



2F

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

PCF

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-82662

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____

COMPOSICION FARMACEUTICA ANTICANCER

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

DATICHT SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO _____

CHUO-KU, TOKIO, JAPON

74. APODERADO _____

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____



PETITORIO



FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

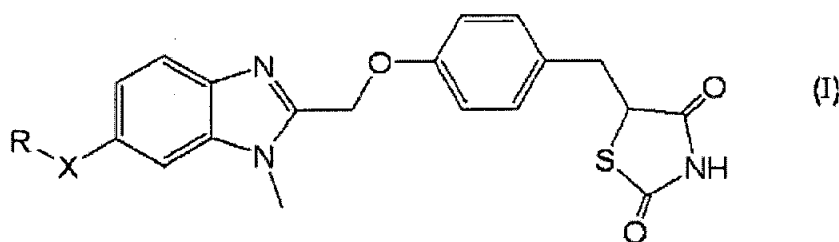
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón. Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón Domicilio: Chuo-ku, Tokio, Japón	IDENTIFICACIÓN C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro☐ Cual Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C.☒ C.E.☐ NIT☐ Otro☐ Cual Número 438.019 T.P 31.929	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Kosaku FUJIWARA 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón 2. Naomi SHIMAZAKI 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/JP2007/052178 Publicación Internacional No. WO 2007/091622 A1 Fecha: 8 de febrero de 2007 Fecha: 16 de agosto de 2007			
6 Título (54) COMPOSICION FARMACEUTICA ANTICANCER			
7 Clasificación Internacional (51) A61K 031/427			
8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen JP	(32) Fecha 9 de febrero de 2006	(31) Número de Solicitud 2006-031791
9 Comprobante de pago No.: 8-60,430 Fecha: 28 de julio de 2008			

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/091622 A1

Descripción:

Páginas 47 en el idioma original

Páginas 68 en español

Reivindicaciones: Número (s) 21

Figuras: Número (s) 5

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante
SANKYO COMPANY, LIMITED a DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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

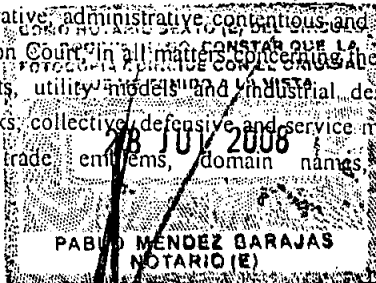
hereby ratify the patent application No. 07052075 filed by Emilio Ferrero on May 24, 2007

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 el 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 or 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 Court, 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 _____

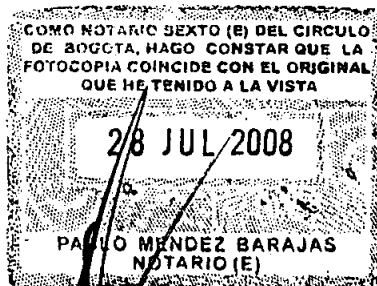
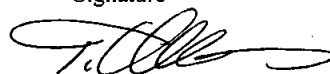
en/in Tokyo

por/by Tsutomu Une

Member of the Board and Senior Executive Officer

Firma DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Signature





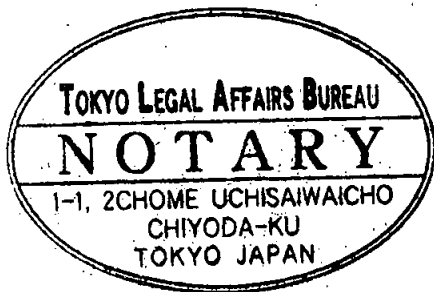
NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No 930

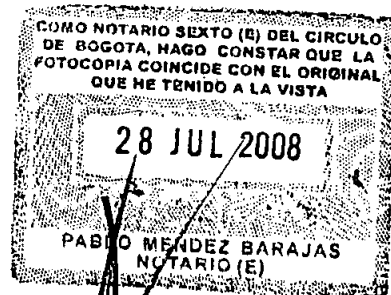
6

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



Makazo Ikeda
MAKAZO IKEDA
NOTARY

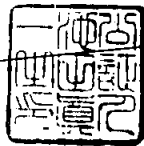




証

7

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。



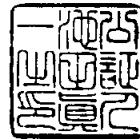
よって、これを認証する。

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

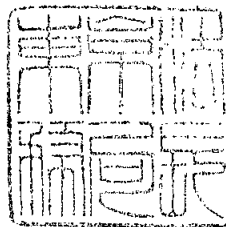
証 明

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)

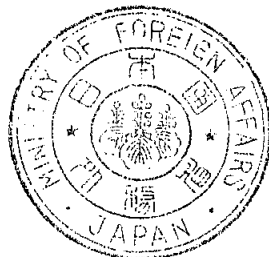
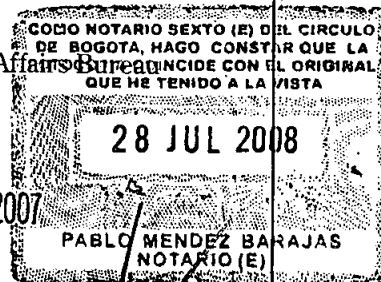
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MAKAZU IKEDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA

Certified

5. at Tokyo
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 07- N^o 000267
9. Seal/stamp:

6. MAY 25 2007

10. Signature



Kazutoyo OYABE

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

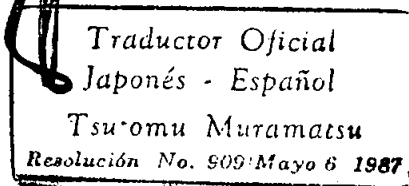
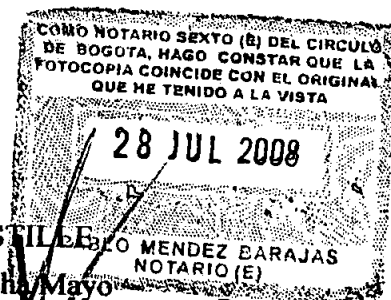
Certifico que la firma en la presente certificación es del notario adscrito al Departamento de Asuntos juridicos de Tokio, y su sello estampado en ella tambien es legitimo.

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 APOSTILADO 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,

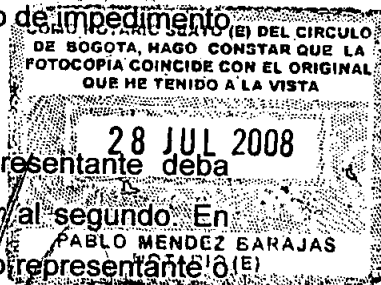
Chuo-ku

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
TRADUCCION OFICIAL No. 07.782
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
POR RES. 323 DE 1980

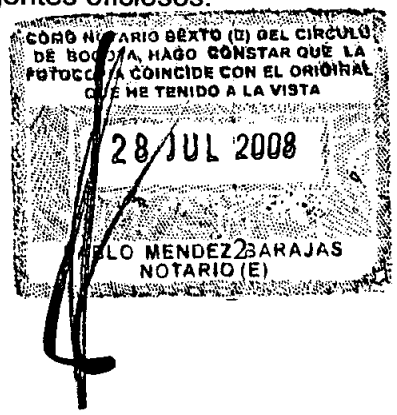
representantes a través de una declaración juramentada otorgada ante un Notario Público u otro funcionario público o un Cónsul de Colombia en el Exterior y en caso de impedimento, con el correspondiente certificado será suficiente. Si alguno de los nombrados se ausentare definitivamente, el siguiente 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 represententen 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
SECRETARIA 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

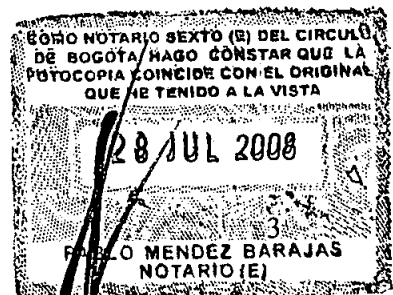
(Firmado) MAKAZO IKEDA NOTARIO

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. 07782
HILDA AGUIRRE DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DE 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 Traducccion 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

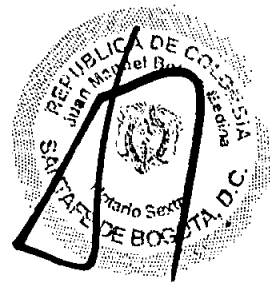
Hilda Aguilar de Piedrahita
TRADUCCION OFICIAL No. 07782
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA
2007 JUL 25 A 11:17
13am
RELACIONES EXTERIORES
MINISTERIO DE

634298
Hilda Aguilar de
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
COPIA NOTAL SEPTIMO (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 DE: CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Johel Sepulveda
de Victoria Nieto

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA. 25 JUL 2007

 CODEX JURIS CIVILIS



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 PARAJAS
NOTARIO



(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 8 月 16 日 (16.08.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/091622 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/427 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 239/94 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/052178

(22) 国際出願日: 2007 年 2 月 8 日 (08.02.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-031791 2006 年 2 月 9 日 (09.02.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤原 康策 (FUJIWARA, Kosaku). 島崎 尚美 (SHIMAZAKI, Naomi).

(74) 代理人: 矢口 敏昭, 外(YAGUCHI, Toshiaki et al.); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

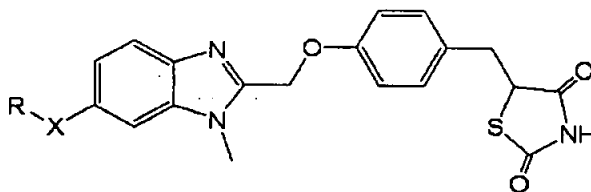
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTI-CANCER PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 抗癌医薬組成物



(I)

(57) Abstract: Disclosed is an anti-cancer pharmaceutical composition for use in the prevention or treatment of a carcinoma, a sarcoma or hematopoietic cancer. The composition comprises a compound represented by the general formula (I) or a salt thereof as an active ingredient: (I) wherein R represents a phenyl group substituted by 1 to 5 substituents selected from a halogen atom, a hydroxy group, a C₁-C₆ alkyl group, a

halogeno C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ alkoxy group, a C₁-C₆ alkylthio group, an amino group which may be substituted, a C₃-C₁₀ cycloalkyl group which may be substituted, a C₁-C₇ aliphatic acyloxy group, a nitrogenated 4- to 7-membered saturated heterocyclic group, a nitrogenated 5- to 6-membered aromatic heterocyclic group, a nitro group and a cyano group; and X represents an oxygen or sulfur atom. Also disclosed is an anti-cancer pharmaceutical composition comprising an epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor, a vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitor or a Raf kinase inhibitor and a composition represented by the general formula (I) above or a salt thereof as active ingredients.

[続葉有]

WO 2007/091622 A1

明 細 書

抗癌医薬組成物

技術分野

- [0001] 本発明は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) γ 活性化能を有するチアゾリジンジオン化合物を有効成分として含有する抗癌医薬組成物、並びに、PPAR γ 活性化能を有する化合物及び上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤又はRafキナーゼ阻害剤を有効成分として含有する、癌腫、肉腫又は造血器癌を予防若しくは治療するための抗癌医薬組成物に関する。

背景技術

- [0002] PPAR γ 活性化剤は、ロジグリタゾン、ピオグリタゾンなどの例で見られるように2型糖尿病治療薬として有用であることが広く知られている。PPAR γ は、脂肪細胞への分化誘導や生体のエネルギー代謝の調節など、多様な生理機能を有するものと考えられている(例えば、非特許文献1、2参照)。一方、PPAR γ 活性化剤がある種の癌細胞に対して分化誘導、細胞周期阻害あるいはアポトーシスなどを誘導し、癌細胞の増殖阻害を引き起こすことが報告されている(例えば、非特許文献3、4、5参照)。さらにこれらの知見に加え、甲状腺癌でPAX8-PPAR γ 1の染色体転座が高頻度で認められPPAR γ の機能が失活していること、大腸癌で頻度は高くないものの機能不全をもたらす点変異が認められることから、PPAR γ が癌化に抑制的に働く可能性が示唆されてきた(例えば、特許文献6、7参照)。このような知見からPPAR γ 活性化剤の癌治療における有効性の可能性が考えられ、ロジグリタゾンを用いた小規模な癌患者に対する臨床試験が行なわれたが、十分な有効性は確認できなかった(例えば、特許文献8参照)。この理由についてはこれまで明らかになっていないが、ロジグリタゾンによる抗癌効果が十分強くはなかった可能性が高い。このことから、より強力な抗癌効果を有するPPAR γ 活性化剤を見出すことは、将来の癌治療に大きく貢献することが期待される。

- [0003] 一方、近年の癌治療においては、複数の抗癌剤を併用して使用することにより、各

薬剤の単剤投与よりも有効性を増し副作用を軽減することが試みられている。これら併用療法に用いられる抗癌剤の種類には、殺細胞性癌化学療法剤や近年市場に新規導入されつつある様々な分子標的薬剤などがある。特に分子標的薬剤は一般的に前者よりも副作用が低く、併用用法における副作用の増大を防ぐために前者の用量を減らす必要がない場合が多い。このため併用治療において殺細胞性癌化学療法剤の有効性を最大限発揮させつつ分子標的薬の薬効によってその効果を増強することができるため、現在様々な分子を標的とした薬剤の開発が精力的に進められている。現在注目されている分子標的薬剤としては、血管新生阻害活性を持つ抗体医薬であるベバシツマブ(商品名アバスタ)、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤であるゲフィチニブ(商品名イレッサ)やエルロチニブ(商品名タルセバ)などがある。さらに現在臨床試験段階にある血管新生阻害(血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害作用とRafキナーゼ阻害活性を併せ持つソラフェニブなども有効性が臨床試験で示唆されており注目を集めている。このように、これら分子標的薬剤との併用投与によって抗癌効果の増強が示されることは、癌治療を考える上で多様な治療法の選択肢を患者に提供することを可能とし、治療成績の向上に大きく貢献する。なおここで併用投与による抗癌効果の増強とは、一般に各々の単剤投与における効果よりも併用投与による効果が優れていることであり(例えば、非特許文献9参照)、必ずしも相乗的な増強効果が得られなくても臨床における意義は大きいとみなされている。

[0004] 特許第3488099号公報(その他、特許文献1、2参照)には、新規な化学構造を有するチアゾリジンジオン化合物が開示されている。本発明の抗癌医薬組成物の有効成分として含有される一般式(I)で表される化合物は、同公報に開示されるチアゾリジンジオン化合物の化合物範囲に包含される化合物である。特許第3488099号公報には、同公報に開示されるチアゾリジンジオン化合物が、PPAR γ 活性化能を有し、抗癌剤として使用できることが記載されている。しかし、同公報には、このチアゾリジンジオン化合物が、実際に抗癌作用を有していることを示す具体的な試験データは、なんら開示されていない。

[0005] さらに、このチアゾリジンジオン化合物と、他の薬剤とを含有する医薬組成物が報告

されている。

- [0006] 例えば、このチアゾリジンジオン化合物と、MAPキナーゼ阻害剤とを含有する医薬組成物が報告されており(特許文献3、4参照)、この医薬組成物が、特に、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌、白血病、頭頸部癌、脂肪肉腫のような癌の予防剤又は治療剤又は細胞増殖抑制剤として有用であると記載されている。
- [0007] また、上記チアゾリジンジオン化合物の化合物範囲に含まれる一部の化合物と、R_XR(レチノイドX受容体)活性化作用剤とを含有する癌を予防又は治療するための医薬組成物が報告されており(特許文献5、6参照)、この医薬組成物は、特に肺癌、胃癌又は大腸癌の治療剤又は予防剤として有用であると記載されている。
- [0008] 上記チアゾリジンジオン化合物とフルオロウラシル系代謝拮抗剤又は白金錯体とを含有する医薬組成物が報告されており(特許文献7、8参照)、この医薬組成物が、特に、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌、白血病、頭頸部癌、脂肪肉腫のような癌の予防剤又は治療剤又は細胞増殖抑制剤として有用であると記載されている。
- [0009] 上記チアゾリジンジオン化合物と利尿剤とを含有する医薬組成物が報告されており(特許文献9、10参照)、この医薬組成物が、PPAR γ 活性化剤を投与した際に生じる心肥大、浮腫、体液貯留、胸水貯留のような副作用を予防又は治療することができ、特に、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌、白血病、頭頸部癌、脂肪肉腫のような癌の予防剤若しくは治療剤又は細胞増殖抑制剤として有用であると記載されている。
- [0010] 上記チアゾリジンジオン化合物とMEK阻害活性を有する新規なスルファミド誘導体とを含有する医薬組成物が報告されており(特許文献11、12参照)、この医薬組成物が、特に、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肝臓癌、白血病、頭頸部癌、脂肪肉腫のような癌の予防剤又は治療剤又は細胞増殖抑制剤として有用であると記載されている。

特許文献1: 米国特許第6432993号明細書

特許文献2: 欧州特許第1022272号明細書

17

特許文献3:特開2003-192592号公報

特許文献4:国際公開第03/032988号パンフレット

特許文献5:特開2003-238406号公報

特許文献6:国際公開第03/053440号パンフレット

特許文献7:特開2004-83558号公報

特許文献8:国際公開第03/082865号パンフレット

特許文献9:特開2004-83574号公報

特許文献10:国際公開第2004/000356号パンフレット

特許文献11:特開2005-162727号公報

特許文献12:国際公開第2004/083167号パンフレット

非特許文献1: Spiegelman BM. PPAR- γ : Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. Diabetes, 1998; 47: 507-14.

非特許文献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.

非特許文献3: Mueller E, Sarraf P et al. Terminal differentiation of the human breast cancer through PPAR gamma. Mol Cell 1998; 1: 465-70.

非特許文献4: Yoshizume T, Ohta T et al. Thiazolidinedione, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, inhibits growth and metastasis of HT-29 human colon cancer cells through differentiation-promoting effects. Int J Oncol 2004; 25: 631-9

非特許文献5: Ray DM, Bernstein SH et al. Human multiple myeloma cells express peroxisome proliferator-activated receptor γ and undergo apoptosis upon exposure to PPAR γ ligands. Clin Immunology, 2004; 113: 203-13.

非特許文献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: 4440-5.

非特許文献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.

非特許文献8: Debrock G, Vanhentenrijk V et al. A phase II trial with rosiglitazone in liposarcoma patients. Br J Cancer 2003; 89: 1409-12.

