 11/20406
US 4696949	US 4310666	US 5641803	US 4418068
US 5,004758	EP 0095875	EP 0010458	US 4935437
US 4,278689	US 4820738	US 4413141	US 5843917
US 5,858694	US 4330559	US 5851537	US 4499072
US 5, 217886	WO 98/25603	WO 98/14188	

315

La Tabla No. 13. Suministra ejemplos ilustrativos de dosis medias para agentes seleccionados contra el cáncer que pueden ser usados en la presente invención. Debe notarse que el régimen de dosis especificas para los agentes quimioterapéuticos dados enseguida depende de las consideraciones de dosificación con base en una variedad de factores que incluyen el tipo de neoplasia; el estado del neoplasma la edad, peso, sexo y condición medica del paciente; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente y la combinación particular empleada.

Tabla No. 13. Dosificaciones medias para Agentes seleccionados contra el cáncer

Nombre del quimioterapéutico

Agente	Dosis media
Asparaginasa	10,000 unidades
Sulfato Bleomicina	15 unidades
Carboplatina	50-450 mg.
Carmustina	100 mg.
Cisplatina	10-50 mg.
Cladribina	10 mg.
Ciclofosfamida	100 mg.-2 gm.
liofilizado)	
(Ciclofosfamida (non liofilizedo)	100 mg.-2 gm.
- Citarabina (polvo liofilizeda)	100 mg.-2 gm.
Dacarbazina	100 mg.-200 mg.
Dactinomicina	0.5 mg.
Daunorubicina	20 mg.
Dietilstilbestrol	250 mg.
Doxorubicina	10-150 mg.
Etidronato	300 mg.
Etoposida	100 mg.
Floxuridina	500 mg.
Fosfato Fludarabina	50 mg.
Fluorouracil	500 mg.-5 gm.

316

Goserelin	3.6 mg.
Hidrocloruro Granisetron	1 mg.
Idarubicina	5-10 mg.
Ifosfamida	1-3 gm.
Leucovorin Calcio	20-350 mg.
Leuprolida	3.75-7.5 rng.
Mecloretamina	10 mg.
Medroxiprogesterona	1 gm.
Melfalan	50 mg.
Metotrexato	20 mg.-l gm.
mitomicina	5-40 mg.
mitoxantrona	20-30 mg.
Hidrocloruro Ondansetron	40 mg.
Paclitaxel	30 mg.
Disodio de Pamidronato	30-90 mg.
Pegaspargasa	750 unidades
Plicamicina	2,500 mcgm
Streptozocina	1 gm.
Tiotepa	15 mg.
Teniposida	50 mg.
Vinblastina	10 mg.
Vincristina	1-5 mg.
Aldesleukina	22 millón unidades
Epoetina Alfa	2,000-10,000 unidades
Filgrastima	300-480 mcgm.
Immuno Globulina	500 mg.-10 gm
Interferon Alfa-2a	3-36 millón unidades
Interferon Alfa-2b	3-50 millón unidades
Levamisol	50 mg.
Octreotida	1,000-5,000 mcgm.
sargramostima	250-500 mcgm.

El anastrozol usado en los métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente combinación puede ser preparado en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4,935,437. La capecitabina usada en los métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 5,472,949. La carboplatina usada en los métodos terapéuticos, combinaciones y

composiciones de la presente invención puede ser preparada de la manera establecida en la patente Estadounidense No. 5,455,270. La cisplatina usada en los métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada de la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4,140,704. La ciclofosfamida usada en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4, 537,883. La eflornitina (DFMO) usada en los métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4,413,141. El docetaxel usado en los métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No.4,814,470. La doxorubicina usada en los métodos terapéuticos y combinaciones, composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 3,590,028. La etoposida usada en los métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No.4,564,675. El fluorouracil usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4,336,381. La gemcitabina usada en métodos terapéuticos, combinaciones y

318

composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4,526,988. La goserelina usada en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4, 100,274. La ironotecan usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4, 604,463. El ketoconazol usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4, 144,346. El letrozol usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4,749,713. el leucovorin usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4, 148,999. El levamisol usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la GB 11/20,406. El megestrol usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4, 696,949. La mitoxantrona usada en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente

319

invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4, 310,666. El paclitaxel usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 5,641,803. El ácido retinoico usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4,843,096. El tamoxifen usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 4, 418,068. El topotecan usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 5,004,758. El toremifeno usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la EP 095,875. La vinorelbina usada en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la EP 010,458. El sulidac sulfona usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la patente Estadounidense No. 5,858,694. El selenio (selenometionina) usada en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la EP

320

08/04,927. El ácido ursodeoxicolico usado en métodos terapéuticos, combinaciones y composiciones de la presente invención puede ser preparada en la manera establecida en la WO 97/34,608. El ácido ursodeoxicolico también puede ser preparado de acuerdo con la manera establecida en la EP 05/99,282. Finalmente, el ácido ursodeoxicolico puede ser preparado de acuerdo con la manera establecida en la patente estadounidense No, 5,843,929.

En otra modalidad, los agentes antineoplásicos que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invencion incluyen: anastrozol, carbonato de calcio, capecitabina, carboplastina, cisplatina, cell pathways CP-461, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etoposida, Exisulind®, fluorouracil (5-FU), fluoximetrina, gemcitabina, goserelina, irinotecan, ketoconazol, letrozol, leucovorina, levamisol, megestrol, mitoxantrona, paclitacel, raloxifeno, acido retinoico, tamoxifen, tiotepa, topotecan, toremifeno, vonorelbina, vinblastina, vincristina, selenium, (selenometionina), acido ursodeoxicolico, sulindac sulfona y eflomitina (DFMO).

La frase taxano" incluye una familia de alcaloides de diterpeno todos de los cuales contienen una estructura de anillo "taxano" particular de 8 miembros. Los taxanos tales como paclitaxel impiden la post división o el rompimiento post división normal de los microtubulos que se

forman para halar y separar los pares de cromosomas nuevamente duplicados o cercanamente duplicados a polos opuestos de la célula antes de la división de la célula. En células cancerosas que se dividen rápidamente, la terapia con taxano causa que los microtubulos se acumulen lo que en ultimas impide una división adicional de las células de cáncer. La terapia con taxano también afecta a otras células, a otros procesos celulares dependiendo de los microtubulos tales como la motilidad de célula, la forma de la célula y el transporte intracelular. Los efectos colaterales adversos principales asociados con la terapia con taxano pueden clasificarse en efectos cardiacos, neurotoxicidad, toxicidad hematología, reacciones de hipersensibilidad. (verexp. Opin. Thera. Patents (1998) 8(5), incorporada aquí como referencia). Efectos colaterales adversos específicos incluyen la neutropenia, alopecia, bradicardia, defectos de conducción cardiaca, reacciones de hipersensibilidad aguda, neuropatía, mucositis, dermatitis, acumulación de fluido extra-vascular, artragias, y mialgias. Diversos regímenes de tratamiento ha sido desarrollados en un esfuerzo para minimizar los efectos colaterales de la terapia con taxano, pero los efectos colaterales adversos permanecen el factor limitante en la terapia de taxanos.

Se ha descubierto recientemente in vitro que la expresión COX-2 es elevada en células tratadas con taxanos. Niveles elevados de la expresión COX-2 están asociados con inflamación y generación de

322

otros efectos colaterales de prostaglandina derivados del COX-2. Consecuentemente, consecuentemente, cuando hay terapia con taxanos suministrada a un paciente, la administración de un agente inhibidor selectivo de COX-2 se contempla para reducir la inflamación y otros efectos colaterales de prostaglandinas derivados de COX-2 asociados con la terapia de taxanos. Se ha contemplado que la adición de un agente inhibidor de topoisomerasa I del DNA mejora adicionalmente las opciones de terapia para el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de desarrollo de enfermedades neoplásica.

Los derivados de taxano se han encontrado que son útiles en el tratamiento de carcinoma ovario refractario, cáncer urotelial, carcinoma de pecho, melanoma, carcinoma de pulmón de célula no pequeña, gástrica, y carcinoma de colon, carcinoma escamoso de la cabeza y cuello, linfoblastico, leucemia mieloblastica y carcinoma del esófago.

El paclitaxel típicamente administrado en una dosis de 15-420 mg/m^2 durante 6 a 24 horas de infusión. Para el carcinoma de célula renal, el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, el carcinoma de esófago, el cáncer de pulmón de célula no pequeña y cáncer de pecho, el paclitaxel es típicamente administrado como una dosis de 25 mg/m^2 durante una infusión de 24 horas cada tres semanas. Para el cáncer de

323

ovario refractario el paclitaxel es típicamente dosificado escaladamente iniciándose con 110 mg/m^2. el docetaxel es típicamente administrado en una dosis entre 60 a 100 mg/m^2 I.v. durante 1 hora, cada tres semanas. Debe notarse, sin embargo que los regímenes de dosis especificas dependen de consideraciones de dosificación con base en una variedad de factores que incluyen el tipo de neoplasia; el estado de neoplasma; la edad, peso, sexo y condición medica del paciente; la vía de administración; las funciones renal y hepáticas del paciente; y los agentes particulares y combinaciones empleadas.

Un una modalidad, el paclitaxel es usado en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención en combinación con un agente inhibidor selectivo del COX-2, un agente inhibidor de topoisomerasa I del DNA y con cisplatina, ciclofosmamida, o doxorubicina para el tratamiento de cáncer de pecho. En otra modalidad de paclitaxel es usado en combinación con un agente inhibidor selectivo de COX-2, un agente inhibidor de topoisomerasa I del DNA y cisplatina o carboplatina y fosfamida para el tratamiento del cáncer de ovario.

En otra modalidad el docetaxal es usado en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención en combinación con un agente inhibidor selectivo del COX-2, un agente inhibidor de topoisomerasa I del DNA y con cisplatina, ciclofodfamida,

324

o doxorubicina para el tratamiento de cáncer de ovarios o pecho y para pacientes con cáncer de pecho localmente avanzado o metastático que han progresado durante la terapia con base en antraciclina.

La siguientes referencias dadas en la tabla No. 14 enseguida, se incorporan aquí individualmente como referencia, describen varios taxanos y derivados de taxanos adecuados para uso en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención, y procesos para su fabricación.

Tabla No. 14. Taxanos y derivados de Taxanos

EP 694539	EP 683232	EP 639577	EP 627418
EP 604910	EP 797988	EP 727492	EP 767786
EP 767376	US 5886026	US 5880131	US 5879929
US 5871979	US 5869680	US 5871979	US 5854278
US 5840930	US 5840748	US 5827831	US 5824701
US 5821363	US 5821263	US 5811292	US 5808113
US 5808102	US 5807888	US 5780653	US 5773461
US 5770745	US 5767282	US 5763628	US 5760252
US 5760251	US 5756776	US 5750737	US 5744592
US 5739362	US 5728850	US 5728725	US 5723634

325

US 5721268	US 5717115	US 5716981	US 5714513
US 5710287	US 5705508	US 5703247	US 5703117
US 5700669	US 5693666	US 5688977	US 5684175
US 5683715	US 5679807	US 5677462	US 5675025
US 5670673	US 5654448	US 5654447	US 5646176
US 5637732	US 5637484	US 5635531	US 5631278
US 5629433	US 5622986	US 5618952	US 5616740
US 5616739	US 5614645	US 5614549	US 5608102
US 5599820	US 5594157	US 5587489	US 5580899
US 5574156	US 5567614	US 5565478	US 5560872
US 5556878	US 5547981	US 5539103	US 5532363
US 5530020	US 5508447	US 5489601	US 5484809
US 5475011	US 5473055	US 5470866	US 5466834
US 5449790	US 5442065	US 5440056	US 5430160
US 5412116	US 5412092	US 5411984	US 5407816
US 5407674	US 5405972	US 5399726	US 5395850
US 5384399	US 5380916	US 5380751	US 5367086
US 5356928	US 5356927	US 5352806	US 5350866
US 5344775	US 5338872	US 5336785	US 5319112
US 5296506	US 5294737	US 5294637	US 5284865
US 5284864	US 5283253	US 5279949	US 5274137
US 5274124	US 5272171	US 5254703	US 5254580

326

327

US 5250683	US 5243045	US 5229526	US 5227400
US 5200534	US 5194635	US 5175,315	US 5136060
US 5015744	WO 98/38862	WO 95/24402	WO 93/21173
EP 681574	EP 681575	EP 568203	EP 642503
EP 667772	EP 668762	EP 679082	EP 681573
EP 688212	EP 690712	EP 690853	EP 710223
EP 534708	EP 534709	EP 605638	EP 669918
EP 855909	EP 605638	EP 428376	EP 428376
EP 534707	EP 605637	EP 679156	EP 689436
EP 690867	EP 605637	EP 690867	EP 687260
EP 690711	EP 400971	EP 690711	EP 400971
EP 690711	EP 884314	EP 568203	EP 534706
EP 428376	EP 534707	EP 400971	EP 669918
EP 605637	US 5015744	US 5175315	US 5243045
US 5283253	US 5250683	US 5254703	US 5274124
US 5284864	US 5284865	US 5350866	US 5227400
US 5229526	US 4876399	US 5136060	US 5336785
US 5710287	US 5714513	US 5717115	US 5721268
US 5723634	US 5728725	US 5728850	US 5739362
US 5760219	US 5760252	US 5384399	US 5399726
US 5405972	US 5430160	US 5466834	US 5489601
US 5532363	US 5539103	US 5574156	US 5587489

327

US 5618952	US 5637732	US 5654447	US 4942184
US 5059699	US 5157149	US 5202488	US 5750736
US 5502488	US 5549830	US 5281727	US 5019504
US 4857653	US 4924011	US 5733388	US 5696153
WO 93/06093	WO 93/06094	WO 94/10996	WO 9/10997
WO 94/11362	WO 94/15599	WO 94/15929	WO 94/17050
WO 94/17051	WO 94/17052	WO 94/20088	WO 94/20485
WO 94/21250	WO 94/21251	WO 94/21252	WO 94/21623
WO 94/21651	WO 95/03265	WO 97/09979	WO 97/42181
WO 99/08986	WO 99/09021	WO 93/06079	US 5202448
US 5019504	US 4857653	US 4924011	WO 97/15571
WO 96/38138	US 5489589	EP 781778	WO 96/11683
EP 639577	EP 747385	US 5422364	WO 95/11020
EP 747372	WO 96/36622	US 5599820	WO 97/10234
WO 96/21658	WO 97/23472	US 5550261	WO 95/20582
WO 97/28156	WO 96/14309	WO 97/32587	WO 96/28435
WO 96/03394	WO 95/25728	WO 94/29288	WO 96/00724
WO 95/02400	EP 694539	WO 95/24402	WO 93/10121

La patente estadounidense No. 5,019,504 describe el aislamiento de paclitaxel y los alcaloides relacionados a partir del crecimiento del cultivo de células Taxus brevifolia. La patente estadounidense No.

328

330

5,675,025 describe métodos para la síntesis de taxol®, los análogos de taxol® e intermedios a partir de baccatin III. La patente estadounidense No. 5,688,977 describe la síntesis del docetaxel a partir de 10- deacetil baccatin III. La patente estadounidense No. 5,202,488 describe la conversión de mezclas de taxanos parcialmente purificadas en baccatin III. La patente estadounidense No. 5,869,680 describe el proceso de preparar derivados de taxano. La patente estadounidense No. 5,856,532 describe el proceso de la producción de taxol®. La patente estadounidense No. 5,750,737 describe el método para la síntesis de paclitaxel. La patente estadounidense No. 6,688,977 describe métodos para la síntesis de docetaxel. La patente estadounidense No. 5,677,462 describe el proceso de derivados de taxanos. La patente estadounidense No. 5,594,157 describe el proceso de hacer derivados de taxol®.

Algunos taxanos y derivados de taxanos que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención se describen en las patentes que se dan en la tabla No. 15 enseguida, y que son incorporadas aquí individualmente como referencias.

Tabla No. 15. Algunos taxanos y derivados de taxano preferidos

US 5015744	US 5136060	US 5175315	US 5200534
US 5194635	US 5227400	US 4924012	US 5641803
US 5059699	US 5157049	US 4942184	US 4960790

329

US 5202488	US 5675025	US 5688977	US 5750736
US 5684175	US 5019504	US 4814470	WO 95/01969

La frase "retinoide" incluye compuestos que son análogos naturales y sintéticos de tetinol (vitamina A). Los retinoides se ligan a uno o más receptores de ácido retinoico para iniciar diversos procesos tales como reproducción, desarrollo, formación de hueso, proliferación celular y diferenciación celular, apoptosis, hematopoyesis, función inmune y visión. Los retenoides son requeridos para mantener la diferenciación y proliferación normal de casi todas la células y se ha mostrado que la carcinogénesis inversa/suprimida en una variedad de modelos in vitro en vivo experimentales del cáncer ver (Moon et al., Ch 14 Retinoids and cáncer. In the Retinoids, Vol. 2. Academia Press, Inc. 1984). También se pude ver Roberts et al. Cellular biology and biochemistry of the retinoids. In The Retinoids, Vol. 2. Academic Press, Inc. 1984, incorporados aquí como referencia), también muestra que vesanoide (trans tretinoide acido retinoico) es indicado para la inducción de remisión de pacientes con leucemia promielocitica aguda (APL).

Una descripción sintética de compuestos de retinoide, incorporada aquí como referencia, está descrita en: Dawson MI and Hobbs PD. The synthetic chemistry of retinoids: In The retinoids, [2ND] edition. MB

330

Sporn, AB Roberts, and DS Goodman (eds). New York: Raven Press, 1994, pp 5-178.

Ligen et al. Describe el uso del ácido retinoico y la interferon alfa contra las células contra el carcinoma de células escamosa de cabeza y cuello (Lingen, [MW] et al., Retinoic acid and interferon alpha act synergistically as antiangiogenic and antitumor agents against human head and neck squamous cell carcinoma. cáncer Research 58 (23) [5551-] 5558 (1998), incorporada aquí como referencia).

Luriaro et al. Describe el uso de la beta interferon y el acido 13-cis retinoicoalfa para revivir la angiogenesis.. (luriaro, M et al., Beta interferon inhibits HIV-1] Tat-induced angiogenesis: synergism with 13-cis retinoic acid. European Journal of cáncer 34 (4) 570-576 (1998), incorporada aquí como referencia).

Majewski et al. describe la vitamina D3 y retinoides en la inhibición de la angiogénesis inducida por células de tumor (Majewski, S et al., Vitamin D3 is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. J. invest. Dermatology. Symposium Proceedings, 1 (1), 97-101 (1996), incorporada aquí como referencia).

Majewski et al. describe el rol de los retinoides y otros factores en la angiogenesis del tumor. (Majewski, S et al., Role of cytokines, retinoids

331

and other factors in tumor angiogenesis. Central-European Journal of Immunology 21 (4) 281-289 (1996), incorporada aquí como referencia).

Bollag describe los retinoides y el alfa-interferon en la prevención y tratamiento de la enfermedad neoplásica. (Bollag W. Retinoids and alpha-interferon in the prevention and treatment of preneoplastic and neoplastic diseases. Chemotherapie Journal, (Suppl) 5 (10) 55-64 (1996), incorporada aquí como referencia).

Bigg, HF et al. describe todos los ácidos transretinoicos con factor de crecimiento de fibroblasto ácido y factor de crecimiento epidermal para estimular el inhibidor de tejido de metaloproteinasas de los fibroblasto. (Bigg, HF et al., All-trans-retoic acid interacts synergystically with basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor to stimulate the production of tissue inhibitor of metalloproteinases from fibroblasts.
Arch. Biochem. Biophys. 319 (1) 74-83 (1995), incorporada aquí como referencia).

Ejemplos no limitativos de retinoides que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención se identifican en la Tabla No. 16. en seguida.

332

Tabla No. 16. Retinoides.

Compuesto	Nombre Comun/Nombre Comercial	Compañía	Referencia	Dosificación
CD-271	Adapalina		EP 199636	
Acido Tretinoin trans retinoico	Vesanoid	Roche Holdings		45 mg/M²/día a medida que dos dosis uniformemente divididas hasta completar la remisión
Acido 2,4,6,8-Nonatetraenoico, 9- (4-methoxi-2,3,6 – trimetilfenil) - 3,7- dimetil-, ester de etilo, (todos - E)-	etretinato Isoetretina; Ro-10-9359 ; Ro- 13-7652; Tegison; Tigason	Roche Holdings	US 4215215	25-1.5 mg/kg/día
13- cis -acido Retinoico,	Isotretinoin Accutane; Isotrex; Ro-4-3780; Roaccutan; Roaccutane	Roche Holding	US 4843096	5 a 2 mg/kg/día

333

	Roche Ro-40-0655	Roche Holdings		
	Roche Ro-25-6760	Roche Holdings		
	Roche Ro-25-9022	Roche Holdings		
	Roche Ro-25-9716	Roche Holdings		
Acido Benzoico, 4- [[3,5- bis (trimetilsilil) benzoil] aminol-	TAC-101	Taiho Farmaceutical		
Retinamida, N- (4-hidroxifenil)	fenretinida 4- HPR ; HPR ; McN-R-1967			50-400 mg/kg/día
ácido (2E, 4E, 6E) -7- (3,5- Di-tert-butilfenil) -3-metiloctа-2,4,6-trienoico	LGD-1550 ALRT-1550; ALRT-550; LG-1550	Ligand farmaceuticas Allergan USA		20 mg/m2/día a 400 mg/m2/día administrados como una dosis oral diaria única.
	Molecular Design MDI-101		US 4885311	
	Molecular Design MDI-403		US 4677120	

334

336

Acido Benzoico, 4-(1- (5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil -2- naftalenil) etenil)-	bexaroteno LG-1064; LG-1069; LGD-1069; Targretin; Targretin Oral; Targretin de Gel Topical		WO 94/15901	
Acido Benzoico, 4-(1- (5,6,7,8-tetrahidro -3,5,8,8-pentametil -2- naftalenil) etenil)-	bexaroteno, gel suave de bexaroteno, ligando; bexaroteno	R P Scherer		
Acido (2E,4E)-3- metil -5- [3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen -2-il)- tiopen -2-il]- penta -2, 4-dienoico			WO 96/05165	
	SR-11262 F	Hoffmann-La Roche Ltd.		
	BMS-181162	Bristol Miers Squibb	EP 476682	
N-(4-	IIT Research		Cancer	

335

hidroxifenil) retinamida	Institute		Research 39, 1339-1346 (1979)	
	AGN-193174	Allergan USA	WO 96/33716	

Las siguientes referencias de patentes individuales listadas en la Tabla No. 17 enseguida, se incorporan individualmente aquí como referencia, describen varios retinoides y derivados de retinoide adecuados para uso en los métodos combinaciones y composiciones de la presente invención descritos aquí, y los procesos para su fabricación.

Tabla No. 17. Retinoides

US 4215215	US 4885311	US 4677120	US 4105681
US 5260059	US 4503035	US 5827836	US 3878202
US 4843096	WO 96/05165	WO 97/34869	WO 97/49704
EP 19/9636	WO 96/33716	WO 97/24116	WO 97/09297
WO 98/36742	WO 97/25969	WO 96/11686	WO 94/15901
WO 97/24116	CH 61/6134	DE 2854354	EP 579915
US 5547947	EP 552624	EP 728742	EP 331983
EP 476682			



En una modalidad los retinoides que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen acutane; adapalene; Allergan AGN-193174; Allergan AGN-193676; Allergan AGN- 193836; Allergan AGN-193109; Aronex AR-623; BMS-181162 ; Galderma CD- 437; Eisai ER-34617; Etrinate; Fenretinida; Ligand LGD-1550; lexacalcitol; Maxia Farmaceuticals [MX-781] ; mofaroteno; Molecular Design MDI-101 ; Molecular Design [MDI-301] ; Molecular Design [MDI-403] ; Motretinida; Eisai [4- (2- [5- (4- metil-7-etilbenzofuran-2-il) pirrolil]) ácido benzoico, Johnson & Johnson N- [4-[[2-til-1- (1H-imidazol-1-il)] butil] fenil]-2-benzothiazolamine; Soriatane; Roche -133- SR-11262; Tocoretinato; Advanced Polymer Systems trans-retinoic acid; UAB Research Foundation UAB-8 ; Tazorac; TopiCare; Taiho TAC-101; y Vesanoide.

Los inhibidores de fosfodiesterasa CGMP, incluyen sulindac sulfota (Exisuland ®) y CP-461 por ejemplo, que son inductores de apoptosis y no inhiben los camino s de ciclooxigenasa. Los inhibidores de fosfodiesterasa CGMP incrementan la apoptosis en células de tumores sin impedir el ciclo normal de la división celular o alterar la expresión de la células del gene p53.

Ornitine decarcoxilasa es una enzima clave en la síntesis de poliamina en los trayectos de síntesis de poliamina que es elevada en la mayoría de los tumores y lecciones premalignas la inducción del crecimiento

337

celular y proliferación celular está asociada con incremento dramáticos en la actividad de ornitina decarboxilasa y subsecuentemente la síntesis de la poliamina. Adicionalmente, bloqueando la formación de poliaminas disminuye o impide el crecimiento en células transformadas. Consecuentemente las poliaminas se piensa que juegan un papel en el crecimiento de tumores. El difluorometilornitina (DFMO) es un inhibidor potente de la ornitinedecarboxilasa que ha sido mostrado para inhibir el desarrollo de cáncer inducido por carcinógenos en una variedad de modelos de roedores (Meyskens et al. Development of Difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent. Clin. cáncer Res. 1999 May, 5 (%) : 945-951, incorporada aquícomo referencia). DFMO es también conocido como ácido 2- difluorometil- 2,5- diaminopentanoico, o ácido 2- difluorometil -2,5- diaminovalerico, o a- (difluorometil) ornitine; DFMO es comercializado bajo el nombre comercial Elfonitine®. Por lo tanto, el uso del DFMO en combinación con un agente inhibidor selectivo de COX-2 y un agente inhibidor de topoisomerasa I del DNA se contempla para tratar o impedir cáncer, incluyendo pero sin estar limitado al cáncer de colon y poliposcolonico.

Las poblaciones con altos niveles de calcio en las dietas han sido reportados que son protegidos del cáncer de colon. En vivo el carbonato de calcio se ha mostrados que inhibe el cáncer de colon por medio de un mecanismo de acción independiente de inhibición del

COX-2. Adicionalmente, el carbonato de calcio es bien tolerado. Una terapia de combinación que consiste de carbonato de calcio, un agente de inhibición selectivo del COX-2, y un agente de inhibición de topoisomerasa I de DNA se contempla para tratar o impedir cáncer, incluyendo pero sin limitarse al cáncer de colon o poliposcolonico.

Diversos estudios han enfocado la tensión en los ácidos de bilis como un mediador potencial de la influencia en dietas en el riesgo de cáncer colorectal. Los ácidos de bilis en detergentes importantes para la solubilización de grasas y digestión en el intestino próximo. Los procesos de transporte específicos en el dominio apical en el enterocito ileal y el dominio basolateral en la cuenta de hepatocitos para la conservación eficiente en la circulación enterohepática. Solamente una pequeña fracción de ácidos de bilis ingresan al colon; sin embargo, las perturbaciones de la velocidad de ciclación de los ácidos de bilis por las dietas (por ejemplo gordos) o la cirugía puede incrementar la carga de bilis fecal y quizás tener en cuenta en el riesgo incrementado asociado del cáncer de colon. (Hill MJ, Bile flor and colon cáncer. 238 238 Mutation Review, 313 (1990). Ursodeoxycolato (URSO), el epimero 7-beta hidrofílico de quenodeoxicolato, es un no citotóxico en una variedad de sistemas de modelo de células que incluye la epitelia colonica. URSO es también virtualmente libre de efectos colaterales. El URSO, en dosis de 15 mg/kg/día usado principalmente en ensayos de cirrosis bilial en donde es extremadamente bien tolerado y

339

no tiene toxicidad, (Pourpon et al., un multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. 324 New Engl. J. Med. 1548 (1991)). Aunque el mecanismo preciso de la acción del URSO es desconocida, los efectos beneficiosos de la terapia con URSO están relacionados con el enriquecimiento del poso de ácido de bilis hepática con este ácido de bilis hidrofilito. Por lo tanto se ha podido hipotetizar que los ácidos de bilis más hidrofilitos que el URSO tendrán unos efectos beneficiosos más grandes que el URSO. Por ejemplo, el tauroursodeoxicolato (TURSO) el conjugado taurino del URSO. Drogas no esteroides anti-inflamatorias (NSAID) pueden exhibir transformación neoplásica de epitelio colorectal. El mecanismo supuesto para explicar este efecto quimiopreventivo es la inhibición de la síntesis de prostaglandina. El NSAID inhibe la ciclo oxigenasa, la enzima que convierte el ácido ariquidonico en prostaglandinas y tromboxanos. Sin embargo, los beneficios quimiopreventivos potenciales del NSAID, tales como sulindac o mesalamina están templados por sus toxicidades bien conocidas y su riesgo moderadamente alto a la intolerancia. El dolor abdominal, la dispepsia, nausea, diarrea, constipación, estornudos, mareos, o dolores de cabeza han sido reportados hasta en un 9% de pacientes. Los de edad avanzada parecen ser particularmente vulnerables en cuanto a ala incidencia de la enfermedad de úlcera gástricaduodenal inducida por el NSAID, incluyendo sangrado gastrointestinal, que es mayor en aquellos con edades por enzima de 60 años; este también es el grupo de edades

que más fácilmente desarrollan cáncer de colon, y por lo tanto son los más probables en beneficiarse de la quimioprevención. Los efectos colaterales gastrointestinales asociados con el NSAID resultan de la inhibición del COX-1, una enzima responsable de mantener la mucoso gástrica. Por lo tanto, el uso de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y un agente inhibidor de la topoisomerasa I del DNA en combinación con el URSO se contempla para el tratamiento y prevención de cáncer, incluyendo pero sin limitarse al cáncer de colon o polispocolonico; y se ha contemplado que este tratamiento resultará en unos efectos colaterales gastrointestinales menores que la combinación del NSAID estándar y el URSO.

Una clase adicional de agente antineoplásico que puede ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen las drogas anti-inflamatorias no esteroides (NSAID) el NSAID sea encontrado que impide la producción de prostaglandinas para inhibir enzimas en los caminos del ácido araquidonico/prostaglandina humanos incluyendo la ciclooxigenasa la enzima ciclooxigenas (COX). Sin embargo, para los propósitos de la presente invención la definición de un NSAID no incluye los "agentes inhibidores de COX-2 selectivos" descritos aquí. Así la frase "drogas anti-inflamatorias no esteroides" o "NSAID" incluyen agentes que inhiben específicamente COX-1, sin la inhibición significativa de COX-2 ; o inhiben COX-1 y COX-2 con sustancialmente la misma potencia. La potencia y selectividad para la

341

enzima COX-1 y COX-2 pueden determinarse por ensayos bien conocidos en la técnica, ver por ejemplo, Cromlish and Kennedy, Biochemical Pharmacology, Vol. 52, pp 1777-1785, 1996.

Ejemplos de NSAID que pueden ser usados la combinaciones de la presente invención incluyen sulindac, indometacina, naproxeno, diclofenac, tolectina, fenoprofeno, fenil butazona, piroxicam, ibuprofeno, quetofeno, ácido mefenamico, tolmetin, ácido flufenamico, nimesulida, ácido niflumico, piroxicam, tenosicam, fenilbutazona, fenclofenal, flurbiprofeno, quetoprofeno, fenoprofeno, acetaminofen, salicilato y aspirina.

Adicionalmente, recientemente se ha descubierto que expresión de COX-2 in vitro es sobre regulada en células que sobre expresan el ocogen HER-2/ neu (Subbaramaiah et al., Increased expression of COX-2 in HER-2/neu-overexpressing breast cáncer. Cáncer Research (submitted for publication Fall 1999)) en este estudio, se incrementaron los niveles de la producción de PGE_2. la proteina COX-2 y el mRNA fueron detectados en las células epiteliales mamarias transformadas por HER-2/nue comparadas con una línea de células parientes no transformadas. La amplificación y/o sobre la expresión del HRE-2 neu (ErbB2) ocurre entre 20ª 30 % de los cánceres de ovarios y de pechos humanos lo mismo que entre el 5 al 15 % de los cánceres gástricos y esofageales y está asociado con una prognosis pobre. Los

342

productos de la actividad COX-2 , por ejemplo, prostaglandinas, proliferación estimulada, incremento de la inactividad de las células malignas y promoción de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular, los cuales promueven angiogénesis. Adicionalmente, HER-2/neu induce la producción de factores angiogenicos tales como el factor de crecimiento endotelial vascular.

Consecuentemente, la administración de unos anticuerpos anti HER-2/neu tales como transtuzumab (Herceptin®) y otras terapias dirigidas para inhibir el HER-2/neu , en combinación con un agente inhibidor selectivo de COX-2 y un agente inhibidor de la topoisomerasa I del DNA se contemplan para impedir o tratar cánceres en los cuales el HER-2/neu se ha sobre expresado.

Los métodos para la producción de anticuerpos anti-ErbB2 se describen en la wo99/31,140.

Marcadores de Tumor Molecular

El termino "marcador de tumor" o "biomarcador de tumor" involucran una amplia variedad de moléculas con características divergentes que aparecen en los fluidos del cuerpo o en tejidos del cuerpo en asociación con un tumor clínico y también incluyen cambios cromosomales asociados con tumores. Los marcadores de tumor caen principalmente en tres categorías: marcadores moleculares o celulares,

343

marcadores cromosomales, y marcadores de suero o serológicos. Los marcadores moleculares y cromosomales complementan los parámetros estándar usados para describir un tumor (por ejemplo histopatológia, grado, tamaño de tumor) y son usados principalmente para refinar el diagnostico de la enfermedad y prognosis luego de la manifestación clínica. Los marcadores de suero pueden frecuentemente ser medidos muchos meses antes de la detección de un tumor clínico y por lo tanto son útiles como un ensayo de diagnostico temprano en monitoreo de pacientes y en la evaluación de la terapia.

Los marcadores moleculares del cáncer son productos de células de cáncer o cambios moleculares que tienen lugar en las células debido a la activación de la división celular o inhibición de apoptosis. La expresión de estos marcadores puede predecir un potencial de células malignas debido a que los marcadores celulares no so secretados, las muestras de tejidos de tumor son generalmente requeridos para su detección. Ejemplos no limitativos de marcadores de tumor molecular pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención sedan en la Tabla No. 18, enseguida.

Tabla No. 18 Ejemplos no limitativos de Marcadores de Tumor Moleculares.

344

Tumor	Marcador
Pecho	p53
Pecho, Ovario	ErbB-2/Her-2
Pecho	S fase y ploidi
Pecho	pS2
Pecho	MDR2
Pecho	Activadores de plasminogeno urocinasa
Pecho, colon, pulmón	Familia myc

Marcadores de Tumor Cromosomales

Las mutaciones somáticas y las aberraciones cromosomales han sido asociadas con una variedad de tumores. Ya que la identificación del cromosoma Filadelfia por Nowel y Hungerford, un amplio esfuerzo para identificar alteraciones cromosomales especificas de tumor se ha llevado a cabo. Los marcadores de cáncer cromosomales tales como marcadores celulares, pueden ser usados en le diagnosis y prognosis del cáncer. Adicionalmente al diagnostico y las implicaciones de prognóstico de las alteraciones cromosomales es hipotetizado que las mutaciones de líneas de gérmenes que pueden ser usados para predecir la probabilidad de que una persona en particular desarrollará un tipo de tumor dado. Ejemplos no limitantes de los marcadores de tumor cromosomales que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención se dan en la Tabla No. 19, enseguida.

345.

Tabla No. 19. Ejemplos no limitativos de Marcadores de Tumor Cromosomales

Tumor	Marcador
Pecho	1p36 de perdida
Pecho	6q24-27 de perdida
Pecho	11 q22-23 de perdida
Pecho	11 q 13 amplificación
Pecho	TP53 mutación
Colon	Ganancia de cromosoma 13
Colon	Eliminación de brazo corto del cromosoma 1
Pulmón	Perdida de 3p
Pulmón	Perdida de 13q
Pulmón	Perdida de 17p
Pulmón	Perdida de 9p

Marcadores de Tumor Serológicos

Los marcadores de suero incluyen antígenos solubles, enzimas y hormonas que comprenden una tercera categoría de marcadores de celular. Las concentraciones de los marcadores de tumor de suero de monitoreo de suero durante las terapias suministran una indicación temprana de la recurrencia del tumor y de la eficacia de la terapia. Los marcadores de suero son ventajosos para vigilar pacientes en comparación con los marcadores cromosomales y celulares por que la muestra de suero es más fácilmente obtenible que las muestras de

346

tejido, y por que los ensayos de sueros pueden llevarse a cabo de manera seriada y más rápidamente. Los marcadores de sueros de tumor pueden ser usados para determinar dosis terapéuticas apropiadas en pacientes individuales. Por ejemplo, la eficacia de un régimen de combinación que consiste de agentes quimioterapeuticos y anti-angiogenicos pueden ser medidas monitoreando los niveles de marcador de cáncer en el suero relevante. Más aún, una dosis de terapia eficaz que puede ser lograda por la modulación de la dosis terapéutica de modo que se mantenga la concentración de marcador de tumor de suero particular estable, o dentro del rango referencia lo que puede variar dependiendo de la indicación. La cantidad de terapia que puede ser específicamente modulada para cada paciente de modo que se minimice los efectos colaterales mientras que todavía se mantenga estable los niveles de marcador de tumor dentro del rango de referencia. La tabla No. 20 suministra ejemplos no limitativos de marcadores de tumor serológicos que pueden ser usados en la presente invención.

La tabla No. 20. Ejemplos no limitativos de Marcadores de Tumor serológicos

Tipo de Cáncer	**Marcador**
Tumores de célula Germen	a-fetoproteina (AFP)
Tumores de célula Germen	gonadotrophin corionica humana (hCG)

347

Tumores de célula Germen	fosfatasa alcalina placental (PLAP)
Tumores de célula Germen	dehidrogenasa lactato (LDH)
Próstata	antígeno específico de próstata (PSA)
Pecho	Antígeno carcinoembrionico (CEA)
Pecho	antígeno MUC-I (CA15-3)
Pecho	Antígeno de tejido de polipéptido (TPA)
Pecho	Antígeno específico de tejido polipéptido (TPS)
Pecho	CIFRA 21. 1
Pecho	erb-B-2 soluble
Ovarios	CA125
Ovarios	OVX1
Ovarios	Antígeno de cáncer CA72-4
Ovarios	TPA
Ovarios	TPS
Gastrointestinal	CD44v6
Gastrointestinal	CEA
Gastrointestinal	Antígeno de cáncer CA19-9
Gastrointestinal	Antígeno NCC-ST-439 (Dukes C)
Gastrointestinal	antígeno de cáncer CA242
Gastrointestinal	erb-B-2 soluble
Gastrointestinal	Antígeno de cáncer CA195
Gastrointestinal	TPA

348

Gastrointestinal	IKL-40
Gastrointestinal	TPS
Esofageal	I CIFRA 21-1
Esofageal	TPA
Esofageal	TPS
Esofageal	Antígeno de cáncer CA19-9
Cáncer Gástrico	CEA
Cáncer Gástrico	Antígeno de cáncer CA19-9
cáncer Gástrico	Antígeno de cáncer CA72-4
Pulmón	Enolasa especifica de neruona (NSE)
Pulmón	CEA
Pulmón	CIFRA 21-1
Pulmón	Antígeno de cáncer CA 125
Pulmón	TPA
Pulmón	antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC)
cáncer Pancreático	CAI9-9
cáncer pancreático	CA50
cáncer Pancreático	CA 119
cáncer Pancreático	CAI25
cáncer Pancreático	CEA
cáncer Renal	CD44v6
cáncer Renal	E-caderina

Ejemplos

Cánceres de Células Germen

Los ejemplos no limitativos de marcadores de tumores útiles en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención para la detección de cánceres de células germen incluyen, pero no se limitan a, a-fetoproteina (AFP), gonadotropina coriónica humana (hCG) y su subunidad beta (gCGb), de hidrogenasa de lactato (LDH), fosfatasa alcalina placental (PLAP).

