

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082662- -00008-0000

Fecha: 2012-08-14 16:34:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 113

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **08.082.662**
Asunto : REGISTRO - PATENTE PCT : **COMPOSICIÓN FARMACEUTICA ANTI-CANCER QUE COMPRENDE UN COMPUESTO DE TIAZOLIDINDIONA**
Solicitante : **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**
Clase : A61K 031/427, A61K 045/000, A61P 035/000, A61P 043/000, C07D 239/094, C07D 417/012
Fecha de Solicitud: : 08 de agosto de 2008

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mí por el doctor Emilio FERRERO, me refiero al oficio No. **7722** notificado por fijación en lista del 16 de Mayo de 2012.

2. Mediante oficio No. **7722** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 De la solicitud de patente

2.1.1 Reivindicaciones

De manera resumida el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- El alcance del capítulo reivindicatorio no es claro porque se evidencian dos tipos composiciones (reivindicaciones 1-8 y reivindicaciones 9-25).
- No hay evidencia en el capítulo descriptivo de las composiciones reclamadas en las reivindicaciones 1-8.
- Reivindicaciones 1-9: Definen algunos componentes que no se encuentran debidamente sustentados en el capítulo descriptivo.
- Reivindicación 9: Define el componente “fármaco anti-cancer” por su mecanismo de acción terapéutica lo cual no define inequívocamente dicho componente.
- Reivindicaciones 15-20: Definen la composición de la reivindicación 9 en términos de su uso, lo cual no es correcto.
- Reivindicaciones 23-25: Repiten características técnicas ya reclamadas en las reivindicaciones 10-11.

2.1.2 Unidad de Invención

De manera resumida el Examinador ha expuesto lo siguiente:

La Superintendencia encuentra que existe un grupo de invenciones no relacionadas entre sí. Cuando el señor solicitante define la composición objeto de la invención, pretende unificar la composición que contiene el compuesto de fórmula (I), definiendo 5 objetos que son independientes.

Se requiere al solicitante definir el alcance de la solicitud restringiendo el capítulo reivindicatorio al grupo inventivo de interés y/o presentando las solicitudes divisionales correspondientes a los grupos inventivos soportados.

2.1.3 Respuesta a la Defensa Presentada

El Examinador ha establecido:

Los documentos presentados por la oposición no desvirtúan la novedad ni el nivel inventivo del objeto de esta solicitud por lo cual no serán considerados dentro del Análisis de Patentabilidad.

2.2 Análisis de patentabilidad

Para la evaluación de este requerimiento se emplea el documento D3: JP 2003238406. el Examinador afirma que la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes 2-8 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas de este documento.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador se presenta un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por tres (3) reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se han eliminado las reivindicaciones 1-8.
- El Capítulo Reivindicatorio se ha limitado a definir el grupo inventivo definido por el Examinador como composiciones que comprenden:
 - a) el compuesto de formula (I)
 - b) Inhibidor de EGFR (gefitinib, erlotinib, lapatinib)
- Las nuevas reivindicaciones 1-3 son modificaciones de las antiguas reivindicaciones 20, 23 y 24.

Por lo anterior, es posible establecer que el pliego reivindicatorio define claramente la composición que comprende el compuesto de formula (I) especificado y un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epitelial EGFR ((gefitinib, erlotinib, lapatinib).

El compuesto de formula (I) especificado, diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)1-metil-bencimidazol-2-ilmetoxi)bencil)-tiazolidin-2,4-diona, esta completamente soportado en la especificación como lo señala el Examinador en la Accion Oficial No **7722**. Este compuesto es el resultado del Ejemplo De Producción 8 de la presente solicitud y es el compuesto que fue probado en cada uno de los Ejemplos de Prueba 1 a 7.

Así entonces, consideramos que las modificaciones efectuadas son suficientes para aclarar la materia reivindicada y las mismas deben tenerse por sustentadas en la descripción, de acuerdo con el conocimiento de una persona medianamente versada en la materia.

En consecuencia, se han atendido las recomendaciones del Examinador con respecto a las objeciones claridad, concisión y unidad inventiva. Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad de la solicitud.

3.2 Solicitud de Divisional de la Presente Solicitud

Siguiendo las amables sugerencias del Examinador, se presenta la solicitud divisional del presente asunto conformada por 1 reivindicación. Esta nueva solicitud se referirá al último grupo inventivo indicado por el Examinador el cual describe composiciones conformadas por :

- a) Compuesto de formula (I)
- b) Inhibidor de Raf Quinasa (sorafenib)

3.3 Argumentos a favor de la patentabilidad de la presente solicitud

3.3.1 Novedad

Siguiendo los lineamientos establecidos para el análisis de novedad, es posible establecer que una anterioridad afecta la novedad de una solicitud cuando revela todas y cada una de las características técnicas del producto.

Ahora bien, tal como determinó el Examinador, el documento D3 revela compuestos de formula (I) cuando X corresponde a un átomo de oxígeno y azufre; Ar corresponde a un grupo arilo que puede ser sustituido con R1 y R2, siendo R1 y R2 iguales o diferentes y siendo cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6. Igualmente el documento D3 enseña el compuesto 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)1-metil-1-bencimidazol-2-il-metoxi-bencil)-tiazolidin-2,4-diona.

Dado lo anterior, este documento D3 solo afecta la novedad de la antigua reivindicación 1 y sus dependientes. Como se estableció anteriormente, estas reivindicaciones fueron eliminadas del pliego reivindicatorio y adicionalmente, el Examinador no mencionó un análisis de novedad o nivel inventivo para las antiguas reivindicaciones 9-25.

Dado que el documento D3 no establece la composición descrita en la nueva reivindicación 1 y sus dependientes, queda demostrado que por lo menos una de las características técnicas de la presente invención no se encontraba revelada en D3 y por ende, este documento no puede afectar su novedad, dejando sin sustento la objeción formulada a este respecto.

3.3.2 Nivel Inventivo.

A pesar de que el Examinador no llevó a cabo un análisis del nivel inventivo de la presente solicitud, queremos presentar nuestros argumentos que comprueban que esta invención cumple con el requerimiento de nivel inventivo para la concesión de patentes.

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada.

Para demostrar el nivel inventivo de la composición reclamada, se presenta a continuación información sobre el efecto sinérgico de la misma, la cual no podría haber sido obviamente deducida:

La composición de la presente invención enseña una combinación del compuesto de fórmula (I) resultante el Ejemplo de Producción 8 y un inhibidor de EGFR seleccionado entre gefinitib, erlotinib y lapatinib.

Ambos componentes de la composición reclamada presentan efectos anti-tumorales por si solos, pero los inventores de la presente invención han demostrado que su combinación presenta un efecto mejorado para el tratamiento de varios tipos de tumores, efecto mejorado que no es revelado o sugerido por el documento D3.

Con el fin de comprobar este efecto sinérgico de la composición reivindicada, se presenta en los anexos una declaración de uno de los inventores, el señor Kosaku Fujiwara, en donde se presenta un experimento probando el efecto sinérgico de la combinación. Para su fácil referencia también se presenta la traducción de dicha declaración.

En este experimento, se administró oralmente suspensiones del compuesto formado en el Ejemplo de Producción 8 (referenciado como Compuesto X) y suspensiones de erlotinib a ratones con trasplantes de células humanas de tumor de pulmón. También se administró suspensiones de la combinación de ambos componentes para mirar el efecto sinérgico de esta composición. En total se hizo 36 administraciones orales distribuidas en 63 días como se muestra en los anexos.

El parámetro de evaluación del experimento fue la eficacia de la suspensión para combatir los volúmenes del tumor, mas específicamente la tasa de inhibición de crecimiento tumoral (TGI % por sus siglas en ingles).

Los resultados del experimento confirman el efecto sinérgico de la composición reclamada frente a sus componentes individuales. La suma de los porcentajes de inhibición del Compuesto X y del erlotinib a lo largo de los días son menores que este mismo porcentaje cuando estos componentes se usan combinados.

Esta información suministrada soporta el hecho de la sinergia de la composición que no es sugerida en el documento D3, por lo cual no es obviamente deducible a partir de esta anterioridad.

Por las razones acá señaladas queda demostrado que la presente invención con las actuales modificaciones satisface los requerimientos de novedad y nivel inventivo.

3.4 Conclusión

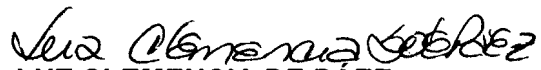
Con las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio y los argumentos de novedad y nivel inventivo acá presentados, se superan las objeciones formuladas por el Examinador en el oficio No. **7722**.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **7722**, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones
- Declaraciones del inventor con ensayo experimental
- Traducción de la Declaración del inventor con ensayo experimental
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Tasa por concepto de presentación de solicitud divisional.
- Formulario de la divisional.
- Pliego reivindicatorio de la solicitud divisional conformado por 1 reivindicación.
- Memoria descriptiva de la solicitud divisional con anexos

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-15869-841-011-1
COLO-15869-841-037-6
CNV\CNV\ID-223305\WPC15869
No. M-2012-223305\CNV

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES****1. Identificación del Trámite**

- ☐ Error material ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku	Tokio 103-8426
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

- ☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:Apellidos y Nombre
De Páez Luz ClemenciaDocumento de identificación
C.C. 35.456.344Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica		No. Fax
cavelier@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 08.082.662

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación



Poder, si fuere el caso.



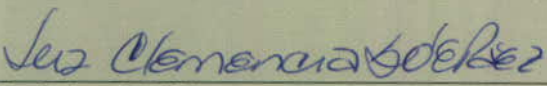
Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.



Copia simple de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

6. Firma		
Nombre y apellidos	Firma	
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555	

 CNV NCA WPC15869\ID-223410

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.	Identificación del Trámite				
☐	Conversión	☒	División	☐	Fusión
☒	Patente de Invención				
☐	Patente de Modelo de Utilidad				
☐	Registro de Diseño Industrial				
☐	Esquema de Trazado de Circuitos Integrados				

2.	Datos del solicitante		
	Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒		
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED			
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa			
Nombre representante legal			
Tipo de empresa	Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐		
Documento de identificación:	☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____		
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad	
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku	Tokio 103-8426	
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com		2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:		
Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente : **08.082.662**

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No 12-0081382Fecha: 08 de agosto de 2012

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☒ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C 35.456.344 de Usaquén

Firma

Tarjeta Profesional T.P. 23.555

CNV\NCA\WPC15869\ID-223409

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.082.662. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 7722 notificado por fijación en lista del 16 de mayo de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 08 de agosto de 2008 y la prioridad que allí se reivindica del 09 de febrero de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 08.082.662

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1.- Una composición farmacéutica anticáncer, que comprende diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona y un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que es seleccionado entre gefitinib, erlotinib y lapatinib, como ingredientes activos.

2.- La composición farmacéutica anticáncer de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el inhibidor de EGFR es gefitinib.

3.- La composición farmacéutica anticáncer de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el inhibidor de EGFR es erlotinib.

CNV\CNV\ID-223332\WPC15869

**IN THE UNITED STATES PATENT
AND TRADEMARK OFFICE**

Appl. No. : 12/221,019
Applicant(s): Kosaku FUJIWARA et al
Filed : July 30, 2008
For : ANTI-CANCER PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS AND METHODS
FOR TREATING PATIENTS WITH
CANCER
Art Unit : 1642
Examiner : Peter J. REDDIG
Docket No. : 08413CIP/HG
Customer No.: 01933
CONFIRMATION NO. : 2826

Commissioner for Patents
P.O.Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION UNDER 37 CFR 1.132

S I R :

I, Kosaku FUJIWARA, declare as follows:

I am an inventor of the above-identified patent application.

I joined Sankyo Co., Ltd. in April 1992 upon graduation from the Graduate School of Science, University of Tokyo, where I received a Ph.D. in Molecular Biology. I was initially assigned to the Bioscience Research Laboratories of Sankyo as a researcher involved in oncology.

From October 1993, I worked at the Biological Research Laboratories as a researcher.

From February 2000, I studied molecular biology as a guest scientist at the Children's Hospital, Harvard University for 6 months, then, moved to the Department of Genetics and Developmental Biology, University of Connecticut Health Center and studied there until February 2002.

From October 2002, I was assigned as a group leader of the Biological Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

In April 2007 when Sankyo and Daiichi merged, I was assigned as a group director of the Biological Research Laboratories IV.

Since April 2010, I am working as a group director of the Oncology Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

The following experiments are carried out under my supervision.

Evaluation of in vivo anti-tumor activity against human non-small-cell lung cancer line by combination administration of a compound having PPAR γ activating action and an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor

Human non-small-cell lung cancer line A549 was used for the evaluation. Tumor fragments (5 mm x 5 mm blocks) of this cell line were subcutaneously transplanted into groups of BALB/c nude mice (females, age of 6 weeks) of 10 mice each. The compound described in Production Example 8 having PPAR γ activating action (hereinafter referred to as Compound X) was suspended in a 0.5% methyl cellulose solution and erlotinib was suspended in a 5% Emulphor solution. 3 mg/kg of Compound X and/or 10 mg/kg of erlotinib were administered orally on days 14 to 18, days 21 to 25, days 28 to 32, days 35 to 39, days 42 to 46, days 49 to 53, days 56 to 60 and 63 (total of 36 administrations) either alone or in combination.

Tumor growth inhibitory effects were evaluated as an efficacy. Tumor volumes (mm³) were calculated by the following equation using electronic digital caliper:

$$\text{Tumor volume (mm}^3\text{)} = 1/2 * (\text{tumor length}) * (\text{tumor width})^2.$$

Tumor growth inhibitory rate (TGI%) was calculated using the equation indicated below.

$$\text{TGI\%} = (1 - A/B) \times 100$$

A: Average tumor volume of compound dose group on day of evaluation(*)

B: Average tumor volume of tumor-bearing control group on day of evaluation(*)

*: Tumor volume refers to that determined according to $1/2 \times (\text{tumor major axis}) \times (\text{tumor minor axis})^2$

Moreover, tumor growth rates of individual animals from the start of dosing day (day 14th day of the transplant) to the day of final evaluation (64th day of the transplant) were determined as a slope of tumor growth rate, and the difference in the slope of each experimental group was analyzed with the t-test. SAS System Release 8.2 (SAS Institute Inc.) was used for statistical analysis. A P-value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

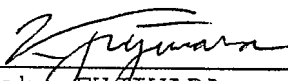
The results are summarized in Table 1 below and Table 2 on the attached page.

Table 1 Statistical Analysis

Compared Group	Dosage (mg/kg)	Control Group (mg/kg)	P value
Compound X	3	Control	0.0445
erlotinib	10	Control	0.1915
Compound X + erlotinib	3 + 10	Compound X	0.0018
Compound X + erlotinib	3 + 10	erlotinib	0.0076

As can be seen from Table 1, the combined treatment of Compound X and erlotinib clearly demonstrate the enhanced efficacy with statistical significance when compared with either Compound X or erlotinib alone. According to the Table 2, exhibiting the percentage of tumor growth inhibition on individual measured day, it is observed that the sum of inhibition percentage of Compound X cohort and erlotinib cohort on Day 21, 31, 35, 38, 43, 49, 52, 56, 59 and 64 are less than that of combination cohort, strongly suggesting the synergistic combination effect of Compound X and erlotinib.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.


Kosaku FUJIWARA

Date: 11- Aug. 2010

Table 2 Tumor Growth Inhibition (%)

	Day 14	Day 17	Day 21	Day 24	Day 28	Day 31	Day 35	Day 38	Day 43	Day 49	Day 52	Day 56	Day 59	Day 64
Compound X:-3mg/kg	0	-4	-4	2	6	0	6	4	6	17	22	29	24	29
erlotinib:10mg/kg	1	0	9	7	10	15	6	13	14	21	18	25	18	21
Compound X (3)+erlotinib(10)	1	-9	8	10	16	22	27	31	34	48	50	56	53	56

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS
EN ESTADOS UNIDOS

Appl. No. : 12/221,019
Solicitantes(s) : Kosaku, FUJIWARA et al
Fecha de Solicitud : Julio 30, 2008
Para : Composiciones Farmacéuticas
Anticancer y Métodos para
Tratamiento de Pacientes con
Cáncer
Art unit : 1642
Examinador : Peter J.REDDIG
Numero de Documento : 08413CIP/HG
Numero de Cliente : 01933
Numero de Confirmación : 2826

Comisionado de Patentes
P.O.Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

DECLARACION BAJO 37 CFR 1.132

SEÑOR:

Yo, Kosaku FUJIWARA, declaro lo siguiente:

Yo soy un inventor de la solicitud de patente identificada arriba.

Yo me uní a Sankyo Co., Ltd. en Abril de 1992 después de graduarme en la Escuela de Posgrados de Ciencias, Universidad de Tokio, donde recibí un Ph.D en Biología Molecular. Inicialmente fui asignado al Laboratorio de Investigación de Biociencias de Sankyo como un investigador en oncología.

A partir de Octubre de 1993, trabajé en los Laboratorios de Investigación Biológica como investigador.

A partir de Febrero del 2000, estudié Biología Molecular como científico invitado en el Hospital Infantil, Universidad de Harvard, por 6 meses, luego me trasladé al Departamento de Genética y Biología del Desarrollo, Universidad del Centro de Salud de Connecticut y estudié allí hasta Febrero de 2002.

A partir de Octubre de 2002, fui asignado como líder del grupo de los Laboratorios de Investigación Biológica, Sankyo Co., Ltd.

En Abril de 2007, cuando Sankyo y Daiichi se fusionaron, fui asignado como líder de grupo de los laboratorios IV de investigación Biológica.

Desde Abril de 2010, estoy trabajando como director de grupo de los Laboratorios de Investigación Oncológica, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Los siguientes experimentos fueron llevados a cabo bajo mi supervisión.

Evaluación de la actividad anti-tumoral in vivo contra líneas humanas de cáncer pulmonar no microcítico por administración combinada de un compuesto que tiene una acción activador de PPARy y un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epitelial (EGFR).

La línea A549 de cáncer pulmonar no microcítico humano fue usado para la evaluación. Fragmentos de tumores (bloques de 5mm x 5mm) de esta línea celular fueron trasplantados subcutáneamente a grupos de ratones BALB/c calvos (hembras, 6 semanas) de 10 ratones cada uno. El compuesto descrito en el Ejemplo de Producción 8 teniendo acción activadora de Parí (referido acá como Compuesto X) fue suspendido en una solución de metilcelulosa 0.5% y erlotinib fue suspendido en una solución Emulphor 5%. 3mg/kg del Compuesto X y/o 10mg/kg de erlotinib fueron administrados oralmente en los días 14 a 18, 21 a 25, 28 a 32, 35 a 39, 42 a 46, 49 a 53, 56 a 60 y 63 (36 administraciones en total) ya sea aislados o en combinación.

Los efectos de inhibición de crecimiento tumoral fueron evaluados como una eficiencia. Los volúmenes tumorales (mm³) fueron calculados por la siguiente ecuación usando un calibrador electrónico digital:

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = 1/2 * (\text{longitud de tumor}) * (\text{ancho de tumor})^2.$$

La Tasa de Inhibición de Crecimiento Tumoral (TGI% por sus siglas en ingles) fue calculada usando la ecuación indicada abajo:

$$\text{TGI}\% = (1 - A/B) * 100$$

A: volumen tumoral promedio del grupo con dosis de compuestos en el día de la evaluación*

B: volumen tumoral promedio del grupo control portador del tumor en el día de la evaluación*

*: el volumen tumoral se refiere al determinado de acuerdo a $1/2 * (\text{eje mayor del tumor}) * (\text{eje menor del tumor})^2$.