非特許文献9: 斎藤達雄編、癌の薬物療法開発と効果判定、株式会社リアライズ社、p128-138、(1985)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

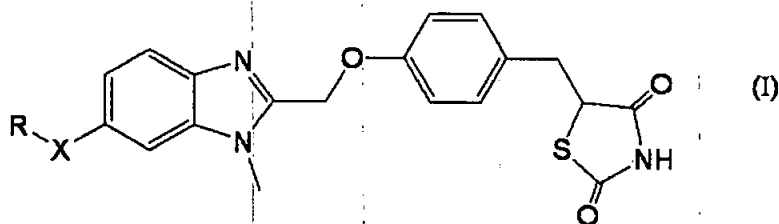
- [0011] そこで本発明者等は、上記チアゾリジンジオン化合物の化合物範囲より、本発明の抗癌医薬組成物の有効成分である一般式(I)で表される化合物を選択し、本発明の一般式(I)で表される化合物単独での抗癌効果を検討した。
- [0012] その結果、本発明の一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩が特定の癌種で優れた抗癌効果を有することを見出した。
- [0013] また、本発明者等は、更に優れた抗癌作用を有する薬剤の組み合わせを模索すべく検討した結果、PPAR γ 活性化能を有する化合物(特に、本発明の一般式(I)で表される化合物)又はその薬理上許容される塩と、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤又はRafキナーゼ阻害剤とを併用投与することによって各々単剤で投与した場合よりも抗癌効果が増強されることを見出し、本発明を完成した。

課題を解決するための手段

- [0014] すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式(I):

[0015] [化1]



[0016] [式中、

Rは、置換基群 α から選択される基で1乃至5個置換されたフェニル基を示し、

Xは、酸素原子又は硫黄原子を示す。

[0017]

<置換基群 α >ハロゲン原子;ヒドロキシ基; C_1-C_6 アルキル基;ハロゲン C_1-C_6 アルキル基; C_1-C_6 アルコキシ基; C_1-C_6 アルキルチオ基;置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノ基;置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_7-C_{16} アラルキル、 C_6-C_{10} アリールオキシ、 C_7-C_{16} アラルキルオキシ及び C_6-C_{10} アリールチオ基; C_1-C_7 脂肪族アシルオキシ基;窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基;窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基;ニトロ基;並びにシアノ基。

[0018]

<置換基群 β >ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノ基、 C_6-C_{10} アリール基、及びニトロ基。

[0019]

<置換基群 γ > C_1-C_{10} アルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_7-C_{16} アラルキル基、 C_1-C_7 脂肪族アシル基、 C_7-C_{11} 芳香族アシル基、 C_8-C_{12} 芳香脂肪族アシル基、 C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環カルボニル基。]

を有する化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、脾臓癌、腎臓癌、前立腺癌、髄芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、脂肪肉腫、多発性骨髄腫又は白血病を予防若しくは治療するための抗癌医薬組成物、

(2) (1)において、Rが、置換基群 α から選択される基で1乃至5個置換されたフェニル基を示し、

置換基群 α が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン C_1-C_6 アルキル基、置換基群 γ から選択される基で1乃至2個置換されてもよいアミノ基、窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基である医薬組成物、

(3) (1)において、Rが、1乃至2個の置換基で置換されてもよいアミノ(該置換基は、同一又は異なって、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール及び $C_7 - C_{16}$ アラルキル基から成る群から選択される基である。)で1個置換され、更に、1乃至3個の置換基で置換されてもよいフェニル基(該置換基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ アルコキシから成る群から選択される基である。)である医薬組成物、

(4) (1)において、Rが、アミノ又はモノ若しくはジ- $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノで1個で置換され、更に、1乃至2個の $C_1 - C_6$ アルキルで置換されてもよいフェニル基である医薬組成物、

(5) (1)乃至(4)のいずれか1項において、Xが、酸素原子である医薬組成物、

(6) (1)において、一般式(I)を有する化合物が、下記から選択される化合物である医薬組成物:

5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-(6-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-(6-(4-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-(6-(3-(エチル-イソプロピル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-(6-(4-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-(6-(4-sec-ブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-(6-(4-イソブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

及び

5-(4-(6-(4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベン

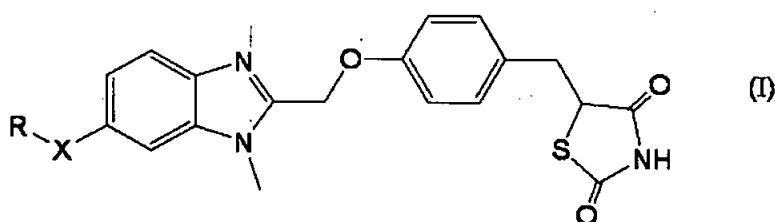
ゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン、

(7) (1)において、一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩が、5-(4-(6-(4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・2塩酸塩である医薬組成物、

(8) (1)において、一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩が、5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・2塩酸塩である医薬組成物、

(9) 上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤及びRafキナーゼ阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの抗癌剤と、下記一般式(I)：

[0020] [化2]



[0021] [式中、

Rは、置換基群 α から選択される基で1乃至5個置換されたフェニル基を示すし、
Xは、酸素原子又は硫黄原子を示す。

[0022]

<置換基群 α >ハロゲン原子；ヒドロキシ基； C_1-C_6 アルキル基；ハロゲン C_1-C_6 アルキル基； C_1-C_6 アルコキシ基； C_1-C_6 アルキルチオ基；置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノ基；置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_7-C_{16} アラールキル、 C_6-C_{10} アリールオキシ、 C_7-C_{16} アラールキルオキシ及び C_6-C_{10} アリールチオ基； C_1-C_7 脂肪族アシルオキシ基；窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基；窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基；ニトロ基；並びにシアノ基。

[0023]

<置換基群 β > ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノ基、 $C_6 - C_{10}$ アリール基、及びニトロ基。

[0024]

<置換基群 γ > $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_6 - C_{10}$ アリール基、 $C_7 - C_{16}$ アラルキル基、 $C_1 - C_7$ 脂肪族アシル基、 $C_7 - C_{11}$ 芳香族アシル基、 $C_8 - C_{12}$ 芳香脂肪族アシル基、 $C_4 - C_{11}$ シクロアルキルカルボニル基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環カルボニル基。]

を有する化合物及びその薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物とを有効成分として含有する、同時に又は時間をおいて別々に投与するための、癌腫、肉腫又は造血器癌を予防若しくは治療するための抗癌医薬組成物、

(10) (9)において、抗癌剤が、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤(該薬剤は、セツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ又はラパチニブである。)、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤(該薬剤は、ベバシツマブ、ソラフェニブ、SU11248又はバタラニブである。)及びRafキナーゼ阻害剤(該薬剤は、ソラフェニブである。)からなる群より選択される少なくとも1つである医薬組成物、

(11) (9)において、抗癌剤が、ゲフィチニブ及びソラフェニブからなる群より選択される少なくとも1つである医薬組成物、

(12) (9)乃至(11)のいずれか1項において、癌腫が、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、腎臓癌又は前立腺癌である医薬組成物、

(13) (9)乃至(12)のいずれか1項において、肉腫が、髄芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫又は脂肪肉腫である医薬組成物、

(14) (9)乃至(13)のいずれか1項において、造血器癌が、多発性骨髄腫又は白血病である医薬組成物。

(15) (9)乃至(14)のいずれか1項において、Rが、置換基群 α から選択される基で1乃至5個置換されたフェニル基を示し、

置換基群 α が、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル

基、置換基群 γ から選択される基で1乃至2個置換されてもよいアミノ基、窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基である医薬組成物、

(16) (9)乃至(14)のいずれか1項において、Rが、1乃至2個の置換基で置換されてもよいアミノ(該置換基は、同一又は異なって、 C_1-C_{10} アルキル、 C_6-C_{10} アリール及び C_7-C_{16} アラルキル基から成る群から選択される基である。)で1個置換され、更に、1乃至3個の置換基で置換されてもよいフェニル基(該置換基は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル及びハロゲン C_1-C_6 アルキル基から成る群から選択される基である。)である医薬組成物、

(17) (9)乃至(14)のいずれか1項において、Rが、アミノ又はモノ若しくはジ- C_1-C_{10} アルキルアミノで1個で置換され、更に、 C_1-C_6 アルキルで1乃至2個置換されてもよいフェニル基である医薬組成物、

(18) (9)乃至(17)のいずれか1項において、Xが、酸素原子である医薬組成物、並びに

(19) (9)において、一般式(I)を有する化合物が、下記から選択される化合物である医薬組成物:

5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(4-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(3-(エチル-イソプロピル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(4-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(4-sec-ブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(4-イソブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

及び

5-(4-(6-(4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン、

(20) (9)において、一般式(I)を有する化合物及びその薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物が、5-(4-(6-(4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・2塩酸塩である医薬組成物、

および

(21) (9)において、一般式(I)を有する化合物及びその薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物が、5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・2塩酸塩である医薬組成物である。

[0025] また、本発明は、上記(1)乃至(8)から選択されるいずれか1項に記載された医薬組成物を温血動物(好ましくはヒト)に投与することからなる、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、腎臓癌、前立腺癌、髄芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、脂肪肉腫、多発性骨髄腫又は白血病を予防若しくは治療方法を提供する。

[0026] さらに、本発明は、上記(9)乃至(21)から選択されるいずれか1項に記載された医薬組成物の有効成分を同時に又は各有効成分を時間をおいて投与することからなる、癌腫(特に、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、腎臓癌又は前立腺癌である。)、肉腫(特に、髄芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫又は脂肪肉腫である。))又は造血器癌(特に、多発性骨髄腫又は白血病である)を予防若しくは治療方法を提供する。

[0027] 本発明において、置換基群 α 及び β の定義における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、さらに好適には、フッ素原子である。

25

- [0028] 置換基群 α 及び β の定義における「 $C_1 - C_6$ アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル又は2-エチルブチル基であり、置換基群 α において、好適には、メチル又はt-ブチル基であり、置換基群 β において、好適には、 $C_1 - C_4$ アルキル基であり、さらに好適には、メチル又はエチル基である。
- [0029] 置換基群 α 及び β の定義における「ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基」は、前記 $C_1 - C_6$ アルキル基に1乃至3個の前記ハロゲン原子が結合した基を示し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル又は2, 2-ジブロモエチル基であり、好適には、ハロゲン $C_1 - C_2$ アルキル基であり、さらに好適には、トリフルオロメチル基である。
- [0030] 置換基群 α 及び β の定義における「 $C_1 - C_6$ アルコキシ基」は、前記 $C_1 - C_6$ アルキル基が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシ基であり、好適には、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基であり、さらに好適には、 $C_1 - C_2$ アルコキシ基であり、特に好適にはメトキシ基である。
- [0031] 置換基群 α の定義における「 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基」は、前記 $C_1 - C_6$ アルキル基が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチ

オ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、1-エチルプロピルチオ、ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ又は2-エチルブチルチオ基であり、好適には、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ基であり、さらに好適には、 $C_1 - C_2$ アルキルチオ基であり、特に好適には、メチルチオ基である。

[0032] 置換基群 α 及び β の定義における「置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノ基」は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_6 - C_{10}$ アリール基、 $C_7 - C_{16}$ アラルキル基、 $C_1 - C_7$ 脂肪族アシル基、 $C_7 - C_{11}$ 芳香族アシル基、 $C_8 - C_{12}$ 芳香脂肪族アシル基、 $C_4 - C_{11}$ シクロアルキルカルボニル基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環カルボニル基から成る置換基群 γ から選択される基で、同一又は異なっており、1又は2個置換されてもよいアミノ基を示す。

[0033] 上記において、置換基群 γ の定義における「 $C_1 - C_{10}$ アルキル基」は、炭素数1乃至10個の直鎖又は分岐鎖アルキル基を示し、例えば、前記 $C_1 - C_6$ アルキル、ヘブチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、1-メチルヘブチル、2-メチルヘブチル、3-メチルヘブチル、4-メチルヘブチル、5-メチルヘブチル、6-メチルヘブチル、1-プロピルペンチル、2-エチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、ノニル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、1-プロピルヘキシル、2-エチルヘブチル、6, 6-ジメチルヘブチル、デシル、1-メチルノニル、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルオクチル、3, 7-ジメチルオクチル又は7, 7-ジメチルオクチル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分岐鎖アルキル基である。

[0034] 上記において、置換基群 γ の定義における「 $C_6 - C_{10}$ アリール基」は、炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基を示し、該基は、ニトロ基、上記ハロゲン原子、ヒドロキシ基、上記 $C_1 - C_6$ アルキル基、上記 $C_1 - C_6$ アルキルカルボニルオキシ基、又は、 C

$-C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい。このような基としては、例えば、フェニル、ナフチル、パラニトロフェニル、パラクロロフェニル、パラフルオロフェニル、パラヒドロキシフェニル、パラアセトキシフェニル、パラメチルフェニル、パラエチルフェニル、パラプロピルフェニル、パラメトキシフェニル、パラエトキシフェニル又はパラプロポキシフェニル基であり、好適には、フェニル、パラニトロフェニル又はパラメトキシフェニル基である。

[0035] 上記において、置換基群 γ の定義における、「 $C_7 - C_{16}$ アラルキル基」は、前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基が前記 $C_1 - C_6$ アルキル基に結合した基を示し、例えば、ベンジル、ナフチルメチル、インデニルメチル、ジフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、5-フェニルペンチル、5-ナフチルペンチル、6-フェニルヘキシル又は6-ナフチルヘキシル基であり、好適には、フェニル基が $C_1 - C_4$ アルキル基に結合したアラルキル基であり、さらに好適には、ベンジル基である。

[0036] 上記において、置換基群 γ の定義における「 $C_1 - C_7$ 脂肪族アシル基」は、水素原子又は飽和若しくは不飽和の $C_1 - C_6$ 鎖状炭化水素基がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、メタクリロイル又はクロトノイル基であり、好適には、アセチル、プロピオニル又はピバロイル基であり、さらに好適には、アセチル基である。

[0037] 上記において、置換基群 γ の定義における「 $C_7 - C_{11}$ 芳香族アシル基」は、 $C_6 - C_{10}$ アリール基がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、ベンゾイル、1-インダンカルボニル、2-インダンカルボニル又は1-若しくは2-ナフトイル基であり、好適には、ベンゾイル又はナフトイル基である。

[0038] 上記において、置換基群 γ の定義における、「 $C_8 - C_{12}$ 芳香脂肪族アシル基」は、フェニル基が $C_2 - C_6$ 脂肪族アシル基に結合した基を示し、例えば、フェニルアセチ

28

ル、3-フェニルプロピオニル、4-フェニルブチリル、5-フェニルペンタノイル又は6-フェニルヘキサノイル基であり、好適には、フェニルアセチル基である。

[0039] 上記において、置換基群 γ の定義における、「 C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基」は、 C_3-C_{10} シクロアルキル基(縮環していてもよい3乃至10員飽和環状炭化水素基を示し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル又はアダマンチル基であり、好適には、 C_3-C_6 シクロアルキル基である。)にカルボニル基が結合した基を示し、例えば、シクロプロパノイル、シクロブチリル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、シクロヘプチルカルボニル、ノルボルニルカルボニル又はアダマンチルカルボニル基であり、好適には、 C_4-C_7 シクロアルキルカルボニル基であり、特に好適には、シクロペンタノイル又はシクロヘキサノイル基である。

[0040] 上記において、置換基群 γ の定義における、「窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環カルボニル基」は、窒素原子を少なくとも1個含み、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から成るヘテロ原子群から選択されたヘテロ原子を含有してもよい5乃至6員芳香複素環(例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル又はチアジアゾリル基である。)にカルボニル基が結合した基を示し、例えば、ピロリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、トリアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、ニコチノイル、イソニコチノイル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、オキサジアゾリルカルボニル又はチアジアゾリルカルボニル基であり、好適には、ピリジルカルボニル基であり、特に好適には、ニコチノイル又はイソニコチノイル基である。

[0041] 置換基群 α 及び β の定義における「置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されていてもよいアミノ基」は、好適には、アミノ基、1又は2個の置換基で置換されたアミノ基(該置換基は、同一又は異なって、 C_1-C_{10} アルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_7-C_{16} アラルキル基から成る群から選択される基である。)であり、更に好適には、アミノ基、モノ若しくはジ- C_1-C_{10} アルキルアミノ基であり、特に好適には、アミノ

、ジメチルアミノ又はイソプロピルアミノ基である。

[0042] 置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基」の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル部分は前述したものと同意義を示し、好適には、置換基群 β から選択される基で1個置換されてもよい $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基であり、更に好適には、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル及びハロゲン $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される基で1個置換されていてもよい $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基であり、より好適には、フッ素、塩素、ヒドロキシ、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メキシ、アミノ、メチルアミノ又はジメチルアミノで1個置換されてもよいアダマンチル基であり、特に好適には、アダマンチル基である。

[0043] 置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール基」及び置換基群 β の定義における「 $C_6 - C_{10}$ アリール基」の $C_6 - C_{10}$ アリール部分は前述したものと同意義を示し、好適には、置換基群 β から選択される基で1個置換されてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール基であり、更に好適には、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は置換気群 γ から選択される基で1又は2個置換されていてもよいアミノで1個置換されていてもよい $C_6 - C_{10}$ アリール基であり、より好適には、フッ素、塩素、ヒドロキシ、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メキシ、アミノ、メチルアミノ又はジメチルアミノで1個置換されてもよいフェニル基であり、特に好適には、フェニル又は4-ヒドロキシフェニル基である。

[0044] 置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい $C_7 - C_{16}$ アラルキル基」の $C_7 - C_{16}$ アラルキル部分は前述したものと同意義を示し、好適には、置換基群 β から選択される基で1個置換されてもよい $C_7 - C_{16}$ アラルキル基であり、更に好適には、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ又は置換気群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノで1個置換されてもよいベンジル基であり、より好適には、フッ素、塩素、ヒドロキシ、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メキシ、アミノ、メチルアミノ又はジメチルアミノで1個置換されてもよいベンジル基であり、特に好適

には、ベンジル基である。

[0045] 置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基」の $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ部分は、前記 $C_6 - C_{10}$ アリールが酸素原子に結合した基を示し、例えば、フェノキシ、1-インデニルオキシ、2-インデニルオキシ、3-インデニルオキシ、1-ナフチルオキシ又は2-ナフチルオキシ基であり、好適には、フェノキシ基である。