El AFP tiene un limite de referencias superior de aproximadamente -10 KU/L después del primer año de vida y puede elevarse en tumores de células germen, carcinoma hepatocelular y también en cánceres gástricos, de colon, biliares, pancreáticos y de pulmón. La vida promedio del suero AFP es de aproximadamente cinco días después de orquidectomia de acuerdo con las recomendaciones EGTM, los niveles de suero AFP menores de 1000 kU/L, se correlacionan con una buena prognosi los niveles de AFP entre 1000 y 10.000 kU/L e inclusive, se correlacionan con una prognosis intermedia, y los niveles de AFP mayores a 10.000 U/L se correlacionan con una prognosis pobre.

El HCG es sintetizado en la placenta y tambien es producido por células malignas. Las concentraciones de hCG en el suero pueden incrementarse en adenocarcinomas pancreáticos, tumores de célula

islet, tumores del intestino delgado y del intestino grueso, hematoma, estomago, pulmón, ovarios, pecho y riñón. Debido a que algunos tumores solo generan hCGB, las medidas tanto de h y hCGB se recomiendan. Normalmente, el hCG en el suero en hombres y mujeres premenopausales es alto tanto como -5 U/L mientras que en mujeres post menopausales tienen niveles que van desde -10 U/L. La vida promedio en el suero del hCG varía entre 16 a 24 horas de acuerdo con el EGTM, los niveles de sueros hCG por debajo de 5.000 U/L se correlacionan con una buena prognosis, los niveles entre 5.000 y 50.000 U/L, se correlaciona inclusivamente con una prognosis intermedia y los niveles de suero hCG mayores de 50.000 U/L se correlacionan con un prognosis pobre. Adicionalmente las vidas promedio normales del hCG se correlacionan con una buena prognosis mientras que vidas promedio prolongadas se correlacionan con una prognosis pobre.

El LDH es una enzima expresada en el músculo cardiaco y esqueletal lo mismo que en otros órganos. La isoenzima LDH-1 es más comúnmente encontrada en los tumores de célula germen testicular pero también pueden ocurrir en una variedad de condiciones benignas tales como enfermedad de músculo esqueletal e infarto miocardial. El LDH total es usado para medir el valor pronóstico independiente en pacientes con tumores de células germen avanzados. Los niveles de LDH menores a 1,5 x el rango de referencia se asocian con una buena prognosis, niveles entre 1,5 y 10 x el rango de referencia, inclusive, se asocian con

una prognosis intermedia y niveles de mas de 10 x el rango de referencia se asocian con una prognosis pobre.

El PLAP es una enzima de fosfatasa alcalina normalmente expresada por sincitiotrofoblastos placentales. Las concentraciones de suero elevadas de PLAP se encuentran en seminomas, tumores no seminomatosos, y tumores de ovarios, y también pueden suministrar un marcador para tumores testiculares. El PLAP tiene una vida media normal después de recepción quirúrgicas de entre 0.6 a 2.8 días.

Cancer de Próstata

Un ejemplo no limitativo de un marcador de tumor útil en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención par ala detección de cáncer de próstata es el antígeno especifico de próstata (PSA). El PSAes una glicoproteina que es casi exclusivamente producida en la próstata. En el suero humano, el f-PSA no hecho complejo y un complejo de f-PSA con a1- antiquimitripsina hacen un tota de PSA (t-PSA). El t-PSA es útil para determinar la prognosis en pacientes que no están sometidos usualmente a un tratamiento antiandrógeno. La elevación de niveles de t-PSA de medidas por vía serial indican la presencia de la enfermedad residual.

En 1993, la clonación molecular de un antígeno de membrana especifica de próstata (PSMA) fue reportado como un marcador de

352

carcinoma de próstata potencial e hipotetisado para servir como un objetivo en cuanto a imagen y modalidades de tratamientos citotoxicos para el cáncer de próstata. Los anticuerpos contra el PSMA han sido descritos y examinados clínicamente para diagnosis y tratamiento de cáncer de próstata. En particular, los anticuerpos de PSMA marcados con indio-111 han sido descritos y examinados para el diagnostico de cáncer de próstata y los anticuerpos de PSMA marcados con itrio han sido escritos y examinados para el tratamiento de cáncer de próstata.

Cáncer de Pecho

Ejemplos no limitativos de marcadores tumores de suero o serológicos útiles en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención para la detección del cáncer de pecho e incluyen, pero no se limitan al antígeno carcinoembrionico (CEA) y MUC-1 (CA 15.3). Los niveles serológicos de CEA y CEA 15.3 son elevados en pacientes con involucración de nodos comparados con pacientes sin involucración con nodos, y en pacientes con tumores grandes comparados a tumores pequeños. Los puntos de corte del rango normal (limite superior) son de 5 a 10 mg/L para el CEA y 35 a 60 u/ml para CEA 15.3. Especificidad adicional (99.3%) se gana confirmando los niveles de suero con dos incrementos seriales de mas de 15%.

Cáncer de Ovario

Un ejemplo no limitativo de un marcador de tumor útil en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención para la detección de cáncer de ovario es el CA125. Normalmente, las mujeres tienen niveles de CA125 cero en el suero entre 0-35 kU/L; 99% de mujeres post-menopausales tienen niveles por debajo de 20kU/L. la concentración de suero de CA125 después de la quimioterapia es predictor fuerte de la salida a mediada que los niveles de CA125 se elevan y se ha encontrado que aproximadamente en 80% de todos los pacientes con cáncer ovario epitelial. Adicionalmente, la vida media prolongada de CA125 o menor que en una disminución de siete veces durante el tratamiento temprano es también un predictor de una prognosis de enfermedad pobre.

Cánceres Gastrointestinales

Un ejemplo no limitativo de un marcador de tumor útil en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención para la detección de cáncer de colon es el antígeno carcinoembrionico (CEA) es una glicoproteina producida durante el desarrollo embrional y fetal y tiene una alta sensibilidad a carcinomas avanzados incluyendo aquellos del colon, pecho, estomago y pulmón. Altas concentraciones pre o post operativa (> 2.5ng/ml) de CEA se asocian con prognosis peores que las de concentraciones bajas. Adicionalmente, algunos estudios en la literatura reportan que la elevación lenta de niveles de

CEA indica una recurrencia local mientras que niveles que se incrementan rápidamente sugieren una metástasis hepática.

Cáncer de Pulmón

Ejemplos de marcadores de suero útiles en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención para monitorear la terapia de cáncer de pulmón e incluyen, pero no se limitan a, CEA, fragmentos de citoqueratina 19 (CYFRA 21-1), y enolasa especifica de neurona (NSE).

La NSE es una isoenzima glicolitica de enolasa producida en la neuronas centrales y periferales y tumores malignos de origen neuroectodermal. En el diagnostico, las concentraciones de NSE mayores a 25 ng/mL son sugestivas de que existe algo malo o cáncer de pulmón mientras que concentraciones mayores a 100 ng/mL son sugestivas de un cáncer de pulmón de células pequeñas.

La CYFRA 21-1 es un marcador de tumor para ensayo que usa dos anticuerpos monoclonales específicos contra un fragmento de citoqueratina 19. en le diagnostico, el CYFRA 21-1 en concentraciones mayores a 10 ng/mL sugieren la presencia de algo malo mientras que concentraciones mayores de 30 ng/mL sugieren cáncer de pulmón.



De acuerdo con lo anterior, la dosificación del agente inhibidor selectivo de COX-2 (o prodroga del mismo) y los agentes inhibidores de topoisomerasa 1 del DNA (u otras terapias combinacionales de la presente invención) pueden ser determinadas y ajustadas con base en la medida de los marcadores de tumor en los fluidos de cuerpos o tejidos del cuerpo, particularmente con base en marcadores de tumor en el suero. Por ejemplo una disminución del nivel de marcador de suero relativa al marcador de suero en línea base antes de la administración del inhibidor de ciclooxigenasa -2 y los agentes inhibidores de topoisomerasa I de DNA indican una disminución en los cambios asociados con cáncer y suministra una correlación con la inhibición del cáncer. En una modalidad, sin embargo, el método de la presente invención comprende administrar el agente inhibidor de COX-2 selectivo y los agentes inhibidores de topoisomerasa I del DNA en dosis que en combinación resultan en una disminución en uno o más marcadores de tumor serológicos, en los mamíferos con relación a los niveles de marcador de tumor de línea base.

Similarmente una disminución de concentración del marcador del tumor o de las vidas media del suero después de la administración de la combinación indica una buena prognosis, mientras que concentraciones de marcador de tumor que se disminuyen lentamente pero que no alcanzan el rango de referencia normal predicen un tumor residual y una prognosis pobre. Más aún, durante la

terapia de seguimiento, los incrementos en la concentración de marcador de tumor predicen enfermedad recurrente muchos meses antes de la manifestación clínica.

En adición a los anteriores ejemplos la Tabla No. 21, enseguida da una lista de varias referencias que describen marcadores de tumor y su uso en la detección y monitoreo del crecimiento y progresión de los tumores.

Tabla No. 21. Referencias de Marcador de tumor

Publicación del comité Europeo de grupo sobre marcadores de tumor. Recomendaciones del consenso. Anticancer Research 19: 2785-2820 (1999)
Marcadores de cáncer citogenéticas humano. Sandra R. Wolman y Stewart Sell (eds.). Totowa, New Jersey: Humana Press. 1997
Los marcadores celulares de cáncer. Carleton Garrett y Stewart Sell (eds.). Totowa, New Jersey: Human Press. 1995

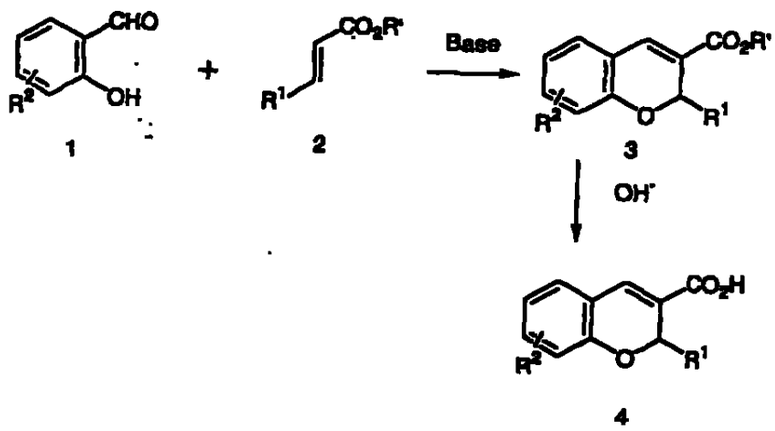
Todos de los varios tipos de célula del cuerpo que pueden ser transformados en benignas o neoplasia maligna o células tumores y son contemplados como objetivos de la invención. Una célula de tumor "benignas" denota un estado no invasivo y no metastasizado de un neoplasma. En el hombre los tejidos más frecuentes en los cuales la

enfermedad de neoplasia ocurre es el pulmón, seguido por el colorectal, pecho, próstata, vejiga, páncreas, y luego ovarios. Otros tipos prevalentes de cáncer incluyen la leucemia, cánceres del sistema nervioso central incluyendo cáncer del cerebro, melanoma, linfoma, eritroleucemia, cáncer uterino, y cánceres de cabeza y cuello.

Procedimiento Sintéticos Generales para los compuestos de Formulas 2 y 3

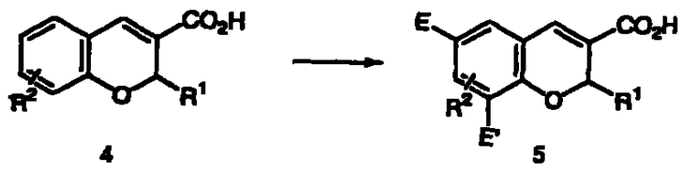
Los compuestos de la fórmula 2 y 3 pueden ser sintetizados de acuerdo con los siguientes procedimientos de los esquemas 1 a 16, en donde los sustituyentes R^1-R^6 se definen para las formulas I-II, anteriormente excepto en donde se note lo adicional

ESQUEMA 1



El esquema 1 sintético ilustra el método general para la precipitación de una amplia variedad de derivados de 2H-1-benzopiran sustituido 3 y 4, en la etapa 1, un derivado 1 de orto-hidroxibenzaldehido (salilaldehido) representativo es condensado con 1 derivado 2 acrilato en la presencia de base, tal como el carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida, para proporcionar el éster 3 de 2H-1- benzopiran deseado. Una combinación de base –solvente alternativa para esta condensación incluye una base orgánica tal como trietilamina y un disolvente tal como sulfóxido de dimetilo. En al etapa 2 el éster es hidrolizado en el ácido correspondiente, tal como por medio del tratamiento con una base acuosa (hidróxido de sodio) en un disolvente adecuado tal como etanol para proporcionar después de la acidificación el ácido 4 de 2H-1 benzopiran -3- carboxílico sustituido.

Esquema 2



4 5

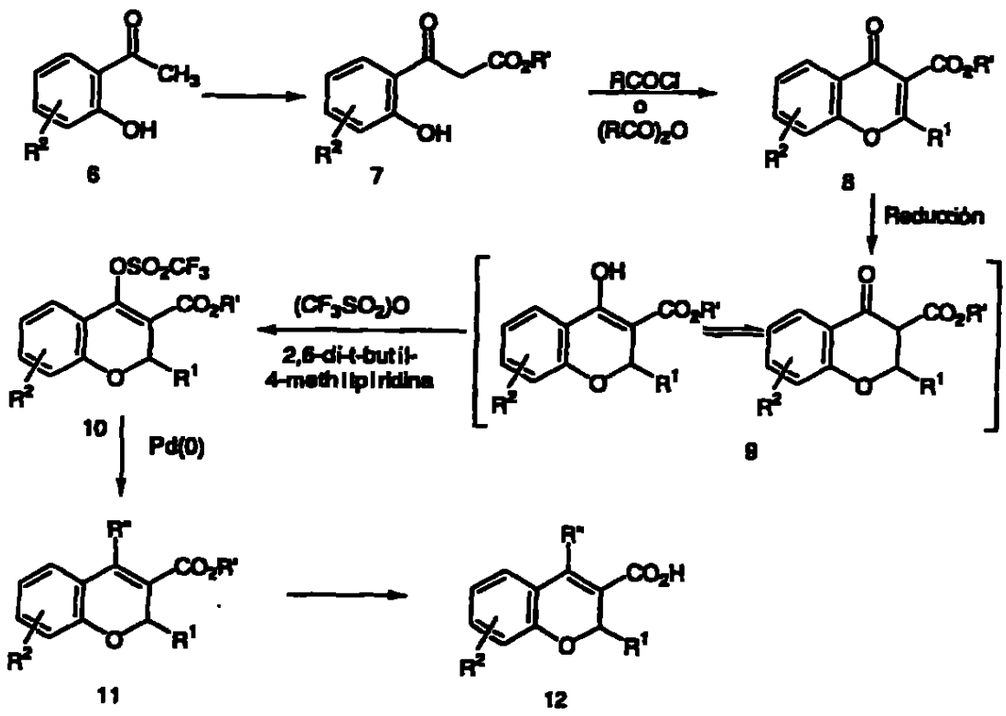
E, E' = halógeno, acilo, sulfonilo

El esquema sintético 2 muestra el método general para funcinalizar los 2H-1- benzopirano seleccionados. El tratamiento del ácido 4 o el éster 3

de 2H -1- benzopiran carboxílico con agentes electrofílicos hace un 6-sustituido 2H-1- benzopiran. Una amplia variedad de agentes electrofílicos reaccionan selectivamente con el 2H-1- benzopiran es 4 en la posición 6 para suministrar nuevos análogos con alta producción. Los reactivos electrofílicos tales como halógeno (clorina o bromita) dan los derivados 6- halo. El ácido clorosulfónico reacciona para proporcionar el cloruro de sulfonilo en la posición 6 que puede adicionalmente ser convertido a una sulfonamida o sulfota. La acilación Friedel-Crafts de 4 suministra 6- 2H acilado -1- benzopiranos en una buena a excelente producción. Un número de otros electrofilos pueden ser usados para reaccionar de manera selectiva con estos 2H-1-benzopiranos de una manera similar. Un 2H-1- benzopirano sustituido en la posición 6 puede reaccionar con un reactivo electrofílico en la posición 8 usando químicas similares a aquellas descritas para la sustitución electrofílica de la posición 6. Esto produce un 2H -1-benzopirano que es sustituido tanto en las posiciones 6 y 8.

360

ESQUEMA 3



El esquema sintético 3 ilustra una segunda síntesis general de los ácidos 2H –1- benzopiran -3- carboxílico sustituidos que permiten sustitución en la posición 4 del 2H -1- benzopiran. En este caso una orto -hidroxiacetofenona 6 sustituido comercialmente o sintéticamente es tratada con dos o más equivalentes de una base fuerte tal como litio bis (trimetilsilil) amida en un disolvente tal como el tetrahidrofurano (THF), seguido por la reacción con carbonato de dietilo para proporcionar el beta- ceto éster 7. El éster 7 es condensado con un cloruro ácido o anhidruro ácido en la presencia de una base tal como carbonato de potasio en disolvente tal como tolueno con carbono para proporcionar 4- oxo -4H -1- benzopiran 8. La reducción de la

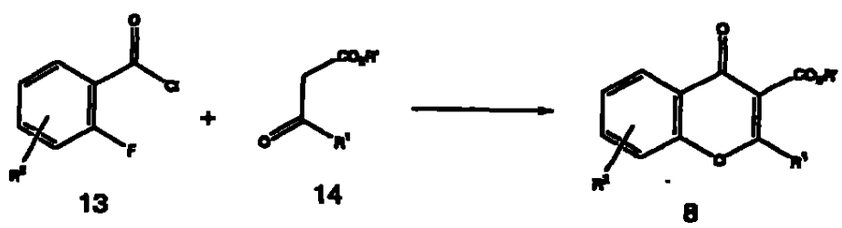
olefina puede llevarse a cabo por una variedad de agentes que incluyen el borohidruro de sodio ($NaBH_4$) en mezclas de disolventes tales como etanol, y tetrahidrofurano (THF) o por el uso de trietilsililano en un disolvente tal como el ácido trifluoroacético, o por reducción catalítica usando paladio o carbón e hidrógeno en un disolvente tal como etanol para proporcionar el nuevo beta- ceto éster 9 (dos estructuras tautoméricas mostradas). La acilación del oxígeno del enolato de cetona en la presencia de una base tal como 2,6- di- ter- butil- 4- metilpiridina, un agente de acilación tal como el anhidruro de trifluorometanosulfónico, y usando un disolvente tal como el cloruro de metileno lleva a el enol – triflato 10. El triflato 10 puede ser reducido con reactivos tales como hidruro de tri –N-butilestaño, cloruro de litio y un catalizador de paladio (0) tal como el Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) en un disolvente tal como el tetrahidrofurano para proporcionar el éster de 2H- 1- benzopiran 11 en donde R" es hidrógeno. El éster 11 puede ser saponificado con una base tal como hidróxido de sodio al 2,5 N en un disolvente mezclado tal como el tetrahidrofurano – etanol – agua (7:2:1) para proporcionar el ácido 2H –1- benzopiran –3- carboxílico sustituido.

Para incorporar un fragmento de carbón R3 uno puede tratar el triflato 10 con reactivos conocidos para lograr las químicas de "acoplamiento cruzado" tales como tributiletienilestaño, cloruro de litio y un catalizador de paladio (0) tal como tetrakis (trifenilfosfina)

362

paladio (0) en un disolvente como el tetrahidrofurano para proporcionar el éster 11 de 2H- 1-benzopirano en donde R3 es una parte de vinilo. El éster puede ser modificado como una base tal como hidróxido de sodio al 2,5 N en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano – etanol – agua (7:2:1) para proporcionar el ácido 4-vinil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico deseado (12, R^{*} = CH_2CH-). Similarmente el triflato 10 puede ser convertido bajo condiciones similares usando tri –N- butil fenil estaño para el 2H- 1- benzopirano en donde R^3 = fenilo y por la hidrólisis del éster convertido en ácido carboxílico 12 en donde R^3 = fenilo. Usando una estrategia similar, los sustituyentes que pueden ser incorporados como sustituyente R^3 pueden ser olefinas sustituidas, aromáticos sustituidos, heteroarilo sustituido, acetilenos y acetilenos sustituidos.

ESQUEMA 4

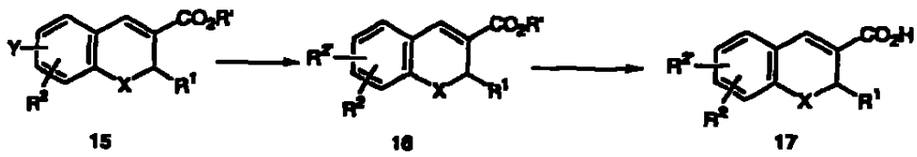


13 14 8

El esquema sintético 4 muestra un procedimiento alternativo general para la preparación de 4- oxo- 4H- 1- benzopiran 8. El tratamiento de un cloruro de orto – fluorobenzoilo con una beta- cetoéster 14 sustituido apropiadamente con una base tal como carbonato de

potasio en un disolvente tal como tolueno suministra 4- oxi- 4H -1- benzopiran 8. El 4 – oxo- 4H- 1 – benzopiran 8 puede ser convertido en 2H- 1- benzopiran 12 como se describió en el esquema 3.

ESQUEMA 5



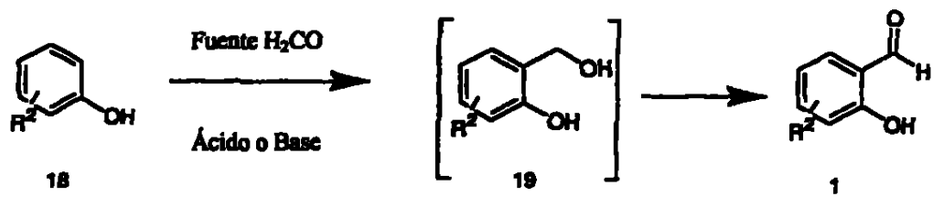
El esquema sintético 5 muestra un método general para la sustitución del anillo aromático del 2H- 1- benzopirano. Esto puede ser llevado a cabo por medio de organo – paladio mediado por químicas de "acoplamiento cruzado" usando un catalizador de paladio (0) para acoplar el benzopiran 15 en la posición Y en donde Y es yodo, bromo o triflato, con un acetileno, olefina, nitrilo o arilo como agente de acoplamiento. Los acetilenos sustituidos como el agente de acoplamiento suministrarán el acetileno sustituido correspondiente. Las partes de arilo sustituido pueden ser incorporadas usando ácidos o ésteres de aril borónicos; nitrilos que pueden ser incorporados por el uso de zinc (II) cianuro. El éster resultante 16 puede convertirse a ácido carboxílico 17 como se describió en el esquema I.

364

Otra aproximación a la sustitución de la parte de arilo del benzopirán 15 es convertir Y, en donde Y es yodo o bromo, en una parte de perfluoroalquilo. Ejemplos de esta transformación es la conversión de 15 (Y = yodo) a 16 (R^2 = pentafluoroetilo) usando un pentafluoropropionato de potasio y yoduro de cobre (I) en hexametil fosforamida (HMPA). El éster resultante 16 puede ser convertido a ácido carboxílico 15 como se describió en el esquema 1.

Un método similar agrega la sustitución del anillo aromático en quinolina –3- carboxilato. Esto puede llevarse a cabo por medio de acoplamientos de organopaladio por yoduro de arilo, bromuros o triflatos de arilo y varios agentes de acoplamiento (R. F. Heck, Paladium Reagents in Organic Synthesis. Academic Press 1985). Cuando se usa un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakis (trifenilfosfina (paladio) (0) en esta reacción, los agentes de acoplamiento tales como alquinos suministran alquinos disustituidos, ácidos borónicos de fenilo que proporcionan compuestos de bifenilo, y cianuros que producen compuestos ariliano. Un número de otros catalizadores de paladio y reactivos de acoplamiento pueden ser usados para hacer reaccionar selectivamente con dihidroquinolina –3- carboxilatos sustituidos apropiadamente de una manera similar.

ESQUEMA 6



El esquema sintético 6 muestra una vía sintética general para la conversión de un fenol sustituido comercialmente disponible o sintéticamente en un salicil aldehido sustituido. Varios métodos diferentes que utilizan formaldehido o un reactivo equivalente químicamente se describen en detalle enseguida.

La reacción de un fenol 18 sustituido apropiadamente en un medio básico con formaldehido (o equivalente químico) proporcionará el salicilaldehido 1 correspondiente. El intermedio, orto –hidroxi metilfenol 19, se oxidará bajo las condiciones de reacción apropiadas en salicilaldehido 1 in situ. La reacción comúnmente emplea bromuro de etil magnesio o metóxido de magnesio (un equivalente) como la base, tolueno como disolvente, paraformaldehido (2 o más equivalentes) como la fuente de formaldehido, y emplea hexametil formamida (HMPA) o N, N, N', N' – tetrametiletilendiamna (TMDEA). (Ver: Casiraghi, G. et al., J. C. S. Perkin I, 1978, 318 – 321).

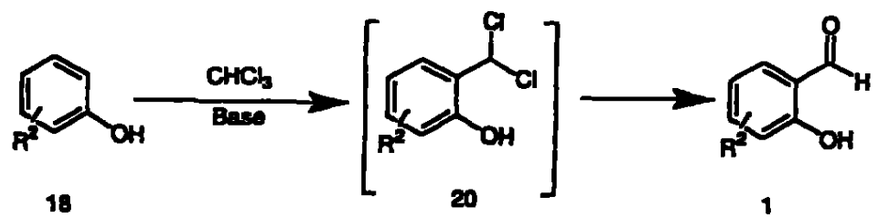
Alternativamente un fenol 18 sustituido apropiadamente puede reaccionar con formaldehido bajo condiciones básicas acuosas para formar el alcohol orto – hidroxibenzilo sustituido 19 (ver: a) J. Leroy y

366

C. Wakselman, J. Fluorine Chem., 40, 40, 23 – 32 (1988). B) A. A. Moshfegh, et al, Helv. Chim. Acta., 65, 1229 – 1232 (1982)). Las bases utilizadas comúnmente incluyen hidróxido acuoso de potasio o hidróxido de sodio. La formalina (38% de formalheido en agua) es comúnmente empleada como fuente de formaldehido. El alcohol 19 orto – hidroxibenzilo resultante puede ser convertido en salicilaldehido 1 por medio de un agente tal como dióxido de manganeso (IV) en un disolvente tal como cloruro de metileno o cloroformo (ver: R – G. Xie, et al., Syntetic Commun. 24, 53-58 (1994)).

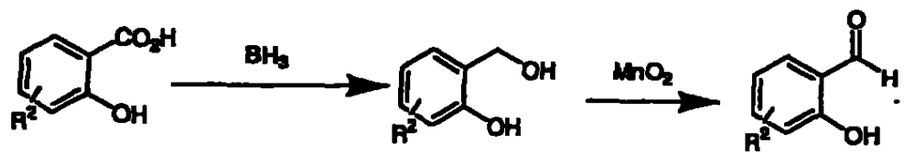
Un fenol 18 apropiadamente sustituido puede ser tratado bajo condiciones acídicas con hexametil n-tetramina (HMTA) para preparar el salicliadlehido 1 (Duff Reaction; ver: Y. Suzuki y H. Takahashi, Chem. Pharm. Bull., 31, 1751-1753 (1983)). Esta relación emplea comúnmente ácidos tal como el ácido acético, el ácido bórico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico. La fuente de formaldehido comúnmente usada es el hexametil tetramina.

ESQUEMA 7



El esquema 7 sintético muestra la reacción Reimer-Tiemann en la cual un fenol 18 apropiadamente sustituido disponible comercialmente sintéticamente se reaccionará bajo condiciones básicas con cloroformo para proporcionar un salicilaldehido 1 sustituido (ver: Cragoe, E. J. Schulz, E. M., Ptatente U. S. 3 794 734, 1974).

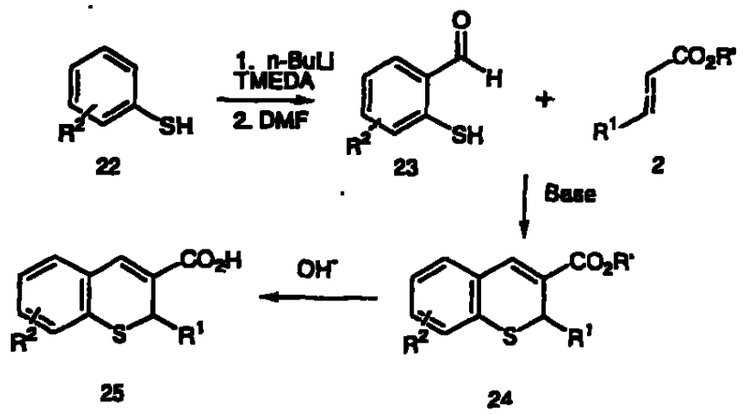
Esquema 8



El esquema sintético 8 muestra la conversión de un ácido salicílico 21 sustituido apropiadamente disponible comercial o sintéticamente con su salicilaldehido 1 respectivo por medio de un intermedio de alcohol de 2-hidroxibenzilo 19. La reducción del ácido salicílico 21 puede ser llevada a cabo con un agente reductor de hidruro tal como el borano en un disolvente tal como tetrahidrofurano. El tratamiento del alcohol intermedio 19 2- hidroxibenxilo con un agente antioxidante tal como el óxido de manganeso, (IV) en un disolvente tal como cloruro de metileno o cloroformo suministra el salicilaldehido 1.

Esquema 9

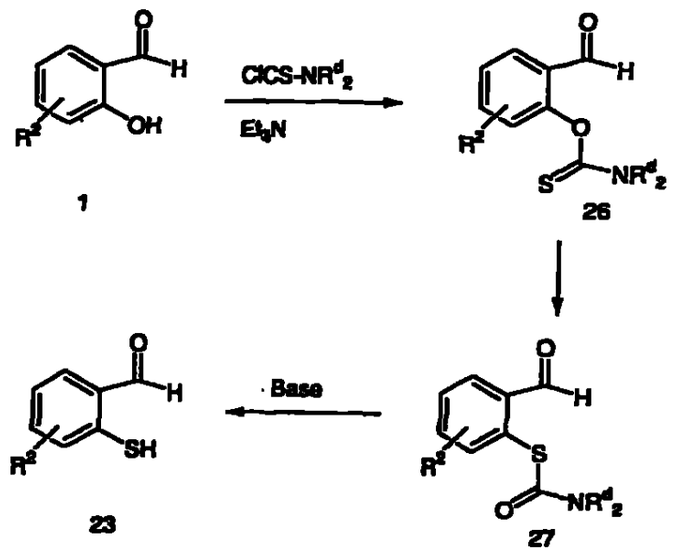
368



El esquema sintético 9 ilustra un método científico general para la preparación de una amplia variedad de ácidos 2- (trifluorometil) –2H- 1- benzotiopirano –3- carboxílico sustituido. en la etapa 1, un tiofenol 22 sustituido disponible comercial o sintéticamente es ortometalado con una base tal como n- butillitio que emplea TMEDA (N, N, N', N'- tetrametiletilenediamina) seguida por tratamiento con dimetilformamida para proporcionar el 2- mercaptobenzaldehido 23. La condensación del 2- mercaptobenzaldehido 23 con un acrilato 2 en la presencia de base suministra el éster 24 que puede ser saponificado en la presencia de una base acuosa para proporcionar los ácidos 2H –1- benzotiopirán –3- carboxílico 25 sustituido.

ESQUEMA 10

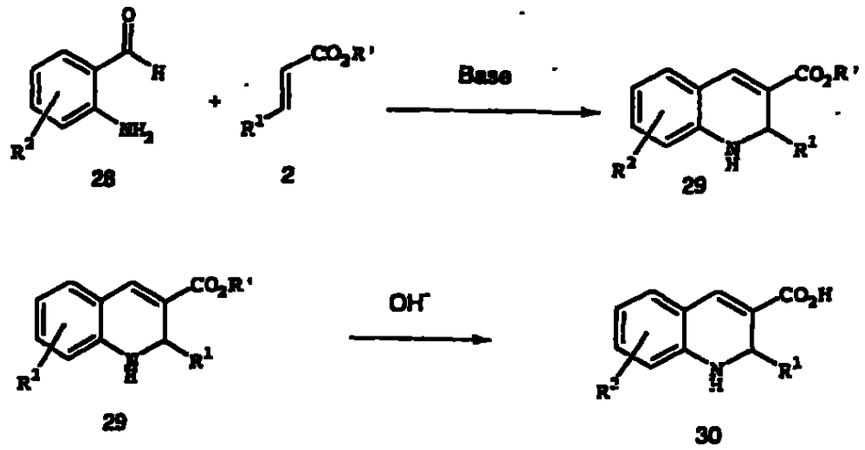
369



El esquema sintético 10 muestra un método para preparar un 2-mercaptobenzaldehido sustituido a partir de un salicilaldehido sustituido disponible comercial o sintéticamente apropiado. En la etapa 1, el hidroxilo fenólico de salicilaldehido 1 es convertido a un O-arilo tiocarbamato 26 correspondiete por acilación con un cloruro de tiocarbamaoilo sustituido apropiadamente tal como cloruro de N, N-dimetiltiocarbamoilo en un disolvente tal como dimtilformamida usando una base tal trietilamina. En la etapa 2, el O-ariltiocarbamato 26 se rearregla en S- aril triocarbamato 27 con calentamiento suficiente tal como 200° C usando sea o sin disolvente o un disolvente tal como N, N- dimetilanilina (ver: A. Levai, y P. Sebok, Synth. Commun., 22 1735 – 7150 (1992)). La hidrólisis del S- ariltiocarbamato 27 con una base tal como hidróxido de sodio al 2,5 N en una mezcla de solvente tal como tetrahidrofuran y etanol producen el 2-mercaptobenzaldehido 23

sustituido que puede ser convertido a ácidos 2H- 1- benzotiopiran- 3- carboxílico sustituidos 25 como se describe en elastómero esquema 9.

Esquema 11



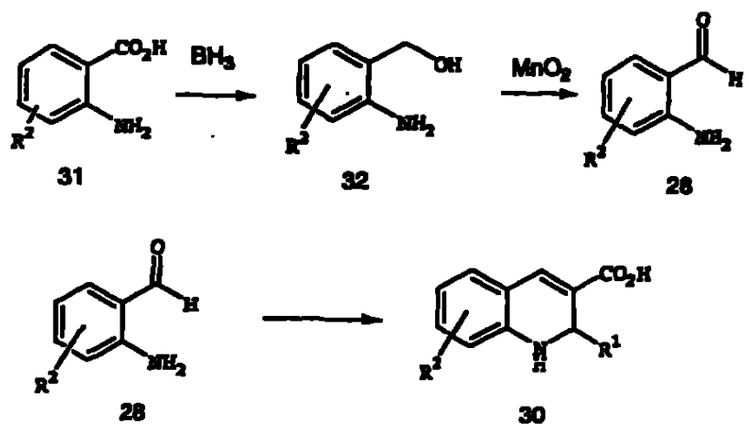
28 2 29 29 30

El esquema sintético 11 ilustra el método general para la preparación de una amplia variedad de derivados de ácido dihidroxi quinolina -3- carboxílico 30. R^2 representa la sustitución aromática de 2- aminobenzaldehidos 28 disponibles comercial y sintéticamente. El derivado 28 2- amino –benzaldehido, en donde R_2 representa varios sustituciones, es condensado con un derivado 2 de acrilato en la presencia de base tal como carbonato de potasio, trimetilamina, o diazbicíclo [2.2.2] undec- 7- eno en disolventes tales como dimetilformamida para proporcionar ésteres de dihidroquinolina –3- carboxilato 29. El éster 29 puede ser saponificado desde el ácido correspondiente, tal como por el tratamiento de base inorgánica acuosa tal como hidróxido de sodio al 2,5 N en un disolvente adecuado

371

tal como etanol para proporcionar después de la acidificación el ácido de dihidroquinolina -3- carboxílico 30 deseado.

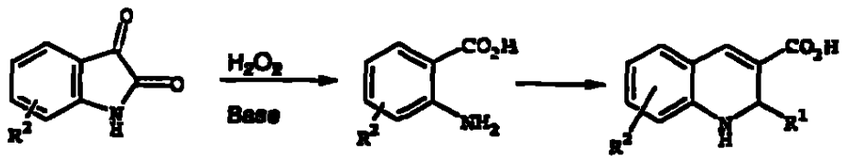
ESQUEMA 12



El esquema sintético 12 ilustra la preparación de ácido dihidroquinolina –3- carboxílico 30 a partir de ácido 2- amino benzoicos 31. R^2 representa la sustitución aromática de ácidos 2-aminobenzoicos 31 disponibles comercial y sintéticamente. La reducción del ácido 2- aminobenzoico 31 representativo en el alcohol 2- aminobenzilo 32 deseado fue llevado a cabo con un agente reductor de hidruro tal como borano en un disolvente tal como tetrahidrofurano. El tratamiento del alcohol 2- aminobenzilo 32 deseado con un agente de oxidación tal como óxido de manganeso (IV) en un disolvente tal como cloruro de metileno suministra los 2-aminobenzaldehidos 28. (C. T. Alabaster, et al. J. Med. Chem. 31, 2048-2056 (1988)). Los 2- aminobenzaldehidos fueron convertidos en ácidos

dihidroquinolina –3- carboxílicos deseados 30 como se describió en el esquema 11.

ESQUEMA 13

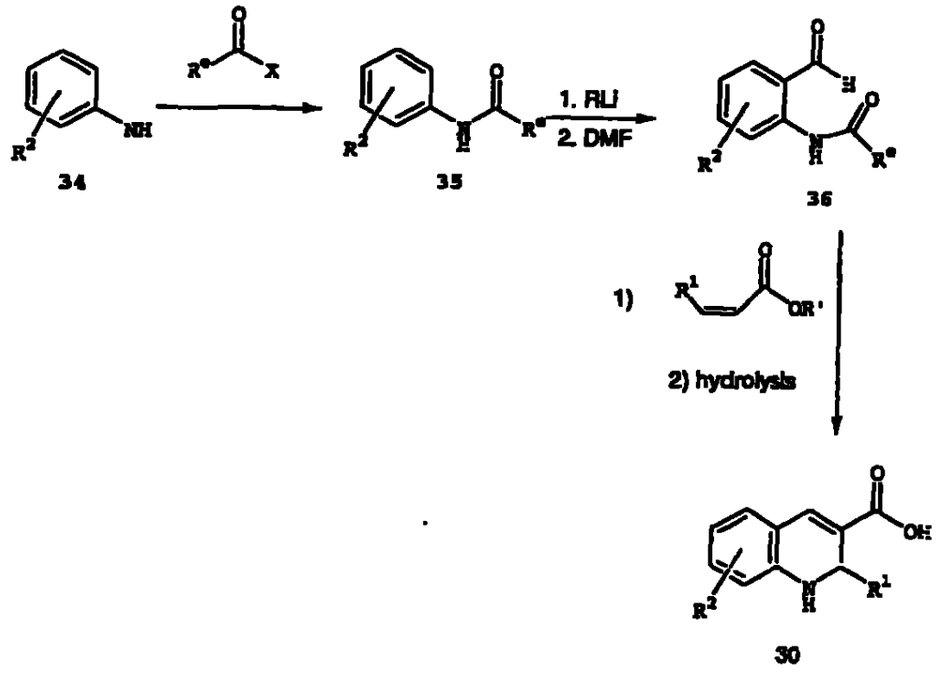


33 31 30

El esquema 13 ilustra el método general para la preparación de un amplia variedad de derivados del ácido dihidroquinolina –3- carboxílicos 30 a partir de isatinas 33. R^2 representa la sustitución aromática de isatinas 33 disponibles comercial y sintéticamente. Una isatina representativa 33 fue tratada con peróxido básico generado a partir de peróxido de hidrógeno y una base tal como hidróxido de sodio para proporcionar los ácidos 2- aminobenzoicos 31 representativos deseados. (M. S. Newman y M. W. Louge, J. Org. Chem., 36, 1398 – 1401 (1971)). Los ácidos 2- aminobenzoicos 31 son subsecuentemente convertidos en los derivados de ácido dihidroquinolina –3- carboxílicos 30 deseados como se describió en el esquema sintético 12.