Aun mas, las tasas de crecimiento tumoral de animales individuales desde el día de inicio de dosis (día 14 después del trasplantes) hasta el día final de la evaluación (día 64 después desde el trasplante) fueron determinados como una pendiente de la tasa de crecimiento tumoral, y la diferencia en la pendiente de cada grupo experimental fue analizada con la prueba-t. SAS System Release 8.2 (SAS Institute Inc.) fue usado para el análisis estadístico. Un P-value de menos de 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Los resultados están resumidos en la Tabla 1 abajo y en la Tabla 2 de la pagina adjunta.

Tabla 1. Análisis Estadístico

Grupo Comparado	Dosis (mg/kg)	Grupo control (mg/kg)	P-value
Compuesto X	3	Control	0.0445
erlotinib	10	Control	0.1915
Compuesto X + erlotinib	3+10	Compuesto X	0.0018
Compuesto X + erlotinib	3+10	erlotinib	0.0076

Como puede verse en la Tabla 1, el tratamiento combinado del Compuesto X y erlotinib claramente demuestra la eficiencia mejorada con significancia estadística cuando es comparada con cualquiera del Compuesto X o erlotinib por aislado. De acuerdo a la Tabla 2, que exhibe el porcentaje de inhibición de crecimiento tumoral en días de medición individuales, se observa que la suma del porcentaje de inhibición del cohorte del Compuesto X y el cohorte de erlotinib es menor que el cohorte de la combinación, fuertemente sugiriendo el efecto de la combinación sinérgica del Compuesto X y erlotinib.

Yo por la presente declaro que todos las declaraciones hechas en este documento de mi propio conocimiento son verdad y que todas las declaraciones hechas sobre información y creencias se creen que son ciertas; y además que estas declaraciones fueron hechas con el conocimiento que declaraciones falsas voluntarias y similares son castigadas con multas o encarcelamiento, o ambas, bajo la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que declaraciones falsas voluntarias pueden poner en peligro la validez de la solicitud o cualquier patente expedida al respecto.

Firma: Kosaku FUJIWARA

Fecha: 11-Ago-2010

Tabla 2.

Inhibición de Crecimiento tumoral (%)

	Día 14	Día 17	Día 21	Día 24	Día 28	Día 31	Día 35	Día 38	Día 43	Día 49	Día 52	Día 56	Día 59	Día 64
Compuesto X 3mg/kg	0	-4	-4	2	6	0	6	4	6	17	22	29	24	29
erlotinib 10 mg/kg	1	0	9	7	10	15	6	13	14	21	18	25	18	21
Compuesto X(3)+erlotinib(10)	1	-9	8	10	16	22	27	31	34	48	50	56	53	56



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES****1. Identificación del Trámite**

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitantePersona Natural ☐Persona Jurídica ☒**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku	Tokio 103-8426
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

- ☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:Apellidos y Nombre
De Páez Luz ClemenciaDocumento de identificación
C.C. 35.456.344Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica		No. Fax
cavelier@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente : 08.082.662

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Comprobante de Pago No 12-0081382Fecha: 08 de agosto de 2012

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☒ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C 35.456.344 de Usaquén

Firma

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Tarjeta Profesional T.P. 23.555

TP#23555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.082.662. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 7722 notificado por fijación en lista del 16 de mayo de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 08 de agosto de 2008 y la prioridad que allí se reivindica del 09 de febrero de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 08.082.662

**COMPOSICION FARMACEUTICA ANTICANCER QUE COMPRENDE UN
COMPUESTO DE TIAZOLIDINDIONA**

CAMPO TECNICO

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica anticáncer que contiene un compuesto de tiazolidindiona que tiene una potencia de activación del receptor γ proliferador de peroxisoma activado (PPAR-por sus siglas en inglés) como ingrediente activo, y una composición farmacéutica anticáncer para la profilaxis o el tratamiento de carcinoma,
10 sarcoma o cáncer hematopoyético que contiene un compuesto que tiene una potencia de activación del PPAR γ y un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR –por sus siglas en inglés), un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEFGR –por sus siglas en inglés) o un inhibidor de Raf cinasa, como ingredientes activos.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Es ampliamente conocido que los activadores del PPAR γ son útiles como fármacos terapéuticos para la diabetes mellitus del tipo 2, como se
20 observa en ejemplos tales como rosiglitazona y pioglitazona. Se considera que el PPAR γ tiene diversas funciones fisiológicas tales como la inducción de la diferenciación en adipocitos y el ajuste del metabolismo de energía biogénico (por ejemplo, referirse a los Documentos no de Patente 1 y 2). Por el otro lado, se ha reportado que los activadores del PPAR γ inducen la
25 diferenciación, la inhibición del ciclo celular o la apoptosis en contra de ciertos tipos de células de cáncer, y provocan la inhibición del crecimiento de las células de cáncer (por ejemplo, referirse a los Documentos no de Patente 3, 4 y 5). Adicionalmente a estos hallazgos, debido a que se ha observado

frecuentemente la traslocación cromosomal del PAX8- PPAR γ y la función del PPAR γ está inactivada en el cáncer tiroideo, y debido a que se ha observado un punto de mutación que provoca disfunción, aunque no con alta frecuencia, en el cáncer de colon, se ha sugerido que el PPAR γ actúa de una manera

5 inhibidora en contra de la transformación oncogénica (por ejemplo, referirse a los Documentos de Patente 6 y 7). A partir de estos hallazgos, se ha considerado la posibilidad de la potencia de activación del PPAR γ para tratar

10 cáncer, y se han realizado pequeñas pruebas clínicas con pacientes con cáncer usando rosiglitazona. No obstante, no se observó una eficiencia suficiente (por ejemplo, referirse al Documento de Patente 8). Hasta ahora, la razón para este resultado no se ha descubierto; no obstante, es altamente probable que el efecto anticáncer de la rosiglitazona no fuera suficientemente fuerte. De conformidad, se espera que encontrar un activador del PPAR γ que

15 tiene un efecto anticáncer más fuerte contribuya en gran medida al tratamiento del cáncer en el futuro.

Por otro lado, en tratamientos de cáncer recientes, se ha intentado un acercamiento en el cual se usó una pluralidad de fármacos anticáncer en combinación para incrementar la eficiencia de los fármacos y para reducir los efectos secundarios, en comparación con el caso en donde

20 cada uno de los fármacos se administró por separado. Como tipos de fármacos anticáncer usados en tratamientos de combinación, pueden mencionarse los fármacos de quimioterapia de cáncer citocida y diversos fármacos de objetivo molecular que se han introducido recientemente al mercado. En particular, los fármacos de objetivo molecular generalmente

25 tienen pocos efectos secundarios en comparación con el primero, y a menudo es el caso en que no hay necesidad de disminuir la cantidad usada del primero para prevenir que se incrementen los efectos secundarios, con respecto a la administración en combinación. Por lo tanto, en la terapia de

combinación, debido a que puede obtenerse la eficiencia de los fármacos de quimioterapia de cáncer citocida al máximo y debido a que su efecto puede incrementarse por la eficacia del fármaco de los fármacos de objetivo molecular, actualmente se conduce extensivamente el desarrollo de diversos fármacos que se dirigen a moléculas. Ejemplos de fármacos de objetivo molecular que actualmente están ganando atención son bevacizumab (producto de nombre Avastin) que es un medicamento de anticuerpo que tiene actividad antiangiogénesis, y gefitinib (producto de nombre Iressa) y erlotinib (producto de nombre Tarceva), que son inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Adicionalmente, el sorafenib, que tiene actividad antiangiogénesis (inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) en combinación con la actividad inhibidora de Raf cinasa y actualmente está en la etapa de pruebas clínicas, se ha sugerido también que tiene eficiencia en las pruebas clínicas y está ganando atención. Como se describió, la indicación de que los efectos anticáncer pueden incrementarse por la administración en combinación con esos fármacos de objetivo molecular habilita diversas opciones de tratamiento para proporcionar a pacientes cuando se considere un tratamiento de cáncer, y entonces contribuye en gran medida a la mejora en los resultados del tratamiento. Aquí, el incremento en la eficiencia anticáncer por la administración en combinación indica generalmente que la eficiencia obtenida por la administración en combinación es superior a la eficiencia obtenida por una administración simple de cada fármaco (por ejemplo, referirse al Documento no de Patente 9), y se considera que la significancia clínica es grande aún cuando no pueda obtenerse un efecto sinérgico incrementado.

La Patente Japonesa No. 3488099 (para otros, referirse a los Documentos de Patente 1 y 2) describe un compuesto de tiazolidindiona que tiene una estructura química novedosa. Un compuesto representado por la

fórmula general (I), que está contenido como un ingrediente activo de la composición farmacéutica anticáncer de acuerdo con la presente invención, es un compuesto que está comprendido en el alcance de los compuestos que se relacionan con el compuesto de tiazolidindiona descrito en la patente. La

5 Patente Japonesa No. 3488099 describe que el compuesto de tiazolidindiona descrito en la patente publicada tiene una potencia de activación del PPAR γ y que puede usarse como fármaco anticáncer. No obstante, la patente no describe ningún dato de prueba específico que demuestre que el compuesto de tiazolidindiona realmente tiene una acción anticáncer.

10 Además, se han reportado composiciones farmacéuticas que contiene este compuesto de tiazolidindiona y otro fármaco.

Por ejemplo, se ha reportado una composición farmacéutica que contiene este compuesto de tiazolidindiona y un inhibidor de MAP cinasa (referirse a los Documentos de Patente 3 y 4), y se describe que esta

15 composición farmacéutica es útil como un fármaco preventivo, un fármaco terapéutico o como un inhibidor de la proliferación de células de cáncer tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de cabeza y cuello o liposarcoma.

20 Adicionalmente, se ha reportado una composición farmacéutica para la profilaxis o tratamiento de cáncer que contiene parte de los compuestos incluidos en el alcance de los compuestos relacionados con el compuesto de tiazolidindiona antes mencionado y un activador de RXR (receptor de retinoide X) (referirse a los Documentos de Patente 5 y 6), y se

25 describe que esta composición farmacéutica es útil como un fármaco terapéutico o como un fármaco preventivo especialmente para cáncer de pulmón, cáncer gástrico o cáncer de colon.

Se ha reportado una composición farmacéutica que contiene el compuesto de tiazolidindiona antes mencionado y un antimetabolito del tipo de fluorouracilo o un complejo de platino (referirse a los Documentos de Patente 7 y 8), y se describe que esta composición farmacéutica es útil especialmente
5 como un fármaco preventivo, un fármaco terapéutico o como un inhibidor de la proliferación de células de cáncer tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de cabeza y cuello o liposarcoma.

Se ha reportado una composición farmacéutica que contiene el
10 compuesto de tiazolidindiona antes mencionado y un fármaco diurético (referirse a los Documentos de Patente 9 y 10), y se describe que esta composición farmacéutica puede prevenir o tratar los efectos secundarios que se provocan cuando se administra el activador del PPAR γ , tal como hipertrofia cardíaca, edema, retención de fluidos, y retención de efusión pleural, y es útil
15 especialmente como un fármaco preventivo, un fármaco terapéutico o como un inhibidor de la proliferación de células de cáncer tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de cabeza y cuello o liposarcoma.

20 Se ha reportado una composición farmacéutica que contiene el compuesto de tiazolidindiona antes mencionado y un compuesto nuevo de sulfamida que tiene actividad inhibidora de MEK (referirse a los Documentos de Patente 11 y 12), y se describe que esta composición farmacéutica es útil especialmente como un fármaco preventivo, un fármaco terapéutico o como
25 un inhibidor de la proliferación de células de cáncer tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de cabeza y cuello o liposarcoma.

[Documento de Patente 1] Patente de E.U.A. No. 6432993

[Documento de Patente 2] Patente EP No. 1022272

[Documento de Patente 3] Solicitud de Patente Japonesa (Kokai)

No. 2003-192592

5 [Documento de Patente 4] Folleto de la Publicación Internacional
No. WO 03/032988

[Documento de Patente 5] Solicitud de Patente Japonesa (Kokai)

No. 2003-238406

[Documento de Patente 6] Folleto de la Publicación Internacional

10 No. WO 03/053440

[Documento de Patente 7] Solicitud de Patente Japonesa (Kokai)

No. 2004-83558

[Documento de Patente 8] Folleto de la Publicación Internacional

No. WO 03/082865

15 [Documento de Patente 9] Solicitud de Patente Japonesa (Kokai)
No. 2004-83574

[Documento de Patente 10] Folleto de la Publicación
Internacional No. WO 03/000356

[Documento de Patente 11] Solicitud de Patente Japonesa
20 (Kokai) No. 2005-162727

[Documento de Patente 12] Folleto de la Publicación
Internacional No. WO 2004/083167

[Documento no de Patente 1] Spiegelman BM. PPAR- γ :
Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. Diabetes, 1998; 47: 507-
25 14.

[Documento no de Patente 2] Lehmann JM, Moore LB et al. An
antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome
proliferator-activated receptor gamma. J Biol Chem 1995; 270: 12953-6.

[Documento no de Patente 3] Mueller E, Sarraf P et al. Terminal differentiation of the human breast cancer through PPAR gamma. Mol Cell 1998; 1: 465-70.

- [Documento no de Patente 4] Yoshizume T, Ohta T et al.
5 Thiazolidinedione, a peroxisome proliferator-activated receptor gama ligand, inhibits growth and metastasis of HT-29 human colon cancer cells through differentiation-promoting effects. Int J Oncol 2004; 25: 631-9.

[Documento no de Patente 5] Ray DM, Bernstein SH et al.
Human multiple myeloma cells express peroxisome proliferator-activated
10 receptor γ and undergo apoptosis upon exposure to PPAR γ ligands. Clin Immunology, 2004; 113: 203-13.

[Documento no de Patente 6] Dwight T, Thoppe SR, et al.
Involvement of the PAX8/peroxisome proliferator-activated receptor gamma rearrangement in follicular thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:
15 4440-5.

[Documento no de Patente 7] Sarraf P, Mueller E et al. Loss-of-function mutations in PPAR gamma associated with human colon cancer. Mol Cell 1999; 3: 799-804.

[Documento no de Patente 8] Debrock G, Vanhentenrijk V et al.
20 A phase II trial with rosiglitazone in liposarcoma patients. Br J Cancer 2003; 89: 1409-12.

[Documento no de Patente 9] Tatsuo Saito ed., Development of Drug Therapy for Cancer y Evaluation of Efficiency, Realize inc., pp. 128-138 (1985).

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Problemas que se van a resolver con la invención

De conformidad, los inventores de la presente invención han
5 seleccionado un compuesto representado por la fórmula general (I), que es un
ingrediente activo de la composición farmacéutica anticáncer de la presente
invención, a partir de los compuestos que están dentro del alcance del
compuesto de tiazolidindiona antes mencionado, y estudiado los efectos
anticáncer del compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo
10 con la presente invención, cuando el compuesto se usó sólo.

Como resultado, se ha encontrado que el compuesto
representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tiene un efecto
anticáncer superior en contra de un tipo particular de cáncer.

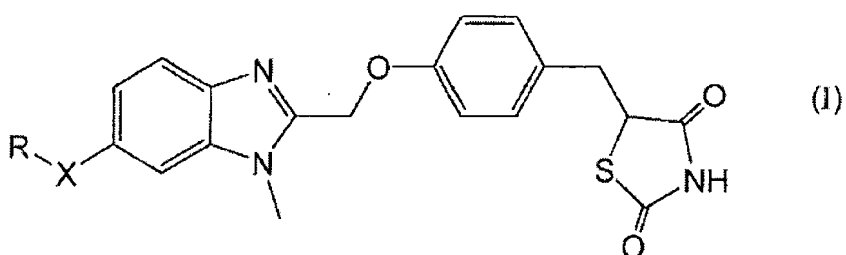
15 Como resultado de la conducción de estudios extensivos para
encontrar una combinación de fármacos que tengan una acción anticáncer
adicionalmente superior, los inventores de la presente invención encontraron
que al administrar un compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ
(especialmente un compuesto representado por la fórmula general (I) de la
20 presente invención) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en
combinación con un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico
(EGFR), un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular
(VEGFR), o un inhibidor de Raf cinasa, pueden incrementarse los efectos
anticáncer más que en el caso en donde fueron administrados por separado, y
25 de esta manera terminaron la presente invención.

Medios para Resolver los Problemas

Es decir, la presente invención es,

(1) una composición farmacéutica anticáncer para la profilaxis o el tratamiento de cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer de próstata, meduloblastoma, sarcoma de Ewing, liposarcoma, mieloma múltiple o
5 leucemia, que comprende un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):

10



En donde,

R representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 grupos
15 seleccionados del grupo Sustituyente α , y

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

<Grupo Sustituyente α >: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halógeno alquilo de C_1-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo alquiltio de C_1-C_6 , un grupo amino que puede
20 estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ , un grupo cicloalquilo de C_3-C_{10} , arilo de C_6-C_{10} , aralquilo de C_7-C_{16} , ariloxi de C_6-C_{10} , aralquilo de C_7-C_{16} o ariltio de C_6-C_{10} , que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo Sustituyente β , un grupo aciloxi alifático de C_1-C_7 , un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene
25 átomo(s) de nitrógeno, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, un grupo nitro, y un grupo ciano;

<Grupo Sustituyente β >: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halógeno alquilo de C_1-C_6 , un

grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ , un grupo arilo de C₆-C₁₀, y un grupo nitro;

<Grupo Sustituyente γ >: un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo arilo de C₆-C₁₀, un grupo aralquilo de C₇-C₁₆, un grupo acilo alifático de C₁-C₇, un grupo acilo aromático de C₇-C₁₁, un grupo acilo aromático-alifático de C₆-C₁₂, un grupo cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₁, y un grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo.