[0046] 置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい $C_7 - C_{16}$ アラルキルオキシ基」の $C_7 - C_{16}$ アラルキルオキシ部分は、前記 $C_7 - C_{16}$ アラルキル基が酸素原子に結合した基を示し、例えば、ベンジルオキシ、ナフチルメトキシ、インデニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-ナフチルエトキシ、2-ナフチルエトキシ、1-フェニルプロポキシ、2-フェニルプロポキシ、3-フェニルプロポキシ、1-ナフチルプロポキシ、2-ナフチルプロポキシ、3-ナフチルプロポキシ、1-フェニルブトキシ、2-フェニルブトキシ、3-フェニルブトキシ、4-フェニルブトキシ、1-ナフチルブトキシ、2-ナフチルブトキシ、3-ナフチルブトキシ、4-ナフチルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、5-ナフチルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ又は6-ナフチルヘキシルオキシ基であり、好適にはベンジルオキシ基である。

[0047] 置換基群 α の定義における「置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基」の $C_6 - C_{10}$ アリールチオ部分は、前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、フェニルチオ、1-インデニルチオ、2-インデニルチオ、3-インデニルチオ、1-ナフチルチオ又は2-ナフチルチオ基であり、好適には、フェニルチオ基である。

[0048] 置換基群 α の定義における「 $C_1 - C_7$ 脂肪族アシルオキシ基」は、前記 $C_1 - C_7$ 脂肪族アシル基に酸素原子が結合した基を示し、例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、アクリロイルオキシ、メタクリロイルオキシ又はクロトイルオキシ基であり、好適には、アセトキシ基である。

[0049] 置換基群 α の定義における「窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基」は、窒

素原子を少なくとも1個含み、更に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から成るヘテロ原子群から選択されたヘテロ原子を含有してもよい4乃至7員飽和複素環基を示し、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル基であり、好適には、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル基であり、さらに好適には、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル又はモルホリン-4-イル基である。

[0050] 置換基群 α の定義における「窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基」は、前述したものと同意義を示し、好適には、イミダゾリル、テトラゾリル又はピリジニル基であり、さらに好適には、ピリジン-2-イル又はピリジン-3-イル基である。

[0051] Rは、好適には、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン C_1-C_6 アルキル基、置換基群 γ から選択される基で1乃至2個置換されてもよいアミノ基、窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基からなる群より選択される1乃至5個の基で置換されたフェニル基である。

[0052] Rは、更に好適には、アミノ又は1乃至2個の置換基で置換されたアミノ(該置換基は、同一又は異なつて、 C_1-C_{10} アルキル基、 C_6-C_{10} アリール基及び C_7-C_{16} アラルキルから成る群から選択される基である。)で1個置換され、更に、1乃至3個の置換基で置換されてもよいフェニル基(該置換基は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基及びハロゲン C_1-C_6 アルキル基から成る群から選択される基である。)である。

[0053] Rは、より好適には、アミノ又はモノ若しくはジ- C_1-C_{10} アルキルアミノ基で1個置換され、更に、 C_1-C_6 アルキルで1乃至2個置換されてもよいフェニル基である。

[0054] 本発明の医薬組成物の有効成分である一般式(I)を有する化合物として、好適には、

- 5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン
- 5-(4-(6-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン
- 5-(4-(6-(4-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H

- ーベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)ーベンジル)ーチアゾリジン-2, 4-ジオン
- ・ 5-(4-(6-(3-(エチル-イソプロピル-アミノ)ーフェノキシ)ー1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)ーベンジル)ーチアゾリジン-2, 4-ジオン
- ・ 5-(4-(6-(4-イソプロピルアミノ-フェノキシ)ー1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)ーベンジル)ーチアゾリジン-2, 4-ジオン
- ・ 5-(4-(6-(4-sec-ブチルアミノ-フェノキシ)ー1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)ーベンジル)ーチアゾリジン-2, 4-ジオン
- ・ 5-(4-(6-(4-イソブチルアミノ-フェノキシ)ー1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)ーベンジル)ーチアゾリジン-2, 4-ジオン

若しくは

- ・ 5-(4-(6-(4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)ー1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)ーベンジル)ーチアゾリジン-2, 4-ジオン

又はそれらの薬理上許容される塩であり、さらに好適には、

5-(4-(6-(4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)ー1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)ーベンジル)ーチアゾリジン-2, 4-ジオン・2塩酸塩、若しくは、

5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)ー1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)ーベンジル)ーチアゾリジン-2, 4-ジオン・2塩酸塩である。

[0055]

本発明は、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤及びRafキナーゼ阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの抗癌剤と、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) γ 活性化能を有する化合物及びその薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物とを有効成分として含有する、同時に又は時間をおいて別々に投与するための、癌腫、肉腫又は造血器癌を予防若しくは治療するための抗癌医薬組成物を提供する。

[0056] 上皮増殖因子受容体(EGFR)とは、上皮増殖因子(epidermal growth factor)に対

する細胞表面に存在する受容体蛋白質である。本受容体は細胞膜貫通蛋白質であり、細胞内にチロシンキナーゼ活性を有する領域を持っている。本受容体は多くの癌細胞の表面に発現していることが明らかとなっており、特に肺癌、乳癌、大腸癌、膵臓癌などで高頻度に過剰発現が認められる。上皮増殖因子受容体(EGFR)の機能を阻害する薬剤には、細胞外領域に結合する抗体として、例えば、セツキシマブ(商品名エルビタックス)、パニツムマブが挙げられる。また、チロシンキナーゼ活性に対する阻害剤としては、例えば、ゲフィチニブ(商品名イレッサ)、エルロチニブ(商品名タルセバ)、ラパチニブが挙げられる。好適には、エルロチニブ(商品名タルセバ)である。

[0057] 血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)とは、血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial cell growth factor)に対する細胞表面に存在する受容体蛋白質である。本受容体は細胞膜貫通蛋白質であり、細胞内にチロシンキナーゼ活性を有する領域を持っている。本受容体は主に血管内皮細胞に発現していることが知られており、癌細胞から分泌される血管内皮細胞増殖因子の刺激を受けて血管内皮細胞の増殖を促す。この結果、癌組織周辺の血管新生が亢進し、癌組織の増殖が促進される。血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)の機能を阻害する薬剤としては、血管内皮細胞増殖因子そのものに対する中和抗体であるベバシツマブ(商品名アバスタ)が、また、チロシンキナーゼ活性に対する阻害剤としては、ソラフェニブ、SU11248、パタラニブ(PTK787)が挙げられる。好適には、ソラフェニブである。

[0058] Rafキナーゼは、細胞増殖シグナルに深く関与するセリンスレオニンキナーゼの一種であり、低分子量G蛋白質であるRas蛋白質からの増殖シグナルを核内に伝達するカスケードの一翼を担うことが知られている。Rafのキナーゼ活性を阻害する薬剤としては、例えば、ソラフェニブが挙げられる。

[0059] 本発明の上記抗癌医薬組成物の一方の有効成分であるPPAR γ 活性化能を有する化合物には、任意の許容されるアッセイによるヒトPPAR γ を活性化する任意の化合物、又は一般的にPPAR γ アクチベーターもしくはPPAR γ アゴニストとして認識されている任意の化合物が含まれる。このようなPPAR γ アクチベーターは2以上のPPARサブタイプのアクチベーターであってもよい。好ましいPPAR γ アクチベータ

一としては、糖尿病の治療に有用であることが知られているチアゾリジンジオン化合物や米国特許第6, 294, 580号に開示されているもの等の非チアゾリジンジオン化合物であるPPAR γ アクチベーターも挙げることができる。好ましいチアゾリジンジオン化合物としては、本発明の一般式(I)を有する化合物に加え、現在市販されているロジグリタゾン、ピオグリタゾンや、特許第2976885号公報(US5886014号公報)、特許第3488099号公報(US6432993号公報、EP1022272号公報)、特開2000-351779号公報(WO00/61581号公報)に記載されている化合物を挙げることができる。好ましい非チアゾリジンジオン化合物としては、GlaxoSmithKline化合物GI262570(ファルグリタザール(farglitazar))等の開発中の化合物を挙げることができる。これらのPPAR γ 活性化能を有する化合物の中でも、特に好適には、本発明の一般式(I)を有する化合物またはその薬理上許容される塩である。

- [0060] 本発明の医薬組成物の有効成分である一般式(I)を有する化合物、PPAR γ 活性化能を有する化合物、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤のうち塩を形成するものは、各々、所望に応じて、常法に従い、塩にすることができ、このような塩も本発明に包含される。
- [0061] そのような塩のうち、酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸の塩；酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩などのカルボン酸の塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸の塩；グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸の塩等を挙げることができる。
- [0062] 塩基との塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属との塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属との塩；またはアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩を挙げることができる。
- [0063] 本発明の医薬組成物の有効成分である一般式(I)を有する化合物、PPAR γ 活性化能を有する化合物、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因

35

子受容体(VEGFR)阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤は、各々、光学異性体が存在することがあるが、その各々あるいはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。このような光学異性体は、各々の異性体の原料化合物を用いて合成するか又は合成した化合物を所望により通常の分割法もしくは分離法を用いて分割することにより得ることができる。

- [0064] 本発明の医薬組成物の有効成分である一般式(I)を有する化合物、PPAR γ 活性化能を有する化合物、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤は、各々、水和物又は溶媒和物として存在することがあるが、その各々或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。
- [0065] 本発明は、癌腫(特に、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、腎臓癌又は前立腺癌である。)、肉腫(特に、髓芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫又は脂肪肉腫である。)、又は造血器癌(特に、多発性骨髄腫又は白血病である。)の予防若しくは治療方法を提供するが、本発明におけるこれらの予防若しくは治療法は、上記一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩を単独で、あるいは、PPAR γ 活性化能を有する化合物(好適には、本発明の一般式(I)を有する化合物)又はその薬理上許容される塩と、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤若しくはRafキナーゼ阻害剤との併用によって行なわれる。
- [0066] 本発明において「併用」とは、2種以上の薬剤を用いることであり、例えば、それぞれの薬剤を同時に投与する形態、時間をおいて各々単独で別々に投与する形態、混合して物理的に単一の組成物として投与する形態などが挙げられる。
- [0067] 本発明において、「同時に投与する」とは、ほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、単一の組成物として投与するのが好ましい。
- [0068] また、「時間をおいて別々に投与する」とは、異なった時間に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、最初に上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤又はRafキナーゼ阻害剤を投与し、次いで、決められた時間後に、PPAR γ 活性化能を有する化合物又はその

薬理上許容される塩を投与することが挙げられる。

[0069]

発明の効果

[0070] 一般式(I)を有する化合物を有効成分として含有する本発明の抗癌医薬組成物は、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、腎臓癌、前立腺癌、髄芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、脂肪肉腫、多発性骨髄腫又は白血病の予防剤若しくは治療剤として有用である。

[0071] 本発明の、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤及びRafキナーゼ阻害剤からなる群より選ばれる少なくとも1つの抗癌剤と、PPAR γ 活性化能を有する化合物及びその薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物とを有効成分として含有する、同時に又は時間において別々に投与するための抗癌医薬組成物は、抗癌剤(胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、腎臓癌、前立腺癌のような癌腫、髄芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、脂肪肉腫のような肉腫又は多発性骨髄腫、白血病のような造血器癌を予防若しくは治療するための抗癌剤)として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0072] 本発明の医薬組成物の有効成分である一般式(I)を有する化合物は、特許第3488099号公報に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

[0073] ロググリタゾン[®]は、US5741803号公報、ピオグリタゾン[®]は、US4687777号公報に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

[0074] 特許第2976885号公報(US5886014号公報)、特許第3488099号公報(US6432993号公報、EP1022272号公報)、特開2000-351779号公報(WO00/61581号公報)に記載のPPAR γ 活性化能を有するチアゾリジンジオン化合物は、各公報に製造方法も記載されており、各公報に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

[0075] ファルグリタザール[®]は、WO00/08002号公報に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

[0076] 一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩等のPPAR γ 活性化能を

有する化合物と、他の抗癌剤とを有効成分とする、本発明の抗癌医薬組成物の有効成分である上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤のうち、ゲフィチニブは、アストラゼネカ社より入手することができる。

[0077] セツキシマブは、EP359282号公報、パニツムマブは、WO96/33735号公報、エルロチニブは、WO96/30347号公報、ラパチニブは、WO99/35146号公報、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤のうち、ベバシツマブは、EP1325932号公報、ソラフェニブは、WO99/35146号公報、SU11248は、WO2001/060814号公報、パタラニブは、WO98/035958号公報に記載の方法に従い、容易に製造することができる。

[0078]

本発明の医薬組成物の有効成分である一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩を、治療剤・改善剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

[0079] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;磷酸水素カルシウムのような磷酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーガム、ゲイゾルのようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;脂肪酸ナトリウム塩;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、

ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸を挙げることができる。)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0080] その投与量は、薬剤の活性、患者(温血動物、特に人間)の症状、年齢、体重等の種々の条件によって大幅に変化し得るが、例えば、経口投与の場合には、1回当たり、下限として0.0005 mg/kg体重、上限として50 mg/kg体重を、静脈内投与の場合には1回当たり、下限として0.0005 mg/kg体重、上限として50 mg/kg体重を、1日当たり1乃至数回症状に応じて投与することが望ましい。

[0081] また、PPAR γ 活性化能を有する化合物(好適には、上記一般式(I)を有する化合物)又はその薬理上許容される塩と、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤又はRafキナーゼ阻害剤は、各々単独で別々の単位投与形態に、又は混合して物理的に単一の投与形態に調整することができる。

[0082] このような各々単独の単位投与形態又は混合した単一投与形態で用いる場合、PPAR γ 活性化能を有する化合物又はその薬理上許容される塩、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤を、各々それ自体、或いは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等により経口的に、又は、注射剤若しくは坐剤等により非経口的に投与することができる。

[0083] これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトール

のような糖誘導体;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体;結晶セルロースのようなセルロース誘導体;アラビアゴム;デキストラン;プルランのような有機系賦形剤;及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体;燐酸水素カルシウムのような燐酸塩;炭酸カルシウムのような炭酸塩;硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩;タルク;コロイドシリカ;ビーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類;硼酸;アジピン酸;硫酸ナトリウムのような硫酸塩;グリコール;フマル酸;安息香酸ナトリウム;DLロイシン;ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩;無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類;及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体;カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる)、乳化剤(例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土;水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物;ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤;塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤;及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる)、安定剤(メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及び、ソルビン酸を挙げることができる)、矯味矯臭剤(例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる)、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0084] PPAR γ 活性化能を有する化合物又はその薬理上許容される塩と、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤との投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得る。

[0085] その投与量は、薬剤の活性、患者(温血動物、特に人間)の症状、年齢、体重等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.1mg/kg、上限100mg/kg(好適には20mg/kg)を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限0.01mg、上限100mg/kg(好適には10mg/kg)を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて、同時に又は時間を置いて別々に投与することができる。

[0086] また、PPAR γ 活性化能を有する化合物と、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤又はRafキナーゼ阻害剤の投与量の比率も、また、大幅に変わりうるが、例えばPPAR γ 活性化能を有する化合物又はその薬理上許容される塩と、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤又はRafキナーゼ阻害剤の投与量比率は、重量比で、1:1000乃至1000:1の範囲内であり得る。

実施例

[0087] 以下、製造例、試験例、製剤例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0088] 製造例1

5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン・二塩酸塩

0.74gの参考例2で得たN-(2-アミノ-5-(3-イソプロピルアミノフェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル、0.70gの4-(2,4-ジオチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシ酢酸(特開平11-193276)、0.41gのシアノホスホン酸ジエチル、0.25gのトリエチルアミンおよび30mlの無水テトラヒドロフランの混合物を室温で4.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル/n-ヘキサン

41

=2/3)で精製して、中間体であるN-(5-(3-イソプロピルアミノフェノキシ)-2-(4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-フェノキシアセチルアミノ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを得た。この中間体を50 mlの4規定塩酸/1,4-ジオキサンに溶解後、室温で16時間放置し、析出した成績体を濾取、酢酸エチルで洗浄して、標記化合物(0.76g、収率64%)を得た。

[0089] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.21(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.11(1H, dd, $J=14$ 及び 9.0Hz), 3.34(1H, dd, $J=14$ 及び 4.4Hz), 3.57-3.65(1H, m), 3.95(3H, s), 4.91(1H, dd, $J=9.0$ 及び 4.4Hz), 5.63(2H, s), 6.70-7.20(3H, m), 7.14(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.35-7.45(1H, m), 7.68(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 12.05(1H, s; 重水添加により消失)。

[0090] 製造例2

5-(4-(6-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン・二塩酸塩

製造例1のN-(2-アミノ-5-(3-イソプロピルアミノフェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルの代わりに参考例5で得たN-(2-アミノ-5-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、製造例1と同様にして標記化合物を得た。

[0091] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86(6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.90-1.99(1H, m), 2.91(3H, s), 3.08-3.14(3H, m), 3.34(1H, dd, $J=14$ 及び 4.4Hz), 3.94(3H, s), 4.91(1H, dd, $J=9.0$ 及び 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, $J=2.1\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 12.04(1H, br; 重水添加により消失)。

[0092] 製造例3

5-(4-(6-(4-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン・二塩酸塩

製造例1のN-(2-アミノ-5-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルの代わりに参考例8で得たN-(2-メチル-5-(4-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-フェニル)メチルアミンを用いて、製造例1と同様にして標記化合物を得た。

[0093] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90(6H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 1.75-2.05(1H, m), 1.99(3H, s), 2.90-3.10(2H, m), 3.11(1H, dd, $J=14$ 及び 8.9Hz), 3.34(1H, dd, $J=14$ 及び 4.4Hz), 3.92(3H, s), 4.91(1H, dd, $J=8.9$ 及び 4.4Hz), 5.62(2H, s), 6.65-7.20(5H, m), 7.13(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.45-7.60(1H, m), 7.78(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 12.05(1H, s; 重水添加により消失)。

[0094] 製造例4

5-(4-(6-(3-(エチル-イソプロピル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン 620mgの製造例1で得た5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・二塩酸塩、66mgのアセトアルデヒド、90mgの酢酸、318mgのトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム及び15mlの無水テトラヒドロフランの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)で精製して、標記化合物(260mg, 収率48%)を得た。