ESQUEMA 14

373



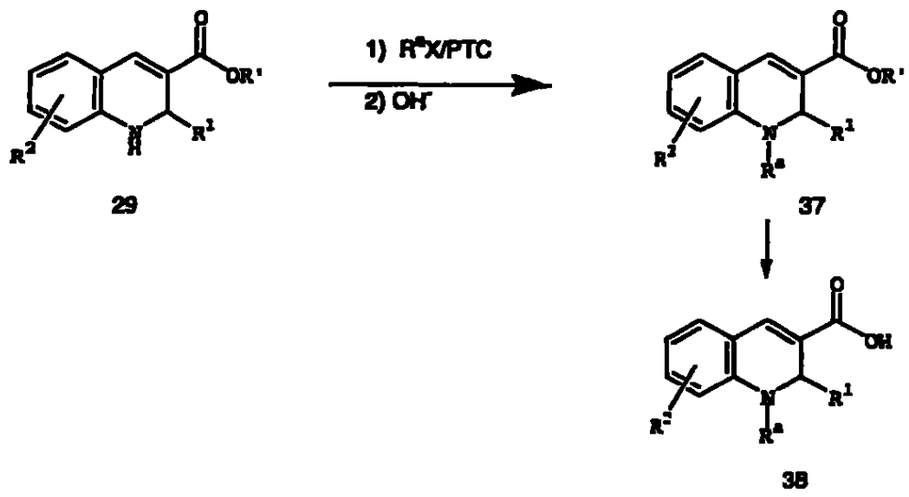
34 35 36 30

El esquema sintético 14 es otro método general para la preparación de derivados de ácido dihidroquinolina –3- carboxílicos 30. La etapa 1, una anilina 34 sustituida disponible comercial o sintéticamente apropiada puede ser tratada con un reactivo acilante tal como el cloruro de pivaloilo que proporciona una amina 35. El ortodianión de la amida 35 es preparado por medio de tratar la amida 35 con bases de organolitio tales como n- butillitio o ter-butillitio en tetrahidrofurano a baja temperatura. El dianión es calmado con dimetil formamida para proporcionar los 2- aminobenzaldehidos acilados 36 (J. Turner, J. Org. Chem., 48, 3401 – 3408 (1983)). La reacción de estos aldehidos en la presencia de bases tales como hidruro de litio con un acrilato seguido por el trabajo con bases inorgánicas acuosas e hidrólisis, tal como por medio del tratamiento con la base acuosa (hidróxido de sodio) en un

374

disolvente adecuado al como etanol proporciona, luego de acidificación, un ácido dihidroquinolina –3- carboxílico 30.

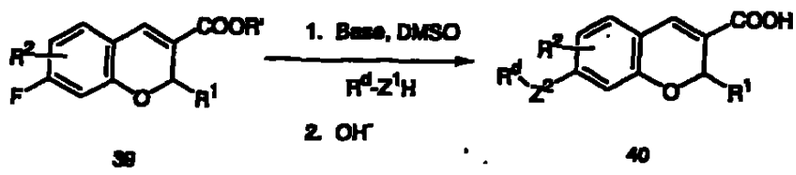
ESQUEMA 15



El esquema sintético 15 muestra un método general de alquilación del nitrógeno de los derivados de éster de dihidroquinolina –3- carboxilato 29. La etapa que involucra el tratamiento de los derivados de éster de dihidroquinolina –3- carboxilato 29 con haluros de alquilo tales como yodoetano en la presencia de catalizadores de transferencia de fase tales como yoduro de tetrabutilamonio, y una base tal como una base cáustica (50) de hidróxido de sodio acuoso) en un disolvente tal como diclorometano. Estas condiciones proporcionan los ésteres de N- dihidroquinolina – 3- carboxilato alquilatados 37. La saponificación de 37 con la base acuosa proporciona

los derivados de ácido N-alquilatado – dihidrohinolina –3- carboxílico 38.

ESQUEMA 16



El esquema sintético 16 muestra un método general para la preparación de un éster de benzopiran -3- carboxílico sustituido de 7-éter (Z^1=S) o tioéter (Z^1 = S). Un fenol, diofenol, hidroxi - heterocicio, mercaptoheterocicio, alcohol o alquitiol apropiadamente sustituidos pueden ser condensados bajo condiciones usando una base como carbonato de potasio en un solvente como dimetilsulfóxido, a una temperatura por encima de una temperatura ambiente, tanto a 100° C, con un derivado de 7-fluorobenzopiran 30 apropiadamente sustituido para proporcionar el éter o tioéter. La hidrólisis de éster con una base acuosa tal como Hidróxido de litio o hidróxido de sodio en una mezcla de solvente tal como tetrahidrofurano-agua proporciona el ácido 40. Cuando es apropiado, un tioeter (Z^2= S) puede ser oxidado al sulfóxido (Z^2=SO) o sulfona (Z^2 = SO^2) con un oxidante tal como oxone® o m-CPBA sea antes o después de la hidrólisis. En esta química R^d puede incluir arilo, heteroarilo,

heterocíclico, alicíclico, alifáticos ramificados o lineales, partes alifáticas de perfluoro ramificado o lineal.

Los siguientes ejemplos contienen descripciones detalladas de los métodos de preparación de los compuestos de fórmula 2 y 3. Estas descripciones detalladas caben dentro del alcance, y sirven para ejemplificar, los procedimientos sintéticos generales anteriormente descritos que forman parte de la invención. Esas descripciones detalladas son presentadas con propósitos ilustrativos solamente y no tienen el propósito de ser una restricción en el alcance de la invención. Todas las partes están en peso y las temperaturas en grados centígrados al menos que se indique lo contrario. Todos los compuestos mostraron el espectro RMN consistente con sus estructuras asignadas.

Las siguientes abreviaciones son usadas:

HCl ácido clorhídrico

$MgSO_4$- Sulfato de Magnesio

Na_2SO_4- sulfato de sodio

DMF- dimetilfornamina

THF –tetrahidrofurano

NaOH- Hidróxido de sodio

EtOH – etanol

K_2CO_3 – Carbonato de potasio

$CDCl_3$ – cloroformo deuterado

CD_3OD – metanol deuterado

Et_2O – dietil eter

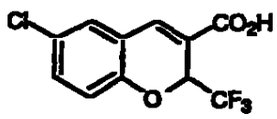
EtOAc – acetato de etilo

$NaHCO_3$ – Bicarbonato de sodio

$KHSO_4$ – sulfato de potasio

$NaBH_4$ – Borohidruro de sodio

Ejemplo 1



Ácido 6- Cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirano –3 carboxílico

Paso 1. Preparación de etil 6- Cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirano -3- carboxilato

Una mezcla de 5- clorosalicilaldehído (20,02 g, 0,128 moles) y 4,4,4- trifluorocrotonato de etilo (23,68 g, 0,14 moles) fueron disueltos en DMF, calentados a 60° y tratados con K_2CO_3 anhidroso (17,75 g, 0,128 moles). La solución fue mantenida a 60°C por 20 horas, enfriada a temperatura ambiente, y diluida con agua. La solución fue extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con

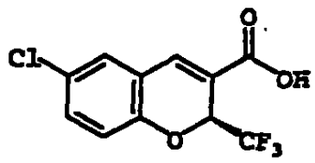
salmuera, secados sobre $MgSO_4$, anhidroso, filtrado y concentrado en vacío para proporcionar 54,32 g de aceite. El aceite fue disuelto en 250 ml de metanol y 100 ml de agua, en donde luego un sólido blanco formado fue aislado por filtración, lavado con agua y secado en vacío, para proporcionar el éster como un sólido amarillo (24,31g, 62%): pf 62-64°C. 1H RMN (CDCl3/90 MHz) 7,64 (s, 1H), 7,330 - 7,21 (m, 2H), 6,96 (d, 1H, J = Hz), 5,70 (q, 1H, J = Hz), 4,30 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,35 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Paso 2. Preparación de ácido 6- cloro -2- trifluorometil -2H- 1-benzopirano -3- carboxílico.

Una solución del éster de la etapa 1 (13,02 g, 42 mmoles) fue disuelto en 200 ml de agua, tratado con Hidróxido de litio (5,36 g, 0,128 moles) y agitado a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue acidificada con HCl 1.2 N, luego de lo cual se formó un sólido que fue aislado por filtración. El sólido fue lavado con 200 ml de agua y 200 ml de hexanos y secado en vacío para proporcionar el compuesto titulado como un sólido amarillo (10,00 g, 35 %): pf 181 - 184°C.

Ejemplo 2

379



Ácido (S) -6- Cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirano -3- carboxílico

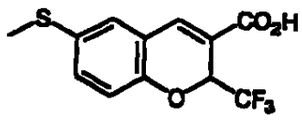
A una solución de ácido 6- cloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirano - 3- carboxílico (ejemplo 1, paso 2) (12,00 g, 43,07 mmol) y (S)(-)-α- metilbenzilamina (2,61 g, 21,54 mmol) en éter metil -ter- butil (30 ml) se agregó lentamente n- heptano (200 ml) hasta que la mezcla se volvió nubosa. La mezcla fue calentada (baño al vapor) hasta hervir y se dejó a un lado por 24 horas durante el cual se formaron cristales. La filtración de la suspensión proporcionó un producto cristalino (5,5 g) el cual fue recristalizado a partir de metil -ter- butil éter (30 ml) y n- heptano (200 ml) lo que proporcionó luego de filtración un sólido blanco (3,1 g)- Este sólido fue disuelto en EtOAc (100 ml) y lavado con ácido clorhídrico 1N (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), secado sobre $MgSO_4$ y concentrado en vacío proporcionando un sólido blanco. La recristalización de este sólido a partir de metil -t- butil eter/n- heptano proporcionó el compuesto titulado como un isómero altamente enriquecido, un sólido blanco (2,7 g,45 %): pf 126,7-128,9 °C. 1H RMN (CDCl3/300 MHz) 7,78 (s, 1H), 7,3-7,1 (m, 3H), 6,94 (d, 1H, J = 8, 7 HZ), 5,66 (q, 1H, J = 6, 9 Hz). Análisis calculado para $C_{11}H_8O_3F_3Cl$: C, 47,42; H, 2,17; N, 0,0, Encontrado: C, 47,53; H, 2,14; N, 0,0. Este compuesto fue determinado para tener una óptica de pureza mayor del 90%.

380

Procedimiento para determinar la pureza óptica

A una solución de ácido libre (compuesto titulado) (0,005 g, 0,017 mmol) en acetato de etilo (1,5 ml) en un tubo de ensayo se agregó (trimetilsilil) diazometano (30 uL de solución en hexano 2,0 N, 60 mmol). La solución amarilla resultante fue calentada hasta que la solución comenzó lentamente a hervir y luego se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se mantuvo a 0,08 horas. Con agitación vigorosa, la solución fue calmada con HCl acuoso 1N (1,5 ml). Las capas fueron separadas y una muestra de la fracción de acetato de etilo (0,3 ml) fue transferida a un frasco, concentrado bajo una corriente de nitrógeno, fue diluida con hexano (total de 1 ml) y una muestra (10 uL) analizada por cromatografía quiral. El HPLC utilizó una columna de Daicel ChiralPak AD eluyendo con 10% de isopropanol - hexano en 0,5 mL/min usando un detector UV establecido en 254 nM.

Ejemplo 2



Ácido 6- (metiltio) -2- (triofluorometil) -2H- 1- benzopirano -3- carboxílico

Paso 1. Preparación de 5- (metiltio) salicilaldehído.

381

Bromuro de magnesio de etilo (38 ml de una solución en dietil éter 3,0 M, 113,8 mmoles) fue enfriado con un baño de hielo y agua. A la solución de enfriamiento se le agregó una solución de 4- (metiltio) fenol (15,95 g, 113,8 mmol) en dietil éter (30 ml) durante 0,15 horas en cuyo tiempo el gas fue evolucionando. La reacción se mantuvo a 0°C por 0.5 horas, y el embudo de adición se reemplazó con una cabeza de destilación. Se agregó tolueno (100 ml) y el dietil éter fue destilado por fuera del reactor. La reacción fue enfriada, el tolueno (250 ml) y hexametilformamida (HMPA) (19,8 ml, 20,4 g, 113,8 mmol) fueron agregados, y la mezcla resultante fue agitada durante 0,25 horas. La cabeza de destilación fue reemplazado con un condensador y se agregó paraformaldehído (8,5 g, 288,4 mmol). La reacción fue calentada a 90° C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, fue acidificada con 1N de HCl y las capas separadas. La fase orgánica fue lavada con agua, y con salmuera, secada sobre $MgSO_4$, filtrada, y concentrada en vacío para proporcionar un sólido. Este sólido fue purificado por cromatografía de sílice (hexanos- acetato de etilo, 5:1) proporcionando el salicilaldehído como un cristalino sólido (6,01 g) de pureza adecuada para ser usado en la próxima reacción sin purificación adicional.

<u>Paso 2. Preparación de 6- (metiltio) –2- (trifluorometil) -2H- 1-benzopirano -3- carboxilato de etilo.</u>

382

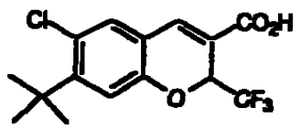
Se agregó 5- Metiltiosalicilaldehído (paso 1) (2.516 g, 14.96 mmol) a dimetilformamida (3,5 ml), carbonato de potasio (2,27g, 1645 mol) y etil 4,4,4- trifluorocronato (3,3 ml, 3,8 g,22,4 mmol). La mezcla fue calentada a 65° C por 3 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, vertida sobre H_2O (50 mL), y extraída con dietil éter (2 x 75 ml). Las fases eterales combinadas fueron lavadas con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (3 x 50 ml), solución acuosa de HCl 2N (3 x 50 ml), y salmuera (3x 50 ml), secada sobre MgSO4, filtrada, diluida con isooctano y parcialmente concentrada en vacío causando la precipitación del éster de etilo (2,863 g, 60 %) como un polvo amarillo: pf 87,8 - 89,6° C. Este éster fue pureza adecuada para ser usado sin purificación adicional.

Paso 3. Preparación de ácido 6- (metiltio) -2- (trifluorometil) -2H- 1-benzopiran -3- carboxílico

El éster (paso 2) fue hidrolizado para formar el ácido carboxílico vía ácido un método similar descrito en el ejemplo 1, paso 2: pf 166,3-167,9 °C, 1H RMN (acetona- d6/300 MHz) 7,87 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,5 HZ), 5,79 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 2,48 (s, 3H), FABLRMS nz/z 291 (M+H), ESHRMS M/, Z 289,0152 (M-H, Calculado 289,0146), Análisis calculado para C12H9F303SL : C, 49,66; H, 3,13; S, 11,05, Encontrado: C, 49,57; H, 3,02; S, 11,37.

383

Ejemplo 3



Ácido 6- Cloro -7- (1,1- dimetiletil) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico

Etapa 1. Preparación de 4- tert- butilsalicilladehído.

Un frasco de fondo redondo de tres cuellos de cinco litros equipado con un agitador mecánico de cabeza y un condensador fue cargado con ácido trifluoroacético (2,4 L). Una mezcla de 3- ter- butilfenol (412 g, 2,8 mol) y HMTA (424 g, 3,0 moles) fue agregada a porciones causando un exotermo. Con enfriamiento, la temperatura fue mantenida bajo 80° C. La reacción fue calentada a 80° C por una hora, luego enfriada, y se agrego agua (2L). Después 0,5 horas adicionales se agregó agua (4L) y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (6L). El extracto orgánico fue lavado con agua y salmuera. La fase orgánica resultante fue dividida en volúmenes de 2 L y diluido con agua (1 l), y $NaHCO_3$ sólido se agregó hasta que la mezcla fue neutralizada. Las fases orgánicas fueron aisladas y combinadas, secadas sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada en vacío proporcionando un aceite. Este aceite fue destilado a 95°C (0,8 mm) proporcionando el salicilaldehído como un

aceite (272,9 g, 56%) el cual fue de pureza suficiente para ser usado sin pureza adicional.

Etapa 2. Preparación de 7- (1,1-dimetiletil) -2- (trifluorometil) -2H- 1-benzopirano -2- carboxilato de etil.

Un frasco de tres cuellos de un litro fue cargado con 4- tert-butilsalicialdehído (paso 1) (100,0 g, 0,56 moles), dimetilformamida (110 ml), y carbonato de potasio (79,9 g, 0,58 moles) causando la temperatura de la mezcla que se eleva a 40° C. 4,4. 4-trifluorocrotonato de etilo (118,0 g, 0,70 moles) en dimetilformamida (110 mL) fue agregada y la mezcla fue calentada a 60°C, durante cuyo tiempo la temperatura de reacción se elevo a 70°C. La reacción fue enfriada a 60° C, mantenida a 60° C (agregando calor) por 8,5 horas y enfriada a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (600 ml) y HCl 3N (600 ml), se mezclaron y las capas fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo y las fases orgánicas fueron combinadas. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera - agua (1:1), salmuera, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada en vacío, proporcionando un semi - sólido.

Se agregó hexano (600 ml) con mezclado y la mezcla fue filtrada. El filtrado fue lavado con salmuera, secado sobre $MgSO_4$, filtrado y concentrado en vacío proporcionando un sólido. Este sólido fue

385

disuelto en etanol caliente (600 ml). Se agregó agua (190 ml) que indujo cristalización. La filtración de la mezcla y el secado del producto suministro el éster deseado como un sólido cristalino (131,3 g, 71 %: pf 91,0 - 94,9 °C. Este material fue de pureza adecuada para ser usado en las etapas subsecuentes sin purificación adicional.

Etapa 3. Preparación de: 6- Cloro -7- (1,1-dimetiletil) -2- trifluorometil - 2H- 1- benzopiran -3- carboxilato de etilo

Un frasco de tres cuellos de un litro equipado con un agitador mecánico y un tubo de entrada de gas fue cargado con el éster (etapa 2) (100 g, = 0,3 moles) y ácido acético (300 ml). Mientras se enfriaba (baño de agua)la mezcla de reacción, se agregó gas de clorina (37,6 g, 0,53 moles) la cual causó que la temperatura se elevara a 48°C. Después de agitación durante dos horas, la reacción fue enfriada en un baño de hielo - agua a 15°C. El polvo de Zinc (19,5 g, 0,3 moles) fue agregado en una porción lo que causó que la temperatura se elevara a 72°C. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregó polvo de Zinc adicional (5,0 g, 0,08 moles) y la mezcla agitada durante 0,5 horas más. La mezcla cruda fue filtrada por tierras diatomáceas y fue concentrada en vacío proporcionando un aceite. El aceite fue disuelto en acetato de etilo (700 ml) lavado con salmuera - agua (1:1,1 L) y salmuera (0,5 L). La fase acuosa resultante fue extraída con acetato de etilo (700 ml). La fase de acetato de etilo fue lavada con salmuera - agua(1:1,1, L) y

386

salmuera (0,5 L). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO4, filtradas y concentradas en vacío proporcionando el compuesto en vacío como un aceite amarillo (116 g, 106 %). Este material, el cual contenía un acetato de etilo en sus entrañas, fue de pureza adecuada para ser usado en las etapas subsecuentes sin purificación adicional.

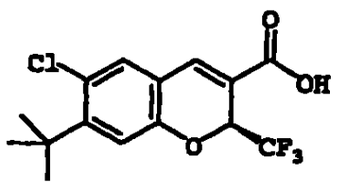
Etapa 4. Preparación de Ácido 6- Cloro -7- (1,1- dimetiletil) -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico

A una solución de el éster (etapa 3) (116 g, 0,3 moles) en metanol (500 ml) y tetrahidrofurano (500 ml) en un frasco de un litro se agregó hidróxido de sodio acuoso (2,5 N, 240 ml, 0,6 moles.) Después de agitación durante la noche, el pH de la solución fue ajustado a 1 con ácido clorhídrico concentrado y la solución fue extraída con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada en vacío proporcionando un sólido. Este sólido fue disuelto en etanol caliente (500 ml). Se agregó agua (500 Ml) y luego de enfriar a temperatura ambiente los cristales formados fueron recolectados por filtración en vacío. Los cristales fueron lavados con etanol - agua (3:7, 3 x 200 ml) y secados suministrando el ácido titulado como un sólido cristalino (91,6 g, 91 %): pf 194,9-196,5 °C, 1H RMN (acetona- d6/300 MHz) 7,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,83 (q, 1H, J=

387

7,1 Hz), 1,48 (s, 9H), Análisis calculado para C15H14C1F303: C, 53, 83; H, 4,22; Cl, 10,59, Encontrado: C, 53,92; H, 4,24; Cl, 10,50.

Ejemplo 4



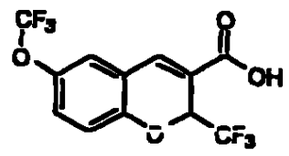
Ácido (S) -6- Cloro -7- (1,1- dimetiletil) -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico

A una solución de Ácido 6- Cloro -7- (1,1- dimetiletil) -2- trifluorometil - 2H- 1- benzopiran -3- carboxílico (Ejemplo 3) (11,4 g. 34,1 mmol) y (S) (-) - 2- amino -3- fenil -1- propanol (2,57 g, 17,0 mmol) fue agregado n- heptano (200 mL) y la mezcla se puso aparte durante 16 horas. La suspensión resultante fue filtrada proporcionando un sólido (3,8 g). Este sólido fue recristalizado a partir de 2- butanona (20 ml) y n- heptano (200 ml) proporcionando luego de la filtración un sólido blanco (3,0 g). Este sólido fue disuelto en acetato de etilo (100 ml) y lavado con HCl 1N (50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), secado sobre $MgSO_4$ y concentrado en vacío proporcionando un sólido blanco. Este sólido fue recristalizado a partir de n- heptano proporcionando el compuesto titulado de alta pureza óptica como un sólido cristalino (1,7 g, 30 %): (1,7 g, 30%): pf 175,4-176,9 °C, 1H RMN (acetona -d6/300 MHz) 7,86 (s, 1H),

388

7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,83 (q, 1H, J= 7,1 Hz), 1,48 (s, 9H), Anal, Calculado para ClSHL4O3F3Cl: C, 53,83; H, 4,22; N, 0,0; Cl, 10,59, Encontrado: C, 53,78; H, 4,20; N, 0,0; Cl, 10,65. Este compuesto fue determinado que tenía una pureza mayor del 90%. La pureza quiral fue determinada como se describe en el ejemplo 2.

Ejemplo 5

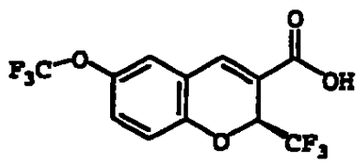


Ácido 6- Cloro -7- (1,1- dimetiletil) -2- trifluorometil -2H- 1-benzopiran -3- carboxílico

5- (Triofluorometoxi) salicladehído fue convertido al compuesto titulado en el procedimiento similar descrito en el ejemplo 1: pf 118,4 - 119,5 °C, 1H RMN (acetona- d6/300 MHz) 7,95 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 2, 4 HZ, AND J= 9, 0 HZ), 7,02 (d, 1H, J= 9, 0 HZ), 5,88 (QH-F, LH, J=7, 2HZ), FABHRMS M/Z 329,0228 (M+H, Calculado 329,0249). Análisis calculado para C12H6F604: C, 43,92; H, 1,84, Encontrado: C, 43,84; H, 1,87.

Ejemplo 6

389

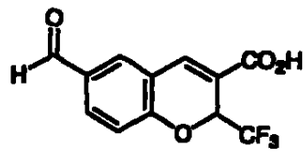


(S) ácido 6- Triofluorometoxi -2- trifluorometil -2H -1- benzopiran -3- carboxílico

A una solución de 6- Triofluorometoxi -2- trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico (ejemplo 5) (17,72 g, 54,00 mmol) y (-) cinconidina (7,95 g, 27,04 mmol) en metil -ter- butil éter (100 mL) calentado sobre un baño de vapor fue agregado n- heptano (200 Ml). La mezcla fue calentada sobre baño de vapor hasta hervir y se le permitió enfriarse por 4 horas durante lo cual se formaron los cristales. La filtración de la suspensión proporcionó un sólido cristalino (18,7 g). Este sólido fue disuelto en 2. Butanona (30 mL) seguido por la adición de n- heptano (500 mL). Después de permanecer durante 16 horas, la suspensión resultante fue filtrada proporcionando un sólido blanco (10,3 g). Este sólido fue disuelto en acetato de etilo (150 mL), lavado con ácido hidroclorhídrico 1N (100 mL) y salmuera (2 x 50 mL), secado sobre $MgSO_4$, filtrado, y concentrado en vacío proporcionando un aceite amarillo viscoso (5,2 g, 59 %): : JH RMN (acetona -d6/300 MHz) 7,16 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8, 7 HZ), 6,64 (m, 1H), 6,39 (d, 1H, J = 8, 7 HZ) 5,13 (q, 1H, J = 7,2 Hz), Análisis calculado para C12H604F6 : C, 43,92; H, 1,84; N, 0,0. Encontrado: C, 43,79; H, 1,83; N, 0,0.

Este compuesto fue determinado para tener una pureza óptica mayor a 90 %. La pureza quiral fue determinada como se descríbe en el ejemplo 2.

Ejemplo 7



Ácido 6- formil -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopirano -3- carboxílico

Etapa1. Preparación de etil 6- formil -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopirano -3- carboxilato.

Un frasco de fondo redondo de 50 mL fue cargado con 5-formilsalicilaldehído (3,21 g, 21,39 mmol), etil 4, 4, 4- trifluorocrotonato (3,50 mL, 3,96 g, 23,53 mmol), dimetilformamida (15 mL) y carbonato de potasio (2,95 g,21,39 mmol) y calentado a 60°C por 12 horas. Se agregó 4, 4, 4,- trifluorocronato (3,50 mL, 3,96 g, 23,53 mmol) y la reacción se calentó durante 16 horas a 75°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue fraccionada entre H_2O y dietil éter. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de $NaHCO_3$, solución de $KHSO_4$ (0,25 M), salmuera, tratada con carbón descolorizante (suavemente calentado). La suspensión negra resultante fue secada,

391

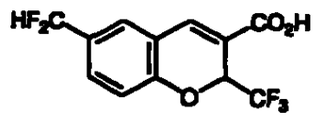
filtrada en vacío a través de tierras diatomáceas, y concentrada en vacío proporcionando una masa cristalina naranja. Este material fue recristalizado a partir de hexanos calientes lo que proporcionó el éster (1,51 g, 24 %) como los cristales naranja: pf 84,3-86,2 °C, 1H RMN (acetona -d6/300 MHz) 9,96 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J= 2Hz), 8,02 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,99 (q, 1H, J = 7,1 HZ), 4,43-4,25 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J = 7,3 Hz). FABLRMS NVZ 301 (M+H), EIHRMS NZLZ 300,0605 (M+, Calculado 300,0609). Análisis calculado para C14H11F304 : C, 56,01; H, 3,69. Encontrado: C, 56,11; H, 3,73.

Etapa 2. Preparación de ácido 6- formil -2- (trifluorometil) -2- H- 1-benzopirano -3- carboxílico.

El éster (etapa 1) fue convertido a ácido por medio de un método muy similar que se describe en el ejemplo 1, etapa 2: pf 211,3-215,7 °C, 1H RMN (acetona -d6/300 MHz) 9,97 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 2, 0HZ), 8,03 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H, J = 8,3,2,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J= 8,5 Hz), 5,98 (q, 1H, J = 6,9 Hz). FABLRMS 1LIZ 273 (M+H), EIHRMS m/z 272,0266 (M+, Calculado 272,0296). Análisis calculado para C12H7F304: C, 52,95; H, 2,59. Encontrado: C, 52,62; H, 2,58.

Ejemplo 8

392



Ácido 6- (Difluorometil) -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopirona -3- carboxilato.

Paso 1. Preparación de etil 6- (difluorometil) –2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxilato

El etil 6- formil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirona -3- carboxilato (ejemplo 7, etapa 1) (1,672 g, 5,569 mmol) en cloruro de metileno (1,5 mL) fue agregado a cloruro de metileno (1,5 mL) y trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (0,74 ml, 0,898 g, 5,569 mmol) cerca de 0,007 horas por medio de una jeringa. Después de agitación por 20 horas la reacción fue vertida en HCl acuoso (2,0 N) y la mezcla fue extraída con dietil éter. La fase etérea fue lavada con dilusión acuosa de HCl (2,0 N), en solución de NaHCO3 saturada, salmuera, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada en vacío proporcionando un aceite sin color claro. Este aceite fue purificado por cromatografía flash (gel de sílica 60, Eluyente (5:1; Hexanos: Acetato de etilo) proporcionando etil 6- difluorometil -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirano -3- carboxilato (0,96 g, 54 %) como un aceite que se solidificó luego de permanecer un tiempo. Este producto fue de pureza suficiente para ser usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: 1H RMN (acetona -d6/300 MHz) 7,97 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,18 (d, 1H, J= 8,5

393

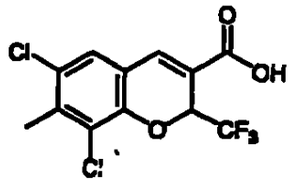
Hz), 6,90 (t, 1H, J = 56,0 Hz), 5,94 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 4,40-4,25 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Paso 2. Preparación de ácido 6- (difluorometil) -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopirano –3- carboxílico.

Solución acuosa de NaOH (1,31 ml, 3,277 mmol, 2,5 M) fue agregada en una porción de éster (etapa 1) (0,880 g, 2,731 mmol) en THF: EtOH: H_2O (7:2:1, 10 mL). La solución resultante fue agitada durante 60 horas. La reacción mezclada fue parcialmente concentrada en vacío para remover los solventes orgánicos y fue diluida con agua. La solución acuosa resultante fue lavada con dietil éter, rociada con nitrógeno para remover las trazas de éter, y acidificada con HCl concentrado. La suspensión aceitosa resultante fue extraída con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas en vacío proporcionando el compuesto titulado (0,483 g, 60 %) como un aceite que se solidificó como una masa cristalina blanca: pf 134,7-136,2 °C, 1H RMN (acetona -d6/300 MHz) 7,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, J = 8,5,1,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,89 (t, 1H, J = 56,2 Hz), 5,90 (q, 1H, J = 7,1 Hz). FAB-ESLRMS 772/Z 293 (M-H). EIHRMS M/Z 293,0235 (M-H, Calculado 293,0237). Análisis calculado para C12H7F5O3 : C, 49,00; H, 2,40. Encontrado: C, 48,78; H, 2,21.

394

Ejemplo 9



Ácido 6,8- Dicloro -7- metil -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopirano -3- carboxílico

Etapa 1. Preparación de 3,5- dicloro -4- metilsalicilaldehído

2,4- Dicloro -3- metilfenol (25,0 g, 141,2 mmol) fue agregado a ácido metanosulfónico (100 mL). Con agitación se agregó hexametilenetramina (HMTA) (39,8 G, 282,4 MMOL) y ácido metanosulfónico adicional (100 mL) en porciones durante lo cual la reacción empezó a hervir y exotermo. La mezcla resultante fue calentada a 100°C por 3 horas. La suspensión coloreada de ocre crudo fue enfriada a 50°C y vertida sobre una mezcla agitada mecánicamente de hielo - agua (2L). Un precipitado amarillo fue formado el cual fue recolectado por filtración al vacío. El sólido fue purificado por cromatografía flash (sílice, hexanos - cloruro de metileno, 9:10) proporcionando el salicilaldehído como un polvo amarillo pálido (6,17 g, 21 %; pf 94,0-95,1°C) de pureza adecuada para usar sin purificación adicional.

395

Etapa 2. Preparación de etil 6,8- dicloro -7- metil -2- (trifluorometil) -2H - 1- benzopirano -3- carboxilato.

Una mezcla de 3,5- dicloro -4- metilsalicilaldehído (etapa 1) (5,94 g,29,0 mmol) y etil 4, 4, 4-trifluorocronato (7,67 g, 45,6 mmol) disuelto en anhidroso DMSO (10 mL) fue tratado con trietilamina (5,88 g, 58,1 mmol). La reacción fue agitada a 85°C por 49 horas y luego enfriada en hielo y filtrada para dar un sólido naranja. El sólido fue disuelto en acetato de etilo (100 mL), lavado con 3N de HCl (2 x 50 mL), saturado con $NaHCO_3$, lavado con salmuera, secado sobre $MgSO_4$, y concentrado en vacío para dar un sólido amarillo (8,63 g, 84 %): pf 117,1-119,5° C. 1H RMN (CDC13/300 MHz) 7,63 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,80 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 4,33 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

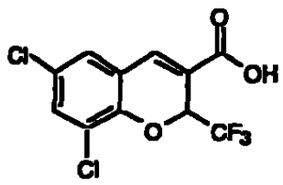
Etapa 3. Preparación de ácido 6,8- dicloro -7- metil -2- (trifluorometil) - 2H- 1- benzopirano -3- carboxílico

El éster de la etapa 2 (8,39 g, 23,6 mmol) fue disuelto en THF (30 mL) y etanol (20 mL), tratado con Hidróxido de sodio 2,5 N (20 ml, 50 mmoles), y agitado a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío, acidificada con HCl 3 N, filtrada, y recristalizada a partir de etanol/agua para dar un sólido amarillo (6,0 g, 78 %): pf 229,9-230,9 °C, IH RMN (acetona -d6/300 MHz) 7,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,00 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 2,50 (s, 3H). FABLRMS FNLZ

396

325 (M-H). FABHRMS MLZ 324, 9636 (M-H, Calculado 324,9646). Análisis calculado para C12H7Cl2F303 : C, 44,07; H, 2,16; Cl, 21,68. Encontrado: C, 44,06; H, 2,21; Cl, 21,74.

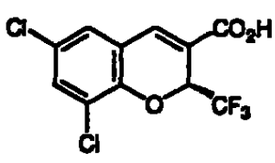
Ejemplo 10



Ácido 6,8- Dicloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzopirona -3- carboxílico

3,5- Diclorosalicilaldehído fue convertido a un compuesto titulado por un procedimiento similar al que se describió en el ejemplo 9, etapa 2 & 3: 1H RMN (CDC13/300 MHz) 7,77 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,82 (q, 1H, J = 6,7 Hz). FABLRMS NT/Z 311 (M-H). FABHRMS M/Z 312,9644 (M+ H, Calculado 312,9646). Análisis calculado para C11H5F3C1203 : C, 42,20; H, 1,61. Encontrado: C, 42,50; H, 1,71.

Ejemplo 11



397

Ácido (S) -6,8- Dicloro -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopirano -3- carboxílico

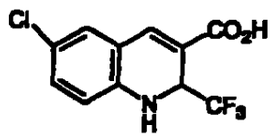
Ácido 6,8- dicloro –2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopirona -3- carboxílico (ejemplo 10) (300 g, 1,04 mol) fue agregado a acetato de etil (750 mL). La mezcla fue agitada por 5 minutos, calentada a 70° C y mantenida a esta temperatura por 5 minutos. La solución resultante fue enfriada a 50° C y (s) - (-) -α- metilbemciiamina (58 g, 0,48 ml) fue añadida. Se agregó Heptano (1880 mL) y la mezcla fue agitada durante 0,5 horas, y luego la agitación fue descontinuada. La reacción se le permitió enfriar a 22°C y permaneció por 8 horas. La sal cristalizó durante este tiempo (y fue colectada por filtración al vacío. El sólido fue lavado con acetato de etilo-heptano (1:3, 2 x 50 mL). El sólido obtenido fue tratado a 40°C bajo vacío (20 mm) por 24 horas para dar la sal (35 g,16 %).

Un frasco de fondo redondo de 2L fue purgado con nitrógeno y fue cargado con agua desionizada (750 mL) y la sal (103 g, 0,24 moles; este material fue obtenido usando procedimiento similar al que se describió anteriormente). A la suspensión resultante se agregó HCl concentrado (37 mL) por gotas durante 0,5 horas con una buena agitación por debajo de 20°C causando que el ácido carboxílico libre se precipitara. Después de agitación durante 2 horas, la suspensión fue filtrada por vacío y el sólido lavado con agua desionizada (5 x 50 mL; hasta que los lavados fueron neutros). El sólido fue secado a 40° bajo

398

vacío (20 mm) por 12 horas proporcionando el compuesto titulado como un sólido (74g, 100%: pf 166,0 - 168,4 °C, 1H NS (acetona -d6/300 MHz) 7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,04 (q, 1H, J = 6,8 Hz), ESHRMS IIVZ 310,9489 (M-H, Calculado 310, 9450). Este compuesto fue determinado para tener una pureza óptica mayor del 90%. La pureza óptica fue determinada por el método descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo 12



Ácido 6- Cloro -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolino- carboxílico

Etapa 1. Preparación de 2- amino -5- clorobenzaldehído.

Alcohol 2- Amino -5- clorobencil (4,8 g, 30 mmol) y óxido de manganeso activado (IV) (21 g, 240 mmol) fueron puestos en reflujo en cloroformo (100 mL) por 1 hora. Los contenidos se les permitió enfriarse, se filtraron a través de tierras diatomáceas y concentradas en vacío para proporcionar 2- amino -5- clorobenzaldehído como un sólido oscuro (4,14 g, 81 %): pf 74-76 1HNMR (CDCl3, 300 MHz) 9,80 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,60 (d, 1H, J = 7,0 Hz).

399

Etapa 2. Preparación de 6- cloro- 1,2— dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxilato de etilo

El 2- amino -5- cloro benzaldehido de la etapa 1 (15,0 g, 96m moles), carbonato de potasio anhidroso (27,6 g, 200 mmoles), y 4,4,4- trifluoroprotonato de etilo (34 ml, 200 mmoles) fueron mezclados en dimetilformamida anhidrosa (60 ml) y calentada 100° C durante 7 horas. el contenido se le permitió enfriarse y se particionó entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (1 x 100 ml). Los extractos de acetato de etilo fueron combinados y lavados con la salmuera (1 x 200 ml), secado sobre $MgSO_4$, y concentrados en vacío dejando un aceite oscuro que se solidificó luego de un rato. El sólido fue purificado por cromatografía flash (gel de sílice; acetato de etilo – hexanos 1:9). Las fracciones que contenían el producto deseado fueron combinadas, concentradas en vacío y el residuo cristalizado a partir de acetato de etilo – hexano para proporcionar el 6 – cloro –1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolincarboxilato de etilo como un sólido amarillo (16,36 g, 56%): pf 132,6-134,2 °C, 1H NMR (CDCl3, 300 MHz) 7,61 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,10 (q, 1H, J = 6,0 Hz), 4,55 (brs, 1H), 4,23 (m, 2H), 1,32 (t, 3H, J = 7,0 Hz), FABHRMS m/z 306,0468 ($M+H^+$, Calculado 306,0509). Análisis calculado para C13H11NO2F3CL : C, 51,08; H, 3,63; N, 4,58. Encontrado: C, 50,81; H, 3,49; N, 4,72.