(2) la composición farmacéutica de acuerdo con (1) antes mencionado, en donde

R representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo Sustituyente α , y

El grupo sustituyente α es el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo halógeno alquilo de C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ , un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno,

(3) la composición farmacéutica de acuerdo con (1) antes mencionado, en donde R es un grupo fenilo sustituido con un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes (los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y cada uno es un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo de C₁-C₁₀, un grupo arilo de C₆-C₁₀ y un grupo aralquilo de C₇-C₁₆), y puede estar sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyente (cada sustituyente es un grupo seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, y un grupo halógeno alquilo de C₁-C₆),

(4) la composición farmacéutica de acuerdo con (1) antes mencionado, en donde R es un grupo fenilo sustituido con un grupo amino o mono o di alquilamino de C₁-C₁₀, y puede estar sustituido adicionalmente con 1 o 2 grupos alquilo de C₁-C₆,

5 (5) la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de (1) a (4) antes mencionados, en donde X es un átomo de oxígeno,

(6) la composición farmacéutica de acuerdo con (1) antes mencionado, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto seleccionado de los siguientes:

10 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

5-(4-(6-(3-(isobutil-metil-amino)-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

15 5-(4-(6-(4-(isobutil-metil-amino)-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

5-(4-(6-(3-(etil-isopropil-amino)-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

5-(4-(6-(4-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

20 5-(4-(6-(4-sec-butilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

5-(4-(6-(4-isobutilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona, y

25 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

(7) la composición farmacéutica de acuerdo con (1) antes mencionado, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo es diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-

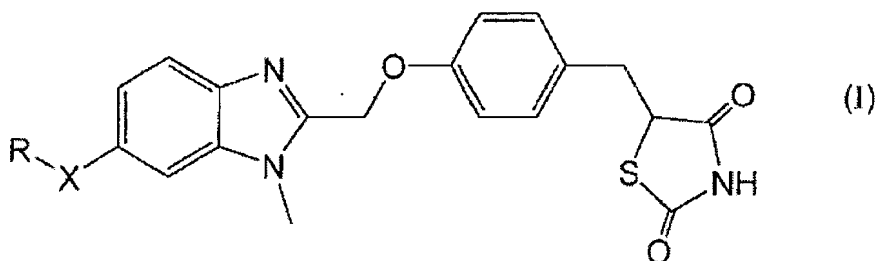
amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

(8) la composición farmacéutica de acuerdo con (1) antes mencionado, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es diclorhidrato de 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

(9) una composición farmacéutica anticáncer para la profilaxis o el tratamiento de carcinoma, sarcoma o cáncer hematopoyético, que comprende:

por lo menos un fármaco anticáncer seleccionado del grupo que consiste de un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y un inhibidor de Raf cinasa; y

por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de compuestos químicos representados por la siguiente fórmula general (I):



En donde,

R representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo Sustituyente α , y

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

<Grupo Sustituyente α >: un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halógeno alquilo de C_1-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo alquiltio de C_1-C_6 , un grupo amino que puede

estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ , un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₀, aralquilo de C₇-C₁₆, ariloxi de C₆-C₁₀, aralquilo de C₇-C₁₆ o ariltio de C₆-C₁₀, que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo Sustituyente β , un grupo aciloxi alifático de C₁-C₇, un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, un grupo nitro, y un grupo ciano;

<Grupo Sustituyente β >: un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo halógeno alquilo de C₁-C₆, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ , un grupo arilo de C₆-C₁₀, y un grupo nitro;

<Grupo Sustituyente γ >: un grupo alquilo de C₁-C₁₀, un grupo arilo de C₆-C₁₀, un grupo aralquilo de C₇-C₁₆, un grupo acilo alifático de C₁-C₇, un grupo acilo aromático de C₇-C₁₁, un grupo acilo aromático-alifático de C₈-C₁₂, un grupo cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₁, y un grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como ingredientes activos, en donde los ingredientes activos son para la administración simultánea o separada en momentos diferentes,

(10) la composición farmacéutica de acuerdo con (9) antes mencionado, en donde el fármaco anticáncer es por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (el fármaco es cetuximab, panitumumab, gefitinib, erlotinib o lapatinib), un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) (el fármaco es bevacizumab, sorafenib, SU11248 o vatalanib) y un inhibidor de Raf cinasa (el fármaco es sorafenib),

(11) la composición farmacéutica de acuerdo con (9) antes mencionado, en donde el fármaco anticáncer es por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de gefitinib y sorafenib,

(12) la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de los (9) a (11) antes mencionados, en donde el carcinoma es cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de riñón o cáncer de próstata,

(13) la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (9) a (12) antes mencionados, en donde el sarcoma es meduloblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing o liposarcoma,

(14) la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (9) a (13) antes mencionados, en donde el cáncer hematopoyético es mieloma múltiple o leucemia,

(15) la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (9) a (14) antes mencionados, en donde

R representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo Sustituyente α , y

El grupo Sustituyente α es el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 , un grupo halógeno alquilo de C_1 - C_6 , un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ , un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno,

(16) la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (9) a (14) antes mencionados, en donde R es un grupo fenilo sustituido con un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes (los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y cada uno es un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo de C_1 - C_{10} , un grupo

arilo de C₆-C₁₀ y un grupo aralquilo de C₇-C₁₆), y puede estar sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyente (cada sustituyente es un grupo seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo halógeno alquilo de C₁-C₆),

5 (17) la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (9) a (14) antes mencionados, en donde R es un grupo fenilo sustituido con un grupo amino o un grupo mono o di alquil amino de C₁-C₁₀, y puede estar sustituido adicionalmente con 1 o 2 grupos alquilo de C₁-C₆,

(18) la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de
10 (9) a (17) antes mencionados, en donde X es un átomo de oxígeno,

(19) la composición farmacéutica de acuerdo con (9) antes mencionado, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto seleccionado de los siguientes:

5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-
15 ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

5-(4-(6-(3-(isobutil-metil-amino)-fenoxi)-1-metyl-1H-bencimidazol-
2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

5-(4-(6-(4-(isobutil-metil-amino)-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-
2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

20 5-(4-(6-(3-(etil-isopropil-amino)-fenoxi)-1-metyl-1H-bencimidazol-
2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

5-(4-(6-(4-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-
ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

5-(4-(6-(4-sec-butilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-
25 ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

5-(4-(6-(4-isobutilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-
ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona, y

5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

(20) la composición farmacéutica de acuerdo con (9) antes mencionado, en donde por lo menos un compuesto seleccionado del grupo
5 que consiste de los compuestos representados por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona, y

(21) la composición farmacéutica de acuerdo con (9) antes
10 mencionado, en donde el compuesto seleccionado del grupo que consiste de los compuestos representados por el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es diclorhidrato de 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona.

15 Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento de cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer de próstata, meduloblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, liposarcoma, mieloma múltiple o leucemia, que comprende la administración
20 de la composición farmacéutica descrita en cualquiera seleccionado de (1) a (8) antes mencionados a un animal de sangre caliente (preferiblemente un humano).

Además, la presente invención también proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento de carcinoma (especialmente cáncer
25 gástrico, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de riñón, cáncer de próstata), sarcoma (especialmente meduloblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing o liposarcoma), o cáncer hematopoyético (especialmente, mieloma múltiple o leucemia, que

comprende la administración de los ingredientes activos de la composición farmacéutica simultáneamente o la administración de cada uno de los ingredientes activos en momentos diferentes, los ingredientes activos son cómo se describieron en cualquiera seleccionado de (9) a (12) anteriores.

5 En la presente invención, "átomo de halógeno" en la definición de grupos Sustituyentes α y β es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferiblemente un átomo de flúor.

 "Grupo alquilo de C_1-C_6 " en la definición de grupos Sustituyentes
10 α y β representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y es por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 4-metilpentilo, 3- metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-
15 dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo. Con respecto al grupo Sustituyente α , es preferiblemente un grupo metilo o t-butilo, y con respecto al grupo Sustituyente β , es preferiblemente un grupo alquilo de C_1-C_4 , y más preferiblemente un grupo metilo o etilo.

 "Grupo halógeno alquilo de C_1-C_6 " en la definición de grupos
20 Sustituyentes α y β representa un grupo en el cual 1 a 3 de los átomos de halógeno antes mencionados están unidos al grupo alquilo de C_1-C_6 antes mencionado, y es por ejemplo, un grupo trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-
25 tricloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-yodoetilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 6-yodohexilo o 2,2-dibromoetilo, preferiblemente un grupo halógeno alquilo de C_1-C_6 , y más preferiblemente un grupo trifluorometilo.

“Grupo alcoxi de C₁-C₆” en la definición de grupos Sustituyentes α y β representa un grupo en el cual el grupo alquilo de C₁-C₆ antes mencionado está unido a un átomo de oxígeno, y es por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, neopentoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi o 2-etilbutoxi, preferiblemente un grupo alcoxi de C₁-C₄, más preferiblemente un grupo alcoxi de C₁-C₂, y especialmente preferiblemente un grupo metoxi.

10 “Grupo alquiltio de C₁-C₆” en la definición de grupo Sustituyente α representa un grupo en el cual el grupo alquilo de C₁-C₆ antes mencionado está unido a un átomo de azufre, y es por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, s-butiltio, t-butiltio, pentiltio, isopentiltio, 2-metilbutiltio, neopentiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-etilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio o 2-etilbutiltio, preferiblemente un grupo alquiltio de C₁-C₄, más preferiblemente un grupo alquiltio de C₁-C₂, y especialmente preferiblemente un grupo metiltio.

20 “Grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo de Sustituyente γ ” en la definición de grupos Sustituyentes α y β representa un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos que pueden ser iguales o diferentes, el grupo se selecciona del grupo Sustituyente γ que consiste de un grupo alquilo de C₁-C₁₀, un grupo arilo de C₆-C₁₀, un grupo aralquilo de C₇-C₁₆, un grupo acilo alifático de C₁-C₇, un grupo acilo aromático de C₇-C₁₁, un grupo acilo aromático-alifático de C₈-C₁₂, un grupo cicloalquilcarbonilo de C₄-C₁₁ y un grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno.

En la definición anterior, "grupo alquilo de C₁-C₁₀" en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, y es por ejemplo, el grupo alquilo de C₁-C₆ antes mencionado, un grupo heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-propilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-etilheptilo, 6-metilheptilo, 1-propilpentilo, 2-etilhexilo, 5,1-dimetilhexilo, nonilo, 3-etiloctilo, 4-metiloctilo, 5-metiloctilo, 6-metiloctilo, 1-propilhexilo, 2-etilheptilo, 6,6-dimetilheptilo, decilo, 1-metilnonilo, 3-metilnonilo, 8-metilnonilo, 3-etiloctilo, 3,7-dimetiloctilo o 7,7-dimetiloctilo, y es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

En la definición anterior, "grupo arilo de C₆-C₁₀" en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono, y el grupo puede estar sustituido por un grupo nitro, los átomos halógeno antes mencionados, un grupo hidroxilo, el grupo alquilo de C₁-C₆, el grupo alquilcarbonilo de C₁-C₆ o un grupo alcoxi de C₁-C₆ antes mencionados. Dicho grupo es por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, paranitrofenilo, paraclorofenilo, parafluorofenilo, parahidroxifenilo, paraacetoxifenilo, parametilfenilo, paraetilfenilo, parapropilfenilo, parametoxifenilo, paraetoxifenilo o parapropoxifenilo y es preferiblemente un grupo fenilo, paranitrofenilo o parapropoxifenilo.

En la definición anterior, "grupo aralquilo de C₇-C₁₆" en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual el grupo arilo de C₆-C₁₀ antes mencionado está unido al grupo alquilo de C₁-C₆ antes mencionado, y es por ejemplo, un grupo bencilo, naftilmetilo, indenilmetilo, difenilmetilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-naftiletilo, 2-naftiletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilpropilo, 2-naftilpropilo, 3-naftilpropilo, 1-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 4-fenilbutilo, 1-naftilbutilo, 2-naftilbutilo, 3-

naftilbutilo, 4-naftilbutilo, 5-fenilpentil, 5-naftilpentilo, 6-fenilhexilo o 6-naftilhexilo, preferiblemente un grupo aralquilo en el cual un grupo fenilo está unido a un grupo alquilo de C_1-C_4 , y más preferiblemente a un grupo bencilo.

En la definición anterior, "grupo acilo alifático de C_1-C_7 " en la
5 definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual un átomo de hidrógeno, o un grupo hidrocarburo lineal de C_1-C_6 saturado o no saturado está unido a un grupo carbonilo y es por ejemplo, un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo, acrililo, metacrililo o crotonoilo, preferiblemente un grupo acetilo, propionilo o
10 pivaloilo, y más preferiblemente un grupo acetilo.

En la definición anterior, "grupo acilo aromático de C_7-C_{11} " en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual un grupo arilo de C_6-C_{10} está unido a un grupo carbonilo y es por ejemplo, un grupo benzoilo, 1-indanocarbonilo, 2-indanocarbonilo o 1- o 2-naftoilo, y es
15 preferiblemente un grupo benzoilo o naftoilo.

En la definición anterior, "grupo acilo aromático-alifático de C_8-C_{12} " en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual un grupo fenilo está unido a un grupo acilo alifático de C_2-C_6 , y es por ejemplo, un grupo fenilacetilo, 3-fenilpropionilo, 4-fenilbutirilo, 5-fenilpentanoilo o 6-fenilhexanoilo, y es preferiblemente un grupo fenilacetilo.
20

En la definición anterior, "grupo cicloalquilocarbonilo de C_4-C_{11} " en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual un grupo cicloalquilo de C_3-C_{10} (que representa un grupo hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 10 miembros que puede ser un anillo fusionado, y es por
25 ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo o adamantilo, y preferiblemente un grupo cicloalquilo de C_3-C_6) está unido a un grupo carbonilo, y es por ejemplo, un grupo ciclopropanoilo, ciclobutirilo, ciclopentanoilo, ciclohexanoilo, cicloheptilcarbonilo,

norbornilcarbonilo o adamantilcarbonilo, preferiblemente un grupo cicloalquilocarbonilo de C_4-C_7 , y especialmente preferiblemente un grupo ciclopentanoilo o ciclohexanoilo.

En la definición anterior, "grupo carbonilo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno" en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y puede contener adicionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo heteroátomos que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (por ejemplo, un grupo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo), está unido a un grupo carbonilo, y es por ejemplo, un grupo pirrolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, triazolilcarbonilo, tetrazolilcarbonilo, nicotinoilo, isonicotinoilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, oxadiazolilcarbonilo o tiadiazolilcarbonilo, preferiblemente un grupo piridilcarbonilo, y especialmente preferiblemente un grupo nicotinoilo o isonicotinoilo.

"Grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ " en la definición de grupos Sustituyentes α y β es preferiblemente un grupo amino o un grupo amino que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes (los sustituyentes son grupos iguales o diferentes cada uno seleccionados del grupo que consiste de un grupo alquilo de C_1-C_{10} , un grupo arilo de C_6-C_{10} , y un grupo aralquilo de C_7-C_{16}), más preferiblemente un grupo amino o un grupo mono o di alquilamino de C_1-C_{10} , y especialmente preferiblemente un grupo amino, dimetilamino o isopropilamino.

La porción cicloalquilo de C_3-C_{10} del "grupo cicloalquilo de C_3-C_{10} que puede ser sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo

Sustituyente β " en la definición de grupo Sustituyente α tiene el mismo significado como se describió antes, y es preferiblemente un grupo cicloalquilo de C_3-C_{10} que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo de Sustituyente β , más preferiblemente un grupo cicloalquilo de C_3-C_{10} que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_6 y halógeno alquilo de C_1-C_6 , aún más preferiblemente un grupo adamantilo que puede estar sustituido con uno de flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxi, amino, metilamino o dimetilamino, y especialmente preferiblemente un grupo adamantilo.

Con respecto al "grupo arilo de C_6-C_{10} que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo Sustituyente β " en la definición de grupo Sustituyente α y con respecto a "grupo arilo C_6-C_{10} " en la definición del grupo Sustituyente β , la porción arilo de C_6-C_{10} tiene el mismo significado como se describió antes, y es preferiblemente un grupo arilo de C_6-C_{10} que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo Sustituyente β , más preferiblemente un grupo arilo de C_6-C_{10} que puede estar sustituido con uno de halógeno, hidroxilo, alquilo de C_1-C_6 , halógeno alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 o amino el cual puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ , aún más preferiblemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno de un grupo flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxi, amino, metilamino o dimetilamino, y especialmente preferiblemente un grupo fenilo o 4-hidroxifenilo.

La porción aralquilo de C_7-C_{16} del "grupo aralquilo de C_7-C_{16} que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo Sustituyente β " en la definición de grupo Sustituyente α , tiene el mismo significado como se describió antes, y es preferiblemente un grupo aralquilo de C_7-C_{16} que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo Sustituyente β , más

preferiblemente un grupo bencilo que puede estar sustituido con uno de halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₆, halógeno alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o amino el cual puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ , aún más preferiblemente un grupo bencilo que puede estar sustituido con un grupo flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, t-butilo, trifluorometilo, metoxi, amino, metilamino o dimetilamino, y especialmente preferiblemente un grupo bencilo.

La porción ariloxi de C₆-C₁₀ del "grupo ariloxi de C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo Sustituyente β " en la definición de grupo Sustituyente α representa un grupo en el cual el arilo de C₆-C₁₀ antes mencionado está unido a un átomo de oxígeno, y es por ejemplo, un grupo fenoxi, 1-indeniloxi, 2-indeniloxi, 3-indeniloxi, 1-naftiloxi o 2-naftiloxi, y es preferiblemente un grupo fenoxi.

La porción aralquilo de C₇-C₁₆ del "grupo aralquilo de C₇-C₁₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo Sustituyente β " en la definición de grupo Sustituyente α representa un grupo en el cual el grupo aralquilo de C₇-C₁₆ antes mencionado está unido a un átomo de oxígeno, y es por ejemplo, un grupo benciloxi, naftilmetoxi, indenilmetoxi, difenilmetoxi, 1-fenetiloxi, 2-fenetiloxi, 1-naftiletoxi, 2-naftiletoxi, 1-fenilpropoxi, 2-fenilpropoxi, 3-fenilpropoxi, 1-naftilpropoxi, 2-naftilpropoxi, 3-naftilpropoxi, 1-fenilbutoxi, 2-fenilbutoxi, 3-fenilbutoxi, 4-fenilbutoxi, 1-naftilbutoxi, 2-naftilbutoxi, 3-naftilbutoxi, 4-naftilbutoxi, 5-fenilpentiloxi, 5-naftilpentiloxi, 6-fenilhexiloxi o 6-naftilhexiloxi, y es preferiblemente un grupo benciloxi.

La porción ariltio de C₆-C₁₀ del "grupo ariltio de C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo Sustituyente β " en la definición de grupo Sustituyente α representa un grupo en el cual el grupo arilo de C₆-C₁₀ antes mencionado está unido a un átomo de azufre, y es por

ejemplo, un grupo feniltio, 1-indeniltio, 2-indeniltio, 3-indeniltio, 1-naftiltio o 2-naftiltio, y es preferiblemente un grupo feniltio.

“Grupo aciloxi alifático de C₁-C₇” en la definición de grupo Sustituyente α representa un grupo en el cual el grupo acilo alifático de C₁-C₇ antes mencionado está unido a un átomo de oxígeno, y es por ejemplo, un grupo formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, pivaloiloxi, hexanoiloxi, acriloiloxi, metacriloiloxi o crotoiloxi, y es preferiblemente un grupo acetoxi.

“Grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno” en la definición de grupo Sustituyente α representa un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y puede contener adicionalmente heteroátomos seleccionados del grupo de heteroátomos que consiste de un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, y es por ejemplo, un grupo azetidínilo, pirrolidínilo, imidazolidínilo, tiazolidínilo, pirazolidínilo, piperidínilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, piperazínilo u homopiperazínilo preferiblemente un grupo pirrolidínilo, piperidínilo o morfolínilo, y más preferiblemente un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

“Grupo heterocíclico aromático saturado de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno” en la definición de grupo Sustituyente α tiene el mismo significado como se describió antes, y es preferiblemente un grupo imidazolilo, tetrazolilo o piridinilo, y más preferiblemente un grupo piridin-2-ilo o piridin-3-ilo.

R es preferiblemente un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo halógeno alquilo de C₁-C₆, un grupo amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados del grupo Sustituyente γ , un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s)

de nitrógeno y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno.

R es más preferiblemente un grupo fenilo que está sustituido con amino o amino que está sustituido con 1 o 2 sustituyente (los sustituyente son
5 iguales o diferentes, y cada uno es un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo de C₁-C₁₀, un grupo arilo de C₆-C₁₀ y un grupo aralquilo de C₇-C₁₆, y puede estar sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes (cada sustituyente es un grupo seleccionado de un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ y un grupo
10 halógeno alquilo de C₁-C₆).

R es aún más preferiblemente un grupo fenilo que está sustituido con un grupo amino o mono o di alquilamino de C₁-C₁₀, y puede estar sustituido adicionalmente con 1 o 2 grupos alquilo de C₁-C₆.