[0095] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.06(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.11(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.05(1H, d, $J=14$ 及び 9.2Hz), 3.18(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.31(1H, dd, $J=14$ 及び 4.3Hz), 3.79(3H, s), 3.94-4.04(1H, m), 4.87(1H, dd, $J=9.2$ 及び 4.3Hz), 5.63(2H, s), 6.11(1H, dd, $J=7.9$ 及び 2.0Hz), 6.34(1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.46(1H, dd, $J=8.5$ 及び 2.3Hz), 6.92(1H, dd, $J=8.8$ 及び 2.2Hz), 7.06-7.11(3H, m), 7.19(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 12.02(1H, s; 重水添加により消失)。

[0096] 製造例5

5-(4-(6-(4-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミ

ダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

製造例4の5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・二塩酸塩の代わりに5-(4-(6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・二塩酸塩(特開平11-193276)、アセトアルデヒドの代わりにアセトンを用いて、製造例4と同様にして標記化合物を得た。

[0097] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13(6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.05(1H, dd, $J=14$ 及び 9.1Hz), 3.31(1H, dd, $J=14$ 及び 4.3Hz), 3.45-3.52(1H, m), 3.75(3H, s), 4.87(1H, dd, $J=9.1$ 及び 4.3Hz), 5.24(1H, br ; 重水添加により消失), 5.34(2H, s), 6.56(2H, dd, $J=12$ 及び 3.3Hz), 6.81(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.83(1H, dd, $J=8.2$ 及び 2.3Hz), 7.04-7.07(3H, m), 7.19(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 12.02(1H, br ; 重水添加により消失)。

[0098] 製造例6

5-(4-(6-(4-sec-ブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

製造例4の5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・二塩酸塩の代わりに5-(4-(6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・二塩酸塩、アセトアルデヒドの代わりにメチルエチルケトンを用いて、製造例4と同様にして標記化合物を得た。

[0099] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.17(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.34-1.46(1H, m), 1.48-1.59(1H, m), 3.06(1H, dd, $J=14$ 及び 9.2Hz), 3.24-3.34(2H, m), 3.75(3H, s), 4.87(1H, dd, $J=9.2$ 及び 4.3Hz), 5.23(1H, br ; 重水添加により消失), 5.34(2H, s), 6.57(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.84(1H, dd, $J=8.8$ 及び 2.2Hz), 7.01-7.09(3H, m), 7.19(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 12.01(1H, br ; 重水添加により消失)。

[0100] 製造例7

5-(4-(6-(4-イソブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

製造例4の5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・二塩酸塩の代わりに5-(4-(6-(4-アミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・二塩酸塩、アセトアルデヒドの代わりにイソブチルアルデヒドを用いて、製造例4と同様にして標記化合物を得た。

[0101] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.94 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.77-1.88 (1H, m), 2.78-2.81 (2H, m), 3.05 (1H, dd, $J=14$ 及び 9.3Hz), 3.31 (1H, dd, $J=14$ 及び 4.3Hz), 3.74 (3H, s), 4.86 (1H, dd, $J=9.3$ 及び 4.3Hz), 5.34 (2H, s), 5.50 (1H, s; 重水添加により消失), 6.57 (2H, dd, $J=6.8$ 及び 2.0Hz), 6.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=8.6$ 及び 2.4Hz), 7.04-7.07 (3H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 12.01 (1H, s; 重水添加により消失)。

[0102] 製造例8

5-(4-(6-(4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・二塩酸塩

製造例1のN-(2-アミノ-5-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルの代わりに参考例11で得たN-(2-アミノ-5-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、製造例1と同様にして標記化合物を得た。

[0103] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.34 (6H, s), 3.10 (1H, dd, $J=14$ 及び 9.0Hz), 3.34 (1H, dd, $J=14$ 及び 4.4Hz), 3.93 (3H, s), 4.91 (1H, dd, $J=4.4$ 及び 9.0Hz), 5.62 (2H, s), 6.80 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.9$ 及び 2.2Hz), 7.25 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 12.1 (1H, br; 重水添加により消失)

45

[0104]

参考例1

N-(5-(3-アミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

2. 18gの水素化ナトリウム(55重量%)を含む80mlの無水N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液中に5.45gの3-アミノフェノールを加え、室温で20分間攪拌した。次いで、14.3gのN-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル(特開平11-193276)を少しずつ加え、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、3規定塩酸及び重曹粉末を用いて中和した。析出した不溶性の生成体を濾取、水洗後、減圧下乾燥して、標記化合物(16.6g、収率92%)を得た。

[0105] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.23及び1.42(計9H, 各s), 3.18(3H, s), 5.38(2H, s; 重水添加により消失), 6.25(1H, dd, $J=7.6$ 及び 2.4Hz), 6.31(1H, s), 6.46(1H, dd, $J=8.1$ 及び 1.0Hz), 6.88(1H, dd, $J=9.0$ 及び 2.1Hz), 7.09(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.16(1H, s), 8.00(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[0106] 参考例2

N-(2-アミノ-5-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

14.4gのN-(5-(3-アミノフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル、2.90gのアセトン、3.00gの酢酸、10.6gのトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム及び200mlの無水テトラヒドロフランの混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル/n-ヘキサン=2/3)で精製して、中間体であるN-(5-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを得た。この中間体を200mlのメタノールに溶解し、2.02gの10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下室温で2.5時間激しく攪拌

した。反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を留去して、標記化合物(12.0g、収率81%)を得た。

[0107] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.08(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.29(9H, s), 2.98(3H, s), 3.40-3.47(1H, m), 4.78(2H, s; 重水添加により消失), 5.45(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$; 重水添加により消失), 5.96(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.07(1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.20(1H, dd, $J=8.1$ 及び 1.9Hz), 6.60(1H, s), 6.71(2H, s), 6.93(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$)。

[0108] 参考例3

N-(5-(3-ブロモフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

2.5gの水素化ナトリウム(55重量%)を含む50mlの無水N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液中に10.0gの3-ブロモフェノールを加え、氷冷下15分間攪拌した。次いで、16.6gのN-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを70mlの無水N,N-ジメチルホルムアミドに溶解したものを滴下し、100°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水を加えて3規定塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、析出した不溶性の成績体をヘキサンで洗浄後濾取し、減圧下乾燥して、標記化合物(20.2g、収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 3.19(3H, s), 6.97(1H, dd, $J=9.0$ 及び 2.4Hz), 7.22(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.42-7.51(3H, m), 8.03(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[0109] 参考例4

N-(5-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

700.0mgの参考例3で得たN-(5-(3-ブロモフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル、0.24mlのイソブチルメチルアミン、151.0mgのトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、115.7mgの2-(ジシクロヘキシルフォスフィノ)ピフェニル及び277.7mgのカリウム t-ブトキシドを4mlの無水トルエンに懸濁し、100°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エ

47

チルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/7)で精製して、標記化合物(204.2mg、収率29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.25(9H, s), 1.88-2.01(1H, m), 2.85(3H, s), 2.95(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.14(3H, s), 6.20-6.27(2H, m), 6.43(1H, dd, $J=8.8$ 及び 2.2Hz), 6.72-6.83(2H, m), 7.11(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$)。

[0110] 参考例5

N-(2-アミノ-5-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 *t*-ブチルエステル

204.2mgの参考例4で得たN-(5-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 *t*-ブチルエステルを10mlのエタノールに溶解し、100.0mgの10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下室温で2.5時間激しく攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/4→1/3)で精製して、標記化合物(145.4mg、収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.57(9H, s), 1.98-2.09(1H, m), 2.92(3H, s), 3.06(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.13(3H, s), 3.64(2H, s; 重水添加により消失), 6.30(1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.35(1H, dd, $J=8.1$ 及び 2.2Hz), 6.70-6.88(3H, m), 7.08(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.25-7.31(1H, m)。

[0111] 参考例6

(4-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-*t*-ブチルジメチルシラン

5mlの(4-ブロモフェノキシ)-*t*-ブチルジメチルシラン、2.9mlのイソブチルメチルアミン、458.0mgの酢酸パラジウム、1.2gの2-(ジ*t*-ブチルフォスフィノ)ビフェニル及び2.9gのナトリウム *t*-ブトキシドを40mlの無水トルエンに懸濁し、100℃で1.5時間攪拌した。触媒を濾去した後水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/

40→1/20)で精製して、標記化合物(3.83g、収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.16(6H, s), 0.91(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.97(9H, s), 1.94–2.05(1H, m), 2.87(3H, s), 2.98(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.57(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.72(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

[0112] 参考例7

N-(5-(4-(イソブチル-メチル-アミ)フェノキシ)-2-ニトロフェニル)メチルアミン

3.83gの参考例6で得た(4-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-*t*-ブチルジメチルシランを、20mlの無水テトラヒドロフランに溶解し、20mlの1M フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム テトラヒドロフラン溶液を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/5)で精製した。得られた成績体を4規定塩酸-1, 4-ジオキサンに溶解させ、室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄した後、中間体である4-イソブチルメチルアミノフェノール-塩酸塩を得た。この中間体500.0mgと2.6gの炭酸カリウムを含む20mlの無水N,N-ジメチルホルムアミド懸濁液を室温で15分間撹拌した。次いで、664.7mgのN-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 *t*-ブチルエステルを加え、150℃で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル/トルエン=1/30)で精製し、標記化合物(256.1mg、収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J=9.8\text{Hz}$)。

[0113] 参考例8

N-(2-メチル-5-(4-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-フェニル)メチ

49

ルアミン

参考例5のN-(5-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルの代わりに参考例7で得たN-(5-(4-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-2-ニトロフェニル)メチルアミンを用いて、参考例5と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J=8.1$ 及び 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, $J=8.8\text{Hz}$).

[0114] 参考例9

N-(5-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例1の3-アミノフェノールの代わりに4-アミノ-3,5-ジメチルフェノールを用いて、参考例1と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)で精製することにより標記化合物を得た。

[0115] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23及び1.41 (total 9H, 各s), 2.10 (6H, s), 3.17 (3H, s), 4.66 (2H, br; 重水添加により消失), 6.69 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J=9.1$ 及び 2.5Hz), 7.07 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=9.1$).

[0116] 参考例10

N-(5-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

2.27gのN-(5-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル、1.28gの重炭酸ジ-t-ブチル、0.59gのトリエチルアミンおよび20mlの無水テトラヒドロフランの混合物を、6時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/10)で精製して、標記化合物(1.74g、収率61%)を得た。

[0117] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24及び1.42 (total 9H, 各s), 1.46 (9H, s), 2.17 (6H, s), 3

.19 (3H, s), 6.84 (1H, dd, J=9.0及び2.7), 6.90 (2H, s), 7.21 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=9.0), 8.42 (1H, s; 重水添加により消失)。

[0118] 参考例11

N-(2-アミノ-5-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-フェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

参考例5のN-(5-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)フェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルの代わりに参考例10で得たN-(5-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、参考例5と同様に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)で精製することにより標記化合物を得た。

[0119] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 1.30及び1.37 (total 9H, 各s), 1.44 (9H, s), 2.07 (6H, s), 2.98 (3H, s), 4.83 (2H, br; 重水添加により消失), 6.54 (2H, s), 6.58-6.74 (3H, m), 8.22 (1H, s; 重水添加により消失)。

[0120] 試験例1

癌細胞増殖抑制活性の評価

株式会社免疫生物研究所より購入したヒト胃癌細胞株(MKN74、MKN28)、American Tissue Culture Collectionより購入したヒト乳癌細胞株(ZR-75-1)、小細胞肺癌株(SBC-1)、膵臓癌細胞株(AsPC-1)、前立腺癌(DU-145)、腎臓癌細胞株(ACHN)、髄芽細胞腫株(D341 Med)、ヒト肉腫細胞株(横紋筋肉腫株A-204、ユーイング肉腫株RD-ES、脂肪肉腫株SW872)、多発性骨髄腫株(U266)を実験に使用した。MKN74、MKN28、ZR-75-1、SBC-1、AsPC-1は10%牛胎児血清(ハイクローンラボラトリーズ社)-RPMI(インビトロジェン社)を用いて、RD-ESは15%牛胎児血清(ハイクローンラボラトリーズ社)-RPMI(インビトロジェン社)を用いて、D341 Medは10%牛胎児血清(ハイクローンラボラトリーズ社)-MEM α (インビトロジェン社)を用いて、ACHNは10%牛胎児血清(ハイクローンラボラトリーズ社)-E-MEM(インビトロジェン社)を用いて、SW872は10%牛胎児血清(ハイクローンラボラトリーズ社)-L15(インビトロジェン社)を用いて、A-204は10%牛胎児血清(ハイクローンラボラトリーズ社)-McCoy's 5A(イン

ビトロジェン社)を用いて、U266は0.5%牛胎児血清(ハイクローンラボラトリーズ社)-2 ng/mL IL-6(Genzyme社)-RPMI(インビトロジェン社)を用いて培養を行なった。

- [0121] 各々の細胞を細胞培養用96穴プレート(NUNC社)に1000~10000cells/well播種し、同時にジメチルスルホキシド(DMSO:同仁化学研究所)に溶解した、PPAR γ 活性化作用を持つ製造例8の化合物(以下、化合物Xと記す。図1、図2及び図3においては、CompoundXと記す。)を各wellにDMSO濃度が0.1%、化合物Xの濃度が0.1、1、10 μ Mになるように添加した(AsPC-1の場合は0.05、0.5、5 μ M)。対照群には0.1%となるようにDMSOのみ添加した。その後細胞培養プレートを5%二酸化炭素存在下37℃で7日間培養した。なお、U266細胞については4日間の培養とした。培養終了後に、最終濃度が10%になるように50%トリクロロ酢酸(和光純薬工業)溶液を細胞培養液に添加し4℃に1 hr放置して細胞を固定した。その後各wellを蒸留水で5回洗浄し、次に0.4% sulforhodamine B(Molecular Probes社)-1% 酢酸溶液を各wellに100 μ L添加して30分間放置し、細胞を染色した。その後各wellを1% 酢酸溶液で5回洗浄し、風乾した。癌細胞が固定染色された各wellに10 mM Trisを150 mL/well添加し、各wellの吸光度A490をMICROPLATE READER Model 3550(BIO-RAD社)を用いて測定した。DMSO処理を行なった対照群の平均吸光度を100%とし、化合物Xの各濃度処理群の平均吸光度のパーセント表示を行なうことによって、化合物Xによる癌細胞増殖抑制活性を検討した。

- [0122] 結果を図1、図2及び図3に示す。各グラフの縦軸は吸光度[%]を示し、横軸は化合物Xの濃度[μ M]を示す。

- [0123] 図1、図2及び図3に示すように、化合物Xは、いずれの癌細胞に対しても有意な増殖抑制活性を示した。このことから、化合物Xはヒト胃癌細胞、ヒト乳癌細胞、小細胞肺癌、膵臓癌細胞、前立腺癌細胞、腎臓癌細胞、髄芽細胞腫、ヒト肉腫細胞(横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、脂肪肉腫)、多発性骨髄腫に対して抗腫瘍活性を示す可能性が強く示唆された。

- [0124] 試験例2

ヒト白血病細胞に対する細胞増殖抑制活性の評価

PPAR γ 活性化作用を持つ製造例8に記載の化合物(化合物Xと記す。)のヒト白

52

血病細胞に対する細胞増殖抑制効果について、American Tissue Culture Collectionより購入したヒト白血病細胞株HL-60およびTHP-1を用いて検討した。これらの細胞は、10%牛胎児血清（ハイクローンラボラトリーズ社）-RPMI（インビトロジェン社）を用いて培養した。HL-60細胞およびTHP-1細胞を96 wellプレートに 2×10^3 cells/well播種し、同時にDMSOに溶解した各種濃度の薬剤をDMSO濃度が0.1%になるように添加した。化合物Xの濃度は10、25、50 μ Mで検討した（n=4）。薬剤を添加後、5%二酸化炭素存在下37℃で細胞を5日間培養した。その後Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent（Promega Corp.）を各40 μ l/well添加し、2時間培養後、各wellの吸光度A490をMICROPLATE READER（BIO RAD）を用いて測定した。DMSO処理を行なった対照群の平均吸光度を100%とし、化合物Xの各濃度処理群の平均吸光度をパーセント表示した。この値を100%から差し引くことにより、化合物Xによる癌細胞増殖抑制活性を検討した。

[0125] 結果を表1に示す。

表 1

化合物Xの濃度 [μ M]	HL-60 増殖抑制率 %	THP-1 増殖抑制率 %
10	23	7
25	27*	20
50	45**	48**

* P < 0.05, ** P < 0.01（対薬剤非添加群、Students' t 検定）

[0126]

表 1

化合物Xの濃度 [μ M]	HL-60 増殖抑制率 %	THP-1 増殖抑制率 %
10	23	7
25	27*	20
50	45**	48**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (対薬剤非添加群、Students' t 検定)

表1の結果より、化合物Xがヒト白血病細胞の増殖抑制活性を有意に抑制することが示された。

[0127] 試験例3

ヒト大腸癌細胞に対するin vivo抗腫瘍活性の評価

PPAR γ 活性化作用を持つ製造例8に記載の化合物(化合物Xと記す。)と、PPAR γ 活性化作用を持つ製造例1に記載の化合物(化合物Yと記す。)によるヒト大腸癌細胞に対するin vivo抗腫瘍活性を検討した。実験には検疫によってマウス病原微生物が検出されないことを確認したヒト大腸癌株WiDr(American Type Culture Collectionより購入)をヌードマウスBALB/cA Jcl-nu(日本クレア)の腋窩部皮下に移植し、継代した腫瘍を5 mm大の小片に細切し、トローカー(日本クレア)を用いてBALB/cA Jcl-nuマウスの右腋窩部皮下に移植した。化合物XならびにYを必要量秤量し、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA:和光純薬工業)に溶解させ、その後少量ずつの5% Emulphor 620(GAF Corporation)-生理食塩水(大塚製薬)を添加して各々の化合物濃度が0.2、1、5mg/mLになるように調製した。なお、DMAは最終濃度2.5%になるようにした。これら各化合物投与液を、WiDr担癌ヌードマウスに対して腫瘍移植翌日よりマウス体重10gあたり0.1mLになるように一日一回、週5回、移植後32日までゾンデ(フチガミ器械店)を用いて経口投与を行なった。移植腫瘍の長径および短径を週2回電子デジタルノギス(MAX-CAL MAX-15:日本測定工具株式会社)を用いて計測し、腫瘍増殖抑制活性を以下に示す計算式により求め、腫瘍増殖抑制率として表した。

[0128] 各実験群における平均腫瘍体積(mm^3) = $1/2 \times \text{短径}^2 (\text{mm}^3) \times \text{長径} (\text{mm}^3)$