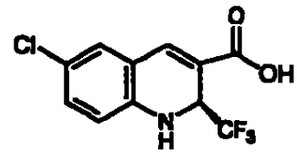
400

Etapa 3. Preparación de ácido 6- cloro -1,2- dihidro -2- (trifluoro- metil) - 3- quinolincarboxílico

El éster de la etapa 2 (1,7 g, 5,6 mmoles) e hidróxido de sodio al 2,5 N (4,4 ml, 11 mmoles) fueron mezclados en tetrahidrofurano (25 ml), metanol (10 ml), y agua (25 ml). Después de agitar durante la noche, los contenidos fueron concentrados en vacío para remover el THF y el metanol. La solución acuosa restante fue extraída con dietil éter (2 x 100 ml). La capa acuosa resultante fue acidificada con HCl al 2 N causando la precipitación de un aceite. el aceite fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo – hexanos (1:1). Las fracciones que contenía el producto deseado fueron combinadas, y concentradas en vacío. El residuo fue triturado con diclorometano, filtrado para proporcionar el ácido 6- cloro -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolincarboxílico como un sólido amarillo (0,645 g, 41%): mp 187,8 - 188,8 °C, H NMR (acetona -d_6, 300 MHz) 7,69 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,60 (brs, 1H), 5,20 (m, 1H). ESHRMS M/Z 276,0040 (M-H. Calculado 276,0039). Análisis calculado para $C_{11}H_7NO_2F_3Cl$ + 2,6% H_2O : C, 46,39; H, 2,98; N, 4,92. Encontrado: C, 45,99; H, 2,54; N, 4,85.

Ejemplo 13

401



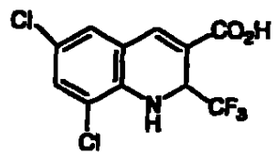
Ácido (S) –6- cloro –1,2- dihidro –2- (trifluorometil) –3- quinolincarboxílico

A una solución de ácido –6- cloro –1,2- dihidro –2- (trifluorometil) –3- quinolincarboxílico (Ejemplo 12) (3,75 g, 24,3 mmoles) en acetato de etilo (25 ml) se agregó (S) – (-) –a- metilbenzilamina (1,50 g, 12,2 mmoles). A la solución resultante se le agregaron hexanos (50 ml) con mezclado. La agitación fue descontinuada y la reacción se mantuvo estática a temperatura ambiente durante 16 horas durante cuyo tiempo los cristales amarillos se formaron. Los cristales fueron recolectados y lavados con acetato de etilo – hexanos (100 ml, 1:2). El sólido amarillo resultante (932 mg) fue disuelto en acetato de etilo (20 ml) y extraído con HCL al 1 N (3 x 10 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y el disolvente fue removido a presión reducida. El ácido (S) –6- cloro –1,2- dihidro –2- (trifluorometil) –3- quinolincarboxílico fue obtenido como un sólido amarillo (648 mg, 10% de producto). pf 173-176 °C, 1H RMN (acetona- d_6, 300 MHz) 7,80 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,0, J = 2,2 Hz), 6,86 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,60 (brs, 1H), 5,20 (m, 1H). Análisis. Calculado, para $C_{11}H_7NO_2F_3Cl$ C, 47,40 H, 2,54; N, 5,40. Encontrado C, 47,49; H, 2,60; N, 4,98. El compuesto fue determinado que tenía una pureza óptica mayor a

402

90% ee. La pureza óptica fue determinada por HPLC como se describió en el ejemplo 2.

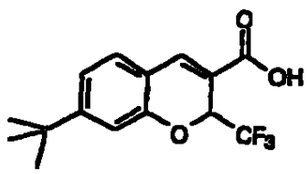
Ejemplo 14



Ácido 6,8- dicloro –1,2- dihidro –2- (trifluorometil) –3- quinolincarboxílico

El ácido 1,2- dihidro –3- quinolincarboxílico fue preparado por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12: mp 223,4 - 225,7° C; ^{1}H NMR (acetona -d_6, 300 MHz) 7,82 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,53 (brs, 1H), 5,40 (m, 1H), ESHRMS m/z 309,9657 (M-H. Calculado 309,9649). Análisis calculado para $C_{11}H_8NO_2F_3Cl_2$: C, 42,34; H, 1,94; N, 4,49. Encontrado: C, 42,20; H, 1,74; N, 4,52.

Ejemplo 15

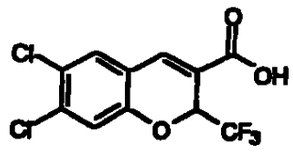


403

Ácido 7- (1,1- dimetil etil) –2- trifluorometil –2H- 1- benzopirán –3- carboxílico

7- (1,1- dimetil etil) –2- trifluorometil –2H- 1- benzopirán –3- carboxilato de etilo (Ejemplo 3 etapa 2) fue hidrolizado al ácido carboxílico por un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 1 etapa 2: mp 165,6 - 166,8 °C, 1H NMR (acetona -d6/300 MHz) 7,86 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J= 8,1 HZ), 7,15 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, and J = 7,8 Hz), 7,05 (bs, 1H), 5,79 (q H-F, 1H, J = 7,2 Hz), 1,32 (s, 9H), FABHRMS MLZ 301,1033 (M+H. Calculado 301,1051). Análisis calculado para C15H15F3O3 : C, 60,00; H, 5,04. Encontrado: C, 59,80; H, 5,10.

Ejemplo 16

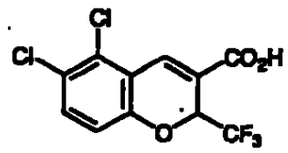


Ácido 6,7- dicloro –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico

3,4- diclorofenol fue convertido en compuesto titulado por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2: mp 196,1-198,3 °C, 1H NMR (acetona- d6/300 MHz) 7,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,88 (q, 1H, J = 6,9 HZ), FABLRMS m/z 314 (M+H). Análisis calculado para C11H5C12F3O3 : C, 42,20; H, 1,61, Encontrado C, 42,31; H, 1,65.

404

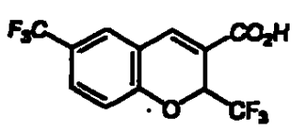
Ejemplo 17



Ácido 5,6- dicloro –2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico

5,6- diclorosalicilaldehido fue preparado por procedimiento descrito en Cragoe, E. J.; Schultz, E.M., Patente Estadounidense 3 794 734, 1974. Este salicilaldehido fue convertido al compuesto titulado por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1: mp 211,5-213,5 °C, 1H NMR (acetona -d6/300 MHz) 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J =8, 9HZ), 7,12 (d, 1H, 7= 8, 9 HZ), 5,94 (q, 1H, J = 7, 0 HZ), ESLRMS M/Z 311 (M-H), EIHRMS M/Z 311,9583 (M+. Calculado 311,9568). Análisis calculado para C11H5C12F3O3 : C, 42,20; H, 1,61. Encontrado: C, 42,33; H, 1,67.

Ejemplo 18



Ácido 2,6- bis (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico.

405

Etapa 1. Preparación de 2,6- bis (trifluorometil) –4- oxo –1- benzopiran –3- carboxilato de etilo

A una solución agitada de 4,4,4- trifluoroacetato de etilo (3,22 ml, 4,06 g, 22,07 mmoles) en tolueno (100 ml) se agregó una porción por proporciones hidruro de sodio (0,971 g, de 60% de activo de dispersión en aceite, 22,07 moles) causando la devolución del gas. Después de la devolución de gas había terminado, se agregó cloruro de 2- fluro -5- (trifluorometil) benzoil (5,00 g, 22,07 mmoles). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas, y luego calentada a 105° C durante 24 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción fue diluida con dibutiléter y la solución resultante fue lavada con H_2O y salmuera, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada en vacío proporcionando un sólido blanco ligeramente pegajoso,. El sólido fue triturado con hexanos proporcionando el éster deseado (3,05 g, 39%) como un polvo blanco: mp 116 - 120,1° C, 1H NMR ($CDCl_3$/300 MHz) 8,52 (d, 2H, J=1, 6 Hz), 8,03 (dd, 1H, J= 8, 9,2,2 Hz), 7,71 (d, 1H, J= 8,9 Hz), 4,48 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 1,39 (t, 3H, J = 7,3 HZ), FABLRMS m/z 355 (M+H). Análisis calculado para C14H8F6O4 : C, 47,45; H, 2,28. Encontrado: C, 47,59; H, 2,43.

Etapa 2. Preparación de 2,6- bis (trifluoroetil) –4- oxo – dihidrobenzopiran –3- carboxilato de etilo

406

Un frasco de fondo redondo de 250 ml fue cargado con 2,6 – bis (trifluorometil) –benzopiran –4- ona –3- carboxilato de etilo (etapa 1) (2,307 g, 6,513 mmoles) y THF (20 ml) proporcionando una solución amarillo pálida. Se agregó etanol (20 ml) y la reacción se enfrió en un baño y hielo y sal. Mientras se mantenía la reacción a una temperatura por debajo de 9° C, se agregó $NaBH_4$ (0,246 g, 6,513 mmoles) en dos porciones y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción cruda fue vertida en una mezcla de hielo (200 ml) y HCl concentrado (12N, 5 ml) proporcionando un precipitado. La filtración por vacío de la suspensión resultante proporcionó el keto ester deseado (2,204g, 87%) como un polvo rosa pálido de pureza adecuada para seur usado en la siguiente etapa sin purificación adicional: pf 71,8-76,9 °C, 1H NMR (acetona- D6/300 MHz) 12,71 (br s, 1H exch), 8,01 (d, 1H, J = 2,0 HZ), 8,01 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 8, 7,1,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,7Hz), 5,98 (q, 1H, J = 6,6 HZ), 4,51-4,28 (m, 2H), 1,35 (t, 3H, J = 7,0 Hz). FABLRMS MLZ 355 (M-H). ESHRMS M/Z 355,0394 (M-H, Calculado 355,0405). Análisis calculado para C14H10F6O4: C, 47,21; H, 2,83, Encontrado: C, 47,31; H,2,97.

<u>Etapa 3. Preparación de 2,6- bis(trifluorometil) -4- trifluorometanesulfonato -2H- 1- benzopiran -3- carboxilato de etilo.</u>

Un frasco Morton de tres cuellos de 50 ml con un embudo de adición, 2 tapones fue cargado con 2,6- di- ter – butilpiridinia (1,576 g, 1,50

mmoles), cloruro de metileno (12 ml), y luego por medio de una jeringa se agregó anhidruro de trifluorometanosulfonico (1,08 ml, 1,80 g, 1,25 mmoles). A esta solución se agregó gota a gota una solución del ceto éster (etapa 2) (1,822 g, 5,115 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) durante 0,33 h y la reacción fue agitada durante 48 h. la suspensión muy blanca resultante fue transferida a un frasco de fondo redondo de 100 ml y fue concentrada en vacío. El residuo fue suspendido en dietil éter (50 ml) y filtrado en vacío para remover las sales. El filtrado fue diluido adicionalmente con dietil éter (50 ml) y fue lavado con una solución de HCl hielo frío (2N), salmuera, y secado sobre Na_2CO_3, filtrado y concentrado en vacío proporcionando el triflato deseado (1,64g, 66%) como un polvo masudo de color canela de pureza adecuada para ser usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. Preparación de 2,6- bis (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxilato de etilo.

Un frasco pera de 25 ml fue cargado con Lic. (0,136 g, 3,219 nmol), fijado a una línea de alto vacío y calentado con una pistola de calor removiendo el agua superficial. El frasco se le permitió enfriarse a temperatura ambiente, y se agregó tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (0,124 g, 0,107 mmol) y THF (12 ml). Un condensador a reflujo fue fijado al frasco y el aparato fue purgado con nitrógeno. Una solución de triflato (etapa 3) (0,524 g, 1,073 mmoloes) en THF (12 ml) y hidruro

408

de tri -n- butil estaño (0,32 ml, 0,34 g, 1,18 mmoles) fueron agregados secuencialmente por medio de una jeringa. La solución naranja clara resultante fue calentada a 50° C con agitación durante 1h, 60° C durante 1h y 65° C durante una hora. La reacción se le permitió enfriar a temperatura ambiente y fue vertida en HCL a 2N, agitada, y extraída con hexanos. La fase hexano fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada proporcionando un aceite café claro, el aceite fue disuelto en hexano y fue lavado con una solución de fluoruro de amonio acuoso. La fase de hexano resultante fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada en vacío proporcionando un sólido aceitoso amarillo oscuro el cual se solidificó como un polvo escamoso (0,443 g). Este sólido fue purificado por cromatografía de sílice flash (eluyente: hexanos- cloruro de metileno, 4:1) proporcionando 2,6 –di-trifluorometil -2H- 1- benzopiran -3- carboxilato de etilo (0,069 g, 19%) como un sólido cristalino blanco de pureza adecuada para proceder con la siguiente etapa.

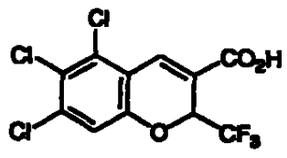
Etapa 5. Preparación de ácido 2,6- bis (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico.

A una solución agitada del éster (etapa 4) (0,065 g, 0,191 mmoles) en THF- Tt -OH- H_2O (7:2:1, 1 ml) se agregó una solución de NaOH (0,084 ml, 0,210 mmoles) en porción a temperatura ambiente y se le permitió agitarse durante la noche. La reacción fue concentrada parcialmente

409

en vacío proporcionando un almíbar claro amarillo pálido. El almíbar fue diluido con agua (5 ml) y salmuera (1 ml) y fue lavado con dietil éter (3 x 5 ml). La fase acuosa resultante fue rociada con nitrógeno para remover la trazas de éter. Con agitación, se agregó HCL concentrado a la fase acuosa causando la formación de un precipitado blanco muy fino. Esta suspensión fue extraída con dietil éter y el éter secado sobre Na_2SO_4, filtrado y concentrada por evaporación lenta a presión atmosférica. El producto resultante fue recristalizado a partir de hexanos y acetato de etilo proporcionando el compuesto titulado (0,038 g, 64%) como un polvo color canela fino: pf 143,5-145,2 °C. 1H NMR (acetona- d6/300 MHz) 11,97-11,67 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8, 7 Hz), 5,96 (q, 1H, J= 7,0 Hz), FABLRMS NZLZ 311 (M-H), ESHRMS m/z 311,0107 (M-H, Calculado 311,0143).

Ejemplo 19



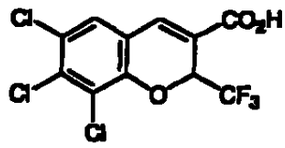
Ácido 5,6,7- Tricloro -2- (trifluorometil)-2H- 1- benzopiran-3- carboxílico.

3,4,5- Triclorofenol fue convertido 4,5,6- triclorosalicilaldehido por medio de un procedimiento similar a aquel descrito en el ejemplo 9, etapa 1. el 4,5,6- triclrorsalicilaldehido fue convertido al compuesto

410

titulado por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1: pf 236,2-239,3 °C. 1H NMR (acetona - d6/300 MHz) 8,05 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,99 (q, 1H, J = 7,0 HZ). ESLRMS INLZ 345 (M- H). ESHRMS m/z 344, 9113 (M-H, Calculado 344,9100). Análisis calculado para C11H4C13F303 + 0,89 wt % H20 : C, 37,68; H, 1,25; Cl, 30,33, Encontrado: C, 37,48; H, 1,25; Cl, 30,33.

Ejemplo 20

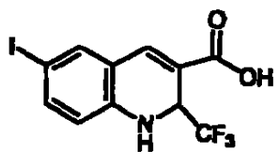


Ácido 6,7,8- tricloro -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzopiran -3- carboxílico

2,3,4- Triclorofenol fue convertido a 3,4,5- triclorosalicilaldehido por medio de un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 9 etapa 1. el 3,4,5- tricirorsalicilaldehido fue convertido al compuesto titulado por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1: pf 222,0-225,3 °C. 1H RMN (acetona -d6/300 MHz) 7,94 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,07 (q, 1H, J = 7,0 HZ). ESLRMS INLZ 345 (M- H). EIHRMS MAZ 344,9117 (M-H, Calculado 344,9100). Análisis calculado para C11H4C13F303 + 1,56 wt % H20: C, 37,43; H, 1,32; Cl, 30,13, Encontrado: C, 37,79; H, 0,93; Cl, 29,55.

Ejemplo 21

411



Ácido 6- yodo-1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinacarboxílico

Etapa 1. Preparación de 6- yodo -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinacarboxilato de etilo

Una mezcla de 5- yodo -2- aminobenzaldehido (24,0 g, 96,7 mmoles), diazbiciclo [2.2.2]- undec -7- ene (32,2 g, 212,0 mmoles), y 4,4,4- trifluorocrotonato de etilo (35,7 g, 212,0 mmoles) en 1,3- dimetil - 3,4,5,6- tetrahidro -2 (1H)- pirimidinona (48 ml) fue calentado 60 °C durante 8 horas, la solución fue enfriada a temperatura ambiente y al solución vertida en acetato de etilo- hexanos (1: 1,500 ml). La solución fue extraída con ácido clorhídrico acuoso al 2,5 N (2 x 200 ml), cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 200 ml), secados sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado en vacío, el aceite amarillo oscuro resultante fue disuelto en hexanos (100 ml) y los cristales amarillos finos se formaron luego del descanso. La filtración por vacío de esta suspensión proporcionó 6-yodo -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinacarboxilato de etilo como cristales amarillos finos (19,3 g, 50 % de producción): pf 137-138 °C. 1H RMN (CDCl3, 300 MHz) 7,62 (s, 1H). 7,36-7,48 (m, 2H), 6,43 (d, J = 8,2 Hz). 5,36 (brs, 1H), 5,11 (q, 1H, J = 7,1

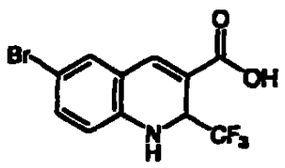
412

Hz), 4,25-4,35 (m, 2H). 1,34 (t, 3H, J = 7,0 Hz). ESHRMS M/Z 395,9716 (M-H, Calculado 395,9708).

Etapa 2. Preparación de ácido 6- yodo -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) - 3- quinolinacarboxílico

La hidrólisis del éster (etapa 1) fue llevada a cabo por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 12, etapa 3, proporcionando el ácido carboxílico. pf 188 - 192 °C, ^{1}H RMN (CD_3OD/300 MHz) 7,668 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 8,4,2,2 Hz), 6,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,01 (q, 1H, J = 7,5 Hz). ESHRMS 771/Z 367,9401 (M, calculado 367,9395).

Ejemplo 22



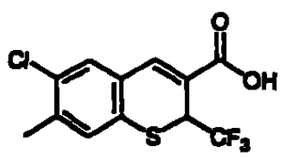
Ácido 6- bromo -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinacarboxílico

El ácido 1,2- dihidro -3- quinolincarboxílico fue preparado por un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21: pf 185-186 °C. ^{1}H NMR (CD_3OD/300 MHz) 7,68 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 2, 2 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 8,7, 2,2 Hz), 6,64 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 5,01 (q, 1H, J = 7,5 Hz). EIHRMS M/Z

413

319,9519 (M, Calculado 319,9534). Análisis calculado para $C_{11}H_7BRF_3NO_2$: C, 41,02; H, 2,19; N, 4,35; Encontrado: C, 41,27, H, 2,23, N, 4,26.

Ejemplo 23



Ácido 6- cloro -7- metil -2- (trifluorometil) -2H- 1- benzotiopiran -3- carboxílico

Etapa 1. Preparación de N,N- dimetil -O- (4- cloro -2- formil -5- metilfenil) tiocarbamato

Una mezcla de 5- cloro -4- metilsalicilaldehido (12,96 g, 76,0 mmoles) y trietilamina (11,58 g, 114,4 mmoles) fue disuelto en DMF anhidroso (15 ml) tratado con N,N- dimetiltiocarbamoilo (11,25 g, 91, 0 mmoles) y agitado a temperatura ambiente durante 16 horas, la reacción fue tratada con HCl al 3N (50 ml) y filtrada para dar un sólido naranja. El sólido fue disuelto en acetato de etilo lavado con HCl 3N, agua, salmuera, secado sobre $MgSO_4$ anhidroso, filtrado y concentrado en vacío para proporcionar un sólido café (16,79 g) el cual fue recristalizado a partir de dietil éter/hexanos para dar el P-aril tiocarbamato como un sólido color canela (4,92 g, 25%): ^1H RMN

414

(acetona -d6/300 MHz) 9,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 2. Preparación de N,N- dimetil -S- (4- cloro -2- formil -5- metilfenil) tiocarbamato

El tiocarbamato O-arilo (etapa 1) (4,92 g, 19,1 mmoles) fue disuelto en N,N- dimetilanilina (25 ml) y sumergido en y agitado en 200 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente invertida en sobre una mezcla de HCl al 3N (200 ml) y hielo. La filtración dio un semisólido café el cual fue disuelto en acetato de etilo, lavado con HCl al 3N, salmuera y secado sobre $MgSO_4$ anhidroso, filtrado y concentrado en vacío para proporcionar el S-arilitiocarbamato como un aceite café (3,80 g, 77%) que fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3. Preparación de 6- cloro -7- metil -2- (trifluorometil)-2h- l-benzotiopiran -3- carboxilato,

El S-arilitiocarbamato (etapa 2) (3,80 g, 14,7 mmoles) fue disuelto TF (10 ml) y etanol (10 ml), tratado con hidróxido de sodio al 2,5 N (16,5 ml, 34,2 mmoles), y agitado a temperatura ambiente durante 0,9 horas, la reacción fue diluida con dietil éter y lavada con HCl al 3N, salmuera , secado sobre $MgSO_4$, filtrado y concentrado en vacío para

415

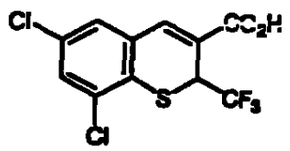
proporcionar el crudo 2- mercaptobenzaldehido sustituido como un aceite café (2,82 g), este aceite fue agregado a DNF (10 ml) y 4,4,4-trifluorocrotonato de etilo (3,89 g, 23,1 mmoles), con agitación, se agregó K_2CO_3 (3, 23 g, 23,4 mmoles) causando que la reacción se volviera roja profunda. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 14,5 horas acidificada con HCl al 3N, extraída con acetato de etilo. La fase orgánica resultante fue lavada con salmuera, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada en vacío para dar un sólido Amarillo (6,36 g) el cual fue usado en ala siguiente etapa sin purificación adicional

Etapa 4. Preparación de ácido 6- cloro -7- metil -2- (trifluorometil) -2H-1- benzotiopiran -3- carboxílico

El éster de la etapa 3 (2,02 g, 6,0 mmoles) fue disuelto en THF (10 ml) y etanol (10 ml), tratado con hidróxido de sodio 2,5 N (5,5 ml, 13,8 mmoles), y agitado a temperatura ambiente durante 4,8 horas. La mezcla de reacción fue concentrada en vacío, acidificada con HCl al 3N proporcionando una suspensión. El sólido fue recolectado por filtración y fue recristalizado a partir de etanol-agua para proporcionar el compuesto titulado como un sólido amarillo (0,20 g, 11%): pf 240,5 - 241,7 °C. ^1H RMN (acetona -d6/300 MHz) 7,99 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,99 (q, 1H, J = 8,5 HZ), 2,39 (s, 3H). FABLRMS M/Z 307 (M-H). FABHRMS

306,9831 (M-H, Calculado 306,9807). Análisis calculado para $C_{12}H_8ClF_3O_2S$: C, 46,69; H, 2,61; Cl, 11,48, Encontrado: C, 46,78; H, 2,61; Cl, 11,41.

Ejemplo 24



Ácido 6,8- Dicloro -2- trifluorometil -2H- 1- benzotiopiran -3- carboxílico

El ácido 2H -1- benzotiopiran -3- carboxílico fue preparado por un procedimiento similar al del método descrito en el ejemplo 23: pf 217,9-220,3 °C. 1H RMN (acetona -d6/300 MHz) 12,50-11,20 (br s, 1H exch,), 8, 06 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 2,2 HZ), 5,23 (q, 1H, J = 8, 5).

Ilustraciones Terapéuticas

Los siguientes ejemplos no limitativos describen diversos desórdenes de neoplasia o enfermedades de cáncer y las enseñanzas terapéuticas que pueden ser usadas en al presente invención y son para propósitos ilustrativos solamente. Algunos agentes inhibidores de COX-2 selectivos (o prodroga de ellos) que pueden ser usados en las ilustraciones no limitativas que siguen incluyen, pero no se limitan a celecoxib,

rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, deracoxib, MK-663 y JTE- 522, algunos agentes inhibidores de topoisomerasa I de DNA que pueden ser usados con las ilustraciones no limitativas que siguen e incluyen, por ejemplo, irinotecan, rubitecan, lurtotrcan, mesilato de exetecan, carinitecan, o silatecan.

Ilustración 1

Cáncer de Pulmón

El muchos países incluyendo Japón, Europa y América, el número de pacientes con cáncer de pulmón es medianamente grande y continúa incrementando año tras año y la causa más frecuente de mortalidad tanto en hombres como mujeres. Aunque existen causas potenciales para el cáncer de pulmón el uso del tabaco y particularmente el humo del cigarrillo son las más importantes, adicionalmente, los factores etiológicos tales como exposición a asbestos, especialmente en fumadores o radon son factores contribuyentes. También peligros ocupacionales tales como la exposición al uranio han sido identificados como un factor importante. Finalmente factores genéticos también han sido identificados como otro facto que incrementan el riesgo de cáncer.

Los cánceres de pulmón pueden ser clasificados histológicamente en cánceres de pulmón de célula no pequeña (por ejemplo carcinoma de

418

célula escamosa (epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de célula grande (anaplásica de célula grande), etc.) y cáncer de pulmón de célula pequeña (célula de avena). El cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) tiene propiedades biológicas diferentes y respuestas a las quimioterapias de aquellos cánceres de pulmón de célula pequeña (SCLC). Así, las formulas quimioterapeuticas y las terapias de radiación son diferentes entre estos dos tipos de cáncer de pulmón.

Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas

En donde la localización del tumor del cáncer de pulmón de célula no pequeña puede ser fácilmente cortada (etapa 1 y 2 de la enfermedad) la cirugía es la primera línea de terapia y ofrece una relativamente buena oportunidad para curarse. Sin embargo, una enfermedad mas avanzada (etapa 3 y mayores), donde el tumor se ha extendido a tejidos mas allá de los nodos linfáticos broncopulmonares, la cirugía puede no llevara a una escisión o corte completo del tumor. En tales casos, la oportunidad del paciente para curarse por cirugía solamente se diminuye grandemente. En donde la cirugía no suministra la remoción completa del tumor NSCLC, otros tipos de terapia deben ser utilizados.

Hoy la terapia por radiación es el tratamiento estándar para controlar el NSCLC inoperable o no cortable. Los resultados mejorados han sido

vistos cuando la terapia de radiación ha sido combinada con quimioterapia, pero las ganancias han sido modestas y la busque da continua de métodos mejorados de modalidades, de combinación.

La terapia por radiación se basa en el principio de que una alta dosis de radiación suministrada a un área objetivo resultará en la muerte de células reproductivas tanto en tumores como en tejidos normales. El régimen de dosificación de radiaciones generalmente definido en términos de dosis absorbida de radiación (rad), tiempo y fraccionación, y debe ser cuidadosamente definida por el oncólogo. En la cantidad de radiación que un paciente recibe dependerá de las diversas consideraciones pero las dos más importantes consideraciones son la localización del tumor con otras estructuras críticas u órganos del cuerpo, y el grado al cual el tumor se ha esparcido. En una modalidad un curso de tratamiento para un paciente que sobrelleva una terapia de radiación para NSCLC será un tratamiento con administración diaria de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de DNA y un tratamiento calculado en el tiempo durante un periodo de 5 a 6 semanas con una dosis total de 50 a 60 Gy administradas al paciente en una fracción diaria única de 1,8 a 2,0 Gy, 5 días a la semana. Un Gy es una abreviación para un Gray y se refiere a una dosis de 100 rad.

420

Sin embargo, como el NSCLC es una enfermedad sistémica, y la terapia por radiación es una modalidad local, la terapia por radiación como línea única de terapia difícilmente suministra una cura para el NSCLC, por lo menos en aquellos tumores que han hecho metástasis por fuera distantemente de la zona de tratamiento. Así, el uso de la terapia de radiación con otros regímenes de modalidades de la presente invención tienen unos efectos potencialmente beneficiosos importantes para el tratamiento de NSCLC.

Generalmente, la terapia por radiación ha sido combinada temporalmente con quimioterapia para mejorar el resultado del tratamiento. Hay varios términos para describir la relación temporal de la terapia de administrar terapia por radiación en combinación con un agente inhibidor selectivo de COX-2, agente inhibidores de topoisomerasa I de DNA y quimioterapia, y los siguientes ejemplos son algunos regímenes de tratamiento y esta provistos como ilustración solamente y no tienen el propósito de limitar el uso de oteas combinaciones. La terapia "secuencil" se refiere a la administración de quimioterapia y / o un agente inhibidor selectivo de COX-2 y/o agentes inhibidores de topoisomerasa I de DNA y/o terapia de radiación separadamente en el tiempo para poder permitir la administración separada de quimioterapia y/o de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y/o agentes inhibidores de topoisomerasa I de DNA y/o terapia de radiación. La terapia "concomitante" se refiere a la administración

421

de quimioterapia y/o un agente inhibidor selectivo de COX-2 y/o agentes inhibidores de topoisomerasa I de DNA y/o terapia de radiación en el mismo día. Finalmente, "terapias alternativas" se refieren a la administración de terapias de radiación en los días en los cuales la quimioterapia y/o un agente inhibidor selectivo de COX-2 y/o agentes inhibidores de topoisomerasa I de DNA no se han administrado si este fue dado solo.

Los agentes quimioterapéuticos varios han sido mostrados como eficaces contra el NSCLC. Una modalidad, los agentes quimioterapéuticos que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención contra el NSCLC incluyen el etoposida, carboplatina, metotrexato, 5- fluorouracil, epirubicina, doxorubicina, taxol, inhibidor normal de actividad mitotica; y ciclofosfomida. En otra modalidad los agente quimioterapéuticos que pueden ser usados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención activos contra NSCLC incluyen el cisplatina, fosfamida, mitomicina C, epirubicina, vinblastina, y vindesina.

Otros agentes que estar bajo investigación para el uso del NSCLC incluyen: camptotecinas, un inhibidor de topoisomerasa 1; navelbina (vinorelbina), un inhibidor del conjunto de microtubulo; gemcitabina,

un análogo de deoxicitina; fotemustina, un compuesto de nitrosourea; edatrexato; un atifol.

Las velocidades de respuesta general y completa para NSCLC se han mostrado que se incrementan con el uso de quimioterapia de combinación en comparación con un tratamiento de agente único. Haskel CM: Chest, 99: 1325,1991; Bakowski MT: Cancer Treat Rev 10: 159,1983; Jos RA : Cancer Treat Rev 11: 205,1984.

En una modalidad, la terapia para el tratamiento de NSCLC es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa 1 de DNA en combinación con uno o mas de las siguientes combinaciones de agentes antineoplasticos: 1) itosfamida, cisplatina, etoposida; 2) ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina; 3) isofamida, carboplatina, etoposida; 4) bleomicina, etoposida, cisplatina; 5) isofamida, mitomicina, cisplatina; 6) cisplatina, vinblastina; 7) cisplatina, vindesina; 8) mitomicina C, vinblastina, cisplatina; 9) mitomicina C, vindesina, cisplatina; 10) isofamida, etoposida; 11) etoposida, cisplatina; 12) isofamida, mitomicina C; 13) fluorouracil, cisplatina, vinblastina; 14) carboplatina, etoposida; o terapia de radiación.

<u>Cáncer de Pulmón de Célula Pequeña</u>

Aproximadamente 15 a 20 % de todos los casos de cáncer de pulmón reportados en el mundo desde es de cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC). Ihde DC: Cáncer 54:2722, 1984. Corrientemente, el tratamiento de SCLC incorpora una terapia multimodal, incluyendo quimioterapia, terapia de radiación y cirugía. Las velocidades de respuesta de SCLS localizado o diseminado permanecen altas en la quimioterapia sistémica, sin embargo, la persistencia del tumor primario y ala persistencia del tumor en los nodos linfáticos asociados ha llevado a la integración de diversas modalidades terapéuticas en el tratamiento de SCLC.

En una modalidad, una terapia para el tratamiento de cáncer de pulmón es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2, agentes inhibidores de topoisomerasa 1 de DNA, en combinación con una o mas de las siguientes agentes antineiplasicos: vinacristinaa, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamido, epirubicina (dosis alta), etoposida (VP-16) I, V,, etoposida (VP-16) oral, isofamida, teniposida (VM-26), y doxorubicina, tros agentes quimioterapéuticos como agente unicos o solos que pueden ser usados en los métodos combinaciones y composiciones de la presente invencion e incluyen BCNU (carmustina), vinadesina, hexametilmelamina (altretamina), metotrexato, mostaza de nitrógeno, CCNU (lomustina), otros agentes quimioterapéuticos

bajo investigación que han mostrado actividad contra el SCLC incluyen la hidroplatina, gencitabina, lonidamina, y taxol. Los agentes quimioterapéuticos de agentes únicos que todavía no han mostrado actividad contra SCLC incluyen la mitoguazona, mitomicina C, aclarobicina, diazicuona, benzantreno, citarabina, idarubicina, mitoxamtrona, vibiastina, PCNU y esorubicina.

Otra terapia contemplada para el tratamiento de SCLC es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN en combinación con uno o más de las siguientes combinaciones de agentes antineoplásicos: 1) etoposida (VP-16), cisplatina; 2) ciclofosfamida, adriamicina I(doxorubicina), vincristina, etoposida (VP-16)I; 3) Ciclofosfamida, adriamicina (doxorubicina), vincristina; 4) Etoposida (VP-16), ifosfamida, cisplatina; 5) etoposida (VP-16), carboplatina; 6) cisplatina, vincristina (Oncovin), doxorubicina, etoposida.

Adicionalmente, la terapia de radicación en conjunto con combinaciones de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN y/o quimioterapia sistémica se contemplas como efectivos en cuanto incrementan la velocidad de respuesta para los agentes con SCLC. El régimen de dosificación típica para las terapias de radiación varía entre 40 a 55 Gy y 15 a 30

425

fracciones, 3 a 7 veces por semana. El volumen de tejido que va a ser irradiado es determinado por diversos factores y generalmente los nodos hilium y subcarneal, los nodos distal bilateral hasta la entrada torácica son tratados, lo mismo que el tumor primario hasta 1,5 a 2,0 cm de márgenes.

Ilustración 2

Cáncer colorectal

La supervivencia del cáncer colorectal depende del estado y grado del tumor, por ejemplo adenomas precursones a adenocarcinoma metastático. Generalmente, el cáncer colorectal puede ser tratado por cirugía removiendo el tumor pero las ratas de supervivencia general permanecen entre 45 y 65%. Las ratas de morbilidad por escisión colónica son medianamente bajas y generalmente asociadas con anastomosis y no al grado de la remoción del tumor y del tejido local. En pacientes con un alto riesgo de recurrencia, sin embargo, la quimioterapia se ha incorporado en regímenes de tratamiento para poder mejorar las ratas de supervivencia.

La metástasis del tumor antes de cirugía es se cree que es generalmente la causa de falla en la intervención quirúrgica y hasta un año de quimioterapia es requerida para matar las células tumorales no cortadas. Una toxicidad severa es asociada con los agentes

quimioterapéuticos, solamente en pacientes con alto riesgo de recurrencia son colocados bajo quimioterapia luego de la cirugía. Así, la incorporación de un COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN en el manejo de cáncer colorectal jugarán un papel importante en el tratamiento de cáncer colorectal y llevará a unas ratas de supervivencia generales mejoradas para pacientes diagnosticados con cáncer colorectal.

En una modalidad, una terapia de combinación para el tratamiento de cáncer colorectal es cirugía, seguido por un régimen de uno o más agentes quimioterapéuticos y un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agente inhibidores de topoisomerasa I de ADN, en ciclos durante un periodo de tiempo de una hora. En otra modalidad, una terapia de combinación para el tratamiento del cáncer colorectal es un régimen de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN, seguido por la remoción quirúrgica del tumor del colon o recto y entonces seguido por un régimen de uno o más agentes quimioterapéuticos y un agente inhibidor selectivo de COX-2 y un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN, en ciclos durante un periodo de tiempo de un año. Todavía otra modalidad, una terapia para el tratamiento de colon es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN.

En otra modalidad, una terapia para el tratamiento de cáncer de colon es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN en combinación con fluorouracil y levamisol. Típicamente, el fluorouracil y el levamisol son usados en combinación.

Todavía en otra modalidad, una terapia para el tratamiento del cáncer de colon es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN en combinación con fluorouracil y leucovorina. Típicamente, el fluorouracil y leucovorina son usados en combinación.

Ilustración 3

Cáncer de seno

Hoy, entre las mujeres en los Estados Unidos, el cáncer de pecho permanece como el cáncer diagnosticado más frecuentemente. Uno en 8 mujeres en los Estados Unidos están en riesgo de desarrollar cáncer de seno en su vida. La edad, la historia familiar, la dieta y los factores genéticos han sido identificados como factores de riesgo para el cáncer de seno. El cáncer de seno es la segunda causa principal de muerte entre mujeres.

Diferentes agentes quimioterapéuticos son conocidos en la técnica para tratar el cáncer de pecho. Agentes citotóxicos usados para el tratamiento de cáncer de seno incluyen la doxirubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracil, mitomicina C, mitoxantrona, tazol, y epirubicina.

En el tratamiento de cáncer de seno no inflamatorio localmente avanzado, un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN pueden ser usados para tratar la enfermedad en combinación con cirugía terapia de radiación y/o quimioterapia. Las combinaciones de agentes quimioterapéuticos, terapia de radiación y cirugía que pueden ser usados en combinación con la presente invención incluyen pero no se militan a las siguientes combinaciones: 1) doxorubicina, vincristina, mastectomía radical; 2) doxorubicina, vincristina, terapia de radiación; 3) ciclofosfamida, doxorubicina, 5-flourouracil, vincristina, prednisona, mastectomía; 4) - ciclofosfamida, doxorubicina, 5-flourouracil, vincristina, prednisona, terapia de radiación; 5) ciclofosfamida, doxorubicina, 5-flourouracil, premarina, tamoxifen, terapia de radiación para respuesta completa patológica; 6) ciclofosfamida, doxorubicina, 5-flourouracil, premarin, tamoxifen, mastectomia, terapia de radiación for patologic partial response; 7) mastectomía, terapia de radiación, levamisol; 8) mastectomía, terapia de radiación; 9) mastectomía, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, levamisol; 10) mastectomía, vincristina,

429

doxorubicina, ciclofosfamida; 11) mastectomía, ciclofosfamida, doxorubicina, 5- fluorouracil, tamoxifen, halotestin, terapia de radiación; 12) mastectomía, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil, tamoxifen, halotestina.