El compuesto representado por la fórmula general (I), que es un
15 ingrediente activo de una composición farmacéutica de la presente invención, es preferiblemente:

5-(4-(6-(3-(isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

5-(4-(6-(3-(isobutil-metil-amino-)-fenoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-
20 2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

5-(4-(6-(4-(isobutil-metil-amino-)-fenoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

5-(4-(6-(3-(etil-isopropil-amino)-fenoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

5-(4-(6-(4-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

5-(4-(6-(4-sec-butilamino-fenoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

5-(4-(6-(4-isobutilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

o

5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y adicionalmente preferiblemente

Diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona, o

10 Diclorhidrato de 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica anticáncer para la profilaxis o el tratamiento del carcinoma, sarcoma o cáncer hematopoyético, la composición incluye por lo menos un
15 fármaco anticáncer seleccionado del grupo que consiste de un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y un inhibidor de Raf cinasa, y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto que tiene potencia de activación del receptor y proliferador de
20 peroxisoma activado (PPAR) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo, para la administración de los ingredientes activos simultáneamente o en diferentes momentos.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína receptora que existe en la superficie celular correspondiente a un
25 factor de crecimiento epidérmico. El receptor es una proteína de expansión de membrana, y tiene una región dentro de la célula en donde posee actividad de tirosina cinasa. Se ha vuelto aparente que el receptor se expresa en la superficie de muchas células de cáncer, y frecuentemente se observa una

sobreexpresión especialmente en el cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer pancreático y similares. Con respecto a los fármacos que inhiben la función del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), pueden mencionarse cetuximab (nombre comercial Erbitux) y panitumumab por ejemplo como anticuerpos que se unen con el dominio extracelular. Adicionalmente, con respecto a los inhibidores en contra de la actividad de tirosina cinasa, pueden mencionarse el gefitinib (nombre comercial Iressa), erlotinib (nombre comercial Tarceva) y lapatinib. Preferiblemente, puede mencionarse el erlotinib (nombre comercial Tarceva).

10 El receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) es una proteína receptora que existe en la superficie celular correspondiente a un factor de crecimiento endotelial vascular. El receptor es una proteína de expansión de membrana, y tiene una región dentro de la célula en donde posee actividad de tirosina cinasa. Se ha sabido que el receptor se expresa principalmente en las células endoteliales vasculares, y promueve la proliferación de células endoteliales vasculares al ser estimulado con el factor de crecimiento endotelial vascular secretado de las células de cáncer. Como resultado, se incrementa la angiogénesis en la periferia del tejido canceroso, y se promueve la proliferación de tejidos cancerosos. Con respecto a los fármacos que inhiben la función del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), pueden mencionarse el bevacizumab (nombre comercial Avastin) que es un anticuerpo neutralizante en contra del propio factor de crecimiento celular endotelial vascular, y el sorafenib, SU11248 y vatalanib (PTK787) que son inhibidores en contra de la actividad de tirosina cinasa. Preferiblemente puede mencionarse el sorafenib.

La Raf cinasa es un tipo de serina-treonina cinasa que está involucrada profundamente con la señalización de la proliferación celular, y es conocida por compartir una función en una cascada que transduce una señal

de proliferación de la proteína Ras, que es una proteína G de bajo peso molecular, dentro de un núcleo. Con respecto a los fármacos que inhiben la actividad cinasa del Raf, puede mencionarse por ejemplo el sorafenib.

El compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ , que
5 es uno de los ingredientes activos de la composición farmacéutica anticáncer antes mencionada de acuerdo con la presente invención, incluye cualesquiera compuestos que activan el PPAR γ humano mediante cualquier ensayo aceptable, o cualesquiera compuestos que se reconocen generalmente, activadores del PPAR γ o como agonistas del PPAR γ . Dicho activador del
10 PPAR γ puede ser dos o más activadores de subtipo de PPAR. Como activadores preferidos para el PPAR γ pueden mencionarse los compuestos de tiazolidindiona que son conocidos por ser útiles para tratar la diabetes, y los compuestos no de tiazolidindiona tales como aquellos descritos en la Patente de E.U.A. No. 6,294,580. Como compuestos preferidos de tiazolidindiona,
15 pueden mencionarse la rosiglitazona y pioglitazona actualmente disponibles comercialmente, y pueden mencionarse los compuestos descritos en la Patente Japonesa No. 2976885 (Patente de E.U.A. No. 5,886,014), Patente Japonesa No. 3488099 (Patente de E.U.A. No. 6,432,993, Patente EP No. 1022272) y la Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2000-351779
20 (Publicación Internacional No. WO 00/61581) adicionalmente al compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención. Como compuestos preferidos no de tiazolidindiona, pueden mencionarse los compuestos que están bajo desarrollo, tales como el compuesto de Glaxo Smith Kline GI262570 (farglitazar) y similares. Entre estos compuestos que
25 tienen potencia de activación del PPAR γ , se prefiere especialmente el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, el compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ , el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento
5 endotelial vascular (VEGFR) y el inhibidor de Raf cinasa, que son ingredientes activos de la presente invención, aquellos que forman sales pueden formarse en una sal de acuerdo con los métodos generales, y dichas sales también están comprendidas en la presente invención.

Entre dichas sales, pueden mencionarse por ejemplo, como una
10 sal con un ácido, la sal ácida inorgánica tal como la sal del ácido clorhídrico, la sal del ácido bromhídrico, la sal del ácido sulfúrico, la sal del ácido nítrico, y la sal del ácido fosfórico; la sal del ácido carboxílico tal como la sal del ácido acético, la sal del ácido fumárico, la sal del ácido maléico, la sal del ácido oxálico, la sal del ácido malónico, la sal del ácido succínico, la sal del ácido
15 cítrico y la sal del ácido málico; una sal del ácido sulfónico tal como la sal del ácido metanosulfónico, la sal del ácido etanosulfónico, la sal del ácido bencensulfónico y la sal del ácido toluensulfónico; y una sal de aminoácido tal como una sal de ácido glutámico y sal de ácido aspártico.

Como una sal con una base, pueden mencionarse por ejemplo
20 una sal de metal alcalino tal como una sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; una sal de metal alcalino térreo tal como una sal de calcio y una sal de magnesio; o una sal de base orgánica tal como sal de amonio, sal de trietilamina, sal de diisopropilamina y sal de ciclohexilamina.

Existen casos en donde cada uno de los compuestos
25 representados por la fórmula general (I), el compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ , el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y el inhibidor de Raf cinasa, que son cada uno un

ingrediente activo de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, tiene un isómero óptico, y cada uno de los cuales y una mezcla de los mismos están todos comprendidos en la presente invención. Dicho isómero óptico puede obtenerse por cualquiera de una síntesis usando un material de inicio de cada uno de los isómeros, o por resolución de un compuesto sintetizado usando un método de resolución general o un método de separación si se desea.

Existen casos en los cuales cada uno de los compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ , el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y el inhibidor de Raf cinasa, que son cada uno un ingrediente activo de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, existe como un hidrato o como un solvato, y cada uno de los cuales y una mezcla de los mismos están todos comprendidos en la presente invención.

La presente invención proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento de carcinoma (especialmente, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de riñón o cáncer de próstata), sarcoma (especialmente, meduloblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing o liposarcoma) o cáncer hematopoyético (especialmente, mieloma múltiple o leucemia), el método para la profilaxis o tratamiento de acuerdo con la presente invención se conduce mediante el uso del compuesto representado por la fórmula general (I) antes mencionada o una sal farmacológicamente aceptable del mismo sola, o mediante el uso de la combinación de un compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ (preferiblemente el compuesto representado por la fórmula general (I) antes mencionada) o una sal farmacológicamente

aceptable del mismo con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o un inhibidor de Raf cinasa.

En la presente invención, “el uso de una combinación” significa el uso de dos o más tipos de fármacos, y puede mencionarse una forma en la cual cada uno de los fármacos se administra al mismo tiempo, una forma la cual cada uno de ellos se administra sólo por separado después de un intervalo, y una forma la cual ellos se mezclan y son administrados como una composición físicamente uniforme.

En la presente invención, “administrar al mismo tiempo” no tiene una limitación particular en tanto que sea una forma de administración capaz de ser administrada sustancialmente al mismo tiempo; no obstante se prefiere la administración como una composición uniforme.

Adicionalmente, “administrar por separado después de un intervalo” no tiene limitación particular en tanto que sea una forma de administración capaz de administrarse por separado en momentos diferentes. Por ejemplo, puede mencionarse una forma de administración en la cual el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o el inhibidor de Raf cinasa se administran primero, y después de un tiempo predeterminado, se administra el compuesto que tiene la potencia de activación del PPAR γ o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Efectos de la invención

La composición farmacéutica anticáncer de la presente invención que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I) como un ingrediente activo, es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer

pancreático, cáncer de riñón, cáncer de próstata, meduloblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, liposarcoma, mieloma múltiple y leucemia.

La composición farmacéutica anticáncer de acuerdo con la presente invención, que incluye por lo menos un fármaco anticáncer seleccionado del grupo que consiste de un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y un inhibidor de Raf cinasa, y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ y una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingredientes activos que son para una administración simultánea o separada en diferentes momentos, es útil como un fármaco anticáncer (fármaco anticáncer para la profilaxis o el tratamiento de carcinoma tal como cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de riñón, y cáncer de próstata, sarcoma tal como meduloblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing y liposarcoma, y cáncer hematopoyético tal como mieloma múltiple y leucemia).

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El compuesto representado por la fórmula general (I), que es un ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, puede fabricarse fácilmente de acuerdo con el método descrito en la Patente Japonesa No. 3488099.

25

La rosiglitazona puede fabricarse fácilmente de acuerdo con el método descrito en la Patente de E.U.A. No. 5,741,803, y pioglitazona de acuerdo con la Patente de E.U.A. No. 4,687,777.

Con respecto a los compuestos de tiazolidindiona que tienen potencia de activación del PPAR γ , que se describen en la Patente Japonesa No. 2976885 (Patente de E.U.A. No. 5,886,014), la Patente Japonesa No. 3488099 (Patente de E.U.A. No. 6,432,993, Patente EP No. 1022272) y
5 Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. 2000-351799 (Publicación Internacional No. WO 00/61581), también se describen los métodos de fabricación en cada una de las solicitudes publicadas, y los compuestos pueden fabricarse fácilmente de acuerdo con los métodos descritos en cada una de las solicitudes publicadas.

10 El farglitazar puede fabricarse fácilmente de acuerdo con el método descrito en la Publicación Internacional No. WO 00/08002.

Como un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es un ingrediente activo de la composición farmacéutica anticáncer de la presente invención, la composición contiene un
15 compuesto que tiene una potencia de activación del PPAR γ tal como un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y otro(s) agente(s) anticáncer como ingredientes activos, el gefitinib está disponible de AstraZeneca.

El cetuximab puede fabricarse fácilmente de acuerdo con el
20 método descrito en la Patente EP No. 359282, el panitumumab de acuerdo con la Publicación Internacional No. WO 96/33735, el erlotinib de acuerdo con la Publicación Internacional No. WO 96/30347, el lapatinib de acuerdo con la Publicación Internacional No. WO 99/35146, y entre los inhibidores del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el
25 bevacizumab de acuerdo con la Patente EP No. 1325932, sorafenib de acuerdo con la Publicación Internacional No. WO 99/35146, SU11248 de acuerdo con la Publicación Internacional No. 2001/060814, y vatalanib de acuerdo con la Publicación Internacional No. WO 98/035958.

En el caso en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es un ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, se usa como un agente terapéutico un agente que mejora la calidad de vida o como un agente profiláctico, el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo por sí mismo o en una mezcla con un excipiente, diluyente y similares que son adecuadamente farmacológicamente aceptables, puede administrarse oralmente como una tableta, una cápsula, gránulos, polvos o jarabe, o parenteralmente por inyección o por supositorios.

Estas preparaciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con un procedimiento conocido mediante el uso de aditivos que incluyen excipientes (pueden mencionarse por ejemplo, excipientes orgánicos tales como derivados de azúcar, por ejemplo lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; derivados de almidón, tales como almidón de maíz, almidón de papa, α -almidón o dextrina; derivados de celulosa, por ejemplo celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; o pululano, y excipientes inorgánicos tales como derivados de silicato, por ejemplo anhídrido silícico ligero, silicato de alúmina sintético, silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio; fosfatos, por ejemplo fosfato monoácido de calcio; carbonatos, por ejemplo carbonato de calcio; y sales de ácido sulfúrico tales como sulfato de calcio), lubricantes (pueden mencionarse por ejemplo, ácido esteárico, sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como goma de abeja o espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico, benzoato de sodio; DL leucina; sal de sodio de ácido graso; lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio o lauril sulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico o hidrato de silicato; y los derivados de almidón antes mencionados), aglutinantes (pueden mencionarse por ejemplo, hidroxipropil

celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y compuestos similares al excipiente antes mencionado), desintegrantes (pueden mencionarse por ejemplo derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboximetil celulosa, carboximetil
5 celulosa de calcio o carboximetil celulosa de sodio entrelazada internamente; o almidones o celulosas químicamente modificados tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón de sodio o polivinilpirrolidona entrelazada), estabilizadores (pueden mencionarse por ejemplo, ésteres del ácido para-
10 hidroxibenzóico tales como metil paraben o propil paraben; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol fenil etílico, cloruro de benزالconio; fenoles tales como fenol o cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico) y correctores de sabor y olor (pueden mencionarse por ejemplo, los edulcorantes, acidificadores o fragancias usados comúnmente) o diluyentes.

15 Aunque su cantidad de dosificación varía en una gran medida dependiendo de las condiciones tales como la actividad del fármaco, los síntomas, edad, peso y similares del paciente (un animal de sangre caliente, especialmente un humano), en el caso por ejemplo de administración oral, es deseable administrar con un límite inferior de 0.0005 mg/kg de peso y un
20 límite superior de 50mg/kg de peso por dosificación, y en el caso de inyección intravenosa, es deseable administrar con un límite inferior de 0.0005 mg/kg de peso y un límite superior de 50 mg/kg de peso por dosificación, una vez o numerosas veces por día, dependiendo de los síntomas.

Adicionalmente, el compuesto que tiene potencia de activación
25 del PPAR γ (preferiblemente un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o el inhibidor de

Raf cinasa puede formularse cada uno solo en una forma de administración separada, o puede formularse en una forma de administración físicamente uniforme al mezclarlos.

Cuando se usa cada una de dichas formas de administración separada o formas de administración uniforme, cada uno de los compuestos que tiene potencia de activación del PPAR γ o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y el inhibidor de Raf cinasa o una mezcla con un excipiente, diluyente y similares que son farmacológicamente aceptables, pueden administrarse oralmente como una tableta, una cápsula, gránulos, polvos o jarabe, o parenteralmente por inyección o por supositorio.

Estas preparaciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con un procedimiento conocido mediante el uso de aditivos que incluyen excipientes (pueden mencionarse por ejemplo, excipientes orgánicos tales como derivados de azúcar, por ejemplo lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; derivados de almidón, tales como almidón de maíz, almidón de papa, α -almidón o dextrina; derivados de celulosa, por ejemplo celulosa cristalina; goma arábica; dextrano; o pululano, y excipientes inorgánicos tales como derivados de silicato, por ejemplo anhídrido silícico ligero, silicato de alúmina sintético, silicato de calcio, aluminometasilicato de magnesio; fosfatos, por ejemplo fosfato monoácido de calcio; carbonatos, por ejemplo carbonato de calcio; y sales de ácido sulfúrico tales como sulfato de calcio), lubricantes (pueden mencionarse por ejemplo, ácido esteárico, sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abeja o espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico, benzoato de sodio; DL leucina; lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio o lauril

sulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico o hidrato de silicato; y los derivados de almidón antes mencionados), aglutinantes (pueden mencionarse por ejemplo, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y compuestos similares al excipiente antes mencionado), desintegrantes (pueden mencionarse por ejemplo derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio o carboximetil celulosa de sodio entrelazada internamente; o almidones o celulosas químicamente modificados tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón de sodio o polivinilpirrolidona entrelazada), emulsificantes (pueden mencionarse por ejemplo arcillas coloidales tales como bentonita y goma de abeja; hidróxidos metálicos tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensoactivos aniónicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de calcio; agentes tensoactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; y, agentes tensoactivos no iónicos tales como polioxietilen alquil éter, éster de polioxietilen sorbitán de ácido graso, y éster de sacarosa de ácido graso), estabilizadores (pueden mencionarse por ejemplo, ésteres del ácido parahidroxibenzóico tales como metil paraben o propil paraben; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol fenil etílico, cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol o cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico) y correctores de sabor y olor (pueden mencionarse por ejemplo, los edulcorantes, acidificadores o fragancias usados comúnmente) o diluyentes.

La relación de administración del compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o el inhibidor de Raf cinasa puede variar dependiendo de diversas condiciones

tales como la actividad de los fármacos individuales, y los síntomas, edad, peso del paciente.

Aunque su cantidad de dosificación varía dependiendo de la actividad de los fármacos individuales, y los síntomas, edad, peso y similares del paciente (un animal de sangre caliente, especialmente un humano), en el caso de por ejemplo administración oral, es deseable administrar dentro de un límite inferior de 0.1 mg/kg de peso y un límite superior de 100 mg/kg de peso (preferiblemente 20 mg/kg de peso) por dosificación, y en el caso de inyección intravenosa, es deseable administrar con un límite inferior de 0.01 mg/kg de peso y un límite superior de 100 mg/kg de peso (preferiblemente 10 mg/kg de peso) por dosificación, 1 a 6 veces por día, dependiendo de los síntomas, al mismo tiempo o por separado después de algún tiempo.

Además, la relación de la cantidad de dosificación del compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ , y el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o el inhibidor de Raf cinasa puede variar en gran medida; no obstante, la relación de la cantidad de dosificación del compuesto que tiene potencia de activación del PPAR γ o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o el inhibidor de Raf cinasa puede estar en la escala de 1:1000 a 1000:1 por peso.

EJEMPLOS

25

En lo siguiente, se describirá la presente invención con mayor detalle con referencia a los ejemplos de producción, ejemplos de prueba y

ejemplos de preparación; no obstante, el alcance de la presente invención no pretende limitarse a éstos.

EJEMPLO DE PRODUCCION 1

5 **Diclorhidrato de 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona**

Una mezcla de 0.74 g de t-butil éster del ácido N-(2-amino-5-(3-isopropilaminofenoxi)- fenil)-N-metilcarbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 2, 0.70 g de ácido 4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)- fenoxiacético (Solicitud de Patente Japonesa (Kokai) No. Hei 11-193276), 0.41 g de cianofosfonato de dietilo, 0.25 g de trietilamina, y 30 ml of tetrahidrofurano anhídrido se agitó a temperatura ambiente por 4.5 horas. La mezcla de reacción se concentró, seguido por adición de agua y extracción con acetato de etilo. Después de la extracción la solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano =2/3) para dar t-butil éster del ácido N-(5-(3-isopropilamino-fenoxi)-2-(4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-fenoxiacetilamino)-fenil)-N-metilcarbámico como un intermediario. Después este intermediario se disolvió en 50 ml de ácido clorhídrico 4N/1,4-dioxano, la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente por 16 horas, y el producto depositado se filtró y lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0.76 g, 64% de rendimiento).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆)δ: 1.21 (6H, d, J=6.4Hz), 3.11 (1H, dd, J=14 y 9.0Hz), 3.34 (1H, dd, J=14 y 4.4Hz), 3.57-3.65 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=9.0 y 4.4Hz), 5.63 (2H, s), 6.70-7.20 (3H, m), 7.14 (2H, d, J=8.7Hz), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.25 (1H, d, J=3.3Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.68 (1H, d,

J=1.9Hz), 7.83 (1H, d, J=8.9Hz), 12.05 (1H, s; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE PRODUCCION 2

5 **Diclorhidrato de 5-(4-(6-(3-(isobutil-metil-amino)-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona**

El t-butil éster del ácido N-(2-amino-5-(3-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-fenil)-N-metilcarbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 5
10 se usó en lugar del t-butil éster del ácido N-(2-amino-5-(3-isopropilaminoxi)-fenil)-N-metilcarbámico del Ejemplo de Producción 1 para dar el compuesto del título de manera similar al Ejemplo de Producción 1.