腫瘍体積抑制率(%) = $\{1 - (\text{薬剤投与群の平均腫瘍体積} / \text{非投与対照群の平均腫瘍体積})\} \times 100$

各薬剤投与群による抗腫瘍活性の評価は、腫瘍体積抑制率によって判定した。また、統計的有意差検定は移植後38日における非投与対照群と薬剤投与群の腫瘍体積をStudents' t 検定を行なうことによって判定した。なお、 p 値が0.05未満の時に両群間で有意差があるとみなした。

[0129] 結果を表2に示す。

表 2

化合物	投与量 [mg/kg]	腫瘍体積抑制率 (%) ^{a)}	
		Exp. 1	Exp. 2
化合物X	50	49*	38*
	10	N. D. ^{b)}	35*
	2	N. D.	31*
化合物Y	50	35*	40*
	10	N. D.	32*
	2	N. D.	26*

a) WiDr、Day35が判定日

b) N. D.; not done

* $b < 0.01$

[0130]

表 2

化合物	投与量 [mg/kg]	腫瘍体積抑制率 (%) ^{a)}	
		Exp. 1	Exp. 2
化合物X	50	49*	38*
	10	N. D. ^{b)}	35*
	2	N. D.	31*
化合物Y	50	35*	40*
	10	N. D.	32*
	2	N. D.	26*

a) WiDr、Day35が判定日

b) N. D.; not done

* $b < 0.01$

表2に示す結果から、化合物XならびにYともにヒト大腸癌株に対してin.vivoで有意な抗腫瘍活性を示すことが明らかとなった。

[0131] 試験例4

PPAR γ 活性化作用を持つ化合物と上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤の併

55

用によるヒト非小細胞肺癌株に対するin vitro細胞増殖抑制活性の評価

ヒト非小細胞肺癌株A549に対する、PPAR γ 活性化作用を持つ製造例8に記載の化合物(化合物Xと記す。)と上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤との併用効果についてin vitro細胞増殖抑制活性を指標に検討した。

[0132] ヒト非小細胞肺癌株A549細胞(American Tissue Culture Collectionより購入)は10%牛胎児血清(ハイクローンラボラトリーズ社)-RPMI(インビトロジェン社)を用いて培養を行なった。A549細胞を96 wellプレートに 5×10^2 cells/well 播種し、同時にDMSOに溶解した各種濃度の薬剤をDMSO濃度が0.1%になるように添加した。化合物Xは10 μ Mを、EGFR阻害剤としてゲフィチニブ(gefitinib、三共株式会社で合成)は0.1、0.5 μ Mの2濃度を用いて検討した(n=4)。薬剤を添加後、5%二酸化炭素存在下37℃で細胞を7日間培養した。その後Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega Corp.)を各40 μ L/well添加し、2時間培養後、各wellの吸光度A490をMICROPLATE READER(BIO RAD)を用いて測定した。化合物非添加(DMSO処理のみ)対照群の平均吸光度を100%とし、化合物Xならびにゲフィチニブの各濃度処理群の平均吸光度をパーセント表示した。この値を100%から差し引くことにより、化合物X、ゲフィチニブならびに両者の併用による癌細胞増殖抑制活性を検討した。

[0133] 結果を表3に示す。

		表 3					
		化合物濃度					
化合物 X	[μ M]	0	0	0	10	10	10
ゲフィチニブ	[μ M]	0	0.1	0.5	0	0.1	0.5
細胞増殖抑制	[%]	0	5	22	12	37*	50*

* P < 0.05 (併用群对各単剤処理群、Students' t 検定)

[0134]

表 3

		化合物濃度					
化合物X	[μ M]	0	0	0	10	10	10
ゲフィチニブ	[μ M]	0	0.1	0.5	0	0.1	0.5
細胞増殖抑制	[%]	0	5	22	12	37*	50*

* P < 0.05 (併用群对各単剤処理群、Students' t 検定)

表3に示すように、化合物Xの単剤処理(10 μ M)によって12%の増殖抑制率を示し、ゲフィチニブでの単剤処理(0.5 μ M)では22%の増殖抑制率を示したのみであったが、両薬剤を併用することによって50%の増殖抑制率を示した。この結果から、化合物Xと上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)阻害剤とを併用することによって相乗的な癌細胞増殖抑制活性を示すことが明らかとなった。

[0135] 試験例5

非小細胞肺癌に対するin vivo抗腫瘍活性の評価

製造例8に記載の化合物(化合物Xと記す。)の非小細胞肺癌に対するin vivo抗腫瘍活性を検討した。

[0136] 実験には検疫によってマウス病原微生物が検出されないことを確認したヒト非小細胞肺癌株A549(American Type Culture Collectionより購入)をヌードマウスBALB/cA Jcl-nu(日本クレア)の腋窩部皮下に移植し継代した腫瘍を5 mm大の小片に細切し、トローカー(日本クレア)を用いてBALB/cA Jcl-nuマウスの右腋窩部皮下に移植した。化合物Xならびに上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)阻害剤であるゲフィチニブ(gefitinib、三共株式会社が合成)を必要量秤量し、PPAR γ 活性化作用を持つ製造例8に記載の化合物(化合物Xと記す。)を最終濃度が1 mg/mLになるように0.5%-メチルセルロース溶液に懸濁し、ゲフィチニブを最終濃度が10 mg/mLになるように0.05% Tween 80(東京化成工業株式会社)溶液に調製した。これら各化合物投与液を、A549担癌ヌードマウスに対して腫瘍移植後14日よりマウス体重10gあたり0.1mLになるように一日一回、週5回、移植後60日までゾンデ(フチガミ器械店)を用いて経口投与を行なった。移植腫瘍の長径および短径を週2回電子デジタルノギス(MAX-CAL MAX-15:日本測定工具株式会社)を用いて計測し、腫瘍増殖抑制活性を以下に示す計算式により求め、腫瘍増殖抑制率として表した。

[0137] 各実験群における平均腫瘍体積(mm^3) = $1/2 \times \text{短径}^2 (\text{mm}^3) \times \text{長径} (\text{mm}^3)$

腫瘍体積抑制率(%) = $\{1 - (\text{薬剤投与群の平均腫瘍体積} / \text{非投与対照群の平均腫瘍体積})\} \times 100$

各薬剤投与群による抗腫瘍活性の評価は、腫瘍体積抑制率によって判定した。ま

57

た、統計的有意差検定は移植後63日における非投与対照群と薬剤投与群の腫瘍体積をStudents' t検定を行なうことによって判定した。なお、p値が0.05未満の時に両群間で有意差があるとみなした。

[0138] 結果を図4に示す。

[0139] 図4に示すように、化合物Xは腫瘍体積抑制率33%の有意な抗腫瘍活性を示した。また、ゲフィチニブも腫瘍体積抑制率56%の有意な抗腫瘍活性を示した。一方、化合物Xとゲフィチニブを併用投与したところ、腫瘍体積抑制率73%と、化合物X単剤投与群、ゲフィチニブ単剤投与群のいずれとも有意差をもった抗腫瘍活性の増強が認められた。以上の結果より、化合物Xがヒト非小細胞肺癌に対して抗腫瘍活性を有すること、ならびに上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)阻害剤との併用投与による抗腫瘍活性の増強が認められることが明らかとなった。

[0140] 試験例6

PPAR γ 活性化作用を持つ化合物と、血管内皮細胞増殖因子受容体キナーゼ(VEGFR)阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤との併用によるヒト非小細胞肺癌株に対するin vitro細胞増殖抑制活性の評価

ヒト非小細胞肺癌株A549に対する、PPAR γ 活性化作用を持つ製造例8に記載の化合物(化合物Xと記す。)と、血管内皮細胞増殖因子受容体キナーゼ(VEGFR)阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤との併用効果を、細胞増殖抑制活性を指標に検討した。

[0141] ヒト非小細胞肺癌株A549細胞を96 wellプレートに 5×10^2 cells/well 播種し、同時にDMSOに溶解した各種濃度の薬剤をDMSO濃度が0.1%になるように添加した。化合物Xは10 μ Mを、VEGFR阻害作用を有し且つRafキナーゼ阻害作用を有するソラフェニブ(sorafenib、三共株式会社で合成)は5 μ Mを用いて検討した(n=4)。薬剤を添加後、5%二酸化炭素存在下37℃で細胞を6日間培養した。その後Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega Corp.)を各40 μ L/well添加し、各wellの吸光度A490をMICROPLATE READER(BIO RAD)を用いて測定した。化合物非添加(DMSO処理のみ)対照群の平均吸光度を100%とし、化合物Xならびにソラフェニブの各濃度処理群の平均吸光度をパーセント表示した。この値を100%から差し引くこ

とにより、化合物X、ソラフェニブならびに両者の併用による癌細胞増殖抑制活性を検討した。

[0142] 結果を表4に示す。

表 4	
増殖抑制率[%]	
化合物X	15
ソラフェニブ	47
化合物X及びソラフェニブ	71**

** P < 0.01 (併用群对各単剤処理群、Students' t 検定)

[0143]

表 4	
増殖抑制率[%]	
化合物X	15
ソラフェニブ	47
化合物X及びソラフェニブ	71**

** P < 0.01 (併用群对各単剤処理群、Students' t 検定)

表4に示すように、化合物Xの単剤処理 (10 μ M) では15%の増殖抑制率を示し、ソラフェニブでの単剤処理 (5 μ M) では47%の増殖抑制率を示したのみであったが、両薬剤を併用することによって71%の増殖抑制率を示した。このとき併用群による増殖抑制活性は各々の薬剤単剤処理群と比較して統計的有意性を示した。この結果から、化合物Xと血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) 阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤とを併用することによって相乗的な癌細胞増殖抑制活性を示すことが明らかとなった。

[0144] 試験例7

PPAR γ 活性化作用を持つ化合物と、血管内皮細胞増殖因子受容体キナーゼ (VEGFR) 阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤との併用によるヒト腎臓癌に対するin vivo抗腫瘍活性の評価

PPAR γ 活性化作用を持つ製造例8に記載の化合物 (化合物Xと記す。) のヒト腎臓癌に対するin vivo抗腫瘍活性を検討した。

[0145] 実験には検疫によってマウス病原微生物が検出されないことを確認したヒト非小細胞肺癌株SN12-PM6(九州大学内藤誠二教授より供与)をヌードマウスBALB/cA Jcl-nu(日本クレア)の腋窩部皮下に移植し継代した腫瘍を5 mm大の小片に細切し、トロカー(日本クレア)を用いてBALB/cA Jcl-nuマウスの右腋窩部皮下に移植した。化合物Xと、VEGFR阻害作用を有し且つRafキナーゼ阻害作用を有するソラフェニブ(sorafenib、三共株式会社で合成)とを必要量秤量し、化合物Xを0.5%-メチルセルロース溶液に、ソラフェニブを50%エタノール(関東化学株式会社)-50%クレモフォア(Sigma)に懸濁し、その後蒸留水(大塚製薬工場)でエタノールならびにクレモフォアが最終濃度12.5%になるように添加した。化合物Xとソラフェニブの最終濃度は各々0.3 mg/mL、10 mg/mLになるように調製した。これら各化合物投与液を、SN12-PM6担癌ヌードマウスに対して腫瘍移植後10日よりマウス体重10gあたり0.1mLになるように一日一回、週5回、移植後56日までゾンデ(フチガミ器械店)を用いて経口投与を行なった。移植腫瘍の長径および短径を週2回電子デジタルノギス(MAX-CAL MAX-15:日本測定工具株式会社)を用いて計測し、腫瘍増殖抑制活性を以下に示す計算式により求め、腫瘍増殖抑制率として表した。

[0146] 各実験群における平均腫瘍体積(mm^3) = $1/2 \times \text{短径}^2 (\text{mm}^2) \times \text{長径} (\text{mm})$

腫瘍体積抑制率(%) = $\{1 - (\text{薬剤投与群の平均腫瘍体積} / \text{非投与対照群の平均腫瘍体積})\} \times 100$

各薬剤投与群による抗腫瘍活性の評価は、腫瘍体積抑制率によって判定した。また、統計的有意差検定は移植後59日における非投与対照群と薬剤投与群の腫瘍体積をStudents' t検定を行なうことによって判定した。なお、p値が0.05未満の時に両群間で有意差があるとみなした。

[0147] 結果を図5に示す。

[0148] 図5に示すように、化合物Xの単剤投与によって有意にヒト腎臓癌株SN12-PM6の増殖を抑制した(腫瘍体積抑制率37%)。ならびにソラフェニブの単剤投与によっても有意な増殖抑制活性を示した(腫瘍体積抑制率43%)。一方、化合物Xとソラフェニブを併用したところ、腫瘍体積抑制率65%と、化合物X単剤投与群、ソラフェニブ単剤投与群のいずれとも有意差をもった抗腫瘍活性の増強が認められた。これらの結果か

60

ら化合物Xがヒト腎臓癌に対して抗腫瘍活性を有すること、ならびに血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤やRafキナーゼ阻害剤との併用投与による抗腫瘍活性の増強が認められることが明らかとなった。

図面の簡単な説明

[0149] [図1]縦軸に、各種癌細胞に化合物Xを添加した後の各細胞の吸光度(%)を、横軸に添加した化合物Xの濃度(μ M)をとってプロットして、化合物Xの濃度と癌細胞増殖抑制活性の関係を示したグラフである。

[図2]縦軸に、各種癌細胞に化合物Xを添加した後の各細胞の吸光度(%)を、横軸に添加した化合物Xの濃度(μ M)をとってプロットして、化合物Xの濃度と癌細胞増殖抑制活性の関係を示したグラフである。

[図3]縦軸に、各種癌細胞に化合物Xを添加した後の各細胞の吸光度(%)を、横軸に添加した化合物Xの濃度(μ M)をとってプロットして、化合物Xの濃度と癌細胞増殖抑制活性の関係を示したグラフである。

[図4]縦軸には、移植した癌細胞に、化合物X、ゲフィチニブの単剤或いは両剤を併用した時の腫瘍体積(mm^3)を、横軸には移植後日数(day)をとってプロットし、移植日数と腫瘍体積との関係を示したグラフである。

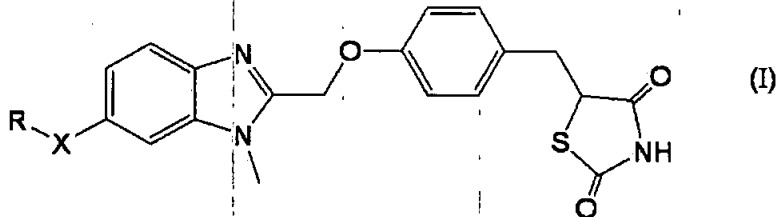
[図5]縦軸には、移植した癌細胞に、化合物X、ソラフェニブの単剤或いは両剤を併用した時の腫瘍体積(mm^3)を、横軸には移植後日数(day)をとってプロットし、移植日数と腫瘍体積との関係を示したグラフである。

61

請求の範囲

[1] 下記一般式(I):

[化1]



[式中、

Rは、置換基群 α から選択される基で1乃至5個置換されたフェニル基を示し、
Xは、酸素原子又は硫黄原子を示す。

<置換基群 α >ハロゲン原子;ヒドロキシ基; C_1-C_6 アルキル基;ハロゲン C_1-C_6 アルキル基; C_1-C_6 アルコキシ基; C_1-C_6 アルキルチオ基;置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノ基;置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい、 C_3-C_{10} シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 C_7-C_{16} アラールキル、 C_6-C_{10} アリールオキシ、 C_7-C_{16} アラールキルオキシ及び C_6-C_{10} アリールチオ基; C_1-C_7 脂肪族アシルオキシ基;窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基;窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基;ニトロ基;並びにシアノ基。

<置換基群 β >ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノ基、 C_6-C_{10} アリール基及びニトロ基。

<置換基群 γ > C_1-C_{10} アルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、 C_7-C_{16} アラールキル基、 C_1-C_7 脂肪族アシル基、 C_7-C_{11} 芳香族アシル基、 C_8-C_{12} 芳香脂肪族アシル基、 C_4-C_{11} シクロアルキルカルボニル基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環カルボニル基。]

を有する化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する、胃癌、大

腸癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、腎臓癌、前立腺癌、髄芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、脂肪肉腫、多発性骨髄腫又は白血病を予防若しくは治療するための抗癌医薬組成物。

- [2] 請求項1において、Rが、置換基群 α から選択される基で1乃至5個置換されたフェニル基を示し、

置換基群 α が、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基、置換基群 γ から選択される基で1乃至2個置換されてもよいアミノ基、窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基である医薬組成物。

- [3] 請求項1において、Rが、1乃至2個の置換基で置換されてもよいアミノ(該置換基は、同一又は異なって、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール及び $C_7 - C_{16}$ アラルキル基から成る群から選択される基である。)で1個置換され、更に、1乃至3個の置換基で置換されてもよいフェニル基(該置換基群は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル及びハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基から成る群から選択される基である。)である医薬組成物。

- [4] 請求項1において、Rが、アミノ又はモノ若しくはジ- $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ基で1個置換され、更に、1乃至2個の $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されてもよいフェニル基である医薬組成物。

- [5] 請求項1乃至4のいずれか1項において、Xが、酸素原子である医薬組成物。

- [6] 請求項1において、一般式(I)を有する化合物が、下記から選択される化合物である医薬組成物:

5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(4-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(3-(エチル-イソプロピル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1

H-ベンゾイミダゾール2-イルメキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン
5-(4-(6-(4-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミ
ダゾール2-イルメキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-(6-(4-sec-ブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミ
ダゾール2-イルメキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-(6-(4-イソブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミ
ダゾール2-イルメキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン

及び

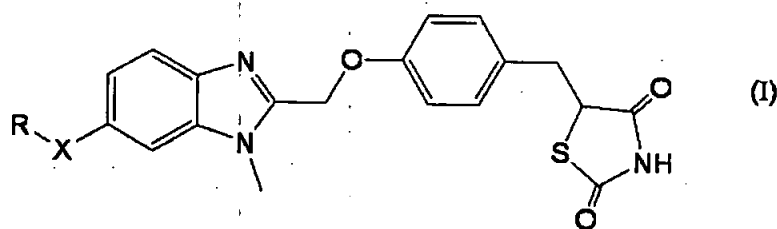
5-(4-(6-(4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベン
ゾイミダゾール2-イルメキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン。