En el tratamiento de cáncer de pecho e inflamatorio local mente avanzado, un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agente inhibidores de topoisomerasa 1 de DNA pueden ser usados para tratar la enfermedad en combinación con cirugía, terapia de radiación o con agentes quimioterapéuticos. En una modalidad las combinaciones de agentes quimioterapéuticos, terapia de radiación y cirugía que puede ser usada en combinación con la presente invención e incluyen, pero no se limitan a las siguientes combinaciones: 1) ciclofosfamida, doxorubicina, 5- fluorouracilo, terapia de radiación; 2) ciclofosfamida, doxorubicina, 5- fluorouracilo, mastectomía, terapia de radiación; 3) 5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, mastectomía, terapia de radiación; 4) 5- fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, mastectomía, terapia de radiación; 5) ciclofosfamida, doxorubicina, 5- fluorouracilo, vincristina, terapia de radiación; 6) ciclofosfamida, doxorubicina, 5- fluorouracilo, vincristina, mastectomía, terapia de radiación; 7) doxorubicina, vincristina, metotrexato, terapia de radiación, seguido por vincristina, ciclofosfamida, 5- florouracil; 8) doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, metotrexato, 5- florouracilo, terapia de radiación,

seguido por vincristina, ciclofosfamida, 5- fiorouracil; 9) cirugía, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, prednisona, tamoxifen, seguido por terapia de radiación, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, prednisona, tamoxifen, doxorubicina, vincristina, tamoxifen ; 10) cirugía, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, seguido por terapia de radiación, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, prednisona, tamoxifen, doxorubicina, vincristina, tamoxifen; 11) cirugía, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, prednisona, tamoxifen, seguido por terapia de radiación, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, doxorubicina, vincristina, tamoxifen; 12) cirugía, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, seguido por terapia de radiación, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, prednisona, tamoxifen, doxorubicina, vincristina; 13) cirugía, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, prednisona, tamoxifen, seguido por terapia de radiación, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, prednisona, tamoxifen, doxorubicina, vincristina; 14) cirugía, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, seguido por terapia de radiación, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracilo, prednisona, tamoxifen, doxorubicina, vincristina; 15) cirugía, seguido por ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, prednisona, tamoxifen, seguido por terapia de radiación, seguido por ciclofosfamida,

metotrexató, 5- fluorouracilo, doxorubicina, vincristina; 16) 5-florouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida seguido por mastectomía, seguido por 5- florouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida, seguido por terapia de radiación.

En el tratamiento de cáncer de pecho metastático, un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa 1 de DNA pueden ser usados para tratar la enfermedad en combinación con cirugía terapia de radiación y/o con agentes quimioterapeuticos. En una modalidad, las combinaciones de agentes quimioterapéuticos que pueden ser usados en combinación con un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa de ADN de la presente invención, incluyen, pero no están limitados a las siguientes combinaciones: 1) ciclofosfamida, metotrexat, 5-fluorouracil; 2) ciclofosfamida, adriamicina, 5-fluorouracil; 3) ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil, vincristina, prednisona; 4) adriamicina, vincristina; 5) tiotepa, adriamicina, vinblastina; 6) mitomicina, vinblastina; 7) cisplatina, etoposida.

Ilustración 4

Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata está ahora liderando la forma de cáncer entre hombres y la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer

en hombres. Se estima que más de 165.000 nuevos casos de cáncer de próstata fueron diagnosticados en 1993, y más de 35.000 hombres murieron de cáncer de próstata en ese año. Adicionalmente, la incidencia del cáncer de próstata se ha incrementado en 50% desde 1981, y la mortalidad de esta enfermedad ha continuado incrementándose. Previamente, la mayoría de hombres murieron por otras enfermedades o males antes de morir por su cáncer de próstata. Ahora nos enfrentamos a la morbilidad incremental de cáncer de próstata en hombres de vida más larga y la enfermedad tiene la oportunidad de progresar.

Terapias corrientes para cáncer de próstata se enfocan exclusivamente en reducir los niveles de dihidrotestosterona para impedir el crecimiento de cáncer de próstata. Adicionalmente al uso del examen rectal digital y en la ultrasonografía transrectal, la concentración de antígeno específico de próstata (PSA) es frecuentemente usado en el diagnóstico de cáncer de próstata.

En una modalidad, una terapia para el tratamiento de cáncer de próstata es una combinación de cantidades efectivas de desórdenes de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN.

433

La patente estadounidense No. 4,472,382 describe un tratamiento de hiperplasia prostática benigna (BPH) con un antiandrógeno y ciertos péptidos que actúan como agonistas LH-RH.

La patente estadounidense No. 4,596,797 describe inhibidores de aromatasa como un método de profilaxis y/o tratamiento de hiperplasia prostática.

La patente estadounidense No. 4,760,053 describe un tratamiento de ciertos cánceres un agonista LHRH con un antiandrógeno y/o un antiestrógeno y/o por lo menos un inhibidor de biosíntesis esteroides de sexo.

La patente estadounidense No. 4,775,660 describe un método para tratar el cáncer de seno con una terapia de combinación que puede incluir cirugía o prevención química de las secreciones ovariales y administrar un antiandrógeno y un antiestrógeno.

La patente estadounidense No. 4,659,695 describe un método para el tratamiento de cáncer de próstata en animales machos susceptibles incluyendo humanos cuyas secreciones hormonales testiculares son bloqueadas por cirugía o por medios químicos, por ejemplo por el uso de agonistas LHRH, que comprende administrar un antiandrógeno, por ejemplo frutamida, en asociación con por lo menos un inhibidor de

biosíntesis esteroide de sexo por ejemplo aminoglutetimida y/o ketoconazol

Ilustración 5

Cáncer de veliga

La clasificación del cáncer de vejiga está dividido en tres clases principales: 1) enfermedad superficial, 2) enfermedad invasiva del músculo y 3) enfermedad metastática.

Frecuentemene, la recepción transuretal (TUR), recesión segmental, cuenta por la terapia de primera línea del cáncer de vejiga superficial, por ejemplo, la enfermedad confinada a la mucosa o la lámina propia. Sin embargo, terapias intravesicales son necesarias, para el tratamiento de tumores de alto grado, carcinoma in situ, recesiones incompletas, recurrencias, y papilaria multifocal. Las velocidades de recurrencia varían entre 30 a 80% dependiendo del estado del cáncer.

Las teraplas que son frecuentemente usadas como teraplas intravesicales incluyen la quimioterapia, inmunoterapia, bacilo Calmette-Guerin (BCG) y terapia fotodinámica. El objetivo principal de la terapia intravesical es dos veces: prevenir o impedir la recurrencia en pacientes de alto riesgo y tratar la enfermedad que no puede ser resectada. el uso de terapias intravesicales debe estar balanceado con

sus efectos coalterales tóxicos potencialmente. Adicionalmente, el BCG requiere un sistema inmune no impar para reducir un efecto antitumor. Los agentes quimioterapéuticos que son conocidos por ser de uso limitado contra el cáncer de vejiga superficial incluyen la cisplatina, actinomicina D, 5- fluorouracilo, bleomicina y ciclofosfamida metotrexato.

En el tratamiento de cáncer de vejiga superficial, un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN pueden ser usados para tratar la enfermedad en combinación con cirugía (TUR), quimioterapia y/o terapias intravesicales.

Una terapia para el tratamiento de cáncer de vejiga superficial es una combinación de cantidades efectivas de desórdenes de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN en combinación con: tiotepa (30 a 60 mg/día), mitomicina C (20 a 60 mg/día) y doxorubicina (20 a 80 mg/día).

En una modalidad, el agente inmunoterapéutico intravesical que puede ser usado en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención es el BCG. Unos rangos de dosis diaria entre 60 a 120 mg, dependiendo de la sepa del organismo de tuberculosis atenuado vivo usado.

436

En otra modalidad, un agente terapéutico fotodinámico que puede ser usado con la presente invención es el Photofrin I, un agente fotosensibilizador, administrado intravenosamente. Este es tomado por los receptores de lipoproteína de baja densidad de las células del tumor y es activado por exposición a la luz visible. Adicionalmente, la activación por láser YAG de neomidio genera grandes de radicales libres citotóxicos y oxígeno singularizado.

En el tratamiento del cáncer de vejiga invasivo muscular, un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN pueden ser usados para tratar la enfermedad en combinación con cirugía (TUR), quimioterapia intravesical, terapia de radiación, y/o cistectomía radical con disección del nodo linfático pélvico.

En una modalidad, la dosis de radiación para el tratamiento de cáncer de vejiga está entre 5.000 a 7.000 cGY en fracciones de 180 a 200 cGY en el tumor. Adicionalmente, dosis total de 3.500 a 4.700 cGY es administrada a la vejiga normal y los contenidos pélvicos en una técnica de cuatro campos. La terapia de radiación debe ser considerada solamente en pacientes que no son candidatos para cirugía, pero puede ser considerado como terapia pre - operativa.

En otra modalidad, la combinación de cirugía y agentes quimioterapéuticos que pueden ser usados en combinación con un

agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN de la presente invención es la cistectomía en conjunto con cinco ciclos de cisplatina (70 a 100 mg/m^2); doxorubicina (50 a 60 mg/m^2; y ciclofosfamida (500 a 600 mg/m^2).

En una modalidad, una terapia para el tratamiento de cáncer de vejiga superficial es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN.

En otra modalidad, una combinación para el tratamiento del cáncer de vejiga superficial es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN en combinación con una o más de las siguientes combinaciones de agentes antineoplásticos: 1) cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida; y 2) cisplatina, 5- fluorouracilo. Una combinación de agentes quimioterapéuticos que también son usados en combinación con terapia de radiación y un agente inhibidor selectivo de COX-2 y un inhibidor de topoisomerasa de ADN es una combinación de cisplatina, metrotexato, binblastina.

Frecuentemente ninguna terapia curativa existe para el cáncer de vejiga metastática. La presente invención contempla un tratamiento

efectivo del cáncer de vejiga que lleva a una inhibición de tumor mejorada o regresión, en comparación con las terapias usuales. En el tratamiento de cáncer de vejiga metastático, un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN pueden ser usados para tratar la enfermedad en combinación con cirugía, terapia de radiación y/o con agentes quimioterapéuticos.

En una modalidad una terapia para el tratamiento de cáncer de vejiga metastático es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN. En otra modalidad, la terapia para el tratamiento del cáncer de vejiga metastático es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa de ADN en combinación con uno o más de los siguientes combinaciones de agentes antineoplásicos: 1) cisplatina y metatrexato; 2) doxirubicina, binblastina, ciclofosfamida, y 5-fluouracil; 3) binblastina, doxorubicina, cisplatina, metotrexato; 4) binblastina, cisplatina, metotrexato; 5) ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina; 6) 5-fluorouracil, cisplatina.

Ilustración 6

Cáncer de Páncreas

Aproximadamente 2% de nuevos casos de diagnóstico de cáncer en los Estados Unidos es cáncer pancreático. El cáncer pancreático está generalmente clasificado en dos tipos clínicos: 1) adenocarcinoma (metastático y no metastático), y 2) neoplasma cístico (cistadenomas cerosos, neoplasma cístico musiroso, neoplasma cístico papilar, y cistadenocarcinoma de celular acinar, coriocarcinoma cístico, teratomas císticos, y neoplasmas angiomatosos).

En una modalidad, una terapia para el tratamiento de un adenocarcinoma no metastático que puede ser usado en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención incluyen el uso de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN junto con descompresión del tracto biliar pre-operativo (pacientes que presentan con ictericia obstructiva); recepción quirúrgica, incluyendo recepción estándar, recepción extendida o radial y pancreatectomía distal (tumores del cuerpo y cola); radiación adyuvante; y/o quimioterapia.

En una modalidad para el tratamiento de adenocarcinoma metastático, una terapia consiste de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN de la presente invención en combinación con tratamiento continuo de 5-fluorouracil, seguido por terapia de cisplatina semanalmente.

440

En otra modalidad una terapia de combinación para el tratamiento de neoplasma cístico es el uso de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa de ADN junto con recepción.

Ilustración 7

Cáncer de Ovario

El carcinoma epitelial celómico cuenta de aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de ovario. En una modalidad, una terapia para el tratamiento de cáncer de ovario es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN.

Los agentes únicos que pueden ser usados en combinación con un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN incluyen pero no están limitados a: agentes alquilantes, ifosfamida, cisplatina, carboplatina, taxol, doxorubicina, 5-fluorouracil, metotrexato, mitomicina, hexametilmelamina, progestinas, antiestrógenos, prednimustina, dihidroxibisulfan, galactitol, interferón alfa e interferón gama.

En otra modalidad las combinaciones para el tratamiento del carcinoma epitelial celómico es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo

441

de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN en combinación con uno o más de las siguientes combinaciones de agente antineoplásticos: 1) cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida; 2) hexametilmelamina, ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina; 3) ciclofosfamida, hexametilmelamina, 5-fluorouracil, cisplatina; 4) melfalan, hexametilmelamina, ciclofosfamida; 5) melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida; 6) ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina; 7) ciclofosfamida, doxorubicina, hexametilmelamina, cisplatina; 8) ciclofosfamida, doxorubicina, hexametilmelamina, carboplatina; 9) ciclofosfamida, cisplatina; [10)] hexametilmelamina, doxorubicina, carboplatina; 11) ciclofosfamida, hexametilmelamina, doxorubicina, cisplatin; 12) carboplatina, ciclofosfamida; 13) cisplatina, ciclofosfamida.

El cáncer de ovarios de célula germen cuenta aproximadamente el 5% de cáncer de ovario. Los carcinomas de ovario de célula germen son clasificados en dos grupos principales: 1) disgerminoma y no disgerminoma. El no disgerminoma es clasificado adicionalmente en queratoma, y tumor del sinus endodermal, carcinoma embrional, cloricarcinoma, poliembrioma, y tumores de células mezcladas.

En una modalidad, una terapia para el tratamiento de células germen es una combinación de cantidades selectivas de desorden de neoplasia

de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN.

En otra modalidad, una terapia para el tratamiento de un carcinoma de célula germen es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agente inhibidores de topoisomerasa I de ADN en combinación con uno o más de las siguientes combinaciones de agentes antineoplásicos: 1) vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida; 2) bleomicina, etoposida, cisplatina, 3) vinblastina, bleomicina, cisplatina.

El cáncer del tubo de falopio es por lo menos un tipo común de cáncer de ovario, que cuenta de aproximadamente 400 nuevos casos de cáncer por año en los Estados Unidos. Las cuentas de adenocarcinoma seroso papilar en aproximadamente 90% de todas las malignidades del tubo de ovarios.

En una modalidad, una terapia para el tratamiento de cáncer de tubo de falopio es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN.

En otra modalidad, una terapia para el tratamiento de cáncer de tubo de falopio es una combinación de cantidades efectivas de desorden de

443

neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN en combinación con uno o más de los siguientes agentes antineoplásicos: agentes alquilantes, ifosfamida, cisplatina, carboplatina, taxol, doxorubicina, 5-fluorouracil, metotrexato, mitomicina, hexametilmelamina, progestinas, antiestrógenos, prednimustina, dihidroxibusulfan, galactitol, interferón alfa e interferón gama.

En todavía otra modalidad, la terapia para el tratamiento de cáncer de tubo de falopio es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores selectivos de topoisomerasa I de ADN en combinación con uno o más de las siguientes combinaciones de agentes antineoplásicos: 1) cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida; 2) hexametilmelamina, ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina; 3) ciclofosfamida, hexamehtilmelamina, 5-fluorouracilo, cisplatina; 4) melfalan, hexametilmelamina, ciclofosfamida; 5) melfalan, doxorubicina, ciclofosfamida; 6) ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina; 7) ciclofosfamida, doxorubicina, hexametilmelamina, cisplatina; 8) ciclofosfamida, doxorubicina, hexametilmelamina, carboplatina; 9) ciclofosfamida, cisplatina; 10) hexametilmelamina, doxorubicina, carboplatina; 11) ciclofosfamida, hexamethilmelamina, doxorubicina, cisplatina; 12) carboplatina, ciclofosfamida; 13) cisplatina, ciclofosfamida.

444

Ilustración 8

Cáncer del Sistema nervioso Central

Los cánceres del sistema nervioso central cuentan con aproximadamente el 2% de nuevos casos de cáncer en los Estados Unidos. Los neoplasmas intracraneales comunes incluyen el glioma, meninigioma, neurioma, y adenoma.

En una modalidad, una terapia para el tratamiento de cánceres en el sistema nervioso central es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo del COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN.

En otra modalidad, una terapia para el tratamiento de glioma maligno es una combinación de cantidades efectivas de desorden de neoplasia de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN en combinación con una o más de las siguientes combinaciones de terapias y agentes antineoplásicos: 1) terapia de radiación, BCNU (carmustina); 2) terapia de radiación, metil CCNU (lomustina); 3) terapia de radiación, medol; 4) terapia de radiación, procarbazina; 5) terapia de radiación, BCNU, medrol; 6) hiperfracción terapia de radiación, BCNU; 7) terapia de radiación, misonidazol, BCNU; 8) terapia de radiación, estreptozotocina; 9) terapia

445

de radiación, BCNU, procarbazina; 10) terapia de radiación, BCNU, hidroxiurea, procarbazina, VM-26; 11) terapia de radiación, BNCU, 5-flourouacilo; 12) terapia de radiación, Metil CCNU, dacarbazina; 13) terapia de radiación, misonidazol, BCNU; 14) diazicuona; 15) terapia de radiación, PCNU; 16) procarbazina (matuiano), CCNU, vincristina. Una dosis de terapia de radiación es de aproximadamente 5.500 a cerca de 6.000 cGY. Los radio sensibilizadores incluyen el misonizadol, Budr intraarterial e intravenoso yododeoxilina (IUdR) también se ha contemplado que la radiocirugía puede ser usada en combinaciones con un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa de ADN.

Ilustración 9

Las tablas Nos. 22 y 23 suministran ejemplos ilustrativos no limitativos adicionales de terapias combinación que pueden ser usadas en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención. En cada combinación identificada en la tabla No. 22 y 23, la combinación individual es usada en combinación con un agente inhibidor de aromatasa. Ejemplos de agentes inhibidores de aromatasa que pueden ser usados en los ejemplos ilustrativos no limitantes adelantes incluyen anastozol, atamestano, exemestano, fradozol, finrozol, formestano, letrozol, minamestano, MR-20492, Testolactona, YM-511, y vorozol. Otros ejemplos de agentes inhibidores de aromatasa

446

que pueden ser usados en combinaciones de los ejemplos mostrados adelante sedan en la tabla No. 3, anterior. Adicionalmente ejemplos ilustrativos no limitantes de combinaciones de agentes inhibidores selectivos de COX-2 y agentes inhibidores de aromatasa sedan en la tabla No. 24 adelante. La tabla No. 22 suministra ejemplos ilustrativos no limitantes de agente inhibidor selectivo COX-2 en combinación con un agente antineoplásico único en el tratamiento de un desorden de neoplasia ilustrativo. La tabla No. 23 suministra ejemplos ilustrativos no limitantes de un agente inhibidor selectivo de COX-2 en combinación con agentes antineoplásicos múltiples en el tratamiento de un desorden múltiple de neoplasa ilustrativo.

Tabla No. 22 un agente inhibidor de COX-2 en combinación con un agente antineoplásico sencillo

Inhibidor COX-2	Agentes Antineoplásico	Indicación
Celecoxib	Anastrozol	Seno
Celecoxib	Capecitabina	Seno
Celecoxib	Docetaxel	Seno
Celecoxib	Gemcitabina	Seno, Páncreas
Celecoxib	Letrozol	Seno
Celecoxib	Megestrol	Seno
Celecoxib	Paclitaxel	Seno
Celecoxib	Tamoxifen	Seno
Celecoxib	Toremifeno	Seno
Celecoxib	Vinorelbina	Seno, Pulmón
Celecoxib	Topotecan	Pulmón
Celecoxib	Etoposida	Pulmón
Celecoxib	Fluorouracilo	Colon

Celecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Vejiga
Celecoxib	Retinoids	Colon
Celecoxib	DFMO	Colon
Celecoxib	Acido Ursodeoxycolico	Colon
Celecoxib	Carbonato de Calcio	Colon
Celecoxib	Selenium	Colon
Celecoxib	sulindacsulfona	Colon
Celecoxib	Carboplatino	Cerebro
Celecoxib	Goserelino Acetato	Próstata
Celecoxib	Cisplatino	Pulmón
Celecoxib	Ketoconazol	Próstata
Rofecoxib	Anastrozol	Seno
Rofecoxib	Capecitabina	Seno
Rofecoxib	Docetaxel	Seno
Rofecoxib	Gemcitabina	Seno, Páncreas
Rofecoxib	Letrozol	Seno
Rofecoxib	Megestrol	Seno
Rofecoxib	Paclitaxel	Seno
Rofecoxib	Tamoxifen	Seno
Rofecoxib	Toremifeno	Seno
Rofecoxib	Vinorelbina	Seno, Pulmón
Rofecoxib	Topotecan	Pulmón
Rofecoxib	Etoposida	Pulmón
Rofecoxib	Fluorouracilo	Colon
Rofecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Vejiga
Rofecoxib	Retinoids	Colon
Rofecoxib	DFMO	Colon
Rofecoxib	Acido Ursodeoxycolico	Colon
Rofecoxib	Carbonato de Calcio	Colon
Rofecoxib	Selenium	Colon
Rofecoxib	sulindacsulfona	Colon
Rofecoxib	Carboplatino	Cerebro
Rofecoxib	Goserelino Acetato	Próstata
Rofecoxib	Cisplatino	Pulmón
Rofecoxib	Ketoconazol	Próstata
Valdecoxib	Anastrozol	Seno
Valdecoxib	Capecitabina	Seno

448

Valdecoxib	Docetaxel	Seno
Valdecoxib	Gemcitabina	Seno, Páncreas
Valdecoxib	Letrozol	Seno
Valdecoxib	Megestrol	Seno
Valdecoxib	Paclitaxel	Seno
Valdecoxib	Tamoxifen	Seno
Valdecoxib	Toremifeno	Seno
Valdecoxib	Vinorelbina	Seno, Pulmón
Valdecoxib	Topotecan	Pulmón
Valdecoxib	Etoposida	Pulmón
Valdecoxib	Fluorouracilo	Colon
Valdecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Vejiga
Valdecoxib	Retinoids	Colon
Valdecoxib	DFMO	Colon
Valdecoxib	Acido Ursodeoxycolico	Colon
Valdecoxib	Carbonato de Calcio	Colon
Valdecoxib	Selenium	Colon
Valdecoxib	sulindacsulfona	Colon
Valdecoxib	Carboplatino	Cerebro
Valdecoxib	Goserelino Acetato	Próstata
Valdecoxib	Cisplatino	Pulmón
Valdecoxib	Ketoconazol	Próstata
Deracoxib	Anastrozol	Seno
Deracoxib	Capecitabina	Seno
Deracoxib	Docetaxel	Seno
Deracoxib	Gemcitabina	Seno, Páncreas
Deracoxib	Letrozol	Seno
Deracoxib	Megestrol	Seno
Deracoxib	Paclitaxel	Seno
Deracoxib	Tamoxifen	Seno
Deracoxib	Toremifeno	Seno
Deracoxib	Vinorelbina	Seno, Pulmón
Deracoxib	Topotecan	Pulmón
Deracoxib	Etoposida	Pulmón
Deracoxib	Fluorouracilo	Colon
Deracoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Vejiga
Deracoxib	Retinoids	Colon

449

Deracoxib	DFMO	Colon
Deracoxib	Acido Ursodeoxycolico	Colon
Deracoxib	Carbonato de Calcio	Colon
Deracoxib	Selenium	Colon
Deracoxib	sulindacsulfona	Colon
Deracoxib	Carboplatino	Cerebro
Deracoxib	Goserelino Acetato	Próstata
Deracoxib	Cisplatino	Pulmón
Deracoxib	Ketoconazol	Próstata
JTE-522	Anastrozol	Seno
JTE-522	Capecitabina	Seno
JTE-522	Docetaxel	Seno
JTE-522	Gemcitabina	Seno, Páncreas
JTE-522	Letrozol	Seno
JTE-522	Megestrol	Seno
JTE-522	Paclitaxel	Seno
JTE-522	Tamoxifen	Seno
JTE-522	Toremifeno	Seno
JTE-522	Vinorelbina	Seno, Pulmón
JTE-522	Topotecan	Pulmón
JTE-522	Etoposida	Pulmón
JTE-522	Fluorouracilo	Colon
JTE-522	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Vejiga
JTE-522	Retinoids	Colon
JTE-522	DFMO	Colon
JTE-522	Acido Ursodeoxycolico	Colon
JTE-522	Carbonato de Calcio	Colon
JTE-522	Selenium	Colon
JTE-522	sulindacsulfona	Colon
JTE-522	Carboplatino	Cerebro
JTE-522	Goserelino Acetato	Próstata
JTE-522	Cisplatino	Pulmón
JTE-522	Ketoconazol	Próstata
MK-863	Anastrozol	Seno
MK-863	Capecitabina	Seno
MK-863	Docetaxel	Seno
MK-863	Gemcitabina	Seno, Páncreas

450

MK-663	Letrozol	Seno
MK-663	Megestrol	Seno
MK-663	Paclitaxel	Seno
MK-663	Tamoxifen	Seno
MK-663	Toremifeno	Seno
MK-663	Vinorelbina	Seno, Pulmón
MK-663	Topotecan	Pulmón
MK-663	Etoposida	Pulmón
MK-663	Fluorouracilo	Colon
MK-663	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Vejiga
MK-663	Retinoids	Colon
MK-663	DFMO	Colon
MK-663	Acido Ursodeoxycolico	Colon
MK-663	Carbonato de Calcio	Colon
MK-663	Selenium	Colon
MK-663	sulindacsulfona	Colon
MK-663	Carboplatino	Cerebro
MK-663	Goserelino Acetato	Próstata
MK-663	Cisplatino	Pulmón
MK-663	Ketoconazol	Próstata

Tabla No. 23 un agente inhibidor de COX-2 en combinación con un agente antineoplásico múltiple

Inhibidor COX-2	Agentes Antineoplásico	Indicación
Celecoxib	Doxorubicino, y Ciclofosfamida	Seno
Celecoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, y Fluorouracilo	Seno
Celecoxib	Ciclofosfamida, Fluorouracilo, y Mitoxantrona	Seno
Celecoxib	Mitoxantrona, Fluorouracilo, y Leucovorino	Seno
Celecoxib	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta y Fluoxmestrona	Seno
Celecoxib	Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
Celecoxib	Doxorubicino, Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
Celecoxib	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta, Fluoxmestrona	Seno

451

Celecoxib	Fluorouracilo, Levamisol	Colon
Celecoxib	Leucovorino, Fluorouracilo	Colon
Celecoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Etoposida	Pulmón
Celecoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Vincristina	Pulmón
Celecoxib	Etoposida, Carboplatino	Pulmón
Celecoxib	Etoposida, Cisplatino	Pulmón
Celecoxib	Paclitaxel, Carboplatino	Pulmón
Celecoxib	Gemcitabino, Cisplatino	Pulmón
Celecoxib	Paclitaxel, Cisplatino	Pulmón
Rofecoxib	Doxorubicino, y Ciclofosfamida	Seno
Rofecoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, y Fluorouracilo	Seno
Rofecoxib	Ciclofosfamida, Fluorouracilo, y Mitoxantrona	Seno
Rofecoxib	Mitoxantrona, Fluorouracilo, y Leucovorino	Seno
Rofecoxib	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta y Fluoximestrona	Seno
Rofecoxib	Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
Rofecoxib	Doxorubicino, Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
Rofecoxib	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta, Fluoximestrona	Seno
Rofecoxib	Fluorouracilo, Levamisol	Colon
Rofecoxib	Leucovorino, Fluorouracilo	Colon
Rofecoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Etoposida	Pulmón
Rofecoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Vincristina	Pulmón
Rofecoxib	Etoposida, Carboplatino	Pulmón
Rofecoxib	Etoposida, Cisplatino	Pulmón
Rofecoxib	Paclitaxel, Carboplatino	Pulmón
Rofecoxib	Gemcitabino, Cisplatino	Pulmón
Rofecoxib	Paclitaxel, Cisplatino	Pulmón
Valdecoxib	Doxorubicino, y Ciclofosfamida	Seno
Valdecoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, y Fluorouracilo	Seno
Valdecoxib	Ciclofosfamida, Fluorouracilo, y Mitoxantrona	Seno
Valdecoxib	Mitoxantrona, Fluorouracilo, y Leucovorino	Seno
Valdecoxib	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta y Fluoximestrona	Seno
Valdecoxib	Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
Valdecoxib	Doxorubicino, Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
Valdecoxib	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta, Fluoximestrona	Seno
Valdecoxib	Fluorouracilo, Levamisol	Colon
Valdecoxib	Leucovorino, Fluorouracilo	Colon
Valdecoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Etoposida	Pulmón

452

Valdecoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Vincristina	Pulmón
Valdecoxib	Etoposida, Carboplatino	Pulmón
Valdecoxib	Etoposida, Cisplatino	Pulmón
Valdecoxib	Paclitaxel, Carboplatino	Pulmón
Valdecoxib	Gemcitabino, Cisplatino	Pulmón
Valdecoxib	Paclitaxel, Cisplatino	Pulmón
Deracoxib	Doxorubicino, y Ciclofosfamida	Seno
Deracoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, y Fluorouracilo	Seno
Deracoxib	Ciclofosfamida, Fluorouracilo, y Mitoxantrona	Seno
Deracoxib	Mitoxantrona, Fluorouracilo, y Leucovorino	Seno
Deracoxib	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta y Fluoximestrona	Seno
Deracoxib	Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
Deracoxib	Doxorubicino, Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
Deracoxib	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta, Fluoximestrona	Seno
Deracoxib	Fluorouracilo, Levamisol	Colon
Deracoxib	Leucovorino, Fluorouracilo	Colon
Deracoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Etoposida	Pulmón
Deracoxib	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Vincristina	Pulmón
Deracoxib	Etoposida, Carboplatino	Pulmón
Deracoxib	Etoposida, Cisplatino	Pulmón
Deracoxib	Paclitaxel, Carboplatino	Pulmón
Deracoxib	Gemcitabino, Cisplatino	Pulmón
Deracoxib	Paclitaxel, Cisplatino	Pulmón
JTE-522	Doxorubicino, y Ciclofosfamida	Seno
JTE-522	Ciclofosfamida, Doxorubicino, y Fluorouracilo	Seno
JTE-522	Ciclofosfamida, Fluorouracilo, y Mitoxantrona	Seno
JTE-522	Mitoxantrona, Fluorouracilo, y Leucovorino	Seno
JTE-522	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta y Fluoximestrona	Seno
JTE-522	Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
JTE-522	Doxorubicino, Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
JTE-522	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta, Fluoximestrona	Seno
JTE-522	Fluorouracilo, Levamisol	Colon
JTE-522	Leucovorino, Fluorouracilo	Colon
JTE-522	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Etoposida	Pulmón
JTE-522	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Vincristina	Pulmón
JTE-522	Etoposida, Carboplatino	Pulmón
JTE-522	Etoposida, Cisplatino	Pulmón

453

JTE-522	Paclitaxel, Carboplatino	Pulmón
JTE-522	Gemcitabino, Cisplatino	Pulmón
JTE-522	Paclitaxel, Cisplatino	Pulmón
MK-663	Doxorubicino, y Ciclofosfamida	Seno
MK-663	Ciclofosfamida, Doxorubicino, y Fluorouracilo	Seno
MK-663	Ciclofosfamida, Fluorouracilo, y Mitoxantrona	Seno
MK-663	Mitoxantrona, Fluorouracilo, y Leucovorino	Seno
MK-663	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta y Fluoximestrona	Seno
MK-663	Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
MK-663	Doxorubicino, Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
MK-663	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta, Fluoximestrona	Seno
MK-663	Fluorouracilo, Levamisol	Colon
MK-663	Leucovorino, Fluorouracilo	Colon
MK-663	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Etoposida	Pulmón
MK-663	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Vincristina	Pulmón
MK-663	Etoposida, Carboplatino	Pulmón
MK-663	Etoposida, Cisplatino	Pulmón
MK-663	Paclitaxel, Carboplatino	Pulmón
MK-663	Gemcitabino, Cisplatino	Pulmón
MK-663	Paclitaxel, Cisplatino	Pulmón
MK-663	Doxorubicino, y Ciclofosfamida	Seno
MK-663	Ciclofosfamida, Doxorubicino, y Fluorouracilo	Seno
MK-663	Ciclofosfamida, Fluorouracilo, y Mitoxantrona	Seno
MK-663	Mitoxantrona, Fluorouracilo, y Leucovorino	Seno
MK-663	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta y Fluoximestrona	Seno
MK-663	Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
MK-663	Doxorubicino, Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluorouracilo	Seno
MK-663	Vinblastino, Doxorubicino, Thiopeta, Fluoximestrona	Seno
MK-663	Fluorouracilo, Levamisol	Colon
MK-663	Leucovorino, Fluorouracilo	Colon
MK-663	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Etoposida	Pulmón
MK-663	Ciclofosfamida, Doxorubicino, Vincristina	Pulmón
MK-663	Etoposida, Carboplatino	Pulmón
MK-663	Etoposida, Cisplatino	Pulmón
MK-663	Paclitaxel, Carboplatino	Pulmón
MK-663	Gemcitabino, Cisplatino	Pulmón
MK-663	Paclitaxel, Cisplatino	Pulmón

454

Ilustración 10

La tabla No. 24 ilustra ejemplos de algunas combinaciones de la presente invención donde la combinación comprende un agente inhibidor selectivo de COX-2 y un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN.

Tabla No. 24 combinaciones de agentes inhibidores selectivos de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN.

Agente inhibidor selectivo de COX-2	Agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN.
Celecoxib	irinotecan
Rofecoxib	irinotecan
Valdecoxib	irinotecan
Deracoxib	irinotecan
JTE-522	irinotecan
MK-663	irinotecan
Celecoxib	camptotecina
Rofecoxib	camptotecina
Valdecoxib	camptotecina
Deracoxib	camptotecina
JTE-522	camptotecina
MK-663	camptotecina
Celecoxib	lurtotecan
Rofecoxib	lurtotecan
Valdecoxib	lurtotecan
Deracoxib	lurtotecan
JTE-522	lurtotecan
MK-663	lurtotecan
Celecoxib	homosilatecans
Rofecoxib	homosilatecans
Valdecoxib	homosilatecans

455

Deracoxib	homosilatecans
JTE-522	homosilatecans
MK-663	homosilatecans
Celecoxib	9- amino camptotecina
Rofecoxib	9- amino camptotecina
Valdecoxib	9- amino camptotecina
Deracoxib	9- amino camptotecina
JTE-522	9- amino camptotecina
MK-663	9- amino camptotecina
Celecoxib	9-nitrocamptothcina
Rofecoxib	9-nitrocamptothcina
Valdecoxib	9-nitrocamptothcina
Deracoxib	9-nitrocamptothcina
JTE-522	9-nitrocamptothcina
MK-663	9-nitrocamptothcina
Celecoxib	4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamino) etilo]-
Rofecoxib	4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-
Valdecoxib	4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-
Deracoxib	4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-
JTE-522	4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-
MK-663	4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-
Celecoxib	4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-,
Rofecoxib	Dihidrocloruro 4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-,
Valdecoxib	Dihidrocloruro 4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-,
Deracoxib	Dihidrocloruro 4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-,
JTE-522	Dihidrocloruro 4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-,
MK-663	Dihidrocloruro 4- Acridinacarboxamida, N-[¨2-(dimetilamonio) etilo]-,
Celecoxib	Topotecan
Rofecoxib	Topotecan
Valdecoxib	Topotecan
Deracoxib	Topotecan
JTE-522	Topotecan
MK-663	Topotecan

456

Celecoxib	Hidrocloruro de topotecan
Rofecoxib	Hidrocloruro de topotecan
Valdecoxib	Hidrocloruro de topotecan
Deracoxib	Hidrocloruro de topotecan
JTE-522	Hidrocloruro de topotecan
MK-663	Hidrocloruro de topotecan

Evaluación de actividad COX-1 y COX-2 in vitro.

Los agentes inhibidores selectivos de COX-2 de esta invención exhiben inhibición in vitro de COX-2. La actividad de inhibición de COX-2 de los compuestos ilustrados en los ejemplos anteriores se determinaron por los siguientes métodos:

La actividad de inhibición de COX-2 del otro inhibidor de ciclooxigenasa de la presente invención también puede ser determinada por los siguientes métodos.

a. Preparación de vaculovirus COX-2 recombinante

El COX-1 y COX-2 fueron preparados como se describió por Gierse et al, [J: Biochem; 305, 479-84 (1995)]. Un fragmento de 2,0 kb contienen la región codificada de cualquier humano o murina COX-1 o murina COX-2 fue clonado en un sitio Bamh1 del vector de transferencia de vaculovirus pVL1393 (Invitrogen) para generar los vectores de transferencia de vaculovirus para COX-1 y COX-2 en una forma similar al método de D.R.O'REILLY et al (Vectores de Expresión de Vaculovirus: Un

457

Laboratorio Manual (1992)). Los vaculovirus recombinantes se aislaron transfectando 4μg del vector de ADN de transferencia de vaculovirus en células de insectos CF9 (2 x 108) junto con 200 ng de plásmido de ADN de vaculovirus linearizado por el método de fosfato de calcio. Ver M. D. Summers y G. E. Smith, A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987). Los virus recombinantes fueron purificados mediante tres rondas de purificación de placa y se prepararon almacenamientos de virus de alto título (107 - 108 pfu/ml). Para producción a gran escala, las células de insectos SF9 se efectuaron en fermentadores de 10 litros (0,5 x 106/ml) con el almacenamiento de vaculovirus recombinante tal que la multiplicidad de infección fue de 0,1. Después de 72 horas las células fueron centrifugadas y el pelmazo de célula homogenizado en tris/Sucrosa (50 mM: 25% pH 8,0) que contiene 1% de 3-[(colamidopropil) dimetilamonio] -1- propanosulfonato (CHAPS). El homogenizado se centrifugó a 10.000 x G durante 30 minutos, y el supernadante resultante se almacenó a – 80° C antes de ser ensayado para actividad COX.

b. Ensayo para actividad COX-1 y COX-2

la actividad COX se ensaya como PGE2 formado μ/tiempo utilizando un ELISA para detectar la prostaglandina liberada. Las membranas de células de insectos sumninistradas con CHAPS que contienen la enzima COX apropiada fue incubada en un amortiguador de fosfato de potasio

458

(50 mm, pH 8,0) que contiene epinefrina, fenol, y hemo con l adición de ácido araquidónico (10 μm). Los compuestos son preincubados con la enzima durante 10-20 minutos antes de la adición de ácido araquidónico. Cualquier reacción entre el ácido araquidónico y la enzima es detenida después de 10 minutos a 37° C / temperatura ambiente para transferir 40 μl de la mezcla de reacción en 160 μl del amortiguador ELISA y 25 μl de indometacina. El PEG2 formado seguido mediante tecnología ELISA estándar (Cayman Chemical).

c. Ensayo rápido para actividad COX-1 y COX-2

La actividad de COX se desarrolló como PGE2 formado/μg proteína/tiempo utilizando un ELISA para detectar la prostaglandina liberada. Las membranas de célula de insectos solubilizadas con CHAPS contenían la enzima COX apropiada se incubaron en un amortiguador de fosfato de potasio (0,05 M de fosfato de potasio, pH 7,5, 2 μM de fenol, 1 μM de hemo, 300 μM de epinefrina) con adición de 20 μl de 100 μM; de ácido araquidónico (10 μM). Los compuestos fueron pre incubados con la enzima durante 10 minutos a 25° C antes de la adición de ácido araquidónico. Cualquier reacción entre el ácido araquidónico y la enzima fue detenida después de dos minutos a 37° C / temperatura ambiente al transferir 40 μl de la mezcla de reaccón entre 160 μl de amortiguador ELISA y 25 μl de indometacina. El PGE 2 formado se midió mediante tecnología ELISA estándar (Cayman Chemical). Los resultados se muestran en la tabla 25 adelante.