¹H-RMN (DMSO-d₆)δ: 0.86 (6H, d, J=6.7Hz), 1.90-1.99 (1H, m),
2.91 (3H, s), 3.08-3.14 (3H, m), 3.34 (1H, dd, J=14 y 4.4Hz), 3.94 (3H, s), 4.91
15 (1H, dd, J=9.0 y 4.4Hz), 5.65 (2H, s), 6.21 (1H, br), 6.39 (1H, br), 6.53 (1H, br),
7.15-7.27 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=2.1Hz), 7.80 (1H, d, J=8.9Hz), 12.04 (1H, br;
desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE PRODUCCION 3

20 **Diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-(isobutil-metil-amino)-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona**

La N-(2-metil-5-(4-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-fenil)metilamina
obtenida en el Ejemplo de Referencia 8 se usó en lugar del t-butil éster del
25 ácido N-(2-amino-5-(3-isopropilamino-fenoxi)-fenil)-N-metilcarbámico del
Ejemplo de Producción 1 para dar el compuesto del título de una manera
similar al Ejemplo de Producción 1.

¹H-RMN (DMSO-d₆)δ: 0.90 (6H, d, J=4.4Hz), 1.75-2.05 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J=14 y 8.9Hz), 3.34 (1H, dd, J=14 y 4.4Hz), 3.92 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=8.9 y 4.4Hz), 5.62 (2H, s), 6.65-7.20 (5H, m), 7.13 (2H, d, J=8.7Hz), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.45-7.60 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=8.9Hz), 12.05 (1H, s; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE PRODUCCION 4

5-(4-(6-(3-(Etil-isopropil-amino)-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 620 mg de diclorhidrato de 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona obtenida en el Ejemplo de Producción 1, 66 mg de acetaldehído, 90 mg de ácido acético, 318 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y 15 ml de tetrahidrofurano anhídrido se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, seguido por la adición de agua y extracción con acetato de etilo. Después la solución de extracción se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano= 1/1) para dar el compuesto del título (260 mg, 48% de rendimiento).

¹H-RMN (DMSO-d₆)δ: 1.06 (3H, t, J=7.0Hz), 1.11 (6H, d, J=6.6Hz), 3.05 (1H, dd, J=14 y 9.2Hz), 3.18 (2H, q, J=7.0Hz), 3.31 (1H, dd, J=14 y 4.3Hz), 3.79 (3H, s), 3.94-4.04 (1H, m), 4.87 (1H, dd, J=9.2 y 4.3Hz), 5.63 (2H, s), 6.11 (1H, dd, J=7.9 y 2.0Hz), 6.34 (1H, t, J=2.2Hz), 6.46 (1H, dd, J=8.5 y 2.3Hz), 6.92 (1H, dd, J=8.8 y 2.2Hz), 7.06-7.11 (3H, m), 7.19 (1H, d,

J=8.7Hz), 7.28 (1H, d, J=2.3Hz), 7.63 (1H, d, J=8.7Hz), 12.02 (1H, s; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE PRODUCCION 5

5 **5-(4-(6-(4-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxil-bencil)-tiazolidin-2,4-diona**

Se usó el diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona (Solicitud de Patente
10 Japonesa (Kokai) No. Hei 11-193276) en lugar de diclorhidrato de 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona del Ejemplo de Producción 4, y se usó acetona en lugar de acetaldehído para dar el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo de Producción 4.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆)δ: 1.13 (6H, d, J=6.3Hz), 3.05 (1H, dd, J=14 y 9.1Hz), 3.31 (1H, dd, J=14 y 4.3Hz), 3.45-3.52 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.87 (1H, dd, J=9.1 y 4.3Hz), 5.24 (1H, br; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio), 5.34 (2H, s), 6.56 (2H, dd, J=12 y 3.3Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.2 y 2.3Hz), 7.04-7.07 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57
20 (1H, d, J=8.8Hz), 12.02 (1H, br; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE PRODUCCION 6

25 **5-(4-(6-(4-sec-Butilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona**

Se usó diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona en lugar de diclorhidrato

de 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona del Ejemplo de Producción 4, y se usó metil etil cetona en lugar de acetaldehído para dar el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo de Producción 4.

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 2.17 (3H, d, J=6.4Hz), 1.34-1.46 (1H, m), 1.48-1.59 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J=14 y 9.2Hz), 3.24-3.34 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.87 (1H, dd, J=9.2 y 4.3Hz), 5.23 (1H, br; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio), 5.34 (2H, s), 6.57 (2H, d, J=8.7Hz), 6.81 (2H, d, J=8.9Hz), 6.84 (1H, dd, J=8.8 y 2.2Hz), 7.01-7.09
10 (3H, m), 7.19 (2H, d, J=8.7Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 12.01 (1H, br; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE PRODUCCION 7

15 **5-(4-(6-(4-isobutilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona**

Se usó diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona en lugar de diclorhidrato de 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-
20 bencil)-tiazolidin-2,4-diona del Ejemplo de Producción 4, y se usó isobutil aldehído en lugar de acetaldehído para dar el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo de Producción 4.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 0.94 (6H, d, J=6.7Hz), 1.77-1.88 (1H, m), 2.78-2.81 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J=14 y 9.3Hz), 3.31 (1H, dd, J=14 y 4.3Hz),
25 3.74 (3H, s), 4.86 (1H, dd, J=9.3 y 4.3Hz), 5.34 (2H, s), 5.50 (1H, s; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio), 6.57 (2H, dd, J=6.8 y 2.0Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.6 y 2.4Hz), 7.04-7.07 (3H, m),

7.19 (2H, d, J=8.6Hz), 7.56 (1H, d, J=8.8Hz), 12.01 (1H, s; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE PRODUCCION 8

5 **Diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona**

El t-butil éster del ácido N-(2-amino-5-(4-t-butoxicarbonilamino-3,5-dimetil-fenoxi)-fenil)-N-metilcarbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 se usó en lugar del t-butil éster del ácido N-(2-amino-5-(3-isopropilamino-fenoxi)-fenil)-N-metilcarbámico del Ejemplo de Producción 1 para dar el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo de Producción 1.

¹H-RMN (DMSO-d₆)δ: 2.34 (6H, s), 3.10 (1H, dd, J=14 y 9.0Hz), 3.34 (1H, dd, J=14 y 4.4Hz), 3.93 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=4.4 y 9.0Hz), 5.62 (2H, s), 6.80 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=8.7Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.9 y 2.2Hz), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.61 (1H, d, J=2.2Hz), 7.81 (1H, d, J=8.9Hz), 12.1 (1H, br; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

20 **EJEMPLO DE REFERENCIA 1**

T-butil éster del ácido N-(5-(3-aminofenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico

A 80 ml de una suspensión de N,N-dimetilformamida anhidra conteniendo 2.18 g de hidruro de sodio (55 %p) se añadió 5.45 g de 3-aminofenol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Subsiguientemente, se añadió en pequeñas cantidades 14.3 g de t-butil éster del ácido N-(5-cloro-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico (Solicitud de Patente Japanosa (Kokai) No. Hei 11-193276), y la mezcla se agitó a 100°C por 6

horas. La mezcla de reacción se concentró, seguido por la adición de agua y neutralización usando ácido clorhídrico 3N y polvo de bicarbonato de sodio. El producto insoluble depositado se filtró, se lavó con agua, y luego se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (16.6 g, 92% de rendimiento).

^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 1.23 y 1.42 (9H in total, s cada uno), 3.18 (3H, s), 5.38 (2H, s; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio), 6.25 (1H, dd, $J=7.6$ y 2.4Hz), 6.31 (1H, s), 6.46 (1H, dd, $J=8.1$ y 1.0Hz), 6.88 (1H, dd, $J=9.0$ y 2.1Hz), 7.09 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

T-butil éster del ácido N-(2-amino-5-(3-isopropilamino-fenoxi)-fenil)-N-metilcarbámico

15

Una mezcla 14.4 g de t-butil éster del ácido N-(5-(3-aminofenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico, 2.90 g de acetona, 3.00 g de ácido acético, 10.6 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 200 ml de tetrahidrofurano anhidro se agitó a temperatura ambiente por 4 días. La mezcla de reacción se concentró, seguido por adición de agua y extracción con acetato de etilo. Después, la solución de extracción se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano =2/3) para dar t-butil éster del ácido N-(5-(3-isopropilamino-fenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico, como un intermediario. Este intermediario se disolvió en 200 ml de metanol, seguido por la adición de 2.02 g de 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente por 2.5 horas. Después del

término de la reacción, se filtró el catalizador, y se destiló el disolvente para dar el compuesto del título (12.0 g, 81% rendimiento).

¹H-RMN (DMSO-d₆)δ: 1.08 (6H, d, J=6.4Hz), 1.29 (9H, s), 2.98 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 4.78 (2H, s; desapareció debido a la adición de
5 óxido de deuterio), 5.45 (1H, d, J=7.8Hz; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio), 5.96 (1H, d, J=7.2Hz), 6.07 (1H, t, J=2.2Hz), 6.20 (1H, dd, J=8.1 y 1.9Hz), 6.60 (1H, s), 6.71 (2H, s), 6.93 (1H, t, J=8.1Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

10 **T-butil éster del ácido N-(5-(3-bromofenoxi)-2-nitrofenil)-N-**
metilcarbámico

A una suspensión de 50 ml de N,N-dimetilformamida anhidra
conteniendo 2.5 g de hidruro de sodio (55% en peso) se añadió 10.0 g de 3-
15 bromofenol, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo por 15 minutos.
Subsiguientemente, se añadió una solución de 16.6 g de t-butil éster del ácido
N-(5-cloro-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico disuelto en 70 ml de N,N-
dimetilformamida anhidra a la mezcla en gotas, y la mezcla se agitó a 100°C
por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, seguido por la adición de
20 agua, neutralización usando ácido clorhídrico 3N y extracción con acetato de
etilo. La solución de extracción se lavó con salina saturada, y luego se secó
sobre sulfato de sodio anhidro. Se destiló el acetato de etilo de la solución de
extracción, y el producto insoluble depositado se lavó con hexano y se filtró,
seguido por secado bajo presión reducida, para dar el compuesto del título
25 (20.2 g, 83% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃)δ: 1.24 (9H, s), 3.19 (3H, s), 6.97 (1H, dd, J=9.0
y 2.4Hz), 7.22 (1H, d, J=7.9Hz), 7.29 (1H, d, J=1.7Hz), 7.42- 7.51 (3H, m),
8.03 (1H, d, J=9.0Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

T-butil éster del ácido N-(5-(3-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-2-nitrofenil)- metilcarbámico

5

700.0 mg de t-butil éster del ácido N-(5-(3-bromofenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 3, 0.24 ml de isobutilmetilamina, 151.0 mg de tris (dibencilidenacetona)dipaladio, 115.7 mg de 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo y 277.7 mg de t-butóxido de potasio se suspendieron en 4 ml de tolueno anhidro, y la mezcla se agitó a 100°C por 1.5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido por la extracción con acetato de etilo. Después de que la solución extraída se lavó con salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano= 1/7) para dar el compuesto del título (204.2 mg, 29% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃)δ: 0.80 (6H, d, J=6.6Hz), 1.25 (9H, s), 1.88-2.01 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.95 (2H, d, J=7.3Hz), 3.14 (3H, s), 6.20- 6.27 (2H, m), 6.43 (1H, dd, J=8.8 y 2.2Hz), 6.72-6.83 (2H, m), 7.11 (1H, t, J=8.1Hz), 7.81 (1H, d, J=9.5Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

T-butil éster del ácido N-(2-amino-5-(3-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-fenil)- N-metilcarbámico

25

204.2 mg de t-butil éster del ácido N-(5-(3-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 se disolvió en 10 ml de etanol, seguido por la adición de 100.0

mg de 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente por 2.5 horas. Después del término de la reacción, se filtró el catalizador, y se destiló el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano= 1/4 → 1/3) para dar el compuesto del título (145.4 mg, 77% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃)δ: 0.90 (6H, d, J=6.6Hz), 1.57 (9H, s), 1.98-2.09 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.06 (2H, d, J=7.3Hz), 3.13 (3H, s), 3.64 (2H, s; perdido debido a la adición de óxido de deuterio), 6.30 (1H, t, J=2.2Hz), 6.35 (1H, dd, J=8.1 y 2.2Hz), 6.70-6.88 (3H, m), 7.08 (1H, t, J=8.2Hz), 7.25-7.31 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

(4-(Isobutil-metil-amino)fenoxi)-t-butildimetilsilano

5 ml de (4-bromofenoxi)-t-butildimetilsilano, 2.9 ml de isobutilmetilamina, 458.0 mg de acetato de paladio, 1.2 g de 2-(di t-butilfosfino)bifenilo y 2.9 g de t-butoxido de sodio se suspendieron en 40 ml de tolueno anhidro, y la mezcla se agitó a 100°C por 1.5 horas. El catalizador se filtró, seguido por la adición de agua y extracción con acetato de etilo. Después de la extracción, la solución se lavó con salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano= 1/40 → 1/20) para dar el compuesto del título (3.83 g, 64% de rendimiento).

¹H-RMN (CDCl₃)δ: 0.16 (6H, s), 0.91 (6H, d, J=6.6Hz), 0.97 (9H, s), 1.94-2.05 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.98 (2H, d, J=7.3Hz), 6.57 (2H, d, J=8.8Hz), 6.72 (2H, d, J=8.8Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

N-(5-(4-(Isobutil-metil-amino)fenoxi)-2-nitrofenil)metilamina

5 3.83 g de (4-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-t-butildimetilsilano
obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 se disolvió en 20 ml de
tetrahidrofurano anhidro, seguido por la adición de 20 ml de solución 1M de
fluoruro de tetra-n-butilamonio tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró,
10 seguido por la adición de agua y extracción con acetato de etilo. Después la
solución de extracción se lavó con salina saturada y se secó sobre sulfato de
sodio anhidro, se destiló el disolvente, y el residuo resultante se purificó por
cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de
etilo/n-hexano= 1/5). El producto resultante se disolvió en ácido clorhídrico 4N
15 -1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El
líquido de reacción se concentró y se lavó con dietil éter para dar
monoclorhidrato de 4-isobutilmetilaminofenol, que es un intermediario. 20 ml
de una suspensión de N,N-dimetilformamida anhidra que contiene 500.0 mg
de este intermediario y 2.6 g de carbonato de potasio se agitó a temperatura
20 ambiente por 15 minutos. Subsiguientemente, se añadió 660.7 mg de t-butil
éster del ácido N-(5-cloro-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico a la mezcla, y la
mezcla se agitó a 150°C por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró,
seguido por la adición de agua y extracción con acetato de etilo. Después la
solución de extracción se lavó con salina saturada y se secó sobre sulfato de
25 sodio anhidro, se destiló el disolvente, y el residuo resultante se purificó por
cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de
etilo/tolueno= 1/30) para dar el compuesto del título (256.1 mg, 34% de
rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.00-2.13 (1H, m), 2.92 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 3.12 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.19-6.23 (2H, m), 6.68 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

N-(2-Metil-5-(4-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-fenil)metilamina

La N-(5-(4-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-2-nitrofenil)metilamina obtenida en el Ejemplo de Referencia 7 se usó en lugar del t-butil éster del ácido N-(5-(3-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-2-nitrofenil-N-metilcarbámico del Ejemplo de Referencia 5 para dar el compuesto del título de una manera similar al Ejemplo de Referencia 5.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.94-2.04 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.99 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.22 (2H, s), 6.16 (1H, dd, $J=8.1$ y 2.5Hz), 6.33 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

T-butil éster del ácido N-(5-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico

Se usó 4-amino-3,5-dimetilfenol en lugar de 3-aminofenol del Ejemplo de Referencia 1 y se realizó el mismo tratamiento de manera similar al Ejemplo de Referencia 1, seguido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución:acetato de etilo/n-hexano= 1/2) para dar el compuesto del título.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1.23 y 1.41 (total 9H, s cada uno), 2.10 (6H, s), 3.17 (3H, s), 4.66 (2H, br; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio), 6.69 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J=9.1$ y 2.5Hz), 7.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=9.1$).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

T-butil éster del ácido N-(5-(4-t-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilfenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico

10 Una mezcla de 2.27 g de t-butil éster del ácido N-(5-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico, 1.28 g de bicarbonato de di-t-butilo, 0.59 g de trietilamina y 20 ml de tetrahidrofurano anhidro se calentó bajo reflujo por 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, seguido por la adición de agua y extracción con acetato de etilo. Después la solución de
15 extracción se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se destiló el disolvente, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano= 1/10) para dar el compuesto del título (1.74 g, 61% de rendimiento).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1.24 y 1.42 (total 9H, s cada uno), 1.46
20 (9H, s), 2.17 (6H, s), 3.19 (3H, s), 6.84 (1H, dd, $J=9.0$ y 2.7), 6.90 (2H, s), 7.21 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=9.0$), 8.42 (1H, s; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

T-butil éster del ácido N-(2-amino-5-(4-t-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilfenoxi)-fenil)-N-metilcarbámico

25

Se usó t-butil éster del ácido N-(5-(4-t-butoxicarbonilamino-3,5-dimetilfenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 en lugar de t-butil éster del ácido N-(5-(3-(isobutil-metil-amino)fenoxi)-2-nitrofenil)-N-metilcarbámico del Ejemplo de Referencia 5, y el
5 procedimiento se realizó análogamente al Ejemplo de Referencia 5, seguido por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano= 1/2) para dar el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1.30 y 1.37 (total 9H, s cada uno), 1.44 (9H, s), 2.07 (6H, s), 2.98 (3H, s), 4.83 (2H, br; desapareció debido a la
10 adición de óxido de deuterio), 6.54 (2H, s), 6.58-6.74 (3H, m), 8.22 (1H, s; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Evaluación de la actividad inhibidora de la proliferación de células de

cáncer

Línea celular de cáncer gástrico humano (MKN74, MKN28) adquirido de Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd., línea celular de cáncer de mama humano (ZR-75-I), línea celular de cáncer de pulmón de células
20 pequeñas (SBC-1), línea celular de cáncer pancreático (AsPC-1), línea celular de cáncer de próstata (DU-145), línea celular de cáncer de riñón (ACHN), línea de meduloblastoma (D341 Med), línea celular de sarcoma humano (línea de rabdomiosarcoma A-204, línea de sarcoma de Ewing RD-ES, línea de liposarcoma SW872) y línea de mieloma múltiple (U266) que fueron
25 adquiridos de American Tissue Culture Collection se usaron en la prueba. Las MKN74, MKN28, ZR-75-1, SBC-1 y AsPC-1 se cultivaron usando suero bovino fetal al 10% (Hyclone Laboratories, Inc.) -RPMI (Invitrogen Corporation), RD-ES usando suero bovino fetal al 15% (Hyclone Laboratories, Inc.) -RPMI

(Invitrogen Corporation), D341 Med usando suero bovino fetal al 10% (Hyclone Laboratories, Inc.) -MEM α (Invitrogen Corporation), ACHN usando suero bovino fetal al 10% (Hyclone Laboratories, Inc.) -E-MEM (Invitrogen Corporation), SW872 usando suero bovino fetal al 10% (Hyclone Laboratories, Inc.) -L15 (Invitrogen Corporation), A-204 usando suero bovino fetal al 10% (Hyclone Laboratories, Inc.) -5A de McCoy (Invitrogen Corporation), y U266 usando suero bovino fetal al 0.5% (Hyclone Laboratories, Inc.) -2 ng/mL IL-6 (Genzyme Corporation) -RPMI (Invitrogen Corporation).