- [7] 請求項1において、一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩が、
5-(4-(6-(4-アミノ-3, 5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾ
イミダゾール2-イルメキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・2塩酸
塩である医薬組成物。

- [8] 請求項1において、一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩が、
5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミ
ダゾール2-イルメキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2, 4-ジオン・2塩酸塩であ
る医薬組成物。

- [9] 上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)
阻害剤及びRafキナーゼ阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つの抗癌剤と、
下記一般式(I)：

[化2]



{式中、

Rは、置換基群αから選択される基で1乃至5個置換されたフェニル基を示すし、

64

Xは、酸素原子又は硫黄原子を示す。

<置換基群 α >ハロゲン原子;ヒドロキシ基; $C_1 - C_6$ アルキル基;ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基; $C_1 - C_6$ アルコキシ基; $C_1 - C_6$ アルキルチオ基;置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノ基;置換基群 β から選択される基で1乃至3個置換されてもよい、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $C_7 - C_{16}$ アラルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ、 $C_7 - C_{16}$ アラルキルオキシ及び $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基; $C_1 - C_7$ 脂肪族アシルオキシ基;窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基;窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基;ニトロ基;並びにシアノ基。

<置換基群 β >ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、置換基群 γ から選択される基で1又は2個置換されてもよいアミノ基、 $C_6 - C_{10}$ アリール基、及びニトロ基。

<置換基群 γ > $C_1 - C_{10}$ アルキル基、 $C_6 - C_{10}$ アリール基、 $C_7 - C_{16}$ アラルキル基、 $C_1 - C_7$ 脂肪族アシル基、 $C_7 - C_{11}$ 芳香族アシル基、 $C_8 - C_{12}$ 芳香脂肪族アシル基、 $C_4 - C_{11}$ シクロアルキルカルボニル基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環カルボニル基。}

を有する化合物及びその薬理上許容される塩からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物とを有効成分として含有する、同時に又は時間をおいて別々に投与するための、癌腫、肉腫又は造血器癌を予防若しくは治療するための抗癌医薬組成物。

[10] 請求項9において、抗癌剤が、

上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤(該薬剤は、セツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ又はラパチニブである。)、

血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤(該薬剤は、ベバシツマブ、ソラフェニブ、SU11248又は、パタラニブである。)及び

Rafキナーゼ阻害剤(該薬剤は、ラフェニブである。)

からなる群より選択される少なくとも1つである医薬組成物。

- [11] 請求項9において、抗癌剤が、ゲフィチニブ及びラフェニブからなる群より選択される少なくとも1つである医薬組成物。
- [12] 請求項9乃至11のいずれか1項において、癌腫が、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、腎臓癌、又は前立腺癌である医薬組成物。
- [13] 請求項9乃至12のいずれか1項において、肉腫が、髄芽細胞腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、又は脂肪肉腫である医薬組成物。
- [14] 請求項9乃至13のいずれか1項において、造血器癌が、多発性骨髄腫又は白血病である医薬組成物。
- [15] 請求項9乃至14のいずれか1項において、Rが、置換基群 α から選択される基で1乃至5個置換されたフェニル基を示し、
置換基群 α が、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基、置換基群 γ から選択される基で1乃至2個置換されてもよいアミノ基、窒素原子を含有する4乃至7員飽和複素環基及び窒素原子を含有する5乃至6員芳香複素環基である医薬組成物。
- [16] 請求項9乃至14のいずれか1項において、Rが、1乃至2個の置換基で置換されてもよいアミノ基(該置換基は、同一又は異なって、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール及び $C_7 - C_{16}$ アラルキルから成る群から選択される基である。)で1個置換され、更に、1乃至3個の置換基で置換されてもよいフェニル基(該置換基は、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル基及びハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル基から成る群から選択される基である。)である医薬組成物。
- [17] 請求項9乃至14のいずれか1項において、Rが、アミノ又はモノ若しくはジ- $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ基で1個置換され、更に、1乃至2個の $C_1 - C_6$ アルキル基で置換されてもよいフェニル基である医薬組成物。
- [18] 請求項9乃至17のいずれか1項において、Xが、酸素原子である医薬組成物。
- [19] 請求項9において、一般式(I)を有する化合物が、下記から選択される化合物である医薬組成物：
5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノフェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(3-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(4-(イソブチル-メチル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(3-(エチル-イソプロピル-アミノ)-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(4-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(4-sec-ブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

5-(4-(6-(4-イソブチルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン

及び

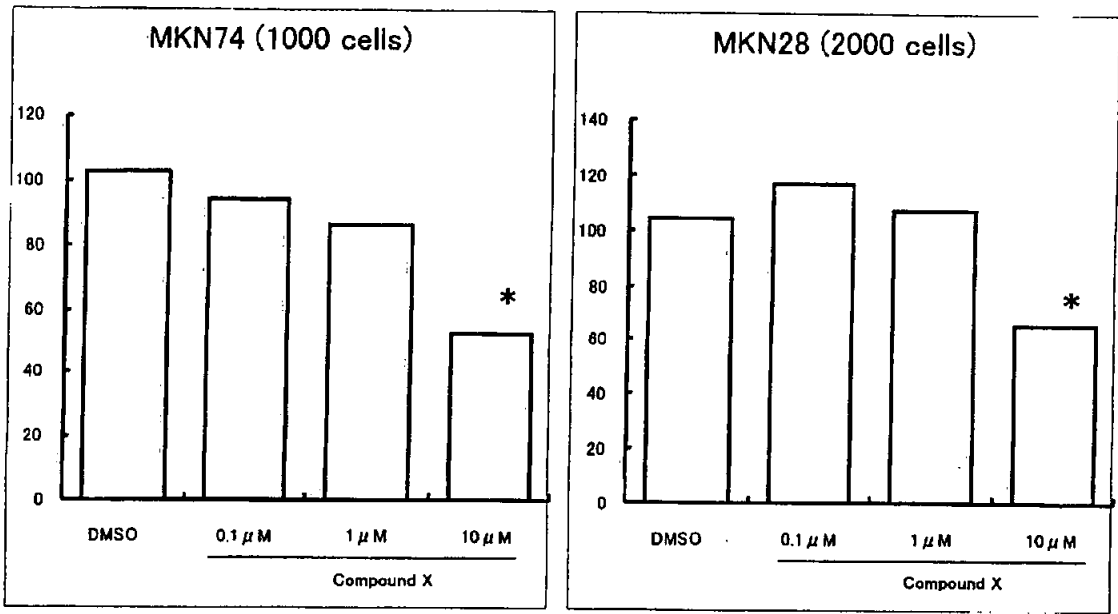
5-(4-(6-(4-アミノ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン。

[20] 請求項9において、一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩が、5-(4-(6-(4-アミノ-3,5-ジメチル-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン・2塩酸塩である医薬組成物。

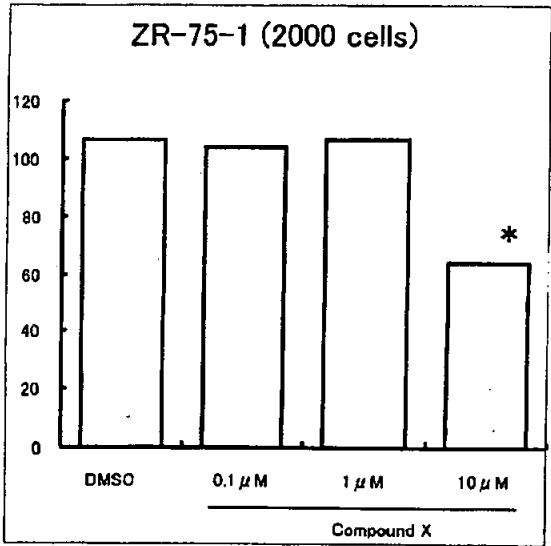
[21] 請求項9において、一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩が、5-(4-(6-(3-イソプロピルアミノ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-チアゾリジン-2,4-ジオン・2塩酸塩である医薬組成物。

[図1]

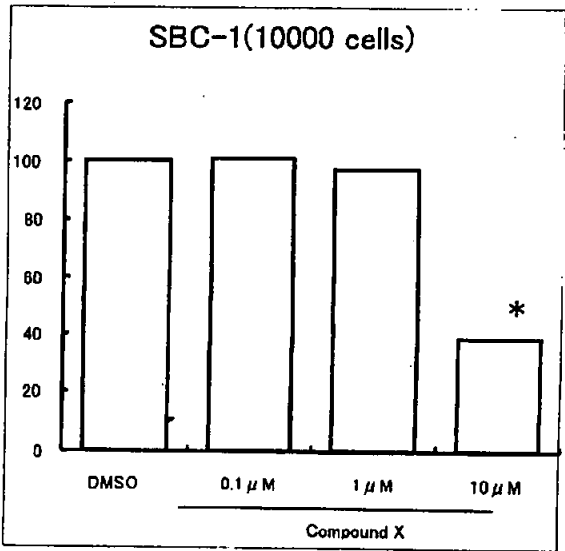
胃癌細胞



乳癌細胞



小細胞肺癌

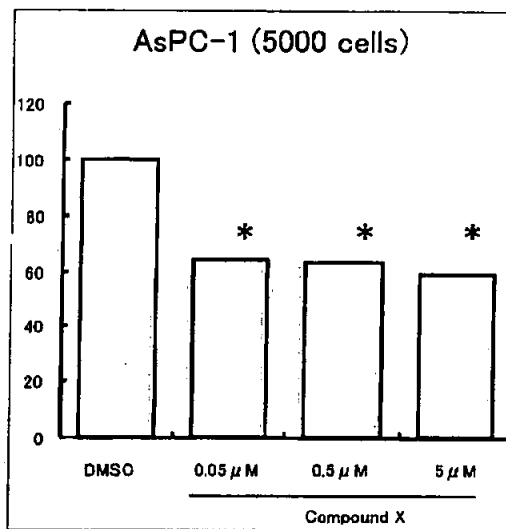


WO 2007/091622

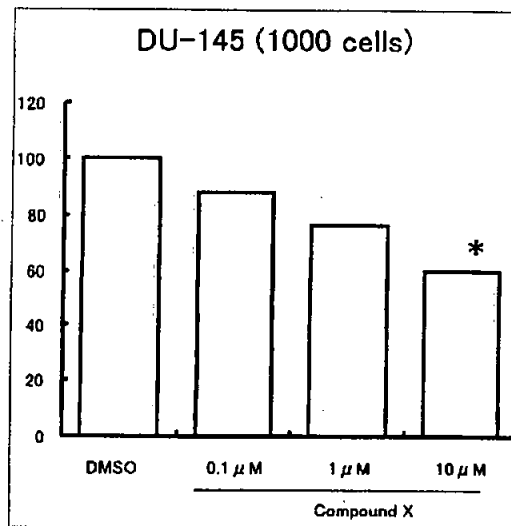
PCT/JP2007/052178

[図2]

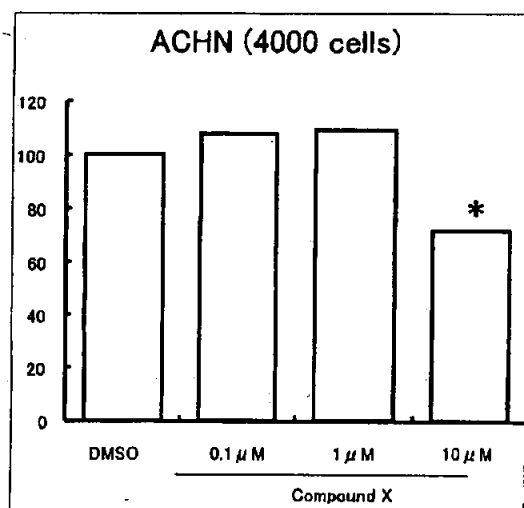
膵臓癌



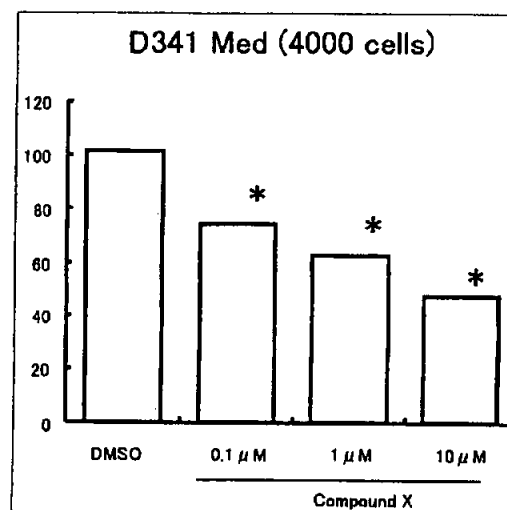
前立腺癌



腎臓癌

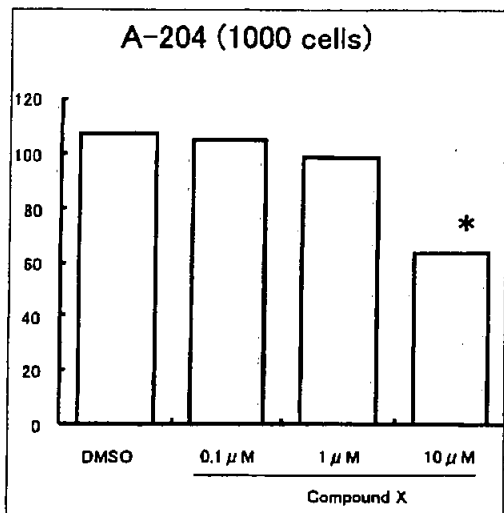


髓芽細胞癌

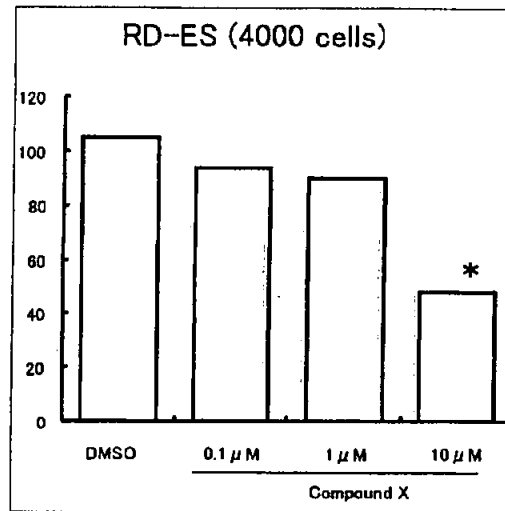


[図3]

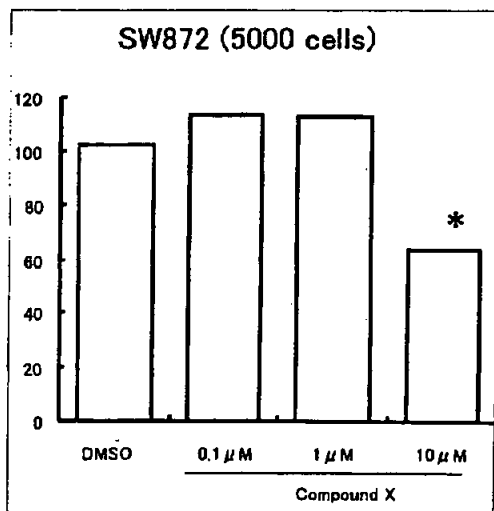
横紋筋肉腫



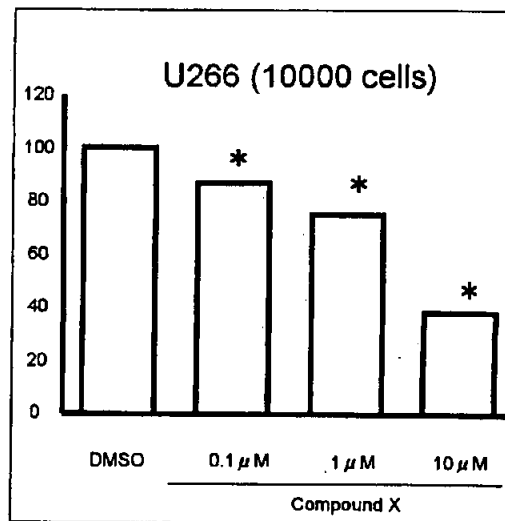
ユーイング肉腫



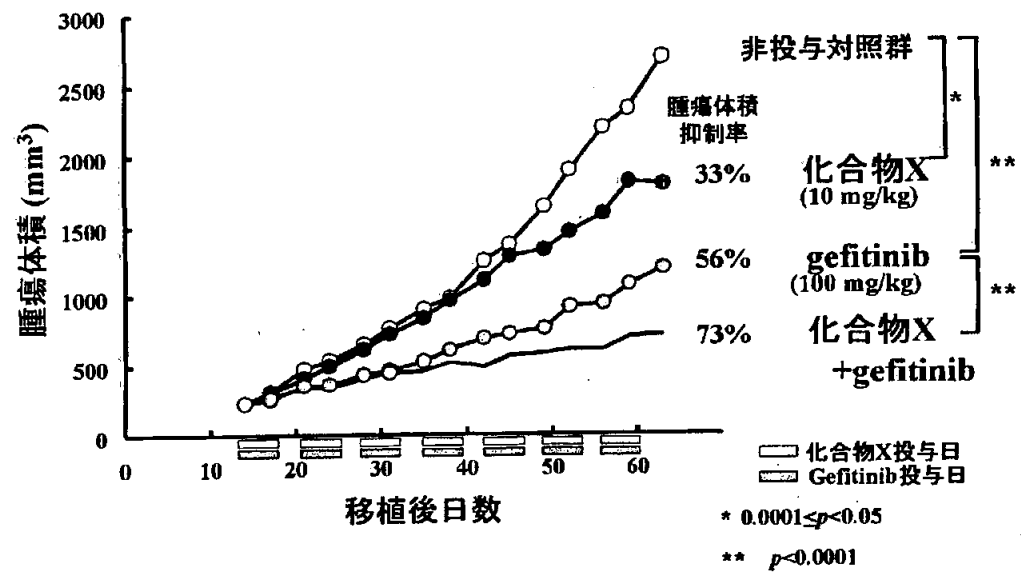
脂肪肉腫



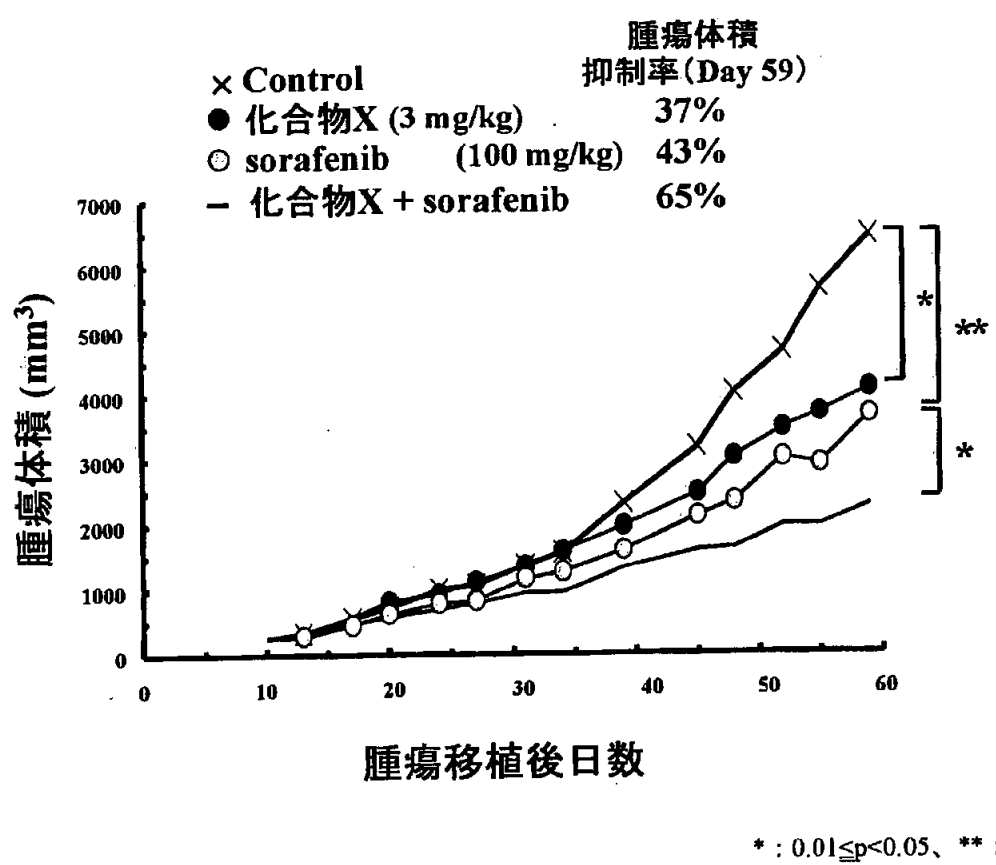
多発性骨髄腫



[図4]