TABLA 25

Ejemplo	COX-2* IC_{50} µM	COX-1* IC_{50} µM
1	0,7	43
2	>0,1	16,7
3	<0,1	64,4
4	<0,1	20,5
5	<0,1	18,8
6	<0,1	6,7
7	0,7	>500
8	<0,1	1,6
9	0,9	1,0
10	<0,1	1,5
11	<0,1	0,7
12	0,6	>500
13	0,2	>100
14	0,2	9,7
15	3,6	57
16	<0,1	94,6
17	<0,1	1,6
18	<0,1	5,6
19	<0,1	1,4
20	<0,1	2,8
21	0,8	>100
22	0,4	>100
23	<0,1	365
24	<0,1	0,2

460

EVALUACION BIOLOGICA

Una terapia de combinación de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y unos agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN para el tratamiento o prevención de neoplasia de un mamífero se pueden evaluar como se describió en los siguientes ensayos

1. Modelo de Pulmón Lewis:

Se inyectaron ratones cutáneamente en la garra izquierda (1 X 10^6 células de tumores suspendidas en 30% de Matriz gel) y el volumen de tumor se evalúo utilizando un fletismometro dos veces por semana durante 30-60 días. La sangre es extraída dos veces durante el experimento en un protocolo de 24h para fijar la concentración de plasma y la exposición total mediante análisis AUC. Los datos se expresan como la media +/- SEM. Los ensayos de student y Mann-Whitney se utilizan para fijar las diferencias entre medios utilizando el paquete de software InStat. El celecoxib dado en la dieta en 160-3200 ppm retarda el crecimiento de estos tumores. El efecto inhibitorio del Celecoxib es dependiente de la dosis y varia desde 48% a 85% comparados con los tumores de control. El análisis de la metástasis pulmonar se hace en todos los animales mediante conteo de metástasis en un estéreo microscopio y mediante análisis histoquímico y secciones de pulmón consecutivas. El celecoxib no afecta la

401

metástasis del pulmón a la dosis inferior de 160 ppm, sin embargo la metástasis de superficie se reduce en más del 50% cuando se da en dosis entre 480 –3200 ppm. Además, el análisis histopatológica reveló que la dosis de celecoxib de manera dependiente reduce el tamaño de las lecciones de metástasis en el pulmón.

2. Modelo HT-29:

Los ratones son inyectados subcutáneamente en la garra izquierda (1 X 10^6 tumores de células suspendidas Matriz gel en 30%) y el volumen del tumor se evalúa utilizando un fletismometro dos veces a la semana durante 30-60 días. La implantación de células cancerígenas de colon humano (HT-29) en ratones descubiertos producen tumores que alcanzan 0,6-2 ml entre 30-50 días. La sangre es extraída dos veces durante el experimento en un protocolo de 24h para estimar la concentración de plasma y la exposición total mediante análisis AUC. Los datos se expresan como la media +/- SEM. Los ensayos de student y de Mann-Whitney se utilizan para estimar las diferencias entre medios utilizando el paquete de software y el paquete de soporte lógico instat.

A. Ratones inyectados con células de cáncer HT-29 son tratados con agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN i.p en dosis de 50 mg/kg en los días 5,7 y 9 en la presencia o ausencia de celecoxib en la

462

dieta. La eficacia de ambos agentes se determina al medir el volumen del tumor.

B. En un segundo ensayo, los ratones inyectados con células de cáncer HT-29 son tratados con agentes inhibidores de topoisomerasa I a de ADN en los días 12 hasta 15. Los ratones inyectados con células de cáncer HT-29 son tratados con unos agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN I.p en dosis de 50 mg/kg en los días 12,13,14 y 15 en la presencia o ausencia de celecoxib en la dieta. La eficacia de ambos agentes se determina al medir el volumen del tumor.

C. En un tercer ensayo, los ratones inyectados con célula de cáncer de colon HT-29 son tratados con agentes inhibidores de la topoisomerasa I de ADN I.p 50 mg/kg en los días 14 hasta 17 en la presencia o ausencia de celecoxib (1600 ppm) y valdecoxib (160 ppm) en la dieta. La eficacia de ambos agentes se determina al medir el volumen de tumor.

3. Modelo de Tumor NFSA:

El sarcoma NFSA es un tumor no inmunogenico y productor de prostaglandina que espontáneamente se desarrolla en los ratones C3Hf/Kam. Este exhibe una radio respuesta implementada si la indometacina fue dada antes de la irradiación de un tumor. El tumor

NFSA es relativamente radioresistente y es fuertemente infiltrado mediante células mononucleares inflamatorias, primariamente macrófagos que secretan factores que estimulan la proliferación de células tumorales. Adicionalmente, este tumor produce un número de prostaglandinas, incluyendo prostaglandina E_2 y prostaglandina I_2.

Los tumores solitarios son generados en las patas traseras derechas de los ratones mediante la inyección de 3 X 10^5 células de tumor NFSA viables. El tratamiento con un agente inhibidor selectivo de COX-2 (6 mg/kg de peso de cuerpo) y unos agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN o vehículo (0,05% de Tween 20 y 0,95% de polietileno glicol) dados en el agua de beber arranca cuando los tumores son de aproximadamente 6mm de diámetro y el tratamiento la continua durante 10 días consecutivos. Las botellas de agua son cambiadas cada 3 días. En algunos experimentos, la irradiación de los tumores se desarrollan 3-8 días después de la iniciación del tratamiento. Los puntos finales del tratamiento son el retardo del crecimiento del tumor (días) y el TCD_{50} (dosis de control de tumor 50, definida como la dosis de irradiación que produce la cura del tumor local en 50% de los ratones irradiados 120 días después de irradiación). Para obtener curvas de crecimiento del tumor, tres diámetros mutuamente ortogonales de tumores son medidos diariamente con un calibrador vernier, y se calcula los valores medios.

464

La irradiación del tumor local con dosis simple de rayo gama de 30,40 o 50 Gy se da cuando estos tumores alcanzan 8mm de diámetro. La irradiación del tumor se suministra desde un irradiador de ^{137}Cs de fuente doble a un índice de dosis de 6,31 Gy/minuto. Durante la irradiación, los ratones no anestesiados son inmovilizados sobre una liga y el tumor se centra en un campo de reversión circular de 3 cm de diámetro. La regresión y el recrecimiento de tumores se siguen al intervalo de 1-3 días hasta que los diámetros del tumor alcanzan aproximadamente 14 mm.

La magnitud del crecimiento de tumor se retraza como una función de la dosis de regresión con o sin tratamiento con un agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN que se gráfican para determinar el mejoramiento de la respuesta del tumor a la radiación. Esto requiere que el retrasó del crecimiento del tumor respecto después de la radiación sea expresado solamente como el retraso del crecimiento del tumor absoluto, es decir el tiempo en días para tumores tratados con radiación para crecer de 8 a 12 mm de diámetro menos el tiempo de días para tumores no dotados para alcanzar el mismo tamaño. También se requiera que el efecto del tratamiento de un agente inhibidor selectivo de COX-2 y un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN más radiación combinados sean expresados como el retraso del crecimiento del tumor normalizado.

El retrasó del crecimiento normalizado de define como el tiempo para los tumores tratados tanto con el agente inhibidor selectivo de COX-2 como con radiación para crecer de 8 a 12 mm de diámetro menos el tiempo en días para los tumores tratados, con agente inhibidor selectivo de COX-2 y agentes inhibidores de topoisomerasa I de ADN solos para alcanzar el mismo tamaño.

Los contenidos de cada una de las referencias citadas aquí, incluyendo los contenidos de y referencias citadas dentro de las referencias primarias, son incorporados aquí como referencia en su totalidad.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas modalidades particulares de esta, aquellos expertos en la técnica apreciaran que varios cambios, modificaciones y sustituciones se pueden hacer aquí sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, las dosis efectivas diferentes de las dosis particulares como se establece aquí adelante pueden ser aplicables como una consecuencia de las variaciones en la respuesta del mámifero que esta siendo tratado para cualquiera de las indicaciones para los agentes activos utilizados en los métodos, combinaciones y composiciones de la presente invención como se indica anteriormente. De manera similar, las respuestas farmacológicas especificas observadas pueden variar de acuerdo y dependiendo del compuesto a particular activo seleccionado o si existen portadores farmacéuticos presentes, así

como también el tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas de los resultados son contemplados de acuerdo con los objetos y practicas de la presente invención. Se pretende, por lo tanto, que la invención sea definida mediante el alcance de las reivindicaciones que siguen y que tales reivindicaciones sean interpretadas tan ampliamente como sea razonable.

467

Reivindicaciones:

1 Un método para tratar, prevenir y reducir el riesgo de desarrollar un desorden de neoplasia en un mamífero necesitado de este, que comprende administrar al mamífero en una terapia de combinación una cantidad de agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN y una cantidad de agente inhibidor selectivo de COX-2 en donde la cantidad de agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN y el agente inhibidor de COX-2 selectivo juntos hacen una cantidad efectiva contra el desorden de neoplasia.

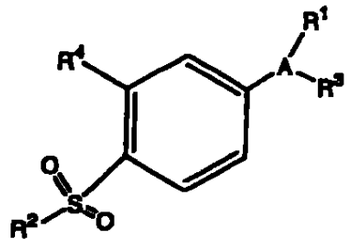
2 El método de la reivindicación 1 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona del grupo que consiste de irinotecan; clorohidrato de irinotecan; camptotecina; 9– aminocamptotecina; 9– nitrocamptotecina; 9- cloro –10- hidroxi camptotecina; topotecam; clorohidrata de topotecam; diclohidrato de lurtotecam; lurtotecan (lipodomal); homosilatecanos; 6,8- dibromo –2- metil –3- [2- (D-xilopiranosilamino) fenil] -4- (3H) - quinazolinona; 2- ciano –3- (3,4-dihidroxifenil) -N- (fenilmetil) - (2E) -2- propenamida; 2- ciano -3- (3,4- dihidroxifenil) -N- (3- hidroxifenilpropil) - (E) -2- propenamida; 5H- indolo [2,3- a] pirrolo [3,4- c] carbazol –5,7 (6H) - diona, 12- beta –D- glucopiranosil –12,13– dihidro –2,10- dihidro –6- [[2- hidroxi –

468

1- (hidroximetil) etil] aminol-;4- acridinocarboxamida, N- [2- (dimetilamina) etil]-, diclohidrato; y 4- acridinocarboxamida, N- [2- (dimetilamina) etil]-.

3 El método de la reivindicación 2 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona del mismo que consiste de, irinotecan; clorhidrato de irinotecan; camptotecina; 9– aminocamptotecina; 9– nitrocamptotecina; 9- cloro – 10-hidroxi camptotecina; topotecam; clorhidrato de topotecam; diclorhidrato de lurtotecam; lurtotecan (lipodomal); y homosilatecanos.

4 El método de la reivindicación 1 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo se selecciona de los compuestos de fórmula 1:



O una sal farmacéuticamente aceptable o proveedora de es,

En donde

469

A es un anillo de 5 o 6 miembros sustituyentes seleccionado de un grupo que consiste de heterociclilo y carbociclilo, en donde A es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, alquilo, halo, oxo, y alcoxi;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de ciclohexilo, piridinilo, y fenilo, en donde R1 es opcionalmente sustituido por uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, fenilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi, y alquiltio;

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de alquilo y amino;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo, alquenilo, alquilino, arilo, heteroarilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterociclilioxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo, haloalquilo, heterocicio, cicloalquenilo, fenilalquilo, heterocicloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, fenilalquenilo, alcoxialquilo, feniltioalquilo, feniloxialquilo, alcoxifenilalcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N-fenilaminocarbonilo, N- alquil –N- fenilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N- arilamino,N-ariquilamino, N- alquil –N- ariquilamino, aminoalquilo,

470

alquilaminoalquilo, N- fenilaminoalquilo, N- fenilalquilaminoalquilo, N-arilo –N- fenilaminoalquilo, feniloxi, fenilalcoxi, fenilitio, fenilalquilitio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N-fenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, y N- alquilo –N- fenilaminosulfonilo; y

R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrido y halo

5 El método de la reivindicación 4 en donde hace selección al grupo que consiste de tienilo, oxazol, furilo, furanona, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofurilo, indenilo, benzitienilo, isoxozolilo, pirazolilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, benzindazolilo, ciclopentanona, benzopiranopirazolilo, fenil, y piridilo.

6 El método de la reivindicación 5 en donde A es sustituido con una o más radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, halo, oxo, hidroxi, y alcoxi.

7 El método de la reivindicación 4 en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de ciclohexilo, piridinilo, y fenilo, en donde ciclohexilo, piridinilo, y fenilo son opcionalmente sustituidos con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo,

471

hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, fenilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, alcoxi, halo, alcoxi, y alquiltio.

8 El método de la reivindicación 7 en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de piridino, ciclohexilo, y fenilo, en donde R^1 es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, halo, y alcoxi.

9 El método de la reivindicación 4 en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de metilo y amino.

10 El método de la reivindicación 4 en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, oxo, hidroxilo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo, haloalquilo, heterociclo, cicloalquenilo, fenilalquilo, heterociclialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo,fenilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, fenialquenilo, alcoxialquilo, feniltioalquilo, feniloxialquilo, alcoxifenialcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonil, N-fenilaminocarbonilo, N- alquil –N- fenilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo – alquilo. Carboxi – alquilo, alquilamino, N-arilamino, N- arilalquilamino, N- alquilio, N- arilaminoalquilamino,

472.

N- alquil –N- arilamino, amino- alquilo, alquilaminoalquilo, N- fenilamino – alquilo, N- fenil – alquilaminoalquilo, N- alquil –N- fenil – alquilamino – alquilo, N- alquil –N- fenilaminoalquilo, feniloxi, feniloxialcoxi, feniltio, fenilalquiltio,alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonolo, N- fenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, y N- alquilo –N- fenilaminosulfonilo.

11 El método de la reivindicación 10 en donde R^3 es seleccionado del grupo que consiste de halo, alquilo, ciano, carboxilo, alquiloxi, Fenilo, haloalquilo, e hidroxialquilo.

12 El método de la reivindicación 4 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo se selecciona del grupo que consiste de

Refecoxib,

Celecoxib,

Valdecoxib,

Deracoxib,

Etoricoxib,

4- (4- ciclohexilo –2- metiloxazol –5- il) -2- fluorobencenosulfonamida, 5- cloro –3- (4- (metilsulfonilo) fenil -2- (metil –5- piridinil) piridina, 2- (3,5- difluorofenilo -3- 4- (metilsulfonilo) fenilo) -2- ciclopenteno –1- ona, N- [[4- (5- metil –3- fenilisoxazol –4- il

fenilo] sulfonilo] propanamida, 4- [5- (4- clorofenilo -3- (trifluorometil) - 1H- pirazol –1- il bencenosulfonamida, 3- (3,4- difluorofenoxi-5,5- dimetil –4- [4- (metilsulfonilo fenilo] -2(5H) - furanona, N- [6- [(2,4- difluorofenilo tio-2,3- dihidro –1- oxo –1H- indeno –5-il] metanosulfonamida, 3- (4- clorofenilo –4- [4- (metilsulfonilo fenilo-2(3H) - oxazolona, 4- [3- (4- fluorofenilo -2,3- dihidro –2- oxo –4- oxazolilobencenosulfonamida, 3- [4- (metilsulfonilfenil-2- fenilo –2- ciclopenteno –1- ona, 4- (2- metilo –4- fenilo –5- oxazolilo bencenosulfonamida, 3- (4- fluorofenil -4- [4-metilsulfonilo fenilo -2(3H) - oxazolona, 5- (4- fluorofenil- 1- [4- (metilsulfonilo fenilo] -3- (trifluorometil-1H- pirazola, 4- [5- fenilo -3- (trifluorometil -1H- pirazol – 1- il bencenosulfonamida, 4- [1- fenilo -3- (trifluorometil -1H- pirazol –5- il bencenosulfonamida, 4- [5- (4- fluorofenilo -3- (trifluorometil -1H- pirazol –1- il bencenosulfonamida, N- [2- (ciclohexiloxi -4- nitrofenilo metanosulfonamida, N- [6- (2,4- difluorofenoxi -2,3- dihidro –1- oxo –1H- indeno –5- il metanosulfonamida, 3- (4- clorofenoxi -4- [(metilsulfonilo amino bencenosulfonamida, 3- (4- fluorofenoxi -4- [(metilsulfonilo amino bencenosulfonamida, 3- [(1- metil –1H- imidazol –2- il]tio –4 [(metilsulfonilamino bencenosulfonamida, 5,5- dimetil –4- [4- (metilsulfonilfenil-3- fenoxi –2(5H) - furanona, N- [6- [(4- etil –2- tiazolil]tio -1,3- dihidro –1- oxo –5- isobenzofuranilo metanosulfonamida, 3- [(2,4- diclorofenil]tio] –4 - [(metilsulfonilamino bencenosulfonamida, 1- fluoro –4- [2- [4- (metilsulfonilfenilo ciclopenteno –1- il benceno, 4- [5- (4- clorofenilo -3- (difluorometilo -1H- pirazol –1- il bencenosulfonamida, 3-

474

[1- [4- (metilsulfonilfenil) -4- (trifluorometil -1H- imidazol –2- il piridina, 4- [2- (3- piridinilo -4- (trifluorometil -1H- imidazol –1- il bencenosulfonamida, 4- [5- (hidroximetil) -3- fenilisoxazol -4- il bencenosulfonamida, 4- [3- (4- clorofenil) -2,3- dihidro -2- oxo –4- oxazolilo] bencenosulfonamida, 4- [5- (difluorometil) -3- fenilisoxazol -4- il bencenosulfonamida, [1,1':2',1"- terfenil] -4- sulfonamida, 4- (metilsulfonilo) - 1,1',2],1"- terfenilo, 4- (2- fenilo –3- piridinilo bencenosulfonamida, N- (2,3- dihidro –1,1- dioxido –6- fenoxi –1,2- benzisotiazol –5- il) metanosulfonamida, N- [3- (formilamino) -4- oxo –6- fenoxi –4H -1- benzopiran –7- il] metanosulfonamida, 6- [[5- (4- clorobenzoil) -1,4- dimetil –1H- pirrolo –2- il] metil]-3(2H) - piridazinona, y N- (4- nitro –2- fenoxifenil) metanosulfonida.

13 El método de la reivindicación 12 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo es Rofecoxib.

14 El método de la reivindicación 12 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo es celecoxib.

15 El método de la reivindicación 12 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo es valdecoxib.

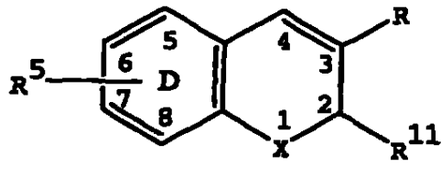
16 El método de la reivindicación 12 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo es Deracoxib.

475.

17 El método de la reivindicación 12 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo es 4- (4- ciclohexil –2- metiloxazol –5- il) -2- fluorobencenosulfonamida.

18 El método de la reivindicación 12 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo es Etoricoxib.

19 El método de la reivindicación 1 en donde el agente inhibido de COX-2 es seleccionado de compuestos de formula 2:



O un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable o proveedora de este, en donde

X se selecciona del grupo que consiste de O, S y NR^a; R^a es alquilo;

R se selección del grupo que consiste de carboxilo, alquilo, aralquilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, y alcoxicarbonilo;

476

R^{11} se selecciona del grupo que consiste de haloalquilo, alquilo, aralquilo, cicloalquilo y arilo, en donde arilo es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste de alquiltio, nitro y alquilsulfonilo;

R^5 es uno o más radicales independiente seleccionados del grupo que consiste de hidrido, halo, alquilo, aralquilo, alcoxi, arilоxi, heteroarilоxi, aralquilоxi, heteroaralquilоxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilamino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilaminosulfonilo, heteroaralquilaminosulfonilo, heterociclosulfonilo, alquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, y alquilcarbonilo, en donde R^5 junto con el anillo D opcionalmente forman un radical naftilo.

20 El método de la reivindicación 19 en donde X se selecciona del grupo que consiste de O y S.

477

21 .El método de la reivindicación 19 en donde R se selecciona del grupo que consiste de carbonilo, alquilo inferior, aralquilo inferior y alcoxicarbonilo inferior.

22 El método de la reivindicación 21 en donde R es carboxilo.

23 El método de la reivindicación 19 en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior y fenilo.

24 El método de la reivindicación 23 donde R^{11} es haloalquilo inferior.

25 El método de la reivindicación 24 en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de fluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluorometilo, heptafluorometilo, difluorometilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, difluorometilo y trifluorometilo.

26 El método de la reivindicación 25 en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilo y pentafluoroetilo.

27 El método de la reivindicación 19 en donde R^5 es una o más radicales independientemente seleccionados del grupo que

478

consiste de hidrido, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, holoalcoxi inferior, alquilamina inferior, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo inferior, heteroalquiloaminosulfonilo, de 5 o 6 miembros, aralquilosulfonilo inferior, heterociclosulfonilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, alquilsulfonilo inferior , fenilo opcionalmente sustirtuido, arilcarbonilo inferior, y alquilcarbonilo inferior.

28 El método de la reivindicación 27 en donde R^5 es uno o más radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrido , cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, tertbutiloxi, trifluorometil, difluorometil, trufluorometoxi, amino, N- N- dimetilamino, N- N- dietilamino, N-fenilmetilaminosulfonilo, N- feniletilaminosulfonilo, N- (2-furilmetil) aminosulfonilo, nitro, N,N- dimetilaminosulfonilo, N-metilaminosulfonilo, N- etilsulfonilo, 2,2-dimetiletilaminosulfonilo, N-N- dimetilaminosulfonilo, N- (2-metilpropil) aminosilfonilo, N- morfolinosulfonilo, metilsulfonilo, benzilcarbonilo, 2,2- dimetilpropilcarbonilo, fenilacetilo, y fenilo.

29 El método de la reivindicación 28 en donde R^5 es uno o más radicales independientemente seleccionados del grupo que

479

consiste de hidrido, cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, N-fenilmetilaminosulfonilo, N- feniletilaminosulfonilo, N- (2-furilmetil) aminosulfonilo, N,N- dimetilaminosulfonilo, N-metilaminosulfonilo, N- (2,2- dimetiletil) aminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, 2- metilpropilaminosulfonilo, N-morfolinosulfonilo, metilsufonilo, benzilcarbonilo, y fenilo.

30 El método de la reivindicación 19 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo se selecciona el grupo que consiste de

Ácido 6- cloro –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro –7- metil –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 8- (1- metiletil)–2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro –7(1,1- dimetiletil) –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro 8- (1- metiletil)–2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 2- trifluorometil –3H- naftopiran –3- carboxílico,

Ácido 7- (1,1- dimetiletil) –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

480

Ácido 6- bromo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 8- cloro –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- trifluorometoxi –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 5,7- dicloro –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 8- fenilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 7,8- dimetilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6,8- bis (dimetiletil) –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 7- (1- metiletil) -2- trifluorometil –2H -1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 7- fenilo –2- trifluorometil –2H -1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro 7- etil –2- trifluorometil –2H -1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro 8- etil –2- trifluorometil –2H -1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro 7- fenilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

481

Ácido 6,7- dicloro –2- trifluorometil –2H -1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6,8- dicloro –2- trifluorometil –2H -1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 2- trifluorometil –3H- nafto [2,1-b] piran –3- carboxílico

Ácido 6- cloro –8- metilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 8- cloro –6- metilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 8- cloro –6- metoxi –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- bromo –8- cloro –8- metilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 8- bromo –6- fluoro –8- –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 8- bromo –6- metilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran – 3- carboxílico,

Ácido 8- bromo –5- fluoro –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran – 3- carboxílico,

Ácido 6- bromo –8- fluoro –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran – 3- carboxílico,

Ácido 6- bromo –8- metoxi –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran – 3- carboxílico,

482

Ácido 6- [((fenilmetilo) aminol sulfonilo] –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- [(dimetilamina) sulfonilo] –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- [(metilamino) sulfonilo] –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- [(4- morfolino) sulfonilo] –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- [(1,1 dimetiletil) aminosulfonilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- [(2 metilpropilo) aminosulfonilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- metilsulfonil aminosulfonil –2- trifluorometil –2H -1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 8- cloro –6- [((fenilmetilo) amina sulfonilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6-fenilacetilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6,8- dibromo –2- trifluorometil –2H -1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 8- cloro –5,6- dimetil –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran – 3- carboxílico,

Ácido 6,8- dicloro –(S)–2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6-benzilsulfonilo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- [[N- (2- furilmetil) amino] sulfonilo] –2- trifluorometil –2H - 1- benzopiran –3- carboxílico,

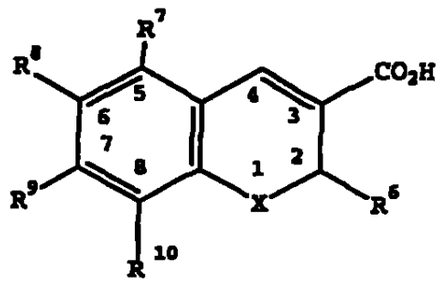
Ácido 6- [[N- (2- feniletilo) amino] sulfonilo] –2- trifluorometil –2H - 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- yodo –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 7- (1,1- dimetiletil) -2- pentafluoroetilo –2H- 1- benzopiran – 3- carboxílico, y

Ácido 6- cloro –2- trifluorometil –2H- 1- benzotiopiran –3- carboxílico.

31 El método de reivindicación 1 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo se selecciona de los compuestos de la fórmula 3:



un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este en donde

484

X se selecciona del grupo que consiste de O y S;

R^6 es haloalquilo inferior;

R^7 se selecciona del grupo que consiste de hídrico y halo;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hídrico, halo, alquilo inferior, haloalcoxi inferior, alcoxi inferior, aralquilcarbonilo inferior, y alquilaminosulfonilo inferior, aralquilaminisulfonilo inferior, heteroaralquilaminosulfomino inferior, y un heterociclosulfonilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros.

R^9 se selecciona del grupo que consiste de hídrico, alquilo inferior, halo, alcoxi inferior, arilo inferior;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hídrico, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y arilo.

32 El método de la reivindicación 31 en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste de trufluorometil y pentafluorometil.

33 El método de la reivindicación 31 en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste de hídrico, cloro, y flúor.

34 El método de la reivindicación 31 en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste de hídrico, cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, tert-butilo, trifluorometoxi, metoxi, benzilcarbonilo, dimetilaminosulfonilo, isopropilaminisulfonilo, metilaminosulfonilo, benzilaminosulfonilo,

feniletilaminosulfonilo, metilpropilaminosulfonilo, metilsulfonilo y morfolinosulfonilo.

35 El método de la reivindicación 31 en donde R^9 se selecciona del grupo que consiste de hídrico, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, cloro, metoxi, dietilamino, y fenilo.

36 El método de la reivindicación 31 en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hídrico, cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, tert-butilo, metoxi, y fenilo.

37 El método de la reivindicación 31 en donde el agente inhibidor selectivo de COX-2 se selecciona del grupo que consiste de

Ácido 6- cloro –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido (S) -6- cloro –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro 7- (1,1- dimetiletil) –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido (S) -6- cloro -7- (1,1- dimetiletilo) –2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- trifluorometoxi –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido (s) -6- trifluorometoxi –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido (s) -6- trifluorometoxi –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- formilo –2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- (difluorometil) –2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6,8 - dicloro –7- metil –2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6,8 - dicloro –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido (s) - 6,8- dicloro –2- (trifluorometil) –2H -1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro –1,2- dihidro –2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico.

Ácido (s) -6- cloro –1,2- dihidro –2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico.

Ácido 6,8- dicloro –1,2- dihidro –2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico.

Ácido 7- (1,1- dimetiletilo) –2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran – 3- carboxílico,

Ácido 6,7- dicloro -2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 5,6- dicloro -2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

487

Ácido 2,6- bis- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 5,6,7- tricloro -2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6,7,8- tricloro -2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- yodo -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico,

Ácido 6- bromo -1,2- dihidro -2- (trifluorometil) -3- quinolinocarboxílico,

Ácido 6- cloro -7- metil -2- (trifluorometil) –2H- 1- benzotiopiran – 3- carboxílico, y

Ácido 6,8- dicloro -2- trifluorometil) –2H- 1- benzotiopiran –3- carboxílico.

38 El método de la reivindicación 37 en donde el agente inhibido de COX-2 selectivo se selecciona del grupo que consiste de

Ácido 6- cloro -2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido (S) -6- cloro -2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro –7- (1,1- dimetiletil) -2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido (s) -6- cloro –7- (1,1- dimetiletil) -2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

488

Ácido 6- trifluorometoxi -2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido (s) -6- trifluorometoxi -2- trifluorometil –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- formilo -2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- (difluorometilo) -2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6,8- dicloro –7- metilo -2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6,8- dicloro -2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido (s) - 6,8- dicloro -2- (trifluorometil) –2H- 1- benzopiran –3- carboxílico,

Ácido 6- cloro –1,2- dihidro -2- (trifluorometil) 3- quinolinocarboxílico,

Ácido (s) -6- cloro –1,2- dihidro -2- (trifluorometil) 3- quinolinocarboxílico, y

Ácido 6,8- dicloro –1,2- dihidro -2- (trifluorometil) 3- quinolinocarboxílico,

39 El método de la reivindicación 1 en donde el agente inhibido de COX-2 selecciona de compuestos que corresponde en estructura,

y sales farmacéuticamente aceptables de este, el grupo consiste de:

N- (2,3- dihidro –1,1- dióxido –6- fenoxi –1,2- benzisotiazol –5- il) metanosulfonamida,

6[[5- (4- clorobenzoilo) -1,4- dimetil -1H- pirrolo –2- il] metil]-3(2H) - piridazinona,

N- (4- nitro –2- fenoxifenil) metanosulfonamida,

3- (3,4- difluorofenoxi) -5,5- dimetilo –4 [4- (metilsulfonil) fenilo] - 2(5H) - furanona,

N- [6- [(2,4- difluorofenil) tio] -2,3- dihidro –1- oxo –1H – indeno –5- il] metanosulfonamida,

N- [2- (ciclohexiloxi) -4- nitrofenilo] metanosulfonamida,

N- [6- [(2,4- difluorofenixi) -2,3- dihidro –1- oxo –1H – indeno –5- il] metanosulfonamida,

3- (4- clorofenoxi) -4- [(metilsulfonil) amino] bencenosulfonamida,

3- (4- fluorofenoxi) -4- [(metilsulfonilo) amino] bencenosulfonamida,

3- [(1- metil –1H- imidazol –2- il tio -4- [(metilsulfonilo) amino] bencenosulfonamida,

5,5- dimetil –4- [4- (metilsulfonil) fenil] -3- fenoxi –2(5H) - furanona,

N- [6- [(4- etil –2- tiazolilo) tio] –1,3- dihidro –1- oxo –5- isobenzofuranilo] metanosulfonamida.

490

3- [(2,4- diclorofenilo) tio] -4- [(metilsulfonilo) amino] bencenosulfonamida,

N- (2,3- dihidro –1,1- dioxido –6- fenoxi –1,2- benzisotioazol –5- il) metanosulfonamida y

N- [3- (formilamino) –4- oxo – 6-fenoxi –4H -1- benzopiran –7- il] metanosulfonamida.

40 El método de reivindicación 1 en donde el desorden de neoplasia selecciona del grupo de un desorden de neoplasia en pulmón, piel, estomago, intestino, esófago, vejiga, cabeza, cuello, celebro, cervical, y ovario

41 El método de la reivindicación 1 en donde el desorden de neoplasia de selecciona del grupo que consiste del melanoma lenticinoso acral, keratosis actinica, adeno carcinoma, carcinoma cistico de adenoide, adenoma, adenosarcoma, carcinoma adeno escamoso, tumor astrocitico, carcinoma de glandula bartolina, carcinoma de célula basal carcinoma glándula bronquial, carcinoma capilar, carcinoide, carcinoma, carcinosarcoma, carcinoma cavernoso, colangiocarcinoma, condorsarcoma, papiloma plexo coriode, carcinoma de plexo coroide, carcinoma de célula clara, cistadenoma, tumor del seno endodermal, hiperplasia endometrial, sarcoma estromal endometrial, adenocarcinomo endometroide, carcinoma ependimal,

491

carcinoma epiteloide, sarcoma de Ewing, fibrolamelar, hiperplasia nodular focal, gastrónoma, tumor de célula germinal, glioblastoma, glucagonoma, hemangiblastoma, hemangioendotelioma, una hemangioma, adenoma hepática, adenomatosis hepática, carcinoma hepatocelular, insulinoma, neoplasia antiepitelial, neoplasia de célula escamosa interepiterial, carcinoma de células escamosa invasivas, carcinoma de célula grande, leiomiosarcoma, melanoma maligno lentigo, melanoma maligno, tumor mesotelial maligno, medulioblastoma, medulioepiterioma, melamoma, meningeal, mesotelial, carcinoma metastatico, carcinoma mucoepiterial, neuroblastoma, melanoma nodular de edenocarcinoma neuroepiterial, carcinomas de células de avena, oligodendroglial, osteosarcoma, polipeptido pancreático, adenocarcinoma seroso papilar, célula pineal, tumor de la pituitaria, plasmacitoma, pseudosarcoma, blastomo pulmonar, carcinoma de célula renal, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, carcinoma de célula pequeña, carcinoma de tejidos suaves, tumor secretante de somatostatina, carcinoma de escamoso, carcinoma de células escamoso, submesotelial, melanoma de espiración superficial, carcinoma no diferenciado, melanoma uveal, carcinoma verrugoso, vipoma, carcinoma bien diferenciado, y tumor de Wilm.

42 El método de reivindicación 1 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo y el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se fórmula en una composición simple.

43 El método de reivindicación 1 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo y el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se suministra un componente separado de un kit.

44 El método de reivindicación 1 en donde el mamífero es un humano.

45 El método de reivindicación 1 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo y el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se administran de una manera secuencial.

46 El método de reivindicación 1 en donde el agente inhibidor de COX-2 selectivo y el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se administran de una manera sustancialmente simultanea.

47 Una composición farmacéutica que comprenden un agente inhibidor de topoisomerasa 1 de ADN y un agente inhibidor de COX-2 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa 1 de ADN y el agente inhibidor de COX-2 selectivo juntos hacen una cantidad efectiva contra el desorden de neoplasia.

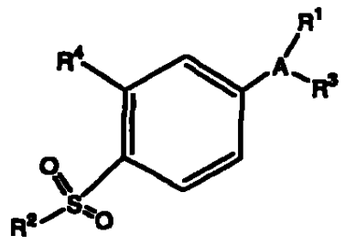
493

48 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde agente inhibidor de topoisomerasa 1 de ADN se selecciona del grupo que consiste de irinotecam; clorohidroto de irinotecam; campotesina; 9- aminacamptotecina; 9- nitrocamptotecina; 9- cloro –10- hidroxi camptotecina; topotecan; clorohidrato de topotecan; lurtotecan; diclohidrato de lurtotecan; lurtotecan (liposomal) homosilatecanos; 6,8- dibromo –2- metil –3 [2- (D xilopiranosilamino) fenil] –4 (3H) - quinazolinona; 2- ciano -3- (3,4- dihidroxifenil) -N- (fenilmetil) - (2E) -2- propenamida; 2- ciano -3- (3,4- dihidroxifenil) -N- (3- hidroxifenilpropil- (E) -2- propenamida; 5H indol [2,3- a] pirrol [3,4- c] carbazol -5,7 (6H) -diona, 12- beta -D- glucopiramosil -12,13- dihidro -2,10- dihidroxi -6- [[2- hidroxi -1- (hidroximetilo) etil amino; 4- acridinocarboxamida, N- [2- (dimetilamino) etil- dihidrocloruro; y 4- acridinocarboxamida , N- [2- (dimetilamino) etilo].

49 La composición farmacéutica de la reivindicación 48 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona del grupo que consiste de irinitecan, clohidrato de irinotecan, camptotecina, 9- aminocamptotecina, 9- nitrocamptotecina, 9- cloro 10- hidroxi camptotecina, topotecan, clohidrato de topotecan, lurtotecan, diclorohidrato de lurtotecan, lurtotecan (liposomal), y homosilatecanos.

494

50 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde el agente inhibidor selectivo de COX-2 se selecciona del compuesto de fórmula 1 :



O una sal farmacéuticamente aceptable o una prodroga de este, en donde:

Un anillo de 5 o 6 miembros sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de heterocicilio y carbocicilio, en donde A es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, alquilo, halo, oxo, y alcoxi;

R^1 se selecciona en el grupo que consiste de ciclohexilo, piridinilo, y felino, en donde R^1 es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, haloquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, fenilamina, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi, y alquitio;

495

R^2 selecciona del grupo que consiste de alquilo y amino;

R^3 selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo, alquelino, arilo, heteroarilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterociclilioxi, alquiloxi, alquiltio, alquicarbonilo, cicloalquilo, fenilo, haloalquilo, heterociclo, cicloalquenilo, fenilalquilo, heterocicloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquicarbonilo, fenilalquilino, alcoxialquilo, feniltioalquilo, fenilioxialquilo, alcoxifenilacoxialquilo, alcoxicarbonialquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilioalquilo, N-fenilaminocarbonilo, N- alquil- N-fenilaminocarbonilo, alquilioaminocarbonilialquilo, carboxialquilo, alquilamino, N- arilamino, N- alquilo –N-arilquilamina, N-alquil-N-arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N- fenilaminoalquilo, N-felialquilaminoalquilo, N-alquilo-N-fenilaquilaminoalquilo, N- alquilo-N-fenilaminoalquilo, fenilioxi, fenilalcoxi, feniltio, fenilalquitio, alquilsulfinilo, alquilsulfinilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N- fenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, y N- alquilo-N- fenilaminosulfonilo; y

R^4 se selecciona del grupo que consiste de hidrido y halo.

51 La composición farmacéutica de la reivindicación en donde A se selecciona del grupo que consiste de tienilo, oxazolilo, furilo, furanona, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, benzonfurilo, indenilo, benzitienilo, isoxazolilo, pirazolilo, ciclopentenilo,

496

ciclopentadienilo, benzidazolilo, ciclopentanona, benzopiranopirazolilo, fenilo y piridilo.

52 La composición farmacéutica de la reivindicación 51 en donde A se sustituye con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, halo, oxo, hidroxi y alcoxi.

53 La composición farmacéutica de R^1 reivindicación 50 en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de ciclohexilo, piridinilo, y fenilo, en donde cilohexilo, piridinilo, y fenilo son opcionalmente sustituidos con uno o más radicales seleccionados de grupo que consiste de alquilo, halo alquilo, ciano, carbonilo, alcoxixarbonilo, hidroxilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, fenilamina, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo alcoxi, halo, alcoxil y alquiltio.

54 La composición farmacéutica de la reivindicación 53 en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de piridilo, ciclohexilo, y fenilo, donde R^1 es opcionalmente sustituida con uno o más radicales seleccionados del grupo que consiste del alquilo, halo, y alcoxi.

55 La composición farmacéutica de la reivindicación 55 en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de metilo, y amino.

497

56 La composición farmacéutica de la reivindicación 50 en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, oxo, hidroxilo, ciano, carboxil, cianoalquilo, heterociclíloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo, haloalquilo, heterociclo, cicloalquenilo, fenilalquilo, heterociclialquilo, alquiltioalquilo, hidrocialquilo, alcoxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenilaquilcarbonilo fenilalquenilo, alcoxialquilo, feniltioalquilo, fenilloxialquilo, alcoxifenilalcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarboalquilo, alquilaminocarbonilo, N-fenilaminocarbonilo, N-alquil -N- fenilaminocarbonilo, alquilaminocarbonil-alquilo, carboxi - alquilo, alquilamino, N-arilamino, N- arilalquilamina, N- alquil -N- arilalquilamino , N-alquilo -N- arilamino, amino-alquilo, alquilaminoalquilo, N-fenilamino - alquilo, N- fenil -alquilaminoalquilo, N- alquil -N-fenil – alquilamino - alqiulio, N- alquil -N-fenilaminoalquilo, fenilloxi, feniltio, fenilalquiltio, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N- fenilaminasulfonilo, fenilsulfonilo y N-alquil-N- fenilaminosulfonilo.