Cada una de las células fue inoculada en una placa de 96 pozos para el cultivo celular (Nalge Nunc International K.K.) de 1000 a 10000 células/pozo, y al mismo tiempo, el compuesto del Ejemplo de Producción 8 con acción de activación del PPAR γ (en lo siguiente referido como Compuesto X, y en las FIGS. 1, 2 y 3 se expresa como Compuesto X) disuelto en sulfóxido de dimetilo (DMSO: Dojindo Laboratories) se añadió a cada pozo de manera que la concentración del DMSO fue 0.1% y la concentración del Compuesto X fue 0.1, 1, o 10 μ M (en el caso de AsPC-1, 0.05, 0.5 o 5 μ M). Al grupo de control se añadió únicamente DMSO de manera que su concentración se volvió 0.1%. Entonces, la placa para el cultivo celular se cultivó en presencia de dióxido de carbono al 5% a 37°C por 7 días. Aquí, en el caso de las células U266, el cultivo se realizó por 4 días. Después de terminar el cultivo, se añadió ácido tricloroacético al 50% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) la solución se añadió a la solución de cultivo celular de manera que su concentración final fue 10%, y la placa se dejó reposar a 4°C por 1 hora para permitir la inmovilización de las células. Subsiguientemente, cada pozo se lavó con agua destilada 5 veces, seguido por la adición de 100 μ L de solución de sulforhodamina B al 0.4% (Molecular Probes)- ácido acético al 1% a cada pozo y se les dejó reposar por 30 minutos, luego se tiñeron las células. Luego, cada pozo se lavó con solución

de ácido acético al 1% 5 veces y se secó con aire. Se añadió Tris 10 mM a 150 mL/pozo a cada pozo en el que las células de cáncer se inmovilizaron y tiñeron, y se midió la absorbancia A490 de cada pozo usando el MICROPLATE READER Modelo 3550 (Bio-Rad Laboratories, Inc.). La absorbancia promedio de cada uno de los grupos, que fue tratado con la concentración respectiva del Compuesto X, se presentó como una expresión de porcentaje, al tomar la absorbancia promedio del grupo de control, que se trató con DMSO, como 100%. De conformidad, se consideró la actividad inhibidora de la proliferación de células de cáncer del Compuesto X.

Los resultados se muestran en las FIGS. 1, 2 y 3. En cada una de las gráficas, el eje longitudinal representa la absorbancia [%], y el eje horizontal representa la concentración del Compuesto X [μ M].

Como se observa en las FIGS. 1, 2 y 3, el Compuesto X demostró actividad inhibidora de la proliferación significativa para todas las células de cáncer. De conformidad, la posibilidad de que el Compuesto X posea actividad anticáncer en contra de las células de cáncer gástrico de humano, células de cáncer de mama de humano, cáncer de pulmón de células pequeñas, células de cáncer pancreático, células de cáncer de próstata, células de cáncer de riñón, meduloblastoma, células de sarcoma de humano (rabdomicosarcoma, sarcoma de Ewing y liposarcoma), y mieloma múltiple, se sugirió fuertemente.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Evaluación de la actividad inhibidora de la proliferación de células en

contra de células de leucemia de humano

Se estudió el efecto inhibidor de la proliferación de células en contra de las células de leucemia de humano con respecto al compuesto

descrito en el Ejemplo de Producción 8 que tiene acción de activación del PPAR γ (en lo siguiente referido como Compuesto X) mediante el uso de líneas celulares de leucemia de humano HL-60 y THP-1 que fueron adquiridas de American Tissue Culture Collection. Estas células se cultivaron usando suero bovino fetal al 10% (Hyclone Laboratories, Inc.) -RPMI (Invitrogen Corporation). Las células HL-60 y las células THP-1 se inocularon en una placa de 96 pozos a 2x10³ células/pozo, y al mismo tiempo, se añadieron los agentes disueltos a diversas concentraciones en DMSO de manera que la concentración del DMSO se volvió 0.1%. La concentración del Compuesto X se estudió a 10, 25 y 50 μ M (n=4). Después de la adición del agente, el cultivo se condujo en la presencia de dióxido de carbono al 5% a 37°C por 5 días. Luego, se añadió Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega Corp.) a 40 μ l/cada pozo, seguido por 2 horas de cultivo. Se midió la absorbancia A490 de cada pozo usando una MICROPLATE READER Modelo 3550 (Bio-Rad Laboratories, Inc.). La absorbancia promedio de cada uno de los grupos, los cuales se trataron con concentraciones respectivas del Compuesto X, se presentan como una expresión de porcentaje, tomando la absorbancia promedio del grupo de control, que fue tratado con DMSO, como 100%. De conformidad, la actividad inhibidora de la proliferación de células de cáncer del Compuesto X se estudió al sustraer éste valor de 100%.

Los resultados se muestran en el Cuadro 1.

CUADRO 1

Concentración del Compuesto X [μ M]	Tasa de inhibición de proliferación de HL-60 en %	Tasa de inhibición de proliferación de THP-1 en %
10	23	7
25	27*	20
50	45**	48**

* P< 0.05, ** P < 0.01 (en contra del grupo sin adición de agente, prueba t de Student)

A partir de los resultados en el Cuadro 1, se demostró que el Compuesto X inhibe significativamente la actividad de la proliferación de células de leucemia de humano.

5

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Evaluación de la actividad antitumor in vivo en contra de células de cáncer de colon de humano

10 Se estudió la actividad antitumor in vivo en contra de células de
cáncer de colon de humano por el compuesto descrito en el Ejemplo de
Producción 8 que tiene acción de activación del PPAR γ (en lo siguiente
referido como el Compuesto X) y el compuesto descrito en el Ejemplo de
Producción 1 que tiene acción de activación del PPAR γ (en lo siguiente
15 referido como el Compuesto Y). En el experimento, la línea de cáncer de
colon de humano WiDr (adquirida de American Type Culture Collection), en la
cual se confirmó que no se detectó ningún microorganismo patogénico de
ratón mediante cuarentena, se transplantó en una porción axilar subcutánea
de un ratón desnudo BALB/cA Jc1-nu (CLEA Japan, Inc.), para subcultivar un
20 tumor. El tumor se cortó en piezas pequeñas de 5 mm de tamaño, y se
transplantó en una porción axilar subcutánea derecha de un ratón BALB/cA
Jc1-nu mediante el uso de un trocar (CLEA Japan, Inc.). Las cantidades
requeridas de los Compuestos X y Y se pesaron cada una y se disolvieron en
N,Ndimetilacetamida (DMA: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y Emulphor
25 620 al 5% (GAF Corporation) -salina (Otsuka Farmaceutical Co., Ltd.) se
añadió entonces a las mezclas en pequeñas cantidades, de manera que las
concentraciones de los compuestos se ajustaron a 0.2, 1 o 5 mg/mL. Aquí, se
realizó un DMA (por sus siglas en inglés) para tener una concentración final

de 2.5%. Cada una de estas soluciones de administración de compuesto se administró oralmente a un ratón desnudo que portaba un tumor WiDr usando una sonda (Fuchigami Kikaiten) a partir del día después del trasplante del tumor, una vez por día, 5 veces por semana, hasta 32 días después del trasplante, en la cantidad de 0.1 mL por 10 g de peso del ratón. Dos veces por semana, el eje principal y el eje secundario del tumor transplantado se midieron usando compases micrométricos digitales (MAX-CAL MAX-15 Nihon Sokutei Kougou Kabusiki Kaisha) y se obtuvo la actividad inhibidora de la proliferación del tumor a partir de la siguiente fórmula de cálculo y se expresó como la tasa de inhibición de volumen del tumor.

$$\begin{aligned} & \text{Volumen de tumor promedio en cada grupo de prueba (mm}^3\text{)} \\ &= \frac{1}{2} \times (\text{eje menor})^2 (\text{mm}^2) \times (\text{eje mayor}) (\text{mm}) \\ & \text{Tasa de inhibición de volumen del tumor (\%)} \\ &= (1 - (\text{volumen de tumor promedio del grupo de administración} \\ & \text{del fármaco} / \text{volumen de tumor promedio del grupo sin administración del} \\ & \text{fármaco})) \times 100 \end{aligned}$$

La evaluación de la actividad antitumor de cada uno de los grupos de administración de fármacos se determinó por la tasa de inhibición de volumen del tumor. Adicionalmente, se determinó una prueba de diferencia estadística al realizar la prueba t de Student con respecto al tumor el volumen del grupo de control sin administración y el grupo de administración del fármaco 38 días después del trasplante. Aquí, se determinó que hay una diferencia significativa entre los dos grupos cuando el valor p es menor que 0.05.

Los resultados se muestran en el Cuadro 2.

CUADRO 2

Compuesto	Cantidad de Administración	Tasa de Inhibición de Volumen del Tumor (%) ^{a)}	
		Exp. 1	Exp. 2
Compuesto X	50	49*	38*
	10	N.D. ^{b)}	35*
	2	N.D.	31*
Compuesto Y	50	35*	40*
	10	N.D.	32*
	2	N.D.	26*

a)WiDr, determinado en el día 35

b) N.D; no realizado

* b<0.01

5

10

A partir de los resultados mostrados en el Cuadro 2, se vuelve aparente que los Compuestos X y Y ambos demuestran actividad antitumor in vivo significativa en contra de la línea de cáncer de colon de humano.

EJEMPLO DE PRUEBA 4

15

Evaluación in vitro de la actividad inhibidora de proliferación de células en contra de la línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas por la administración en combinación de un compuesto que tiene acción de activación del PPARγ y un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

20

Se estudiaron los efectos de la administración combinada del compuesto descrito en el Ejemplo de Producción 8 que tiene acción de activación del PPARγ (en lo siguiente referido como Compuesto X) y un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en contra de la línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas A549 mediante el uso de actividad inhibidora de proliferación de células in vitro como un indicador.

25

Las células de línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas de humano A549 (adquiridas de American Tissue Culture

Collection) se cultivaron usando suero bovino fetal al 10% (Hyclone Laboratories, Inc.) -RPMI (Invitrogen Corporation). Las células A549 se inocularon en una placa de 96 pozos a 5×10^2 células/pozo, y al mismo tiempo, se añadieron los agentes en diversas concentraciones disueltos en DMSO de manera que la concentración del DMSO se volvió 0.1%. El Compuesto X se estudió con una concentración de 10 μ M, y el gefitinib (sintetizado por Sankyo Company, Limited) como el inhibidor del EGFR, con dos concentraciones de 0.1 y 0.5 μ M (n=4). Después de la adición de los fármacos, las células se cultivaron en presencia de dióxido de carbono al 5% a 37°C por 7 días. Luego, se añadió Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega Corp.) a 40 μ l/cada pozo, seguido por 2 horas de cultivo. Se midió la absorbancia A490 de cada pozo usando una MICROPLATE READER (Bio-Rad Laboratories, Inc.). La absorbancia promedio de cada uno de los grupos, que se trató con el Compuesto X y gefitinib con las concentraciones respectivas, se presentó como una expresión de porcentaje, al tomar la absorbancia promedio del grupo de control sin adición de compuesto (tratado únicamente con DMSO), como 100%. De conformidad, la acción inhibidora de la proliferación de células de cáncer del Compuesto X, gefitinib, y una combinación de estos se consideró al sustraer este valor del 100%.

Los resultados se muestran en el Cuadro 3.

CUADRO 3

Compuesto X	[μ M]	Concentración del Compuesto					
		0	0	0	10	10	10
Gelfitinib	[μ M]	0	0.1	0.5	0	0.1	0.5
Tasa de inhibición de proliferación de células (%)		0	5	22	12	37*	50*

*P < 0.05 (grupo de administración combinada en contra de cada uno de los grupos tratados con fármaco simple, prueba t de Student)

Como se muestra en el Cuadro 3, el tratamiento con el fármaco simple con el Compuesto X (10 μ M) mostró una tasa de inhibición de la proliferación de 12%, y el tratamiento con el fármaco simple con gefitinib (0.5 μ M) mostró una tasa de inhibición de la proliferación de 22%; no obstante, la administración combinada de ambos fármacos mostró una tasa de inhibición de la proliferación de 50%. A partir de estos resultados, se vuelve aparente que la administración combinada del Compuesto X y del inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) demuestra una actividad inhibidora sinérgica de la proliferación de células de cáncer.

10

EJEMPLO DE PRUEBA 5

Evaluación in vivo de la actividad antitumor en contra de cáncer de pulmón de células no pequeñas

15 Se estudió la actividad antitumor in vivo de cáncer de pulmón de células no pequeñas del compuesto descrito en el Ejemplo de Producción 8 (en lo siguiente referido como el Compuesto X).

En el experimento, la línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas de humano A549 (adquirida de American Type Culture Collection), en la cual se confirmó que no se detectó ningún microorganismo patogénico de ratón por cuarentena, se transplantó a una porción axilar subcutánea de un ratón desnudo BALB/cA Jc1-nu (CLEA Japan, Inc.), para subcultivar un tumor. El tumor se cortó en piezas pequeñas de 5 mm de tamaño, y se transplantó en la porción axilar subcutánea derecha de un ratón BALB/cA Jc1-nu mediante el uso de un trocar (CLEA Japan, Inc.). Las cantidades requeridas del Compuesto X y gefitinib (sintetizado por Sankyo Company, Limited) como el inhibidor del EGFR se pesaron cada una, y se prepararon soluciones al suspender el compuesto descrito en el Ejemplo de Producción 8 que tiene

20

25

acción de activación del PPAR γ (en lo siguiente referido como Compuesto X) en una solución de metil celulosa al 0.5% para tener una concentración final de 1 mg/mL, y gefitinib en Tween 80 al 0.05% (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) para tener una concentración final de 10 mg/mL. Cada una de estas

5 soluciones de administración de compuesto se administró oralmente a un ratón desnudo que portaba el tumor A549 (Fuchigami Kikaiten) usando una sonda a partir de 14 días después del trasplante del tumor, una vez por día, 5 veces por semana, hasta 60 días después del trasplante, en la cantidad de 0.1 mL por 10 g de peso del ratón. Dos veces por semana, se midieron el eje

10 principal y el eje secundario del tumor transplantado usando compases micrométricos digitales (MAX-CAL MAX-15: Nihon Sokutei Kougou Kabusiki Kaisha), y se obtuvo la actividad inhibidora de la proliferación del tumor a partir de la siguiente fórmula de cálculo y se expresó como la tasa de la inhibición de volumen del tumor.

15 Volumen del tumor promedio en cada grupo de prueba (mm³)

$$= \frac{1}{2} \times (\text{eje menor})^2 (\text{mm}^2) \times (\text{eje mayor}) (\text{mm})$$

 Tasa de inhibición de volumen del tumor (%)

$$= (1 - (\text{volumen del tumor promedio del grupo de administración del fármaco} / \text{volumen del tumor promedio del grupo sin administración del fármaco})) \times 100$$

20

La evaluación de la actividad antitumor de cada uno de los grupos de administración de fármaco se determinó por la tasa de inhibición de volumen del tumor. Adicionalmente, se determinó una prueba de diferencia estadística al realizar la prueba t de Student con respecto al volumen del

25 tumor del grupo de control sin administración de fármaco y el grupo de administración de fármaco 63 días después del trasplante. Aquí, se determinó que hay una diferencia significativa entre los dos grupos cuando el valor p es menor que 0.05.

Los resultados se muestran en la FIG. 4

Como se muestra en la FIG. 4, el Compuesto X mostró una actividad antitumor significativa por una tasa de inhibición de volumen del tumor de 33%. Adicionalmente, el gefinitib también mostró una actividad antitumor significativa por una tasa de inhibición de volumen del tumor de 56%. Por otro lado, cuando el Compuesto X y el gefitinib se administraron en combinación, se observó un incremento en la actividad antitumor con una diferencia significativa en comparación con aquella del grupo de administración del fármaco simple del Compuesto X y con aquella del grupo de administración de fármaco simple de gefitinib, por una tasa de inhibición de volumen del tumor de 73%. A partir de esos resultados, se vuelve aparente que el Compuesto X tiene actividad antitumor en contra de cáncer de pulmón de células no pequeñas y que la actividad antitumor puede incrementarse por su administración combinada con el inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

EJEMPLO DE PRUEBA 6

Evaluación in vitro de la actividad inhibidora de la proliferación de células en contra de la línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas de humano por administración combinada de un compuesto que tiene acción activadora del PPAR γ con un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y Raf cinasa

Se estudiaron los efectos de la administración combinada del compuesto descrito en el Ejemplo de Producción 8 que tiene acción de activación del PPAR γ (en lo siguiente referido como el Compuesto X) y un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) e inhibidor de Raf cinasa, en contra de una línea de cáncer de pulmón de

células no pequeñas de humano usando la actividad inhibidora de la proliferación de células como un indicador.

Las células de la línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas de humano A549 fueron inoculadas en una placa de 96 pozos a 5x10² células/pozo, y al mismo tiempo, se añadieron los agentes en diversas concentraciones disueltos en DMSO de manera que la concentración del DMSO se volvió 0.1%. El Compuesto X se estudió con una concentración de 10 µM, y para el sorafenib (sintetizado por Sankyo Company, Limited) que tiene actividad inhibidora del VEGFR y actividad inhibidora de Raf cinasa, con una concentración de 5 µM (n=4). Después de la adición de los fármacos, las células se cultivaron en presencia de dióxido de carbono al 5% a 37°C por 6 días. Luego, se añadió Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega Corp.) a 40 µl/cada pozo, y luego se midió la absorbancia A490 de cada pozo usando una MICROPLATE READER (Bio-Rad Laboratories, Inc.). La absorbancia promedio de cada uno de los grupos, que se trató con el Compuesto X y sorafenib con las concentraciones respectivas, se presentó como una expresión de porcentaje, al tomar la absorbancia promedio del grupo de control sin adición de compuesto (tratado únicamente con DMSO), como 100%. De conformidad, la actividad inhibidora de la proliferación de células de cáncer del Compuesto X, sorafenib, y la combinación de estos se estudió al sustraer este valor del 100%.

Los resultados se muestran en el Cuadro 4.

CUADRO 4

	Tasa de inhibición de la Proliferación (%)
Compuesto X	15
Sorafenib	47
Compuesto X y Sorafenib	71**

**P < 0.01, (grupo de administración combinado en contra de cada uno de los grupos tratados con fármaco simple, prueba t de Student)

Como se muestra en el Cuadro 4, el tratamiento con el fármaco simple con el Compuesto X (10 μ M) mostró una tasa de inhibición de la proliferación de 15%, y el tratamiento con el fármaco simple con sorafenib (5 μ M) mostró una tasa de inhibición de la proliferación de 47%; no obstante, la administración combinada de ambos fármacos mostró una tasa de inhibición de la proliferación de 71%. Aquí, la actividad inhibidora de la proliferación en la administración combinada demuestra una diferencia estadística, cuando se compara con cada uno de los grupos tratados con fármaco simple. A partir de estos resultados, se vuelve aparente que la administración combinada del Compuesto X y del inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y el inhibidor de Raf cinasa demuestra una actividad inhibidora sinérgica de la proliferación de células de cáncer.