[図5]



COMPOSICION FARMACEUTICA ANTICANCER

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
10 farmacéutica anticáncer para la profilaxis o el tratamiento de carcinoma, 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 (VEGFR -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

cáncer, y se han realizado pequeñas pruebas clínicas con pacientes con cáncer usando rosiglitazona. No obstante, no se observó una eficiencia

10 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 tiene un efecto anticáncer más fuerte contribuya en gran medida al tratamiento

15 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 gamma 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.

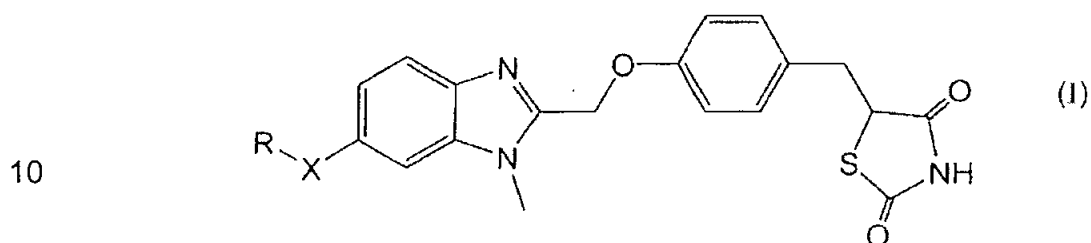
Como resultado, se ha encontrado que el compuesto
representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tiene un efecto
anticáncer superior en contra de un tipo particular de cáncer.

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 leucemia, que comprende un compuesto representado 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 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 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 hidroxilo, 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-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-

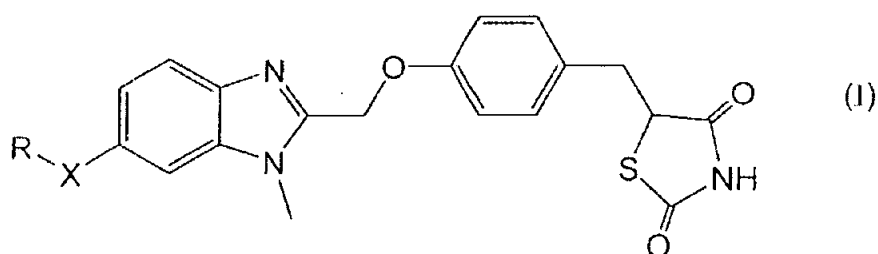
amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona,

(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 hidroxilo, 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,

5 (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, 10 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 15 (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 C₁-C₆, un grupo halógeno alquilo de C₁-C₆, un 20 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 25 (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 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),

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-metil-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-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,
- 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-tricloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-
25 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 C_1-C_6 ” en la definición de grupos Sustituyentes α y β representa un grupo en el cual el grupo alquilo de C_1-C_6 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 C_1-C_4 , más preferiblemente un grupo alcoxi de C_1-C_2 , y especialmente preferiblemente un grupo metoxi.

10 “Grupo alquiltio de C_1-C_6 ” en la definición de grupo Sustituyente α representa un grupo en el cual el grupo alquilo de C_1-C_6 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 C_1-C_4 , más preferiblemente un grupo alquiltio de C_1-C_2 , 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 C_1-C_{10} , un grupo arilo de C_6-C_{10} , un grupo aralquilo de C_7-C_{16} , un grupo acilo alifático de C_1-C_7 , un grupo acilo aromático de C_7-C_{11} , un grupo acilo aromático-alifático de C_8-C_{12} , un grupo cicloalquilcarbonilo de C_4-C_{11} 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 C₁-C₄, y más preferiblemente a un grupo bencilo.

En la definición anterior, "grupo acilo alifático de C₁-C₇" en la
5 definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual un átomo de hidrógeno, o un grupo hidrocarburo lineal de C₁-C₆ 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 C₇-C₁₁" en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual un grupo arilo de C₆-C₁₀ 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 C₈-C₁₂" en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual un grupo fenilo está unido a un grupo acilo alifático de C₂-C₆, 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 C₄-C₁₁" en la definición de grupo Sustituyente γ representa un grupo en el cual un grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ (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 C₃-C₆) está unido a un grupo carbonilo, y es por ejemplo, un grupo ciclopropanoilo, ciclobutirilo, ciclopentanoilo, ciclohexanoilo, cicloheptilcarbonilo,

norbornilcarbonilo o adamantilcarbonilo, preferiblemente un grupo cicloalquilcarbonilo de C₄-C₇, 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 C₁-C₁₀, un grupo arilo de C₆-C₁₀, y un grupo aralquilo de C₇-C₁₆), más preferiblemente un grupo amino o un grupo mono o di alquilamino de C₁-C₁₀, y especialmente preferiblemente un grupo amino, dimetilamino o isopropilamino.

La porción cicloalquilo de C₃-C₁₀ del "grupo cicloalquilo de C₃-C₁₀ 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 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 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 C_6-C_{10} del "grupo ariloxi 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 representa un grupo en el cual el arilo de C_6-C_{10} 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 aralquiloxi de C_7-C_{16} del "grupo aralquiloxi 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 representa un grupo en el cual el grupo aralquilo de C_7-C_{16} 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 C_6-C_{10} del "grupo ariltio 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 representa un grupo en el cual el grupo arilo de C_6-C_{10} 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 azetidino, pirrolidino, imidazolidino, tiazolidino, pirazolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino u homopiperazino preferiblemente un grupo pirrolidino, piperidino o morfolino, 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-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

5-(4-(6-(3-(isobutil-metil-amino-)-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-
20 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

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-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona

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

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 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 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 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-
hidroxibenzóico tales como metil paraben o propil paraben; alcoholes tales
10 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.

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 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 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-isopropilaminofenoxi)-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, $J=7.4\text{Hz}$), 2.17 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 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, $J=8.7\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=8.8$ y 2.2Hz), 7.01-7.09
10 (3H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 12.01 (1H, br; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio).

EJEMPLO DE PRODUCCION 7

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

15

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, $J=6.7\text{Hz}$), 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, $J=8.8\text{Hz}$), 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-d_6) δ : 1.08 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 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, $J=7.8\text{Hz}$; desapareció debido a la adición de óxido de deuterio), 5.96 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.07 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.20 (1H, dd, $J=8.1$ y 1.9Hz), 6.60 (1H, s), 6.71 (2H, s), 6.93 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$).

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 (CDCl_3) δ : 1.24 (9H, s), 3.19 (3H, s), 6.97 (1H, dd, $J=9.0$
y 2.4Hz), 7.22 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.42- 7.51 (3H, m),
8.03 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

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
10 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
15 (disolvente de elución: acetato de etilo/n-hexano= 1/7) para dar el compuesto del título (204.2 mg, 29% de rendimiento).

^1H -RMN (CDCl_3) 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
20 (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
10 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
15 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
25 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.

^1H -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 15 **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 rhabdomyosarcoma 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

5 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.

10 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

15 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

20 humano (rabortomiosarcoma, 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

25 **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 5 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 10 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 15 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 20 cáncer del Compuesto X se estudió al sustraer éste valor de 100%.

Los resultados se muestran en el Cuadro 1.

CUADRO 1

25

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 Kougu 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

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 PPAR γ 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 PPAR γ (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

25 uso de actividad inhibidora de proliferación de células in vitro como un indicador.

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 patológico 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 Kougu 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 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 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.

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

= (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.

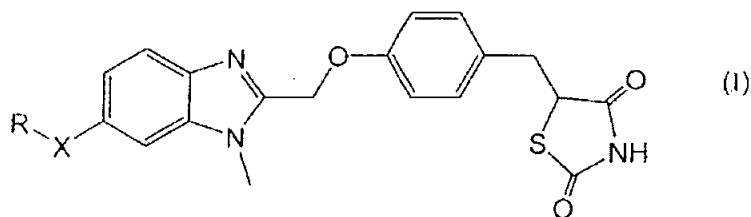
[FIG. 4] Esta es una gráfica que muestra la relación entre los
días después del trasplante y el volumen del tumor, en el cual la gráfica se
realiza al tomar el volumen del tumor (mm^3), para los casos en donde se usó
25 el Compuesto X solo, el gefitinib solo, o la combinación de ambos fármacos
para las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

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 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, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, liposarcoma, mieloma múltiple o leucemia, que comprende un compuesto representado por la
- 10 siguiente fórmula (I):



- 15 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 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
- 20 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
- 25 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 hidroxilo, 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-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 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 un ingrediente activo.

2.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque 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, 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 conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque 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 conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque 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 las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque X es un átomo de oxígeno.

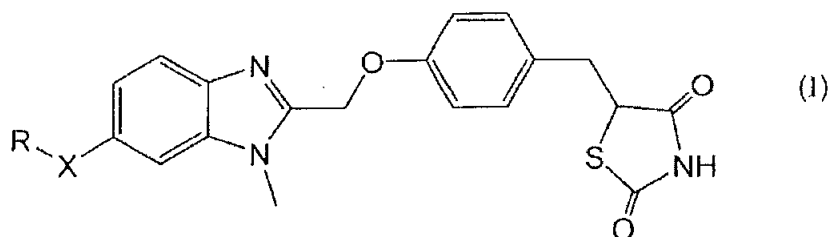
6.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto seleccionado de los siguientes: 5-(4-(6-(3-isopropilamino-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-
10 2,4-diona, 5-(4-(6-(3-(isobutil-metil-amino)-fenoxi)-1-metil-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, 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, 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 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona.

20 7.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el compuesto representado 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.

25 8.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque 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 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 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 hidroxilo, 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 conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque 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).

20 11.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque el fármaco anticáncer es por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste de gefitinib y sorafenib.

12.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizada además porque el carcinoma es 25 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 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizada además porque el sarcoma es meduloblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing o liposarcoma.

14.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera
5 de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizada además porque el cáncer hematopoyético es mieloma múltiple o leucemia.

15.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizada además porque 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
10 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
15 miembros que contiene átomo(s) de nitrógeno.

16.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizada además porque 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
20 un grupo seleccionado 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}), y puede estar sustituido adicionalmente con 1 a 3 sustituyentes (cada sustituyente es un grupo seleccionado del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 y un grupo halógeno alquilo de C_1-C_6).

25 17.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizada además porque R es un grupo fenilo sustituido con un grupo amino o un grupo mono o di alquil amino de C_1-

C₁₀, y puede estar sustituido adicionalmente con 1 o 2 grupos alquilo de C₁-C₆.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, caracterizada además porque X es un átomo de oxígeno.

19.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque 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-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, 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, 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 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona.

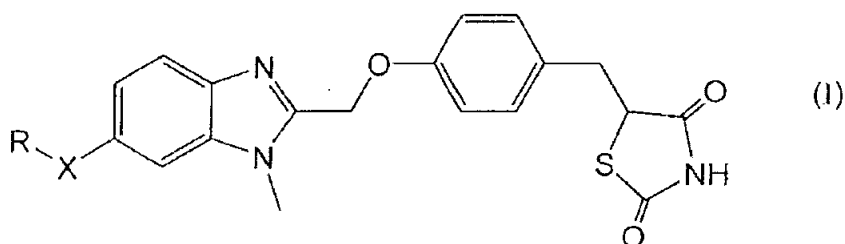
20.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es diclorhidrato de 5-(4-(6-(4-amino-3,5-dimetil-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)-bencil)-tiazolidin-2,4-diona.

21.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque 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.

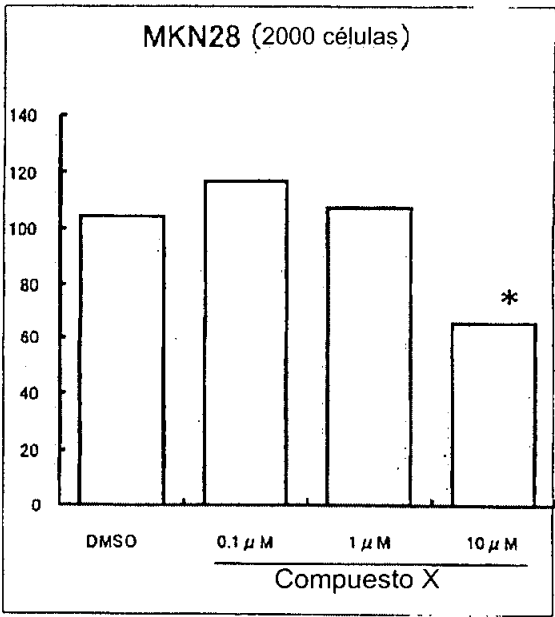
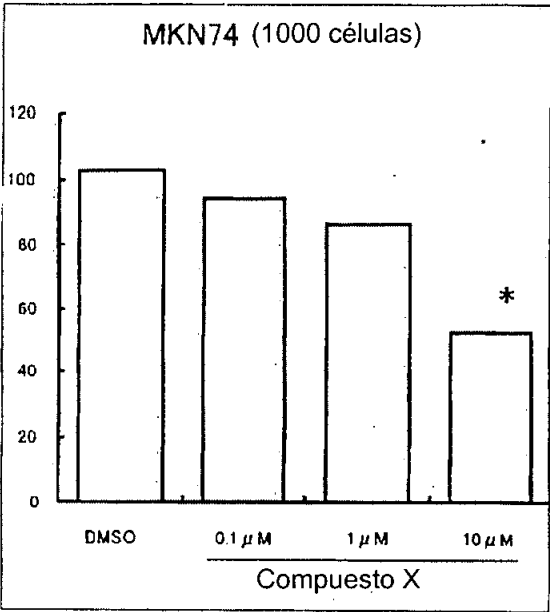
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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:



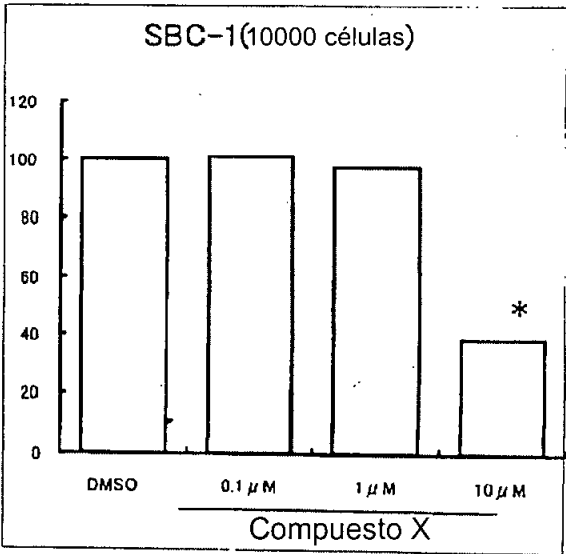
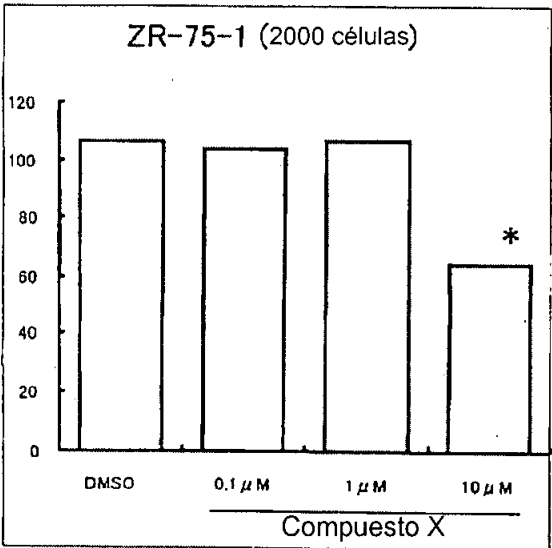
en donde, R representa un grupo fenilo sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo de C₁-C₆; un grupo halógeno alquilo de C₁-C₆; un grupo alcoxi de C₁-C₆; un grupo alquiltio de C₁-C₆; un grupo amino que puede estar sustituido con un sustituyente; 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.