57 La composición farmacéutica de la reivindicación 56 en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo ciano, carboxilo, alquiloxi, fenilo, haloalquilo, y hidroxialquilo.

498

58 La composición farmacéutica de la reivindicación 50 en donde el agente de inhibidor selectivo de COX-2 se selecciona del grupo que consiste de:

Rofecoxib,

celecoxib,

valdecoxib,

Deracoxib,

Etoricoxib,

4- (4- ciclohexilo -2- metiloxazol -5- il) -2- fluorobencenosulfonamida,

5- cloro -3- (4- (metilsulfonilo) fenilo -2- (metilo -5- piridinilo piridina,

2- (3,5- difluorofenil)-3-4- (metilsulfonil) fenil) -2- ciclopenteno -1- ona,

N- [(4- (5- metilo -3- fenilisoxazol -4 il] fenilisulfonil]propanamida,

4- [5- (4- clorofenilo) -3- (trifluorometilo) -1H- pirazol -1- il] benzenesulfonamida,

3- (3,4- difluorofenoxi) -5,5- dimetil -4- [4- (metilsulfonilo) fenil]- 2(5H) - furanona,

N- [6- [(2,4- difluorofenil)tio] -2,3- dihidro -1- oxo -1H- indeno -5- il] metanosulfonamida,

3- (4- clorofenil) -4- [4- (metilsulfonil) fenil] -2(3H) - oxazolona,

4- [3- (4- fluorofenil) -2,3 dihidro -2- oxo -4- oxazolilo] bencenosulfonamida,

3- [4- (metilsulfonilo) fenil]-2- fenilo -2- ciclopenteno -1- ona,

4- (2- metil -4- fenilo -5 oxazolil) bencenosulfonamida,

3- (4- fluorofenil) -4- [4- (metilsulfonilo) fenil] -2(3H) - oxazolona,

5- (4- fluorofenil)-1- [4- (metilsulfonil) fenil] -3- (trifluorometil) -1H- pirazol,

4- [5- fenilo-3- (trifluorometil)- 1H- pirazol -1- il bencenosulfonamida,

4- [5- fenilo -3- (trifluorometil)- 1H- pirazol -5- il bencenosulfonamida,

4- [5- (4- fluorofenil) -3- (trifluorometil) -1H- pirazol -1- il bencenosulfonamida,

N- [2- (ciclohexiloxi) -4- nitrofenilo metanosulfonamida,

N- [6- (2,4 difluorofenoxi) -2,3- dihidro -1- oxo -1H- indeno -5-il metanosulfonamida,

3- (4- clorofenoxi) -4- [(metilsulfonilo) amino] bencenosulfonamida,

3- (4- fluorofenoxi) -4- [(metilsulfonilo) amino] bencenosulfonamida,

3- [(1- metil -1H- imidazol -2- il) tio] -4- [(metilsulfonilo) amino] bencenosulfonamida,

5,5- dimetil -4- [4- (metilsulfonil) fenilo] -3- fenoxi -2(5H) - furanona,

500

N- [6- [(4- etilo -2- tiazolilo) tio] -1,3 dihidro -1- oxo -5- isobenzofuranilo metanosulfonamida,

3- [(2,4- diclorofenilo) tio -4- [(metilsulfonilo) amino] bencenosulfonamida,

1- fluoro -4- [2- [4- (metilsulfonilo) fenil] ciclopenteno -1- il] benzeni,

4- [5- (4- clorofenilo) -3- (difluorometilo) -1H-pirazol -1- il] bencenosulfonamida,

3- [1- [4- (metilsulfonil) fenil] -4- (trifluorometil)-1H- imidazol -2-il] piridina,

4- [2- (3- piridinil) -4- (trifluorometilo) -1H- imidazol -1- il] bencenosulfonamida,

4- [5- (hidroximetil) -3- fenilisoxozol -4- il] bencenosulfonamida,

4- [5- (4- clorofenil) -2,3- dihidro -2- oxo -4- oxazolilo] bencenosulfonamida,

4- [5- (difluorometil) -3- fenilisoxozol -4- il] bencenosulfonamida,

[1,1':2',1"- terfenilo] -4- sulfonamida,

4- (metilsulfonil) -1,1'.2],1" -terfenilo,

4- (2- fenilo -3- piridinil) bencenosulfonamida,

N- [(2,3- dihidro -1,1- dioxido -6- fenoxi -1,2-benzisotiazol -5-il) metanosulfonamida,

N- [3- (formilamino) -4- oxo -6 fenoxi -4H-1- benzopirano -7-il] metanosulfonamida,

501

6- [[5- (4- clorobenzoil)-4- dimetil -1H- pirrolo -2- il] metil] -3(2H) - piridina, y

N- (4- nitro -2- fenoxifenil) metanosulfonamida.

59 La composición farmacéutica de la reivindicación 58 en donde el agente inhibidos selectivo de COX-2 es rofecoxib.

60 La composición farmacéutica de la reivindicación 58 en donde el agente inhibidos selectivo de COX-2 es celecoxib

61 La composición farmacéutica de la reivindicación 58 en donde el agente inhibidos selectivo de COX-2 es valdecoxib.

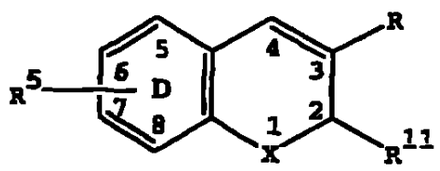
62 . La composición farmacéutica de la reivindicación 58 en donde el agente inhibidos selectivo de COX-2 es Deracoxib

63 La composición farmacéutica de la reivindicación 58 en donde el agente inhibidor selectivo de COX-2 es 4- (4-ciclohexilo -2-metiloxazol -5-il]-2-fluorobencenosulfomida.

64 . La composición farmacéutica de la reivindicación 58 en donde el agente inhibidos selectivo de COX-2 es eterocoxib

502

65 la composición farmacéutica de la reivindicación 50 en donde el agente inhibidor selectivo de COX-2 se selecciona de compuestos de fórmula 2:



2

o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este,

En donde

X es selecciona del grupo que consiste de O, S y NR^a;

R^a es alquilo;

R se selecciona del grupo que consiste de carboxilo, alquilo, aralquilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilo, alquilosulfonilaminocarbonilo y alcoxycarbonilo;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste de haloalquilo, alquilo, aralquilo, cicloalquilo y arilo, en donde arilo es opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados del mismo grupo que consiste de alquitio, nitro y alquilsulfonilo; y

R5 es uno o más radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrido, halo, alquilo, aralquilo alcoxi, arilоxi,

heteroarilioxi, aralquilioxi, heterearalquilioxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilamino, arilamino, aralquilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heteroaralminosilfonilo, aralquilaminosilfonilo, heteroaralquilaminosulfonilo, heterociclosulfonilo, alquilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, y alquilcarbonilo, en donde R^5 junto con el anillo D opcionalmente forman un radical naptilo.

66 . La composición farmacéutica de la reivindicación 65 en donde R se selecciona del grupo que consiste de O y S.

67 La composición farmacéutica de la reivindicación 65 en donde R se selecciona del grupo que consiste de carboxilo, alquilo inferior, aralquilo inferior y alcoxicarbonilo.

68 La composición farmacéutica de la reivindicación 67 en donde R es carboxilo.

69 La composición farmacéutica de la reivindicación 65 en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior, y fenilo.

504

70 La composición farmacéutica de la reivindicación 69 en donde R^{11} es haloalquilo inferior.

71 El método de la reivindicación 70 en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de fluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, difluorometilo, y trifluoromrtilo.

72 La composición farmacéutica de la reivindicación 71 en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilo y pentafluoroetil.

73 La composición farmacéutica de la reivindicación 65 en donde R^{5} es uno o más radicales independientemente selecciona del grupo que consiste de hidrido, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, holoalcoxi inferior, alquilamino inferior, nitro, amino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo inferior, heteroaminosulfonilo, de 5 o 6 miembros, aralquilaminosulfonilo inferior, heterociclosulfonilo, que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, alquilsulfonilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo inferior y alquilcarbonilo inferior.

505

74 La composición farmacéutica de la reivindicación 73 en donde R5 es uno o más radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrido, cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, Pert-butilo butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, metixi, etoxi, isopropiloxi, tertbutiloxi, trifluorometil, difluorometil, trifluorometixi, amino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino ,N- fenilmetilaminosilfonilo, N-feniletilaminosulfonilo, N- (2- furilmetil aminosulfonilo, nitro, N,N-dimetilaminosulfonilo, aminosulfonilo, N- metilaminosulfonilo, N-etilsulfonilo, 2,2- dimetiletilaminosulfonilo, N,N-dimetlaminosulfonilo, N- (2- metilpropil aminosulfonilo, N-morfolinosulfonilo, metilsulfonilo, benzilcarbonilo, 2,2-dimetilpropilcarbonilo y fenilo.

75 La composición farmacéutica de la reivindicación 74 en donde R5 es uno o más radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrido, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, metoxi,trifluorometilo, trifluorometoxio, N-fenilmetilaminosulfonilo, N-feniletilaminosulfonilo, N- (2-furilmetilo) aminosulfonilo, N, N-dimetilaminosulfonilo, N-metilaminosulfonilo, N- (2, 2-dimetiletilo) aminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, 2-metilpropilaminosulfonilo, N-morfolinosulfonilo, metilsulfonilo, benzilcarbonilo, y fenilo.

506

74 La composición farmacéutica de la reivindicación 73 en donde R5 es uno o más radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrido, cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, Pert-butilo butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, metixi, etoxi, isopropiloxi, tertbutiloxi, trifluorometil, difluorometil, trifluorometixi, amino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino ,N- fenilmetilaminosilfonilo, N-feniletilaminosulfonilo, N- (2- furilmetil aminosulfonilo, nitro, N,N-dimetilaminosulfonilo, aminosulfonilo, N- metilaminosulfonilo, N-etilsulfonilo, 2,2- dimetiletilaminosulfonilo, N,N-dimetlaminosulfonilo, N- (2- metilpropil aminosulfonilo, N-morfolinosulfonilo, metilsulfonilo, benzilcarbonilo, 2,2-dimetilpropilcarbonilo y fenilo.

75 La composición farmacéutica de la reivindicación 74 en donde R5 es uno o más radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrido, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, metoxi

S07

76 La composición farmacéutica de la reivindicación 65 en donde el agente inhibidor selectivo de COX-2 selecciona del grupo que consiste de

ácido 6 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -cloro -7 -metil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 8 - (1 -metiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico, ácido 6 -cloro -7 - (1,1 -dimetiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 - benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -cloro -8 - (1 -metiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 2 -trifluorometil -3H -naftopiran -3 -carboxílico,

ácido 7 -(1,1 -dimetiletil) -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -bromo -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 8 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 5,7 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 8 -fenyl -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 7,8 -dimetil -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 -carboxílico,

508

ácido 6,8 -bis (dimetiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 7 - (1 -metiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 7 -fenyl -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -cloro -7 -etil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -cloro -8 -etil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -cloro -7 -fenyl -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 - carboxílico. ácido, 6,7 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6,8 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 2 -trifluorometil -3h -napto [2,1 -b] piran -3 -carboxílico,

ácido 6 -cloro -8 -metil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,]

ácido 8 -cloro -6 -metil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 8 -cloro -6 -metoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -bromo -8 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 8 -bromo -6 -fluoro -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 8 -bromo -6 -metil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

509

ácido 8 -bromo -5 -fluoro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -cloro -8 -fluoro -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -bromo -8 -metoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 - [[(fenilmetil) aminal [sulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 - benzopiran -3 - carboxílico,

ácido [6 -[(dimetilamina) sulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -[(metilamina)sulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 - [(4 -morfolino) sulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 - [(1,1 -dimetiletil) aminasulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 - benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -[(2 -metilpropil) aminasulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 - benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -metilsulfonil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 8 -cloro -6 -[[(fenilmetil)aminalsulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 - benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -fenilacetyl -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6, 8 -dibromo -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

510

ácido 8 -cloro -5,6 -dimetil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6,8 -dicloro - (s) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -benzelsulfonil -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 - [[(n - (2 -furylmetil)] amina] [sulfonil3 -2 -trifluorometil -2H -1 - benzopiran -l 3 -carboxílico,

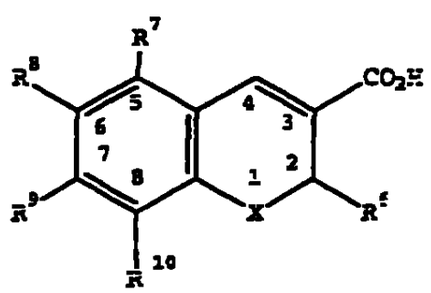
ácido 6 - [(n - (2 -feniletil) amina] sulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 - benzopiran - 3 -carboxílico,

ácido 6 -yodo -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 7 - (1,1 -dimetiletil) -2 -pentafluoroetil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico, y

ácido 6 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzotiopiran -3 -carboxílico.

77 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona de los compuesto de fórmula 3:



3

511

o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este,

en donde

X se selecciona del grupo que consiste de O y S;

R^6 es halo alquilo;

R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidruro y hala;

R8 se selecciona del grupo que consiste de hidrido, halo, alquilo inferior, haloalcoxi inferior, alcoxi inferior, aralquilcarbonilo inferior, dialquilaminosulfonilo inferior, alquilaminosulfonilo aralquilaminosulfonilo inferior, heteroaralquilaminosulfonil inferior, que contiene nitrogeno de 5 -a 6 - miembros,

R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrido, alquilo inferior, halo, alcoxi inferior, y arilo; y

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrido, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, y arilo.

78 La composición farmacéutica de la reivindicación 77 en donde R^6 se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilo y pentafluoroetilo.

79 La composición farmacéutica de la reivindicación 77 en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste de hídrido, cloro y flúor

512

80 La composición farmacéutica de la reivindicación 77 en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrido, cloro, bromo, fluoro, yodo, metil, tert - butilo, trifluorometoxi, metoxi, benzilcarbonilo, dimetilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, metilaminosulfonilo, benzilaminosulfonilo, feniletilaminosulfonilo, metilpropilaminosulfonilo, metilsulfonilo, y morpholinosulfonilo

81 La composición farmacéutica de la reivindicación 77 en donde R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrido, metilo, etilo, isopropilo, tert -butilo, cloro, metoxi, dietiloamino, and fenilo.

82 La composición farmacéutica de la reivindicación 77 en donde R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrido, cloro, bromo, fluor, metilo, etilo, tert - butilo, metoxi,y fenilo.

83 La composicion farmaceutica de la reivindicacion 77 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona del grupo que consiste de

ácido 6 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,
ácido (s) -6 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,
ácido 6 -cloro -7 - (1,1 -dimetiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran - 3 - carboxílico,

513

ácido (s) -6 -cloro -7 - (1,1 -dimetiletil) -2- (trifluorometil) -2H -1 - benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido (s) -6 -trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -formil -2 -(trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 - (difluorometil) -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6,8 -dicloro -7 -metil -2 -(trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6,8 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido (s) -6,8 -dicloro -2 -(trifluorometil) -2H -l -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -cloro -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 - quinolinecarboxílico,

ácido (s) -6 -cloro -1, 2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 - quinolinecarboxílico,

ácido 6,8 -dicloro -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 - quinolinecarboxílico,

ácido 7 -(1,1 -dimetiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6,7 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 5,6 -dicloro -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 2,6 -bis (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

514

ácido 5,6,7 -tricloro -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6,7, 8 -tricloro -2 -(trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -yodo -1, 2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 -quinolinecarboxílico,

ácido 6 -bromo -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 -quinolinecarboxílico,

ácido 6 -cloro -7 -metil -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzotiopiran -3 - carboxílico, y

ácido 6,8 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -l -benzotiopiran -3 -carboxílico.

84 La composición farmacéutica de la reivindicación 86 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona del grupo que consiste de

ácido 6 -cloro -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido (s) -6 -cloro -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -cloro -7 -(1,1 -dimetiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido (s) -6 -cloro -7 - (1,1 -dimetiletil) -2- (trifluorometil) -2H -1 - benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido (s) -6 -trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -formil -2 -(trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

515

ácido 6 - (difluorometil) -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6,8 -dicloro -7 -metil -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6,8 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -l -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido (s) -6, 8 -dicloro -2 -(trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -cloro -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 -quinolinecarboxílico,

ácido (s) -6 -cloro -1,2 -dihidro -2 -(trifluorometil) -3 - quinolinecarboxílico, y

Ácido 6,8 -dicloro -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 - quinolinecarboxílico.

85 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona a partir de los compuestos que corresponde en estructura, y sales farmacéuticamente aceptables de ellos, del grupo que consiste de:

N -(2,3 -dihidro -1,1 -dioxido -6 -fenoxi -1,2 -benzisotiazol -5 - il)metanesulofonamida,

6 - [[5 -(4 -clorobenzoilo) -1, 4 -dimetilo -1H -pirrolo -2 -il] metilol -3 [(2H) - piridazinona,

N - (4 -nitro -2 -fenoxifenilo)] metanesulofonamida,

516

3 - (3,4 -diflouorofenoxi) -5,5 -dimetilo -4 - [4 - (metilosulofonilo) fenilo] - 2 (5H) - furanona,

N -[6 -[(2,4 -diflouorofenilo)tio] -2,3 -dihidro -1 -oxo -1H -indeno -5 -il] metanesulofonamida,

N -[2 -(ciclohexiloxi) -4 -nitrofenilo] metanesulofonamida,

N -[6 -(2,4 -diflouorofenoxi) -2,3 -dihidro -1 -oxo -1H -indeno -5 -il] metanesulofonamida,

3 - (4 -clorofenoxi) -4 - [(metilosulofonilo) amino] bencenosulofonamida,

3 - (4 -flouorofenoxi) -4 - [(metilosulofonilo)] amino] bencenosulofonamida,

3 - [(1 -metilo -1H - imidazolo -2 -il)] tio] -4 [(metilosulofonilo) amino] bencenosulofonamida,

5,5 -dimetilo -4 - [4 - (metilosulofonilo) fenilo] -3 -fenoxi -2 (5H) - furanona,

N - [6 - [(4 -etilo -2 -tiazolilo) tio] -1, 3 -dihidro -1 -oxo -5 - isobenzofuranilo] metanesulofonamida,

3 - [(2, 4 -diclorofenilo) tio] -4 - [(metilosulofonilo) amino] bencenosulofonamida,

N -(2, 3 -dihidro -1,1 -dioxido -6 -fenoxi -1,2 -benzisotiazolo -5 - il) metanesulofonamida, and

N -[3 -(formilamino) -4 -oxo -6 -fenoxi -4H -1 -benzopiran -7 - il] metanesulofonamida.

517

86 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde el desorden de neoplasia de selecciona del grupo que consiste de un desorden de neoplasia en el pulmón, en el seno, en la piel, en la piel, el estomago, en un intestino, en el esófago, en la vejiga, en la cabeza, en el cuello, en el celebro, cervical, y de ovario.

87 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde el desorden de neoplasia de selecciona del grupo que consiste de melanoma lentiginoso acral, una keratosis actinica, adenocarcinoma, carcinoma cicstico adenoide, un adenoma, adenosarcoma, carcinoma adenoescamoso,un tumor astrocitico, un carcinoma de la glandula bartholin, un carcinoma de célula basal, un carcinoma de glandula bronquial, un carcinoma capilar, un carcinoma carcinoide, un carcinosarcoma, un carcinoma cavernoso, un colangiocarcinoma, un condosarcoma, un papiloma de plexus coriode, un carcinoma de plexus choriode, un carcinoma de célula clara, un cistadenoma, un tumor del seno endodermal, una hiperplasia endometrial, un sarcoma stromal endometrial, adenocarcinoma endometrioide, carcinoma ependimal, carcinoma epiteloide, un sarcoma Ewing's, fibrolamelar, hiperplasia nodular focal, gastrinoma, un tumor de célula germinal, glioblastoma, glucagonoma, hemangiblastoma, hemangioendotelioma, un hemangioma, adenoma hepatico, adenomatosis hepatica, carcinoma hepatocélular, insulinoma,

518

neoplasia intaepitelial, neoplasia célular escamsa interepitelial, carcinoma de células escamosa invasiva, carcinoma célula larga, leiomiosarcoma, un melanoma maligno lentigo, melànoma maligno, un tumor mesotelial maligno, medulobiastoma, medulоepithelioma, melanoma, meningeal, mesotelial, carcinoma metastatico, carcinoma mucoepidermoide, neurobiastoma, melanoma nodular adenocarcinoma neuroepitelial, carcinoma de célula de avena, oligodendroglial, osteosarcoma, polipeptido pancreatico, adenocarcinoma seroso papilar, célula pineal, un tumor pituitario, plasmacitoma, seudosarcoma, blastoma pulmonar, carcinoma célular renal, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, carcinoma de célula pequeña, un carcinoma de tejido suave, tumor secretor de somatostatina -, carcinoma escamoso, carcinoma de célula escamoso, submesotelial, melanoma de esparcion superficial, carcinoma no diferenciado, melanoma uveal, carcinoma verrucoso, vipoma, un carcinoma bien diferenciado, y un tumor Wilms.

88 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde la composición se suministra como un componente separado de un kit.

519

89 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde la composición de administra oralmente, rectalmente, tópicamente, bucalmente, o parenteralmente.

90 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde la composición es una tableta, cápsula, galleta rellena de medicina, pastilla, polvo, suministrable, granulo, solución, suspensión, emulsión, o liquido.

91 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10.000 mg.

92 La composición farmacéutica de la reivindicación 47 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10.000 mg.

93 Uso de una composición en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento, prevención, o disminución del riesgo de desarrollo de un desorden de neoplasia en un mamífero necesitado de este, la composición comprende una cantidad de agentes inhibido de topoisomerasa I de ADN y una cantidad de

520

522

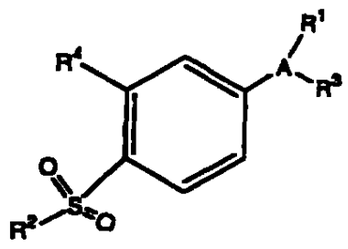
un agente inhibidor de COX -2 en donde la cantidad de agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN y el agente inhibidor selectivo de COX -2 hacen una cantidad efectiva contra el desorden de neoplasia.

94 El uso de la reivindicación 93 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona en el grupo que consiste de irinotecan; clorohidrato de irinotecan; camptotecina; 9 - aminocamptotecina; 9 -nitrocamptotecina; 9 -cloro -10 -hidroxi camptothecina; topotecan; clorohidrato de topotecan; lurtotecan; clorohidrato lurtotecan; lurtotecan (liposomal); homosilatecas; 6,8 - dibromo -2 -metil -3 -[2 -(D - xilopiranosilamina)] fenil] -4 (3h) - quinazolinona; 2 -ciano -3 -(3,4 - dihidroxifenil) -N - (fenilmetil) -(2E) -2- propenamida; 2 -ciano -3 - (3,4 -dihidroxifenil) -N - (3 - hidroxifenilpropil) - (E) -2 -propenamida ; 5H -indolo [2,3 -a] pirrolo [3,4 - c] carbazol -5,7 (6H) -diona, 12 -. beta. -D -glucopiranosil -12,13 -dihidro -2,10 - dihidroxi -6 -[[2 - hidroxi -1 -(hidroximetil) etil]amina] -; 4 - acridinecarboxamida, N - [2 - (dimetilamina) etil] -, dihidrocloride ; and 4 - acridinocarboxamida, N - [2 - (dimetylamino) etil] -.

95 El uso de la reivindicación 93 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona del grupo que consiste de irinotecan, clorhidrato de irinotecan, camptotecina, 9 -

aminocamptotecina, 9 -nitrocamptotecina, 9 -cloro -10 - hidroxi camptotecina, topotecan, clorhidrato topotecan, irtotecan, diclorhidrato irtotecan, irtotecan (liposomal), y homosilatecan.

96 El uso de la reivindicación 93 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona de los compuestos de fórmula 1 descritos:



1

O una sal o prodroga farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un sustituyente de anillo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste de heterociclilo y carbociclilo en donde A es opcionalmente sustituido con uno o mas radicales seleccionados del grupo que consiste de hidroxi, halo, alquilo, oxo, y alcoxi;

R^1 se selecciona del grupo que consiste de ciclohexilo, piridinilo, y fenilo, en donde R^1 es opcionalmente sustituido con uno

mas radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, haloalquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo. Haloaloxi, amino, alquilamino, fenilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, halo, alcoxi, y alquiltio,

R^2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo y amino;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, oxo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterociclioxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonil, cicloalquil, fenil, haloalquil, heterociclo, cicloalquenilo, fenilalquilo, heterocicloalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, fenilalquenilo, alcoxialquilo, feniltioalquilo, feniloxialquilo, alcoxifenilalcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N -fenilaminocarbonilo, N -alquilo - N - fenilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilalquilo, carboxialquilo, alquilamino, N -arilamino, N -ariquilamino, N -alquilo -N -ariquilamino, N - alquilo -N -arilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N - fenilaminoalquilo, N - fenilalquilaminoalquilo, N - alquilo -n - fenilalquilaminoalquilo, N -alquilo -N - fenilaminoalquilo, feniloxi, fenilalcoxi, feniltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N - fenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, y N -alquilo -N -fenilaminosulfonilo; and

R^4 l se selecciona del grupo que consiste de hidrido y halo.

523

97 el uso de la reivindicación 96 en donde A se selecciona del grupo que consiste de tienilo, oxazolilo, furilo, furanona, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofurilo, indenilo, benzitienilo, isoxazolilo, pirazolilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, benzindazolilo, ciclopentenona, benzopiranopirazolilo, fenilo, and piridilo

98 El uso de la reivindicación 97 en donde A esa sustituido con uno o mas radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, halo, oxo, hidroxi y alcoxi.

99 El uso de la reivindicación 96 en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de ciclohexilo, piridinilo, y fenilo, en donde ciclohexilo, piridinilo, y fenilo son opcionalmente sustituidos con uno o mas radicales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, haloquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, fenilamino, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, alcoxi, halo, alcoxi, y alquiltio.

100 El uso de la reivindicación 99 en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de piridilo, ciclohexilo, y fenilo, en donde R1 es opcionalmente sustituido con uno o mas radicales seleccionados de un grupo que consiste de alquilo, halo, y alcoxi.

524

101 El uso de la reivindicación 96 en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste de metilo y amino.

102 El uso de la reivindicación 96 en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, oxo, hidroxilo, ciano, carboxilo, cianoalquilo, heterocicliloxi, alquiloxi, alquiltio, alquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo, haloalquilo, heterociclo, cicloalquenilo, fenilalquilo, heterociclilalquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, alcoxicarbonilo, fenilcarbonilo, fenilalquilcarbonilo, fenilalquenilo, alcoxialquilo, feniltioalquilo, feniloxialquilo, alcoxifenilalcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, N - fenilaminocarbonilo, N -alquil -N - fenilaminocarbonilo, alquilaminocarbonil -alquilo, carboxi -alquilo, alquilamino, N - arilamino, N -arilquilamino, N -alquil -N -arilquilamino, N -alquil -N - arilamino, amino -alquilo, alquilaminoalquilo, N -fenilamino - alquilo, N -fenil - alquilaminoalquilo, N -alquil -N -fenil -alquilamino -alquilo, N -alquil -N - fenilaminoalquilo, feniloxi, fenilalcoxi, feniltio, fenilalquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, N - fenilaminosulfonilo, fenilsulfonilo, y N -alquil -N -fenilaminosulfonil.

525

103 El uso de la reivindicación 102 en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste de metilo y amino. halo, alquilo, ciano, carboxilo, alquiloxi, fenilo, haloalquilo, y hidroxialquilo.

104 El uso de la reivindicación 96 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona del grupo que consiste de

rofecoxib,

celecoxib,

valdecoxib,

deracoxib,

etoricoxib,

4 - (4 -ciclohexil -2 -metiloxazol -5 -il) -2 -fluorobencenosulfonamida,

5 -cloro -3 - (4 - (metilsulfonil) fenil) -2- (metil -5 -piridinil) piridina,

2 -(3,5 -difluorofenil) -3 -4 -(metilsulfonil)fenil) -2 -ciclopenten -1 -ona,

N -[[4 -(5 -metil -3 -fenilisoxazol -4il] fenil] sulfonil] propanamida,

4 - [5 - (4 -chorofenil) -3 - (trifluorometil) -ih -pirazole -l - il] bencenosulfonamida,

3 - (3,4 -difluorofenoxi) -5,5 -dimetil -4 - [4 - (metilsulfonil) fenil] -2 (5H) - furanona,

N -[6 -[(2, 4 -difluorofenil) tio] -2, 3 -dihidro -1 -oxo -1h -indeno -5 - il] metanesulfonamida,

3 - (4 -clorofenil) -4 - [4 - (metilsulfonil) fenil] -2 (3h) -oxazolona,

526

4 - [3 - (4 -fluorofenil) -2, 3 -dihidro -2 -oxo -4 -oxazolil] bencenosulfonamida,

[3 - [4 - (metilsulfonil) fenil] -2 -fenil -2 -ciclopenten -1 -ona,

4 - (2 -metil -4 -fenil -5 -oxazolil) bencenosulfonamida,

3 - (4 -fluorofenil) -4 - [4 - (metilsulfonil) fenil] -2 (3h) -oxazolona,

5 - (4 -fluorofenil) -1 - [4 - (metilsulfonil) fenil] -3 - (trifluorometil) -1h - pirazole,

4 - [5 -fenil) -3 - (trifluorometil) -1h -pirazol -1 -il) bencenosulfonamida,

4 - [1 -fenil -3 - (trifluorometil) -1h -pirazol -5 -il] bencenosulfonamida,

4 -[5 -(4 -fluorofenil) -3 -(trifluorometil) -1H -pirazol -1 - il] bencenosulfonamida,

N -[2 -(ciclohexiloxi) -4 -nitrofenil]metanesulfonamida,

N - [6 -(2,4 -difluorofenoxi) -2,3 -dihidro -1 -oxo -1h -indeno -5 - il] metanesulfonamida,

3 -(4 -clorofenoxi) -4 -[(metilsulfonil)amino]bencenosulfonamida,

3 - (4 -fluorofenoxi) -4 - [(metilsulfonil)] amino] bencenosulfonamida,

3 -[(1 -metil -1h -imidazol -2 -il) tio] -4 [(metilsulfonil) amino] bencenosulfonamida,

5,5 -dimetil -4 - [4 - (metilsulfonil) fenil] -3 -fenoxi -2 (5h) -furanona,

N - [6 - [(4 -etil -2 -tiazolil) tio] -1, 3 -dihidro -1 -oxo -5 - isobenzofuranil] metanesulfonamida,

3 - [(2,] 4 -diclorofenil) tio] -4 - [(metilsulfonil) amino] bencenosulfonamida,

1 -fluoro -4 - [2 - [4 - (metilsulfonil) fenil] ciclopenten -1 -il] benceno,

527

4 - [5 - (4 -clorofenil) -3 - (difluorometil) -1h -pirazol -1 - il]bencenosulfonamida,

3 - [1 - [4 - (metilsulfonil) fenil] -4 - (trifluorometil) -1h -imidazol -2- il] piridina,

4 - [2 - (3 -piridinil) -4 - (trifluorometil) -1h -imidazol -1 - il] bencenosulfonamida,

4 - [5 - (hidroximetil) -3 -fenilisoxazol -4 -il] bencenosulfonamida,

4 - [3 - (4 -clorofenil) -2,3 -dihidro -2 -oxo -4 -oxazolil] bencenosulfonamida,

4 - [5 - (difluorometil) -3 -fenilisoxazol -4 -il] bencenosulfonamida,

[1,1':2'1" -terfenil] -4 -sulfonamida,

4 - (metilsulfonil) -1,1',2],1" -terfenil,

4 - (2 -fenil -3 -piridinil) bencenosulfonamida,

N - (2, 3 -dihidro -1,1 -dioxido -6 -fenoxi -1,] 2 -benzisotiazol -5 - il) metanesulfonamida,

N - [3 - (formilamino) -4 -oxo -6 -fenoxi -4h -1 -benzopiran -7 - il] metanesulfonamida,

6 - [[5 - (4 -clorobenzoil) -1, 4 -dimetil -1h -pirrol -2 -il] metil] -3 (2h) - piridazinona, y

N - (4 -nitro -2 -fenoxifenil)] metanesulfonamida.

105 El uso de la reivindicación 104 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es rofecoxib.

528

106 El uso de la reivindicación 104 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es celecoxib.

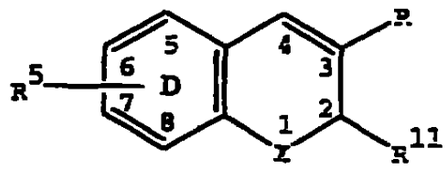
107 El uso de la reivindicación 104 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es valdecoxib.

108 El uso de la reivindicación 104 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es deracoxib.

109 El uso de la reivindicación 104 en donde el agente inhibidor selectivo COX -2 es 4 - (4 - ciclohexil -2 -metiloxazol -5 -il) -2 - fluorobencenosulfonamida.

110 El uso de la reivindicación 104 en donde el agente inhibidor selectivo COX -2 es eterocoxib.

111 El uso de la reivindicación 93 en donde el agente inhibidor selectivo COX -2 se selecciona de los compuestos de fórmula 2:



2

529

o un isómero de sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de esta, en donde;

X se selecciona del grupo que consiste de O, S y NR^a;

R^a es alquilo;

R se selecciona del grupo que consiste de carboxilo, alquilo, aralquilo, aminocarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo y alcoxicarbonilo.

R^{11} se selecciona del grupo que consiste de haloalquilo, alquilo, aralquilo, cicloalquilo, y arilo, en donde arilo es opcionalmente sustituido con uno o mas radicales seleccionados del grupo que consiste de haloalquilo. Alquilo, cicloalquilo, y

R^5 e una o mas radicales independetemente selecciondos del grupo que consinte de hidrido, halo, alquilo, aralquilo, alcoxi, arilioxi, heterohidroxi, araiquiloxi, heteroaralquiloxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilamino, arilamino, araiquiloamino, heteroarilamino, heteroalquilamino, nitro, amino, aminosulfonilo, aquilaminosulfonilo, arilioaminosulfonilo, heteroarilaminosulfonilo, araiquilaminosulfonilo, hereroaralquilaminosulfonilo, heterociclosulfonilo, alquilsulfonilo,arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, araiquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilcarbonilo, aminocarbonilo, y alquilcarbonilo, en donde R5 junto con el anillo opcionalmente forma un radical naptilo.

530

112 El uso de la reivindicación 111 en donde X selecciona el grupo que consiste de O y S.

113 El uso de la reivindicación 111 en donde R selecciona el grupo que consiste de carboxilo, alquilo inferior, aralquilo inferior, y alcoxicarbonilo inferior.

114 El uso de la reivindicación 113 en donde R es carboxilo

115 El uso de la reivindicación 111 en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de haloalquilo inferior, cicloalquilo inferior y fenilo

116 . El uso de la reivindicación 115 en donde R^{11} es haloalquilo inferior

117 El método de la reivindicación 115 en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de fluorometilo, clorometilo, heterometilo, triclorometilo, diclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo, difluorometilo, y trifluorometilo.

118 El uso de la reivindicación 117 en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilo y pentofluoroetilo,

531

119 El uso de la reivindicación 111 en R^5 es uno o mas radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrido, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo inferior, alquilamino inferior, nitro, amino,aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo inferior, heteroarilalquiloaminosulfonilo de 5 o 6 miembros, aralquilaminosulfonilo inferior, heterociclosulfonilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, alquilsulfonilo inferior, fenilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo inferior.

120 El uso de la reivindicación 119 en donde R^5 es uno o mas radicales independiente seleccionados del grupo que consiste de hidrido, cloro, flúor, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, tertbutiloxi, butilo,isobutilo, pentilo, hexilo, metoxi, hetoxi, isopropiloxi, tertbutiloxo, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometixi, amino, N, N -dimetilamino, N, N -dietilamino, N - fenilmetilaminosulfonilo, N -feniletilaminosulfonilo, N - (2 - furilmetil) aminosulfonilo, nitro, [N,] N -dimetilaminosulfonilo, aminosulfonilo, N -metilaminosulfonilo, N -etilsulfonilo, 2,2 - dimetiletilaminosulfonilo, N, N -dimetilaminosulfonilo, [N - (2 -] metilpropil) aminosulfonilo, N -morfolinosulfonilo, metilsulfonilo, benzilcarbonilo, 2,2 -dimetilpropilcarbonilo, fenilacetilo y fenilo.

532

121 El uso de la reivindicación 120 en donde R^5 es uno o mas radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrido, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, tert -butilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, N - fenilmetilaminosulfonilo, N - feniletilaminosulfonilo, N - (2 - furilmetil)] aminosulfonilo, N, N - dimetilaminosulfonilo, N - metilaminosulfonilo, N - (2, 2 - dimetiletil) aminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, 2 - metilpropilaminosulfonilo, N - morfolinosulfonilo, metilsulfonilo, benzilcarbonilo, y fenilo.

122 El uso de la reivindicación 111 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona del grupo que consiste de:

ácido 6 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 6 -cloro -7 -metil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 8 - (1 -metiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 6 -cloro -7 - (1,1 -dimetiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano - 3 - carboxílico,

ácido 6 -cloro -8 - (l -metiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 2 -trifluorometil -3h -naftopirano -3 -carboxílico,

533

ácido 7 - (1,1 -dimetiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 6 -bromo -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 8 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 6 -trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 5,7 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 8 -fenil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 7,8 -dimetil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 6,8 -bis(dimetiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 7 - (1 metiletil) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 7 -fenil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 6 -cloro -7 -etil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico, ácido 6 -cloro -7 -fenil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico, ácido 6,7 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 6,8 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 2 -trifluorometil -3h -napto [2,1 -b] pirano -3 -carboxílico,6

ácido 6 -cloro -8 -metilo -2- trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 8 -cloro -6 -metilo -2- trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 8 -cloro -6 -metoxi -2- trifluorometil -2H -l -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 8 -bromo -6 -cloro -2- trifluorometil -2H -l -benzopirano -3 - ácido carboxílico,

ácido 8 -bromo -6 -fluoro -2- trifluorometil -2H -l -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 8 -bromo -6 -cloro -2- trifluorometil -2H -l -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 8 -bromo -5 -fluoro -2- trifluorometil -2H -l -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 8 -clomo -5 -fluoro -2- trifluorometil -2H -l -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 8 -bromo –8 -metoxi -2- trifluorometil -2H -l -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 6 - [[(dimetilamino)sulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano - 3 -carboxílico

ácido 6 - [(metilamino)sulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 6 -[(2 -metilpropil)aminosulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 - benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 6 -[(2 -metilpropil)aminosulfonil] -2 -trifluorometil -2H -1 -, benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 6,8 -dibromo -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

535

ácido 6,8 -dicloro - (S) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

ácido 6 -benzilsulfonil -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico,

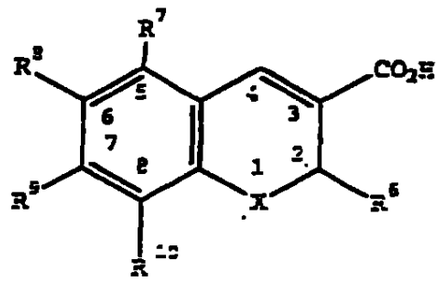
ácido 6 - [(N - (2 -furiletil) aminolsulfinilo] 2 -trifluorometil 2H -1 3 - carboxílico , and

ácido 6 -yodo -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopirano -3 -carboxílico,

ácido 7(1,1 -dimetiletilo) -2 -pentafluoro -2H -1 -benzopirano -3 - carboxílico, y

ácido 6 -clomo -2- trifluorometil -2H -l -benzopirano -3 -carboxílico,

123 El uso de la reivindicación 93 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona de los compuestos de fórmula 3:



3

O un isómero o sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de este, en donde:

X se selecciona del grupo que consiste de O y S;

R^6 es haloalquilo inferior;

536

R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrido, y halo;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrodo, halo, alquilo inferior, haloalcoxi inferior, alcoxi inferior, aralquilcarbonilo inferior, dialquiloaminosulfonilo inferior, alquilaminosulfunilo inferior, aralquilaminosulfonilo inferior, heteroaralquilaminosilfonilo inferior, heterociclosulfonilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembro;

R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrido, alquilo inferior, halo, alcoxi inferior, y arilo;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste de hidrido, halo, alquilo inferior, alcoxi inferior y arilo.