EJEMPLO DE PRUEBA 7

Evaluación in vivo de la actividad antitumor en contra de cáncer de riñón por la administración combinada de un compuesto que tiene acción de activación del PPAR γ con un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y Raf cinasa

Se estudió la actividad antitumor in vivo en contra de cáncer de riñón humano del compuesto descrito en el Ejemplo de Producción 8 que tiene acción de activación del PPAR γ (en lo siguiente referido como el Compuesto X).

En el experimento, la línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas de humano SN12-PM6 (proporcionada por el Profesor Seiji Naito de la Kyushu University), en la cual se confirmó que no se detectó ningún microorganismo patógeno de ratón por cuarentena, se transplantó a una porción axilar subcutánea de un ratón desnudo BALB/cA Jc1-nu (CLEA Japan,

Inc.), para subcultivar un tumor. El tumor se cortó en piezas pequeñas de 5 mm de tamaño, y se transplantó en la porción axilar subcutánea derecha de un ratón BALB/cA Jc1-nu usando un trocar (CLEA Japan, Inc.). Las cantidades requeridas del Compuesto X y sorafenib (sintetizado por Sankyo Company, Limited) que tiene acción inhibidora del VEGFR y acción inhibidora de Raf cinasa, se pesaron cada una, y se prepararon soluciones al suspender al Compuesto X en una solución de metil celulosa al 0.5%, y sorafenib al 50% en etanol (Kanto Chemical Co., Inc.) – cremofor al 50% (Sigma). Subsiguientemente se añadió agua destilada (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) de manera que las concentraciones finales de etanol y cremofor se volvieron cada una 12.5%. Las soluciones fueron preparadas de manera que las concentraciones finales del Compuesto X y sorafenib se volvieron 0.3 mg/mL y 10 mg/mL respectivamente. Cada una de estas soluciones de administración de compuesto se administró oralmente a un ratón desnudo que portaba el tumor SN12-PM6 usando una sonda (Fuchigami Kikaiten) a partir de 10 días después del trasplante del tumor, una vez por día, 5 veces por semana, hasta 56 días después del trasplante. En la cantidad de 0.1 mL por 10 g de peso del ratón. Dos veces por semana, se midieron el eje principal y el eje secundario del tumor transplantado usando compases micrométricos digitales (MAX-CAL MAX-15: Nihon Sokutei Kougou Kabusikikaisha), y se obtuvo la actividad inhibidora de la proliferación del tumor a partir de la siguiente fórmula de cálculo y se expresó como la tasa de inhibición de volumen del tumor.

$$\begin{aligned}
 &\text{Volumen del tumor promedio en cada grupo de prueba (mm}^3\text{)} \\
 &= \frac{1}{2} \times (\text{eje menor})^2 \text{ (mm}^2\text{)} \times (\text{eje mayor}) \text{ (mm)} \\
 &\text{Tasa de inhibición de volumen del tumor (\%)}
 \end{aligned}$$

= (1-(volumen del tumor promedio del grupo de administración del fármaco/volumen del tumor promedio del grupo sin administración del fármaco)) x 100

La evaluación de la actividad antitumor de cada uno de los grupos de administración de fármaco se determinó por la tasa de inhibición del volumen de tumor. Adicionalmente, se determinó una prueba de diferencia estadística al realizar la prueba t de Student con respecto al volumen del tumor del grupo de control sin administración de fármaco y el grupo de administración del fármaco 59 días después del trasplante. Aquí, se determinó que hay una diferencia significativa entre los dos grupos cuando el valor p es menor que 0.05.

Los resultados se muestran en la FIG. 5.

Como se muestra en la FIG. 5, el Compuesto X inhibió significativamente la proliferación de la línea de cáncer de riñón de humano SN12-PM6 con administración de fármaco simple (tasa de inhibición del volumen del tumor de 37%). Adicionalmente, la administración simple del sorafenib también demostró una actividad inhibidora de la proliferación significativa (tasa de inhibición de volumen del tumor de 43%). Por otro lado, cuando el Compuesto X y el sorafenib se administraron en combinación, se observó un incremento en la actividad antitumor con una diferencia significativa en comparación con aquella del grupo de administración del fármaco simple del Compuesto X y con aquella del grupo de administración de fármaco simple de sorafenib, por una tasa de inhibición de volumen del tumor de 65%. A partir de esos resultados, se vuelve aparente que el Compuesto X tiene actividad antitumor en contra de cáncer de riñón humano y que la actividad antitumor puede incrementarse por su administración combinada con un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) e inhibidor de Raf cinasa.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[FIG. 1] Esta es una gráfica que muestra la relación entre la
5 concentración del Compuesto X y la actividad inhibidora de la proliferación de
células de cáncer, en la cual la gráfica se realiza al tomar la absorbancia (%)
de cada una de las células después de la adición del Compuesto X a cada
una de las células de cáncer como el eje longitudinal, y la concentración (μM)
del Compuesto X añadido como el eje horizontal.

10 [FIG. 2] Esta es una gráfica que muestra la relación entre la
concentración del Compuesto X y la actividad inhibidora de la proliferación de
células de cáncer, en la cual la gráfica se realiza al tomar la absorbancia (%)
de cada una de las células después de la adición del Compuesto X a cada
una de las células de cáncer como el eje longitudinal, y la concentración (μM)
15 del Compuesto X añadido como el eje horizontal.

[FIG. 3] Esta es una gráfica que muestra la relación entre la
concentración del Compuesto X y la actividad inhibidora de la proliferación de
células de cáncer, en la cual la gráfica se realiza al tomar la absorbancia (%)
de cada una de las células después de la adición del Compuesto X a cada
20 una de las células de cáncer como el eje longitudinal, y la concentración (μM)
del Compuesto X añadido como el eje horizontal.

[FIG. 4] Esta es una gráfica que muestra la relación entre los
días después del trasplante y el volumen del tumor, en el cual la gráfica se
realiza al tomar el volumen del tumor (mm^3), para los casos en donde se usó
25 el Compuesto X solo, el gefitinib solo, o la combinación de ambos fármacos
para las células de cáncer transplantadas, como el eje longitudinal, y los días
después del trasplante (días) como el eje horizontal.

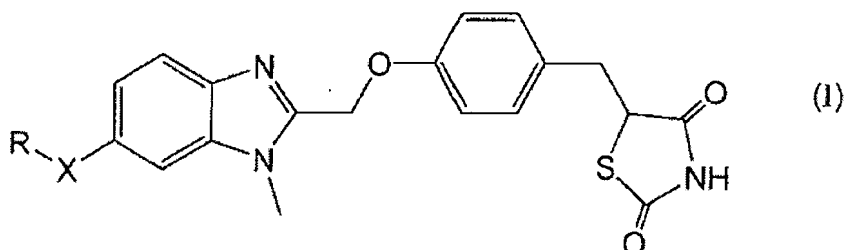
[FIG. 5] Esta es una gráfica que muestra la relación entre los días después del trasplante y el volumen del tumor, en el cual la gráfica se realiza al tomar el volumen del tumor (mm^3), para los casos en donde se usó el Compuesto X solo, el sorafenib solo, o la combinación de ambos fármacos para las células de cáncer transplantado, como el eje longitudinal, y los días después del trasplante (días) como el eje horizontal.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica anticáncer, que comprende diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona y el inhibidor de Raf cinasa sorafenib como ingredientes activos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una composición farmacéutica anticáncer para uso en la prevención o tratamiento de carcinoma, sarcoma o cáncer hematopoyético; la composición comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo como un ingrediente activo:



10

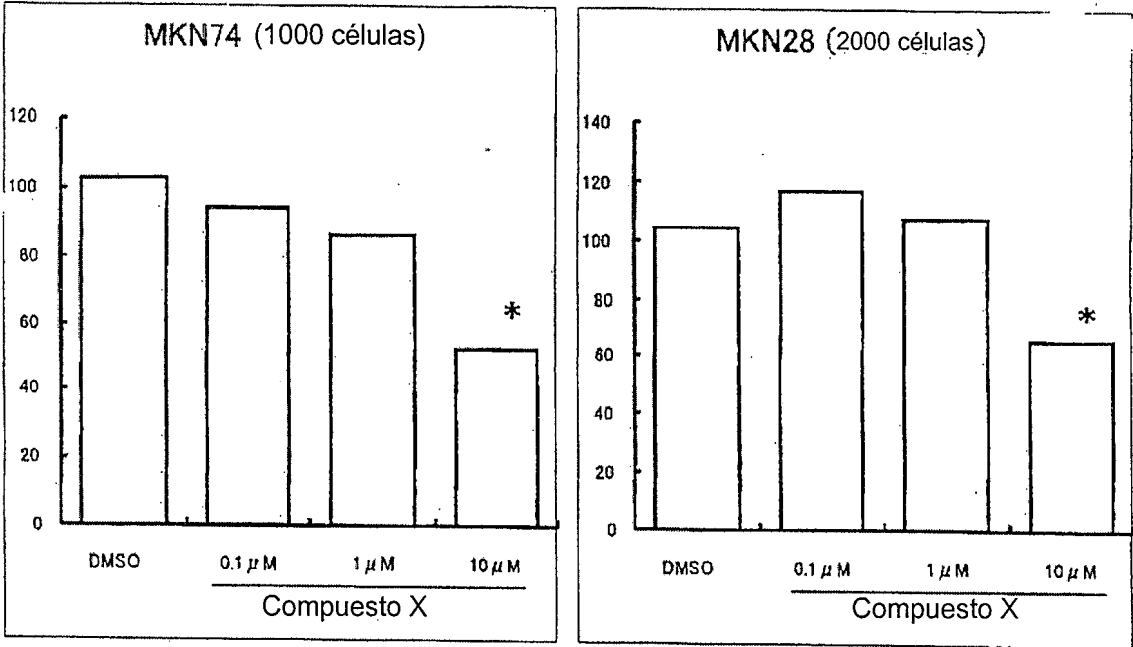
en donde, R representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo de C₁-C₆; un grupo halógeno alquilo de C₁-C₆; un grupo alcoxi de C₁-C₆; un grupo alquiltio de C₁-C₆; un grupo amino que puede estar sustituido con un sustituyente; un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₀, aralquilo de C₇-C₁₆, ariloxi de C₆-C₁₀, aralquilo de C₇-C₁₆ o ariltio de C₆-C₁₀, que puede estar sustituido con un sustituyente; un grupo aciloxi alifático de C₁-C₇; un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno, un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno; un grupo nitro; y un grupo ciano; y X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; también se describe una composición farmacéutica anticáncer que comprende un inhibidor del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un inhibidor del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o un inhibidor de Raf cinasa y una composición representada por la fórmula general (I) antes mencionada o una sal del mismo como ingredientes activos.

41B

P08/1181F

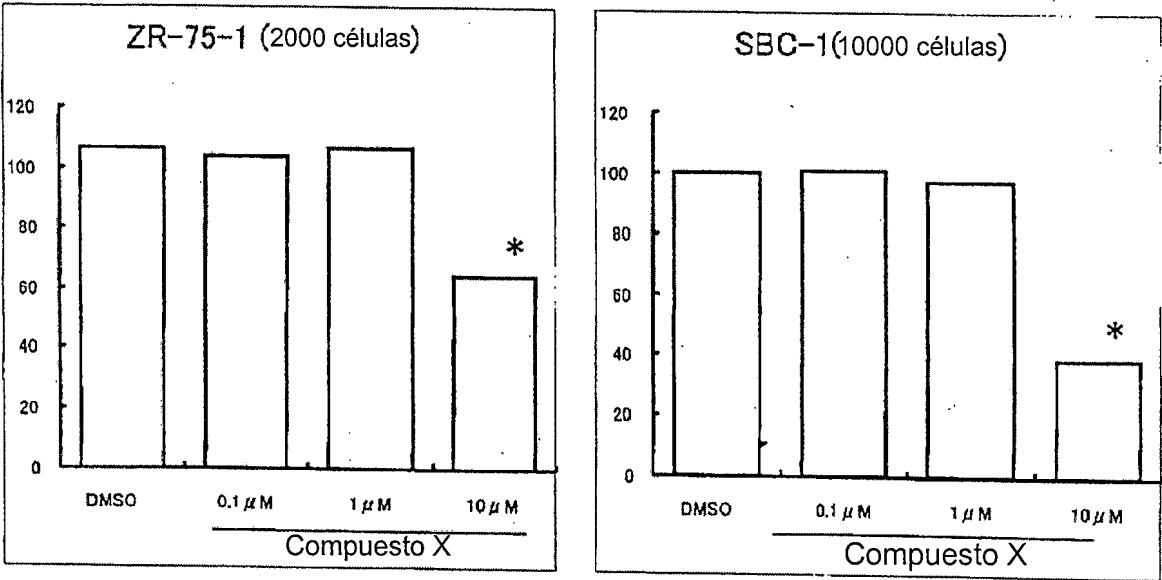
30

CÉLULA DE CÁNCER GÁSTRICO



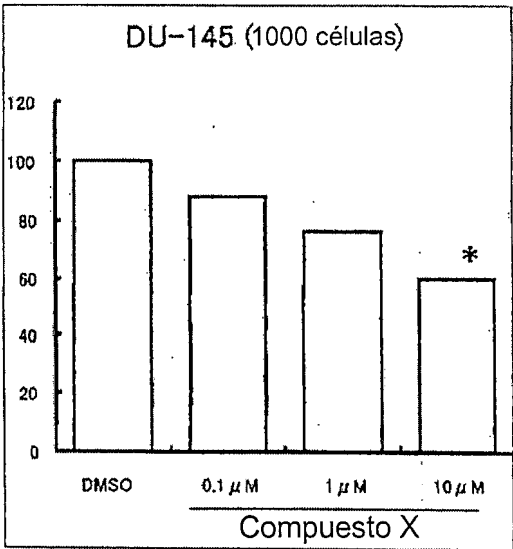
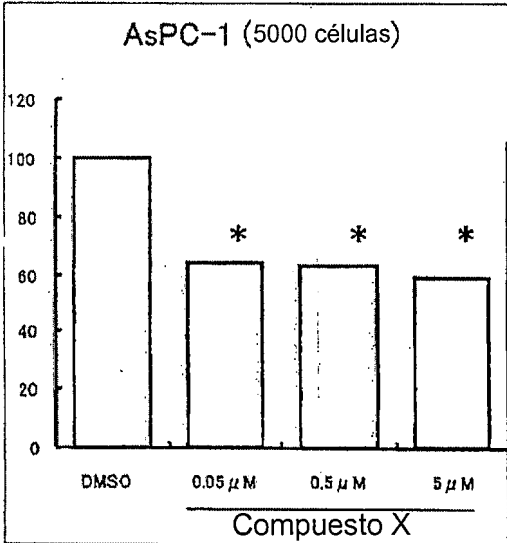
CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS



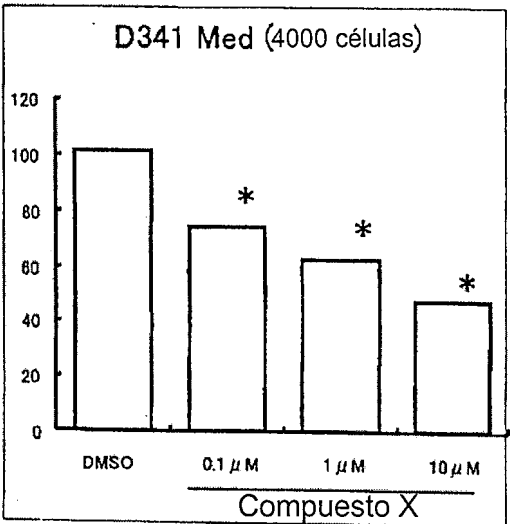
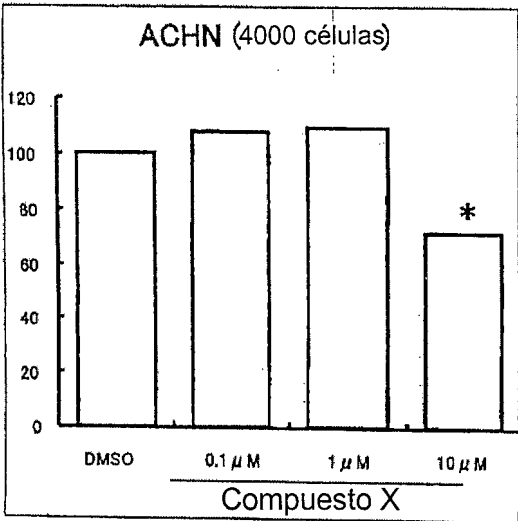
CÁNCER PANQUEATICO

CÁNCER DE PRÓSTATA

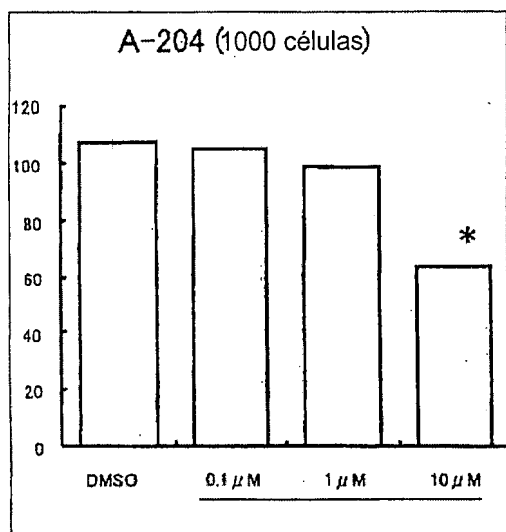


CÁNCER DE RIÑÓN

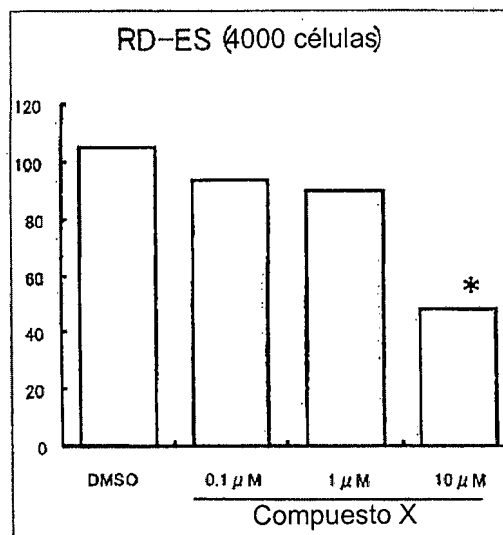
MEDULOBLASTOMA



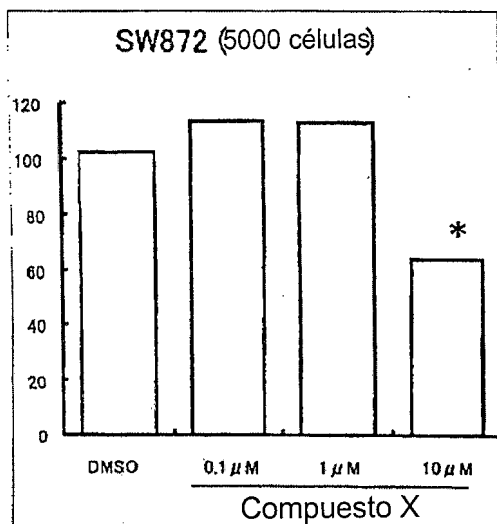
RABDOMIOSARCOMA



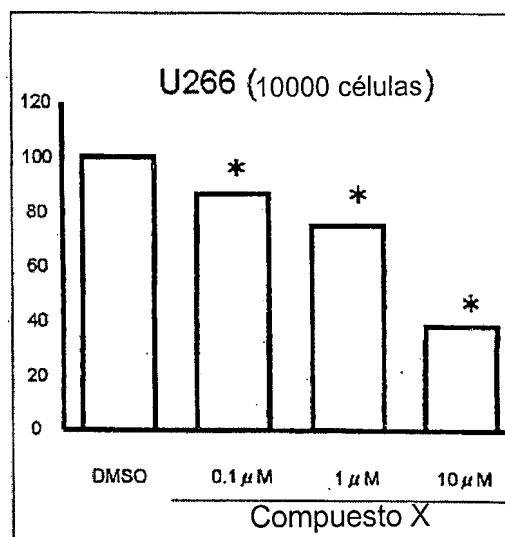
SARCOMA DE EWING

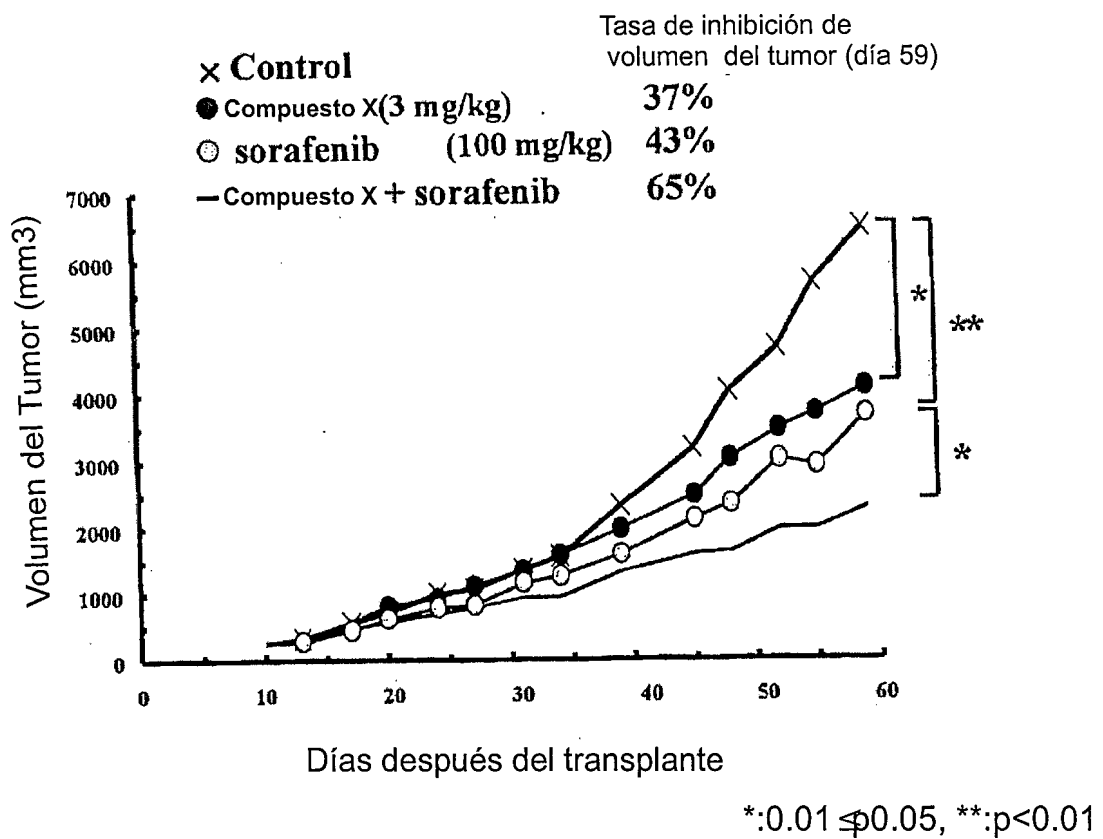
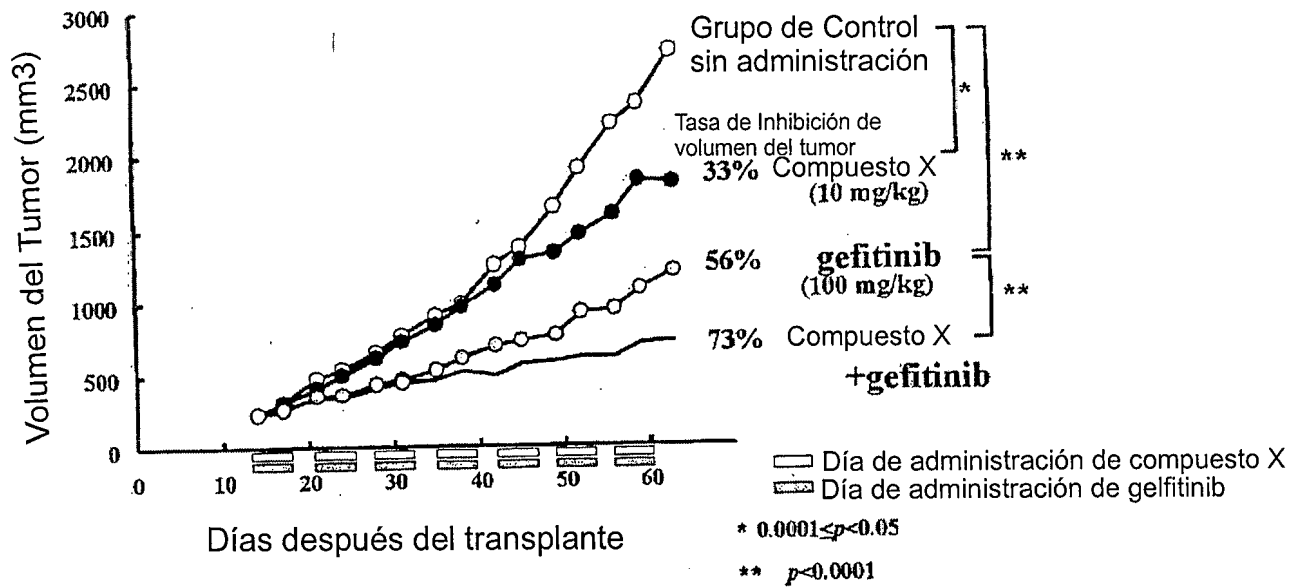


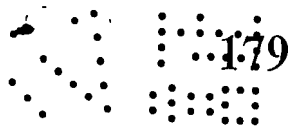
LIPOSARCOMA



MIELOMA MULTIPLE







Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s) en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho,

Chuo-ku

Tokio 103-8426

JAPAN

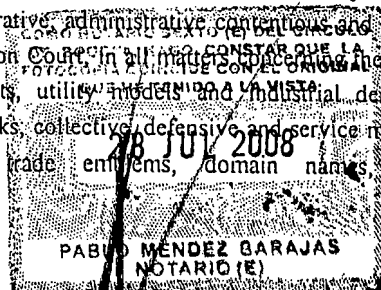
hereby ratify the patent application No. 07052075 filed by Emilio Ferrero on May 24, 2007

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

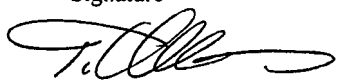
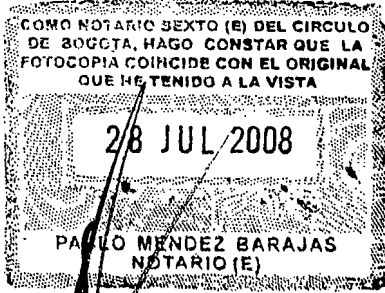
In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Courts in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and

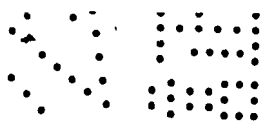


enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
 en/in Tokyo
 por/by Tsutomu Une
Member of the Board and Senior Executive Officer
 Firma DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED Signature



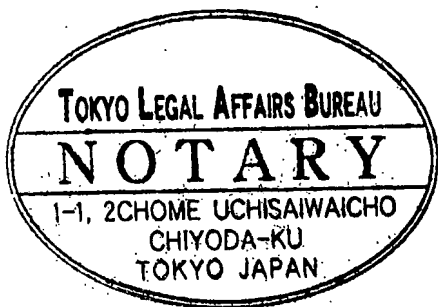
NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No 930

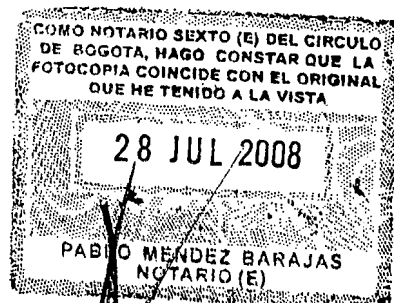
105

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu Une, Member of the Board and Senior Executive Officer of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

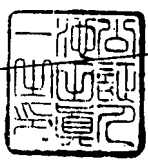
MAY 25 2007



Makazu Ikeda
MAKAZU IKEDA
NOTARY



嘱託人第一三共株式会社取締役専務執行役員采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。
平成19年 5 月 25 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
東京法務局所属

公証人
Notary

池田真一



MAKAZU IKEDA

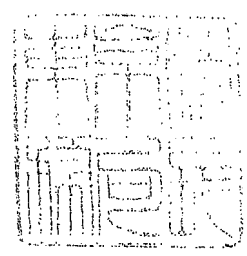
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 25 日

東京法務局長

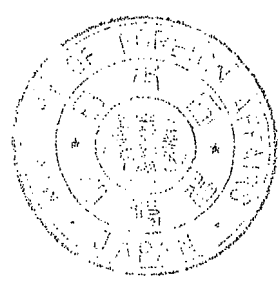
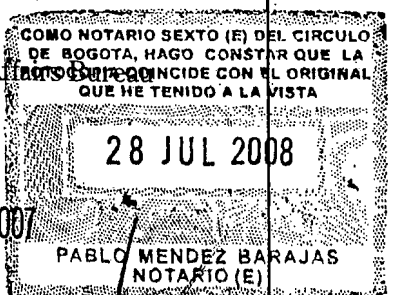
戸田信久



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country: JAPAN
This public document
- 2. has been signed by MAKAZU IKEDA
- 3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
- 4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA
Certified
- 5. at Tokyo
- 6. MAY 25 2007
- 7. by the Ministry of Foreign Affairs
- 8. 07- NO 000267
- 9. Seal/stamp:
- 10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

Libro de registro 2007 No.930

CERTIFICADO

TAKESHI Shirono ,delegado del solicitante Tsutomu Une, miembro permanente de la junta directiva y gerente de Daiichi Sankyo Kabushiki Kaisha manifesto al suscrito que dicho solicitante reconoce la firma que aparece en el documento adjunto como suya.
Por lo tanto certifico que esta firma es autentica.

Mayo 25, 2007, en el despacho notarial
2-1-1,Uhisaiwai-Cho,Chiyoda-Ku, Tokio.

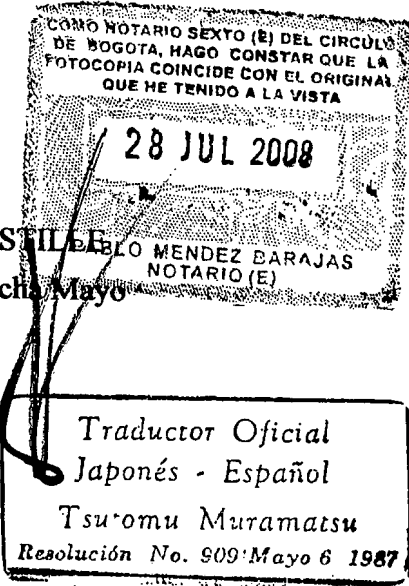
Notario Makazu Ikeda (firma y sello oficial)

CERTIFICACION

Certifico que la firma en la presente certificación es del notario adscrito al Departamento de Asuntos juridicos de Tokio, y su sello estampado en ella tambien es legitimo.

Mayo 25, 2007
Director del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio
Nobuhisa Toda -sello oficial-

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE No. 000267 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo 27, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe.



Traducción Oficial No. 07.782 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, intérprete oficial en los idiomas inglés-español-inglés, debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia por Resolución No. 323 de 1980.

(Se traduce un Poder y Representación con autenticación notarial para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, nombres comerciales, marcas, emblemas comerciales, nombres de dominio, licencias, Apostilla 000267)

179 Yo (Nosotros) abajo firmados

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Domiciliados en/de

2-5-1. Nihonbashi Moncho,

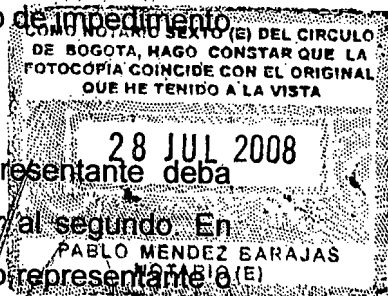
Chuo-ku

Tokio 103-8426

JAPON

Por el presente ratificamos la solicitud de patente Número 07052075 presentada por Emilio Ferrero el día 24 de Mayo, 2007, e igualmente por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. No. 23.555 y DANIEL PEÑA tpa. 65620 domiciliados en la Carrera 4a No. 72-35. Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el Parágrafo 1º. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de impedimento temporal o definitivo de aquél.

La misma regla deberá aplicarse cuando el segundo representante deba reemplazar al primero, o cuando el tercero deba reemplazar al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo representante o ambos de ellos deberán manifestar su intención de no actuar como



Hilda Aguilera de Piedrahita

07782

TRADUCCION OFICIAL No. 07.782

HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA

INTERPRETE OFICIAL

RES. 123/1980

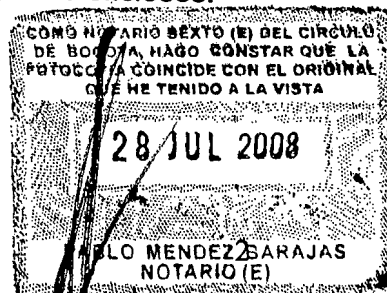
representantes a través de una declaración juramentada otorgada ante un Notario Público u otro funcionario público o un Cónsul de Colombia en el Exterior y en caso de impedimento, con el correspondiente certificado será suficiente. Si alguno de los nombrados se ausentare definitivamente, el siguiente suplente deberá tomar su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplentes, en su caso podran ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento, cesando el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero, (conferimos) poder a los abogados arriba mencionados, para que ellos puedan obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, para cuyo propósito autorizamos a los mencionados apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas, con o sin jurisdicción, especialmente las administrativas, contencioso-administrativas y judiciales, así como ante el Tribunal de Arbitramento en todos lo asuntos concernientes a: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, marcas; colectivas, marcas defensivas y marcas de servicio, emblemas comerciales; nombres comerciales, lemas comerciales, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; sus renovaciones, licencias cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y registro de licencias de uso de los derechos indicados arriba; b) Las Acciones de competencia desleal, protección al consumidor, oposiciones u observaciones. Cancelación administrativa o judicial, acciones de nulidad, infracción, otorgamiento de licencias, acciones de tutela, protección de secretos industriales, y en general pleitos civiles, penales y contencioso-administrativos relacionados con tales derechos; acciones y procesos instaurados por nosotros o que nos promuevan y para que en todos los asuntos mencionados arriba puedan sustituir este Poder, transar, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado, hoy _____

En Tokyo _____

TRADUCCION OFICIAL NO. 07782
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
P.O. BOX 100 DEL MIN. DE JUSTICIA



Por Tsutomu Une,

Miembro de la Junta Directiva y Funcionario Jefe Ejecutivo

De la Firma DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Por (Firma) Ilegible

© CAVELIER ABOGADOS

WPPODE01-179 MIN.12.1.1.2.5

CERTIFICADO NOTARIAL (REGISTRO No. 930)

Por el presente certifico que la firma que aparece en el documento que antecede es la firma auténtica de Tsutomu Une, Miembro de la Junta Directiva y Funcionario Ejecutivo Principal de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED., sociedad existente y constituida bajo las leyes de Japón, quien ha producido suficiente prueba de su capacidad para firmar dicho instrumento en nombre de la sociedad mencionada arriba.

(Sello Notarial en Tinta) Tokyo Oficina Legal de Relaciones Exteriores Tokyo

1 - 1, 2 Chome Uchisaiwaicho Chiyoda-Ku, Tokyo Japón

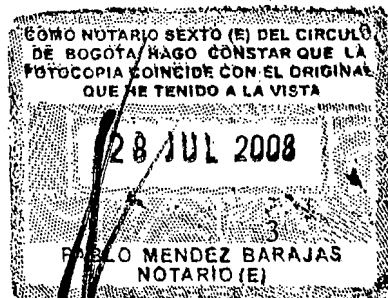
(Firmado) MAKAZO IKEDA NOTARIO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre, 1961)

1. País: JAPON
Este documento público
2. está suscrito por MAKAZU IKEDA
3. obrando en calidad de Notario de la Oficina Legal de Relaciones Exteriores.
4. lleva el sello/estampilla de MAKAZU I

TRADUCCION OFICIAL No. 67782
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA



Certificada

- 5. en Tokyo
- 6. el 25 de Mayo, 2007
- 7 por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8 07- No. 000267
- 9 Sello/Estampilla : (SELLO)
- 10. Firma

(Firmado) Kazutoyo OYABE

Por el Minisitro de Relaciones Exteriores

Es Traduccion fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación, y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

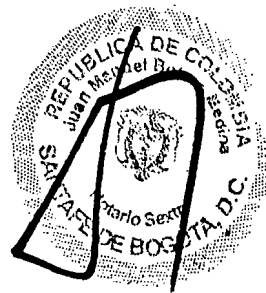
Caracteres 7,200

Solicit. SCT -Colo-15869-841-001-2

Hilda Aguilera de Piedrahita
TRADUCCION OFICIAL No. 07782
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA
JEFE DE LEGALIZACIONES
00001A D.C.
2007 JUL 25 A 11:17
12am
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
634298
Hilda Aguilera de Piedrahita
COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 JUL 2008
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Jairo Sepulveda
de Victoria Nieto
 COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA, 25 JUL 2007

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 JUL 2008
 PABLO MENDEZ DE RAJAS
 NOTARIO (E)

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

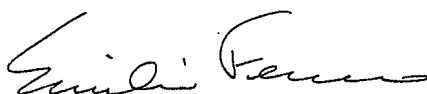
E. S. D.

Poderdante : DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Poder conferido el : 25/05/2007

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

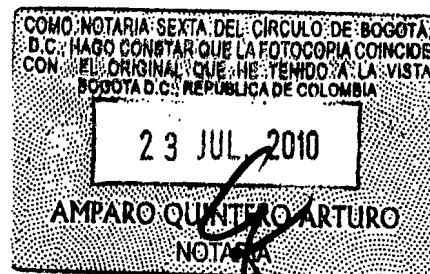
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

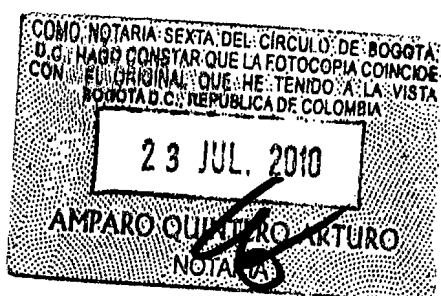
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 03 NOV 2009
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron)
[Handwritten signatures and text]
Quié(n)es exhibió(eron) la(s) C.C.
[Handwritten numbers: 438019, 354563, 31029, 31029]
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

*Guillem Femen
vez Clemente Bobber*



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0081382

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2012 - 17:07:32

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157715714	08/08/2012	24.935.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082662- -00008-0000

Fecha: 2012-08-14 16:34:33
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 113

0020: 15869-841-037-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 8 de 2012 - 17:07:37



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICION FARMACEUTICA ANTICANCER QUE COMPRENDE UN

COMPUESTO DE TIAZOLIDINDIONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO _____ TOKYO, JAPON

74. APODERADO _____ JUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____