124 El uso de la reivindicación 123 en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilo y pentafluoroetilo,

125 El uso de la reivindicación 123 en donde R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrido, cloro y fluoro.

126 El uso de la reivindicación 123 en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrido, cloro, bromo,fluor, yodo, metilo, tret -butilo, trifluorometoxi , metoxi,bencilcarbonilo,dimetilaminosulfonilo,isopropilaminosulfonilo, metilaminosulfonilo, bencilaminosulfonilo, feniimetilaminosulfonilo, metilpropilaminosulfonilo,metilsulfonilo y morfolinosulfonilo.

127 El uso de la reivindicación 123 en donde R^9 se selecciona del grupo que consiste de hidrido, metilo, etilo, isopropilo, tert -butilo, cloro, metoxi, dietilamino, y fenilo.

128 El uso de la reivindicación 123 en donde R^{10} se selecciona de un grupo que consiste de hidrido, cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, tert -butilo, metoxi y fenilo.

129 El uso de la reivindicación 123 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona del grupo que consiste de:

ácido 6 -Cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,
ácido (s) 6 -Cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3carboxílico ,
ácido 6 -Cloro -7 -(1,1 -dimetiletilo) - 2 -trifluorometil 2H -1 -benzopiran - 3carboxílico carboxílico ,
ácido (s) 6 -Cloro -7 -(1,1 -dimetiletilo) - 2 -trifluorometil 2H -1 - benzopiran -3carboxílico ,
ácido 6 -Trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico ,
ácido (S) -6 -Trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico ,
ácido 6 -formilo -2 -(trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico ,

ácido 6 -(Difluorometil) -2 -(trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico ,

ácido 6,8 -Dicloro -7 -metil -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6,8 -Dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido (S) -6,8 -Dicloro -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6 -Cloro -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 -quinolinecarboxílico,

ácido (S) -6 -cloro -1, 2 -dihidro -2 -(trifluorometil) -3 - quinolinecarboxílico,

ácido 6,8 -Dicloro -1,2 -dihidro -2- -(trifluorometil) -3 - quinolinecarboxílico ,

ácido 7 -(1,1 -dimetiletil) -2- trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 - carboxílico,

ácido 6,7 -Dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico

ácido5,6 -dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 2,6 -Bis (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 5,6,7 -Tricloro -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6,7,8 -Tricloro -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -yodo -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 -quinolinecarboxílico

ácido 6 -Bromo -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3–quinolinecarboxílico,

ácido 6 -clomo -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 -quinolinecarboxílico,

y

ácido 6,8 -Dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzotiopiran -3 -carboxílico,

539

130 El uso de la reivindicación 129 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona del grupo que consiste de:

Ácido 6 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

Ácido (s) 6 -cloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

Ácido 6 -cloro -7 -(1,1 -dimetietilo) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido (s) 6 -cloro -7 -(1,1 -dimetietilo) -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -Trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido (S) -6 -Trifluorometoxi -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -formilo -2 -(trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico ,

ácido 6 -(difluorometilo) -2 -(trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico

ácido 6,8 -Dicloro -7 -metil -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6,8 -Dicloro -2 -trifluorometil -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido (S) -6,8 -Dicloro -2- (trifluorometil) -2H -1 -benzopiran -3 -carboxílico,

ácido 6 -Cloro -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 -quinolinecarboxílico,

540

542

ácido (S) -6 -cloro -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 - quinolinecarboxílico,

y ácido 6,8 -Dicloro -1,2 -dihidro -2- (trifluorometil) -3 - quinolinecarboxílico.

131 El uso de la reivindicación 93 en donde el agente inhibidor selectivo es COX -2 se selecciona de los compuestos que corresponden en estructura, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, del grupo que consiste de:

N–(2,3 -dihidro -1,1 -dioxido -6 -fenoxi -1,2 -benzisotiazol -5 -il) metanesulfonamida,

6 -[[5 -(4 -clorobenzoil) -1,4 -dimetil -1H -pirrol -2 -il] metil] -3 (2H) - piridazinona,

N–(4 -nidro -2 -fenoxifenilo)metanesulfonamida,

3 -(3,4 -difluorofenoxi) -5,5 -dimetilo -4 -[4 -(metilsulfonilo)fenilo] - 2(5H)furanona,

N -[6 -[2,4 -difluorofenilo)tio] -2.3 -dihidro -1 -oxo -1H -indeno -5 - il]metanesulfonamida,

N -[2 -(ciclohexilo) -4 -nitrofenilo] -metanesulfonamida,

N -[6 -[2,4 -difluorofenoxi) -2.3 -dihidro -1 -oxo -1H -indeno -5 - il]metanesulfonamida,

3 -(4 -clorofenoxi) -4[(metilsulfonilo)amino]bencenosulfamida,

3 -(4 -fluorofenoxi) -4[(metilsulfonilo)amino]bencenosulfamida,

541

3 -[(4 -metilo -1H -imidazol -2 -il)tio] - 4[(bencenosulfamida)amino]bencenosulfamida,

5,5 -dimetil -4 - [4 - (metilsulfonil) fenil] -2 (5H) - furanona,

N -[6 -[(4 -etil -2 -tiazolilio)tio] -1,3dihidro -1 -oxo -5 -isobenzofuranil] metanesulfonamida,

3 -[(2,4diclorofenilo)tio] -4 -[(metilsulfonilo) amino]bencenosulfamida,

N -(2,3 -hidridro)tio] -1,1 -dioxido -6 -fenoxi -1,2 -benziotiazol -5 - il)metanesulfonamida, y

N -[3(formilamino) -4 -oxo -6 -fenoxi -4H -1 -benzopiran -7 - il]metanesulfonamida.

132 El uso de la reivindicación 93 en donde el desorden de neoplasia se selecciona del grupo que consiste de desorden de neoplasia de pulmón, seno, piel, estomago, intestino, esófago, de vejiga, de cabeza, celebro, cervical, y de ovario.

133 el uso de la reivindicación 93 en donde el desorden de neoplasia se selecciona del grupo que consiste de desorden de melanoma lentiginoso acral, una keratosis actinica, adenocarcinoma, carcinoma cicstico adenoide, un adenoma, adenosarcoma, carcinoma adenoescamoso,un tumor astrocitico, un carcinoma de la glandula bartholin, un carcinoma de célula basal, un carcinoma de glandula bronquial, un carcinoma capilar, un carcinoma carcinoide, un carcinosarcoma, un carcinoma

cavernoso, un colangiocarcinoma, un condosarcoma, un papiloma de plexus coriode, un carcinoma de plexus choriode, un carcinoma de célula clara, un cistadenoma, un tumor del seno endodermal, una hiperplasia endometrial, un sarcoma stromal endometrial, adenocarcinoma endometrioide, carcinoma ependimal, carcinoma epiteloide, un sarcoma Ewing's, fibroiamelar, hiperplasia nodular focal, gastrinoma, un tumor de célula germinal, gliobiastoma, glucagonoma, hemangiblastoma, hemangioendotelioma, un hemangioma, adenoma hepatico, adenomatosis hepatica, carcinoma hepatocélular, insulinoma, neoplasia intaepitelial, neoplasia célular escamsa interepitelial, carcinoma de células escamosa invasiva, carcinoma célula larga, carcinoma de células escamosa invasiva, carcinoma célula larga, leiomiosarcoma, un melanoma maligno lentigo, melanoma maligno, un tumor mesotelial maligno, medulobiastoma, medulоepithelioma, melanoma, meningeal, mesotelial, carcinoma metastatico, carcinoma mucoepidermoide, neurobiastoma, melanoma nodular adenocarcinoma neuroepitelial, carcinoma de célula de avena, oligodendroglial, osteosarcoma, polipeptido pancreatico, adenocarcinoma seroso papilar, célula pineal, un tumor pituitario, plasmacitoma, seudosarcoma, blastoma pulmonar, carcinoma célular renal, retinobiastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, carcinoma de célula pequeña, un carcinoma de tejido suave,

tumor secretor de somatostatina -, carcinoma escamoso, carcinoma de célula escamoso, submesotelial, melanoma de esparción superficial, carcinoma no diferenciado, melanoma uveal, carcinoma verrucoso, vipoma, un carcinoma bien diferenciado, y un tumor Wilms.

134 El método de reivindicación 93 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 y el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN son formulados en una composición simple.

135 El uso de la reivindicación 93 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 y el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se suministran como un componente separado de un kit a partir.

136 El uso de la reivindicación 93 en donde el mamífero es un humano

137 El uso de la reivindicación 93 en donde el agente inhibidor selectivo COX -2 y el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se administra de una manera secuencial.

544

138 El uso de la reivindicación 93 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 y el agente inhibidor de topoisomerasa I ADN de administran de una manera sustancialmente simultanea.

139 Un kit que comprende un agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN y un agente inhibidor selectivo de COX -2 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I ADN y el agente inhibidor selectivo de COX -2 juntos hacen una cantidad efectiva contra el desorden de neoplasia.

140 Un método para la presencio o tratamiento de diarrea relacionada con el agente de inhibición de topoisomerasa I de ADN en un sujeto necesitado de tal prevención o tratamiento en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad que prevenga la diarrea o la trate efectivamente de una fuente de un inhibidor de COX -2 evitando de esta manera o tratado la diarrea relacionada como el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN.

141 El método de la reivindicación 140 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es una fuente de un agente inhibidor selectivo de COX -2.

545

142 El método de la reivindicación 141 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es una fuente de un agente inhibidor selectivo de COX -2.

143. El método de la reivindicación 142 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 se selecciona a partir del grupo que consiste de celecoxib, valdecoxib, Deracoxib, rofecoxib, Etoricoxib, meixocam, y ABT -963.

144. El método de la reivindicación 142 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es celecoxib.

145. El método de la reivindicación 142 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es valdecoxib.

146. El método de la reivindicación 142 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es Deracoxib.

147. El método de la reivindicación 142 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es rofecoxib.

148. El método de la reivindicación 142 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es Etoricoxib.

546

149. El método de la reivindicación 142 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es metoxicam.

150. El método de la reivindicación 142 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es ABT 963.

151. El método de la reivindicación 142 en donde el agente inhibidor selectivo de COX -2 es un agente inhibidor selectivo cromeno.

152. El método de la reivindicación 141 en donde la fuente de un agente inhibidor selectivo de COX -2 es una prodroga de un agente inhibidor selectivo de COX -2.

153. El método de la reivindicación 152 en donde la prodroga de un agente inhibidor de COX -2 es parecoxib.

154. El método de la reivindicación 140 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona a partir del grupo que consiste de:

irinotecan;

clorhidrato de irinotecan;

camptotecina;

547

9 - aminocamptotecina;

9 - nitrocamptotecina;

9 - cloro -10 - hidroxi camptotecina;

topotecan;

irotecan;

un homosilatecan;

6,8 - dibromo -2- metil -3 - [2 - (D - xilopiranosilamino) fenil] -4 (3H) - quinazolinona;

2 - ciano -3 - (3,4 - dihidroxifenil) –N - (fenilmetil) –(2E) - 2 - propanamida;

2 - ciano -3 - (3,4 - dihidroxifenil) –N - (3 - hidroxifenilpropil) –(E) - 2 - propanamida;

12 -beta -D -glucopiranosil -12,13 -dihidro -2,10 -dihidroxi -6 -[[2 -hidroxi - 1 - (hidroxi metil) etil] amino] -5H - indol [2,3 -a] pirrolo [3,4 -c] carbazol - 5,7 (6H) –diona;

dihidrocloruro de N -[2 - (dimetilamino) etil] -4 - acridinocarboxamida; y

N -[2 - (dimetilamino) etil] -4 - acridinocarboxamida;

O una sal del agente inhibidor de topoisomerasa de ADN.

155. El método de la reivindicación 154 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona del grupo que consiste de irinotecan, rubitecan, irotecan, exetecan mesilato, carenitecan, y silatecan;

O una sal de ellos.

548

156. El método de la reivindicación 155 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN es irinotecan o una sal de ellos.

157. El método de la reivindicación 156 en donde la fuente de un agente inhibidor de COX -2 es una fuente de agente inhibidor selectivo de COX -2.

158. El método de la reivindicación 157 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 se selecciona a partir del grupo que consiste de celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, meloxicam, y ABT 963.

159. El método de la reivindicación 158 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es celecoxib.

160. El método de la reivindicación 158 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es valdecoxib.

161. El método de la reivindicación 158 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es deracoxib.

549

162. El método de la reivindicación 158 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es rofecoxib.

163. El método de la reivindicación 158 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es Etoricoxib.

164. El método de la reivindicación 158 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es meloxicam.

165. El método de la reivindicación 158 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es ABT -963.

166. El método de la reivindicación 157 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es un agente inhibidor selectivo de COX -2 cromeno.

167. El método de la reivindicación 157 en donde la fuente de agente inhibidor de COX -2 es una prodroga de un agente inhibidor selectivo de COX -2.

168. El método de la reivindicación 167 en donde la prodroga de un agente inhibidor selectivo es parecoxib.

169. El método de la reivindicación 155 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN es ribitecan o una sal de ellos.

170. El método de la reivindicación 155 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN es lurtotecan o una sal de ellos.

171. El método de la reivindicación 155 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN es exetecan mesilato.

172. El método de la reivindicación 155 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN es carenitecan o una sal de ellos.

173. El método de la reivindicación 155 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN es silatecan o una de ellos.

174. El método de la reivindicación 141 en donde la fuente de agente inhibidor selectivo de COX -2 se administra al sujeto oralmente.

551

175. El método de la reivindicación 141 en donde la fuente de agente inhibidor selectivo de COX -2 se administra al sujeto parenteralmente.

176. El método de la reivindicación 175 en donde la fuente de agente inhibidor selectivo de COX -2 se administra al sujeto intravenosamente.

177. El método de la reivindicación 141 en donde la fuente de agente inhibidor selectivo de COX -2 se administra al sujeto transdérmicamente.

178. El método de la reivindicación 141 en donde la fuente de agente inhibidor selectivo de COX -2 se administra al sujeto rectalmente.

179. El método de la reivindicación 141 en donde la fuente de agente inhibidor selectivo de COX -2 se administra al sujeto antes de tratar el sujeto con agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN.

180. El método de la reivindicación 141 en donde la fuente de agente inhibidor selectivo de COX -2 se administra al sujeto

552.



concurrentemente de tratamiento al sujeto con agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN.

181. El método de la reivindicación 141 en donde la fuente de agente inhibidor selectivo de COX -2 se administra al sujeto después de tratar el sujeto con agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN.

553

Terapia de combinación antiangiogénica para el tratamiento de cáncer

Resumen

La presente invención suministra combinaciones de un agente de inhibición de topoisomerasa I de ADN y un agente de inhibición del COX-2 selectivo para la prevención, tratamiento y/o reducción del riesgo de desarrollo de desorden de neoplasma en un mamífero.

554

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
3167/12/PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 02/ 13219	25/04/2002	25/04/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
A61P35/00		
Applicant		
PHARMACIA CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   I ☒ Basis of the report

   II ☐ Priority

   III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

   IV ☐ Lack of unity of invention

   V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

   VI ☐ Certain documents cited

   VII ☐ Certain defects in the international application

   VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
25/11/2002	16/04/2003
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	F RSTER W K Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

555

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No PCT/ US 02/ 13219

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

556

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
3167/12/PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US 02/ 13219	25/04/2002	25/04/2001
Applicant		
PHARMACIA CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [X] None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 02/13219 557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P35/00 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data, CANCERLIT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 38730 A (MASFERRER JAIME L ;GORDON GARY (US); SEARLE & CO (US); KOKI ALANE) 6 July 2000 (2000-07-06) claims 1,14,26 page 107, line 17-25 page 167-168; table 19	1-181
X	HIDA T ET AL: "CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR INDUCES APOPTOSIS AND ENHANCES CYTOTOXICITY OF VARIOUS ANTICANCER AGENTS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER CELL LINES" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 6, May 2000 (2000-05), pages 2006-2011, XP002951002 ISSN: 1078-0432 page 2009	1,47,93, 139,140

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 December 2002	13/01/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Pacreu Largo, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 16227 A (GORDON GARY B ;SEARLE & CO (US); SEIBERT KAREN (US); MASFERRER JAI) 23 April 1998 (1998-04-23) page 27, line 20; claims	1-3,47, 93,139, 140
X	WO 98 47890 A (DEVADAS BALEKUDRU ;GRANETO MATTHEW J (US); BROWN DAVID L (US); SEA) 29 October 1998 (1998-10-29) page 8, line 24 -page 12, line 20	1-3,47, 93,139, 140
A	ROTHENBERG M L: "TOPOISOMERASE I INHIBITORS: REVIEW AND UPDATE" ANNALS OF ONCOLOGY, KLUWER, DORDRECHT, NL, vol. 8, no. 8/9, 1997, pages 837-855, XP001069433 ISSN: 0923-7534 abstract page 841, column 2, paragraphs 2-4	1-181

1

International Application No. PCT/US 02 /13219

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present independent claims 1, 47, 93, 139 and 140 relate to a combination of 2 compounds both of them defined by reference to a desirable characteristic or property, namely:

"COX-2 inhibiting agent" and "DNA topoisomerase I inhibiting agent".

The claims cover all compounds having these characteristics or properties whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the specific compounds of dependent claim 2 (for DNA topoisomerase inhibitors) and claims 4 to 39 (for COX-2 inhibitors).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

560

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/13219

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first she

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: -
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/US 02/13219 561

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038730 A	06-07-2000	AU 2207000 A	31-07-2000
		AU 2209800 A	31-07-2000
		AU 2210400 A	31-07-2000
		AU 2380500 A	31-07-2000
		AU 2592600 A	31-07-2000
		AU 2593600 A	12-07-2000
		AU 2713400 A	31-07-2000
		AU 2713500 A	31-07-2000
		AU 2713600 A	31-07-2000
		BR 9916518 A	29-01-2002
		BR 9916536 A	02-01-2002
		BR 9916544 A	08-01-2002
		CN 1346282 T	24-04-2002
		CN 1371286 T	25-09-2002
		CZ 20012320 A3	16-10-2002
		CZ 20012321 A3	16-10-2002
		EP 1140177 A2	10-10-2001
		EP 1140178 A2	10-10-2001
		EP 1140179 A2	10-10-2001
		EP 1140192 A2	10-10-2001
		EP 1140193 A2	10-10-2001
		EP 1140194 A2	10-10-2001
		EP 1140181 A1	10-10-2001
		EP 1140182 A2	10-10-2001
		EP 1140183 A1	10-10-2001
		HU 0104669 A2	29-05-2002
		HU 0104747 A2	29-04-2002
		HU 0104814 A2	29-04-2002
		JP 2002532563 T	02-10-2002
		JP 2002533387 T	08-10-2002
		JP 2002533404 T	08-10-2002
		JP 2002535249 T	22-10-2002
		JP 2002533405 T	08-10-2002
		JP 2002533406 T	08-10-2002
		JP 2002533407 T	08-10-2002
		JP 2002533416 T	08-10-2002
		JP 2002533422 T	08-10-2002
		NO 20013064 A	23-08-2001
		NO 20013155 A	22-08-2001
		NO 20013156 A	23-08-2001
		PL 349149 A1	01-07-2002
		PL 349216 A1	01-07-2002
		TR 200102499 T2	21-12-2001
		WO 0038715 A2	06-07-2000
		WO 0038716 A1	06-07-2000
		WO 0038665 A2	06-07-2000
		WO 0038717 A2	06-07-2000
WO 9816227 A	23-04-1998	AU 742645 B2	10-01-2002
		AU 4904897 A	11-05-1998
		BR 9712314 A	31-08-1999
		CN 1244122 A	09-02-2000
		CZ 9901171 A3	14-07-1999
		EP 0932402 A1	04-08-1999
		HU 9904221 A2	28-09-2000
		JP 2001503395 T	13-03-2001
		KR 2000049138 A	25-07-2000
		NO 991793 A	15-04-1999

SEP 10 2002
PHARMACIA
CORP. PATENT DEPT.
ST. LOUIS, MO

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

SEP 05 2002

To:

WARNER, James, M.
Pharmacia Corporation
Corporate Patent Department
800 N. Lindbergh Blvd.
Mail Zone O4E
St. Louis, MO 63167
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 14 August 2002 (14.08.02)	
Applicant's or agent's file reference 3167/12/PCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US02/13219	International filing date (day/month/year) 25 April 2002 (25.04.02)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 25 April 2001 (25.04.01)
Applicant PHARMACIA CORPORATION et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
25 April 2001 (25.04.01)	09/843,132	US	28 June 2002 (28.06.02)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Taïeb AKREMI
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/304 (July 1998)

005042274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9816227 A		NZ 334921 A	30-03-2001
		NZ 506515 A	31-05-2002
		NZ 509755 A	27-09-2002
		SK 46299 A3	13-03-2000
		TR 9900827 T2	21-07-1999
		WO 9816227 A1	23-04-1998
WO 9847890 A	29-10-1998	AU 742033 B2	13-12-2001
		AU 7125698 A	13-11-1998
		BG 103870 A	31-07-2000
		BR 9808953 A	01-08-2000
		CN 1257489 T	21-06-2000
		EE 9900506 A	15-06-2000
		EP 0977748 A1	09-02-2000
		HU 0001352 A2	28-01-2002
		JP 2002511062 T	09-04-2002
		NO 995113 A	21-12-1999
		NZ 500387 A	23-02-2001
		PL 336414 A1	19-06-2000
		SK 138699 A3	09-10-2000
		TR 9902626 T2	21-06-2000
		US 6034256 A	07-03-2000
		WO 9847890 A1	29-10-1998
		US 6077850 A	20-06-2000
		US 6271253 B1	07-08-2001
		US 2002010206 A1	24-01-2002
		ZA 9803287 A	20-04-1999

5641

CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 3266

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de PATRICK O. HATCHETT

quien el día 12 DE DICIEMBRE DEL 2000

desempeñaba las funciones de OFICIAL AUTENTICACIONES DEPTO DE ESTADO.

la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con PODER.

Dado en Washington, D.C. a los DEC 14 2000 días del mes de

del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre 7=

Pagado Derecho Consular 15=

Total 22=

(El Consulado no asume ninguna responsabilidad por el contenido de los documentos anexos)

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1826 Ministerio Justicia

ADELINE ESPINA ARIAS
Vicecónsul

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
WASHINGTON D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
WASHINGTON D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

EMB 3 A 0 3
CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

01005774-5 565 4424

United States of America

DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State(s) of Missouri, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State , have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this twelfth day of December, 2000.

Acting Secretary of State

By

Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22 USC 2657; 22USC 2651a; 5 USC 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC 1443(f); RULE 44 Federal Rules of Civil Procedure.

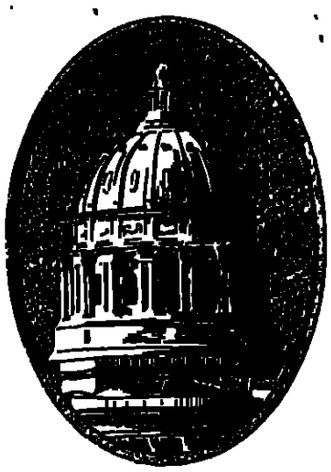
***For the contents of the annexed document,the Department assumes no responsibility*

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Ministerio Inte

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON FOTOCOPIA AUTENTICADA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON FOTOCOPIA AUTENTICADA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO



STATE OF MISSOURI

Office of

Secretary of State

566

CERTIFICATE OF AUTHORITY FOR A NOTARY PUBLIC

I, REBECCA McDOWELL COOK, Secretary of State of the State of Missouri, which office is an office of record having a seal, certify that

JUDITH A LORENZ

by whom the foregoing or annexed document was notarized, was, at the time of the notarization of the same, a Notary Public authorized by the laws of this State to act in this State and to notarize the within

DOCUMENT

and I further certify that the notary's signature on the document is genuine to the best of my knowledge, information and belief that such notarization was executed in accordance with the laws of this state.

In Testimony Whereof, I hereunto set my hand and affix the seal of my office. Done at the City of Jefferson, this 17th day of October A.D., 2000.

SEAL OF THE SECRETARY OF STATE MISSOURI

Rebecca McDowell Cook

Secretary of State

HUGO NAVARRO ALVARADO TRADUCTOR E. INTERPRETE

16 OCT. 2003

ROSA FALLA LAISECA

NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

08 OCT. 2003

ROSA FALLA LAISECA

NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

Comm. 27 (12-94)

MTC 6720 39-21 (

BRIGARD & CASTRO

SANTAFE DE BOGOTA - COLOMBIA

567

PODER

Yo (nosotros): PHARMACIA CORPORATION

domiciliado(s) en:

Nombre(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y/o cesión de cualquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier trámite y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en asuntos judiciales, administrativos y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la concesión o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el trámite de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, le(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, consignaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, tasas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que crayeren convenientes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre la actuación así como la facultad de desistir, transigir, comprometer y la de sustituir en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliados en la Carrera 7 No. 16-35 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 20

Firma

Nombre

Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We): PHARMACIA CORPORATION

Domiciled in: 800 North Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri 63167, U.S.A.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to attend from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, pri-liminary patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and records of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the process of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, consignations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, duties and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 16-35 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with power to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in St. Louis, Missouri

This 11th day October, of 00

Signature

Name Dennis R. Hoerner, Jr.

Title Intellectual Property Counsel

CODIGO NACIONAL ELABORADA Y SELLO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON FOTOCOPIA AUTENTICA QUE ME HA SIDO PRESENTADO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

16 OCT. 2009

ROSA FALLA LAISECA

NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

08 OCT. 2009

ROSA FALLA LAISECA

NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
Res. 1076 Mayo/95

568

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado(a) declaró y dijo que él es

de PHARMACIA CORPORATION

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el documento está autorizado por dicha compañía para otorgar este poder; que el mismo autorizado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es su acto oficial en ello; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que fue a la vista los poderes de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 11th day of October 2000
Personally appeared before me Dennis R. Hoerner, Jr.

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Intellectual Property Counsel

of PHARMACIA CORPORATION

Which is legally organized for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Corporation to enter this Power of Attorney; that the seal affixed thereto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of St. Louis, Missouri, US
Under date of 11 October, 2000

And that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de
compareció(eció) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que el(los) (la) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this 11th day of October 2000
Personally Appeared before me
Dennis R. Hoerner, Jr.

Who is(are) known to me and who I know executed the foregoing document and he (they) declared he (they) sign(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

JUDITH A. LORENZ
Notary Public - State of Missouri
St. Louis County
My Commission Expires: November 20, 2003

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON FOTOCOPIA AUTENTICADA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIDE CON FOTOCOPIA AUTENTICADA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 1676 Mayo/de 1989

Monsanto Bd Res 00-46 – 9/20/00: This Board hereby RESOLVES that:

1. George R. Beck, Jon H. Beusen, Grace L. Bonner, Dennis R. Hoerner, Lawrence M. Lavin, Jr., Michael J. Roth and Cynthia B. Summerfield, who are intellectual property counsel of Monsanto Company or its subsidiaries and affiliated companies (collectively, the "Company"), or of Pharmacia Corporation, the parent company, are each individually authorized to:

   (a) approve, alter, amend, execute and deliver in any country of the world and in the name of and on behalf of the Company (without necessity for affixing a Company seal thereto) any document relating to matters of any invention, patent or design, including, but not limited to, any document in connection with any application for the grant, extension or maintenance of any patent, registration, supplemental protection certificate, or other certificate evidencing the rights of the Company to any of said matters;

   (b) approve, alter, amend, execute and deliver in any country of the world and in the name of and on behalf of the Company (without necessity for affixing a Company seal thereto) any document relating to matters of any copyright, service mark or trademark, including, but not limited to, any document in connection with any application for the grant, renewal or maintenance of any registration or other certificate evidencing the rights of the Company to any of said matters;

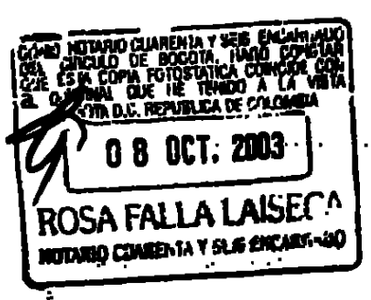
   (c) appoint agents and to revoke appointment of agents, and to grant and revoke powers of attorney, for the representation of the Company in any administrative or judicial proceeding, with the same effect as if such documents, appointments, grants or revocations had been duly executed under Company seal and had been signed by a duly authorized Company officer;

   (d) approve, alter, amend, execute and deliver in any country of the world and in the name of and on behalf of the Company (without necessity for affixing a Company seal thereto) any documents effecting an administrative or judicial determination of the rights of the Company in a pending application;

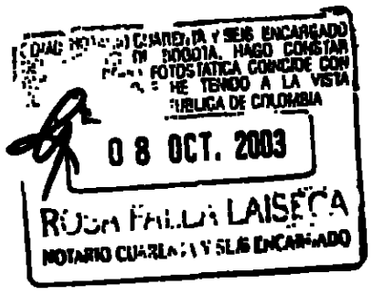
   (e) sign agreements or other documents for the purpose of formal ratification of the sale, transfer, assignment, license or other disposition of rights of the Company, provided that the disposition of said rights has been approved by an authorized individual; and

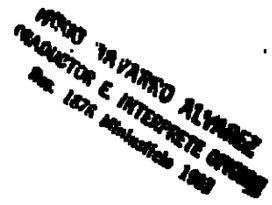
   (f) delegate the authority granted in the proceeding paragraphs to any other employee of, or outside counsel to, the Company.





2. **All the lawful acts of any person authorized by the foregoing resolutions are hereby severally ratified, confirmed, approved, and adopted as acts on behalf of the Company.**







TRADUCCION OFICIAL No. 002/2001 de las Legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado por PHARMACIA CORPORATION, una compañía domiciliada en 800 North Lindbergh Boulevard, St. Louis, Missouri 63167, Estados Unidos de América al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/ HECTOR GOMEZ MEJIA., de Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del inglés al español, las cuales para su identificación se sellan con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

++

ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación de la Junta de Monsanto Company, Certificación del Secretario de Estado del Estado de Missouri, Estados Unidos de América, Certificación del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América, Legalización del Consulado de Colombia en Washington, D.C., Estados Unidos de América, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

++

<u>Monsanto Bd Res 00-48-9/20/00</u>: Esta Junta por medio de la presente RESUELVE que:

1. **George R. Beck, John H. Bauson, Grace L. Bonner, Dennis R. Hoerner, Lawrence M. Lavin, Jr., Michael J. Roth y Cynthia B. Summerfield, quienes son apropiadamente asesores intelectuales de Monsanto Company o sus subsidiarias y companías afiliadas (colectivamente, la "Compañía"), o de Pharmacia Corporation, la compañía padre, están cada uno individualmente autorizados para:**
   (a) **aprobar, alterar, enmendar, ejecutar y entregar en cualquier país del mundo y en el nombre y a nombre de la Compañía (sin la necesidad para fijar un sello de la Compañía a la presente) cualquier documento relacionando los asuntos de cualquier invención,**

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON FOTOCOPIA QUE HE TENIDO A LA VISTA
AUTENTICADA QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO
08 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISEC
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

572

solicitud para el otorgamiento, extensión o mantenimiento de cualquier patente, registro, certificado de protección suplementario u otro certificado evidenciando los derechos de la Compañía para cualquiera de dichos asuntos;

(b) aprobar, alterar, enmendar, ejecutar y entregar en cualquier país del mundo y en el nombre de y a nombre de la Compañía (sin la necesidad para fijar un sello de la Compañía al presente) cualquier documento relacionando los asuntos de cualquier derecho de autor, marca de servicio o marca comercial, incluyendo, pero no limitado a, cualquier documento en conexión con cualquier solicitud para el otorgamiento, renovación o mantenimiento de cualquier registro u otro certificado evidenciando los derechos de la Compañía para cualquiera de dichos asuntos;

(c) nombrar agentes y revocar nombramiento de agentes, y para otorgar y revocar poderes, para la representación de la Compañía en cualquier procedimiento administrativo o judicial, con el mismo efecto como si tales documentos, nombramientos, otorgamientos o revocaciones hayan sido debidamente ejecutados bajo el sello de la Compañía y hayan sido firmados por un funcionario de la Compañía debidamente autorizado;

(d) aprobar, alterar, enmendar, ejecutar y entregar en cualquier país del mundo y en el nombre de y a nombre de la Compañía (sin la necesidad para fijar un sello de la Compañía al presente) cualquier documento efectuando una determinación administrativa o judicial de los derechos de la Compañía en una solicitud pendiente;

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON FOTOCOPIA AUTENTICADA QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

573

cesión, licencia u otra disposición de derechos de la Compañía, previsto que la disposición de dichos derechos ha sido aprobada por un individuo autorizado; y

(f) delegar la autoridad otorgada en los parágrafos precedentes a cualquier otro empleado de, o cualquier asesor para, la Compañía.

2. Todos los actos legales de cualquier persona autorizada por las anteriores resoluciones están por medio del presente severamente ratificados, confirmados, aprobados y adoptados como actos a nombre de la Compañía.

++

Judith A. Lorenz (Firmado)
Notario Público
HAY UN SELLO QUE DICE:
JUDITH A. LORENZ
Notario Público – Estado de Missouri
Condado de St. Louis
Mi Comisión Expira: 20 de Noviembre del año 2003.
SELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

++

ESTADO DE MISSOURI

Oficina del

Secretario de Estado

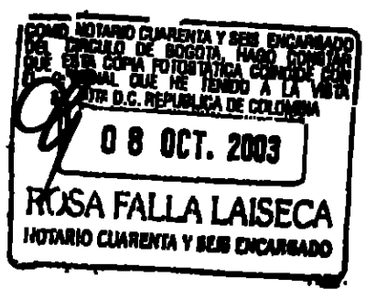
CERTIFICADO DE AUTORIZACION PARA UN NOTARIO PUBLICO

Yo, REBECCA McDOWELL COOK, Secretaria de Estado del Estado de Missouri, dicha oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que

JUDITH A. LORENZ

por quien el anterior o documento anexo fue notarizado, era, en





Estado y para notarizar el presente DOCUMENTO y además certifico que con la firma del notario en el documento es genuina a lo mejor de mi conocimiento, información y creencia y que tal notarización fue ejecutada de acuerdo con las leyes de este Estado.

En Testimonio de lo Cual, he firmado el presente de mi puño y letra y fijado el sello de mi cargo. Hecho en la Ciudad de Jefferson, este día 17 de Octubre del A.D., del año 2000.

Rebecca McDowell Cook (firmado)
Secretaria de Estado

SELLO EN RELIEVE.

++

01006774-6

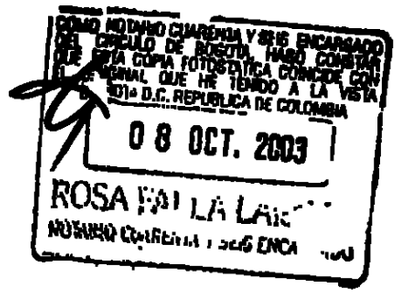
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todos aquellos a quienes estas presentes llegaren, Saludos:

Certifico que el documento aquí anexo al presente está bajo el Sello del Secretario de Estado del Estado(s) de Missouri, y que tales Sello(s) merece plena fe y crédito.*

En testimonio de lo cual, yo, Strobe Talbott, Secretario de Estado Interino, he causado que se le fije al presente el sello del Departamento de Estado y que mi nombre sea suscrito por el Funcionario de Autenticaciones del dicho Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, este décimo segundo día de Diciembre del año

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO



575

Stohe Talbott (Firmado)
Secretario de Estado Interino

Por: Firma Ilegible (Firmado)
Funcionario de Autenticaciones
Asistente, Departamento de Estado

- **Por los contenidos del documento anexo, el Departamento no asume ninguna responsabilidad.**

SELLO EN RELIEVE.
Este certificado no es válido si se remueve o altera en cualquier forma cualquiera que sea.
++
EN ESPAÑOL: La Legalización del Consulado de Colombia en Washington, D.C., Estados Unidos de América bajo el número 3266 de fecha 14 de Diciembre del año 2000; Autenticación hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número 200845 de fecha 3 de Enero del año 2001.

(Pagado Impuesto de Timbre por valor de $7.oo Dólares y Derechos Consulares por Valor de $15.oo Dólares).
++
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, PAIS COLOMBIA QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE AL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA EN BOGOTA, D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
16 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 1878 Ministerio 1989

EXTRANJERO
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
OFICINA PARA AUTENTICACIONES
DOCUMENTO DE PROCEDENCIA
LAS FIRMAS QUE APARECEN EN EL
201395

Resolución Número 1878 del Ministerio de Justicia.

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, PAIS COLOMBIA QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE AL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA EN BOGOTA, D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 OCT. 2003
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

576 50

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 08094994 00000000 Folios: 5/7
Fecha (ACR): 2016-10-24 16:38:11
Trámite : 011 PCT-PRIENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN	**MODELO DE UTILIDAD**	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		( )	(✓)
- Descripción de la invención.		( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.		( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			
COMPLETA	(✓)	**INCOMPLETA** ( )	( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA**	( ) ( )

ESQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	**INCOMPLETA**	( ) ( )

Firma Responsable:

Fecha:

577

Reivindicaciones:

1 Un método para tratar, prevenir y reducir el riesgo de desarrollar un desorden de neoplasia en un mamífero necesitado de este, que comprende administrar al mamífero en una terapia de combinación una cantidad de agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN y una cantidad de agente inhibidor selectivo de COX-2 en donde la cantidad de agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN y el agente inhibidor de COX-2 selectivo juntos hacen una cantidad efectiva contra el desorden de neoplasia.

2 El método de la reivindicación 1 en donde el agente inhibidor de topoisomerasa I de ADN se selecciona del grupo que consiste de irinotecan; clorohidrato de irinotecan; camptotecina; 9–aminocamptotecina; 9– nitrocamptotecina; 9- cloro –10- hidroxi camptotecina; topotecam; clorohidrata de topotecam; diclohidrato de lurtotecam; lurtotecan (lipodomal); homosilatecanos; 6,8- dibromo –2- metil –3- [2- (D-xilopiranosilamino) fenil] -4- (3H) - quinazolinona; 2- ciano –3- (3,4-dihidroxifenil) -N- (fenilmetil) - (2E) -2- propenamida; 2- ciano -3- (3,4- dihidroxifenil) -N- (3- hidroxifenilpropil) - (E) -2- propenamida; 5H- indolo [2,3- a] pirrolo [3,4- c] carbazol –5,7 (6H) - diona, 12- beta –D- glucopiranosil –12,13– dihidro –2,10- dihidro –6- [[2- hidroxi –

578

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
PHARMACIA CORPORATION

Oficio N° 00493

ASUNTO:

Radicación N°	03-94994
Solicitud Internacional	PCT/US02/13219
Fecha Inicio fase nacional	25/11/2003
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486)..

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.(E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 16 ENE. 2004.

202060