CÉLULA DE CÁNCER GÁSTRICO



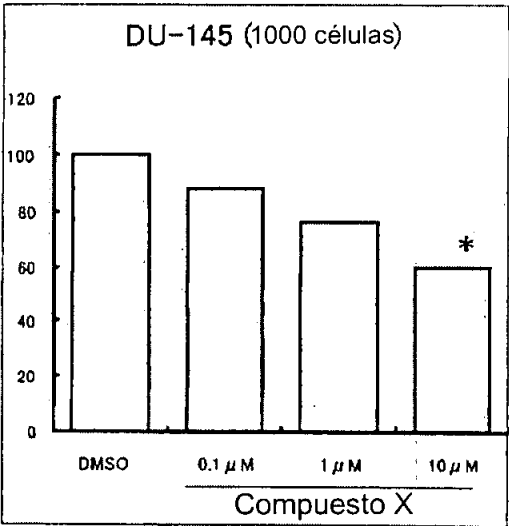
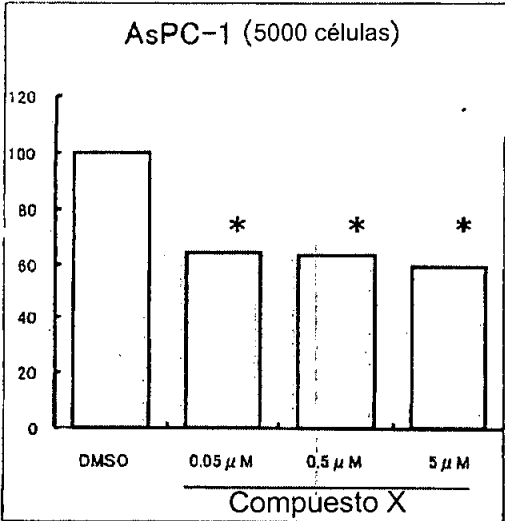
CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS



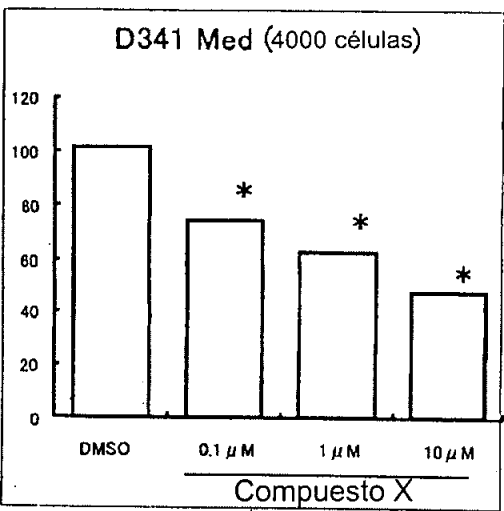
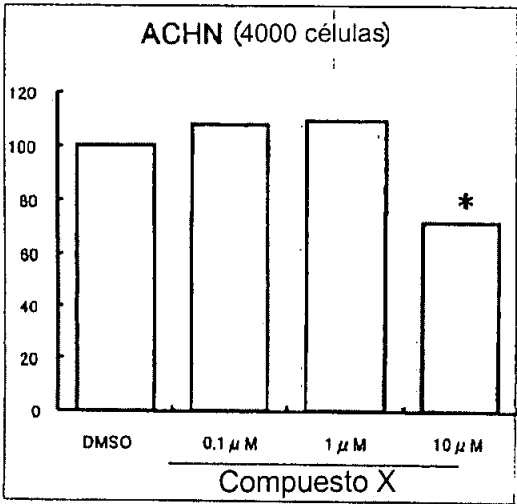
CÁNCER PANQUEATICO

CÁNCER DE PRÓSTATA

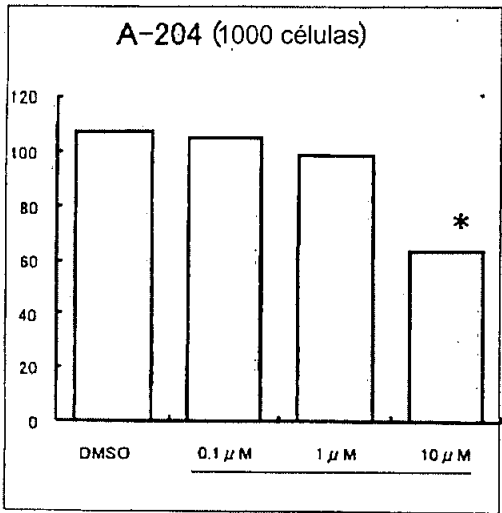


CÁNCER DE RIÑÓN

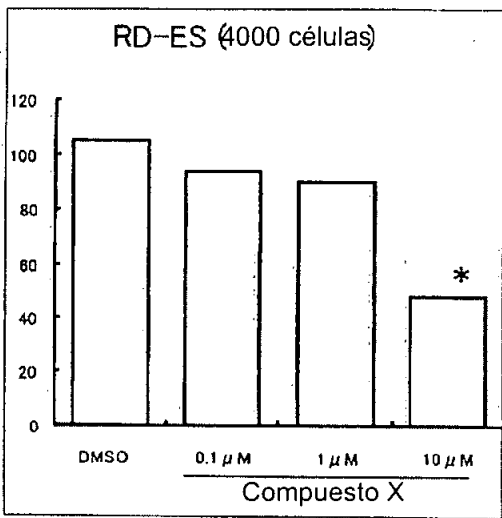
MEDULOBLASTOMA



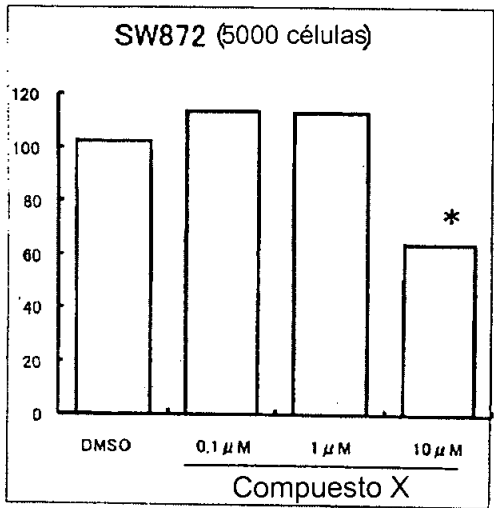
RABDOMIOSARCOMA



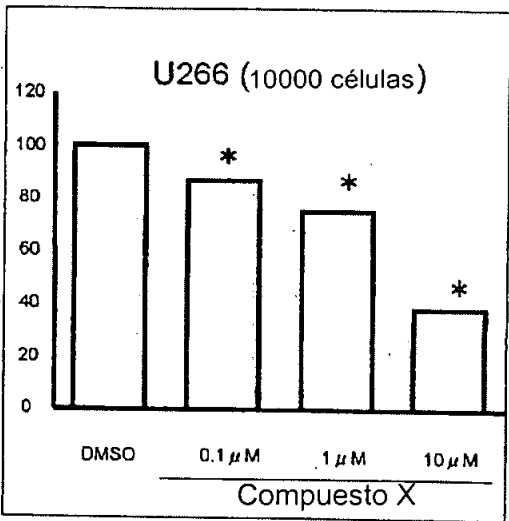
SARCOMA DE EWING

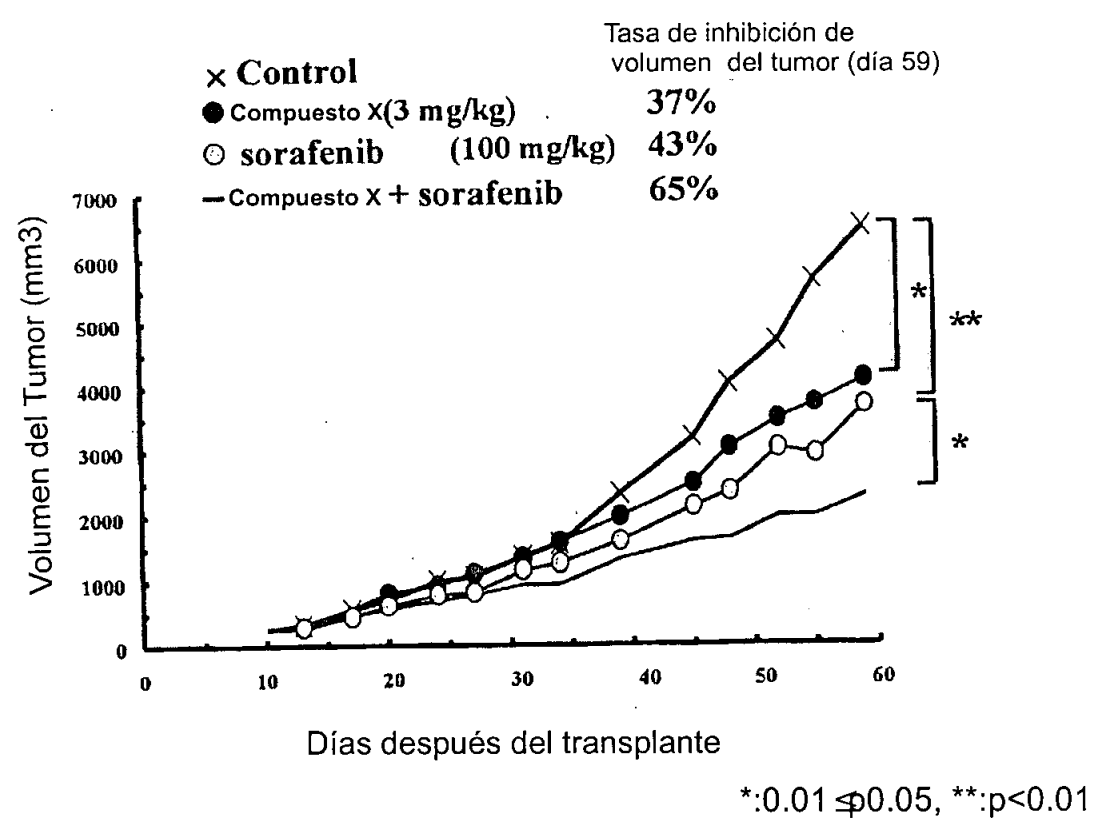
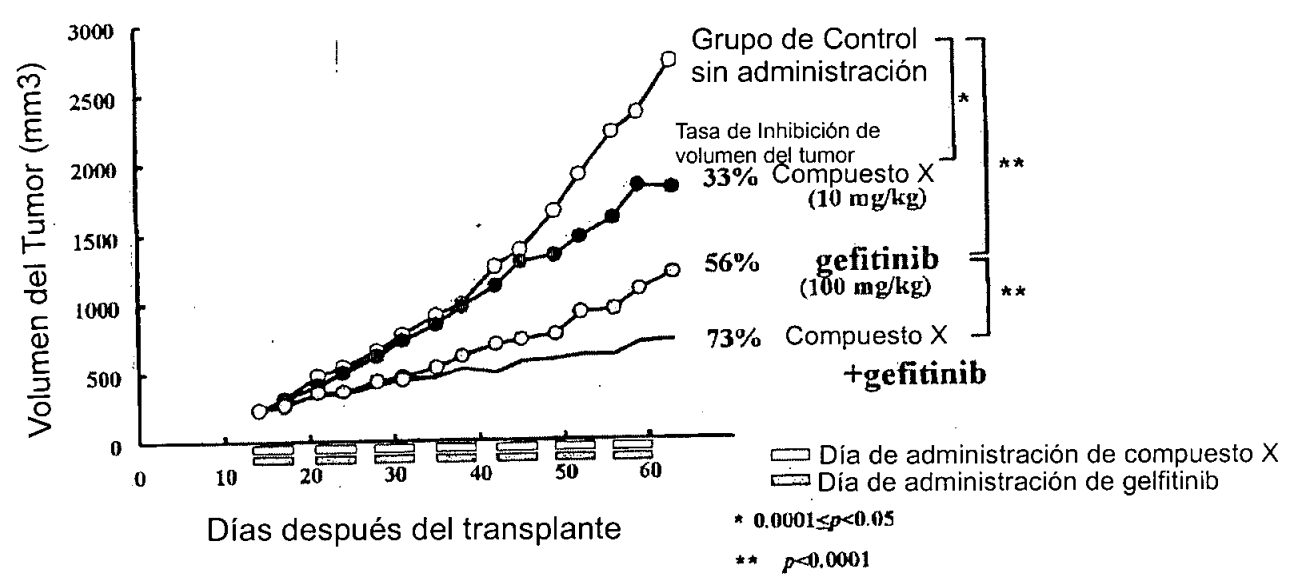


LIPOSARCOMA



MIELOMA MULTIPLE





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/052178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/427(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D239/94(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/427, A61K31/5377, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D239/94,
C07D417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2003-192592 A (Sankyo Co., Ltd.), 09 July, 2003 (09.07.03), Claim 1; test example 2 & WO 03/32988 A1	1-8 9-21
X Y	JP 2003-238406 A (Sankyo Co., Ltd.), 27 August, 2003 (27.08.03), Claim 1; test example 4 & WO 03/53440 A1	1-8 9-21
X Y	JP 2004-83574 A (Sankyo Co., Ltd.), 18 March, 2004 (18.03.04), Claim 2; test example 6 & WO 04/00356 A1	1-8 9-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

Special categories of cited documents:

A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E* earlier application or patent but published on or after the international filing date

L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 March, 2007 (05.03.07)

Date of mailing of the international search report
13 March, 2007 (13.03.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/052178

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-162727 A (Sankyo Co., Ltd.),	1-8
Y	23 June, 2005 (23.06.05), Claim 35; test example 3 & WO 04/83167 A1	9-21
Y	JP 2005-533063 A (Merck & Co., Inc.), 04 November, 2005 (04.11.05), Claims 7, 16 & WO 03/106417 A1 & EP 1515949 A1	9-21
Y	JP 2004-503582 A (Farumashia Itaria Esse Pi A), 05 February, 2004 (05.02.04), Claims 1, 2 & WO 02/05791 A2 & EP 1315486 A2	9-21
Y	JP 2005-506366 A (Novartis AG.), 03 March, 2005 (03.03.05), Claims 1, 22 & WO 03/35047 A2 & EP 1441714 A2	9-21
A	JP 11-193276 A (Sankyo Co., Ltd.), 21 July, 1999 (21.07.99), Claim 1 & WO 99/18081 A1 & EP 1022272 A1	1-21

154

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2007/052178

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

YAGUCHI, Toshiaki
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai
Edogawa-ku, Tokyo 1348630
JAPON

of mailing (day/month/year)
10 July 2008 (10.07.2008)

licant's or agent's file reference
SANKYOF0702

IMPORTANT NOTIFICATION

national application No.
PCT/JP2007/052178

International filing date (day/month/year)
08 February 2007 (08.02.2007)

The following indications appeared on record concerning:

the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

ie and Address
SANKYO COMPANY, LIMITED
Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo
8426
an

State of Nationality
JP

State of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

e and Address
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo
8426
an

State of Nationality
JP

State of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Further observations, if necessary:

A copy of this notification has been sent to:

- | | |
|--|--|
| ☒ the receiving Office | ☒ the designated Offices concerned |
| ☐ the International Searching Authority | ☐ the elected Offices concerned |
| ☐ the International Preliminary Examining Authority | ☐ other: |

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

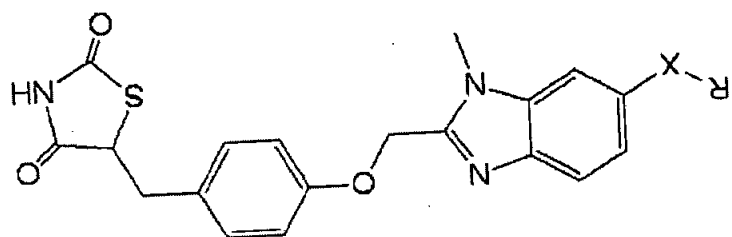
Authorized officer

Kobayashi Miki
e-mail pt08.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 08

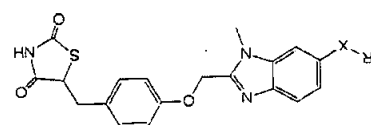
mile No. +41 22 338 70 10
PCT/LB/306 (October 2005)

1/DP00XJDK0

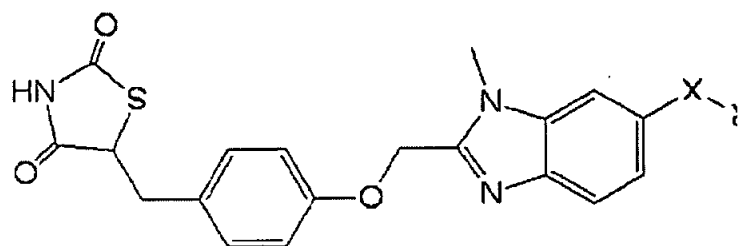
(I)



(II)



(I)



8.4.3 El producto de la tarea.

Toda tarea persigue un producto intermedio específico que debe precisarse adecuadamente en algún momento del análisis. Los productos deben ser concretos y observables.

Algunos sistemas de programación dan a ciertos momentos claves del proyecto el nombre de eventos finales o **hitos**, acontecimientos significativos que marcan el progreso del proyecto, no consumen recursos y cuya consecución marca la finalización de una fase o etapa (son marcas, más que productos reales).

No todos los productos se consideran hitos. Marcar los hitos implica marcar puntos de terminación de fases conformadas por tareas emparentadas entre sí. Al marcar los hitos, el analista va diferenciando fases al interior del proyecto. Los hitos son puntos de referencia que permiten agrupar actividades en secuencias lógicas y valorar la duración del proyecto.

8.4.4 La duración de la tarea.

Es el período que transcurre desde el comienzo de la tarea hasta que se obtiene su resultado. Puede definirse en minutos,

horas, días o semanas. Para facilitar los análisis, el proyectista debe definir previamente un solo tipo de unidad de medición del tiempo para todas las tareas involucradas en el proyecto (por ejemplo, medir todos los tiempos en "días" o fracciones de días. Estas decisiones son fundamentales para su diseño, pues de ellas dependerán las cargas de trabajo de los operarios, la duración general del proyecto y los costos del mismo. Mientras ello sea posible, se recomienda trabajar la duración en días o fracción de días.

Para estimar la duración de una tarea el analista puede apoyarse en los registros de su organización, en su propia experiencia, en el criterio de expertos o en pequeños estudios piloto realizados a escala (estudios de tiempo y movimientos).

Dado que los hitos son realmente marcas, que se introducen en la secuencia de tareas, más que trabajo real, su duración será cero (0) unidades de tiempo.

8.4.5 La relación lógica con otras tareas.

El analista debe articular las tareas de manera lógica. Algunos paquetes de programación incluyen el concepto de **tarea resumen** para representar, de manera

NIT : 80017606

AL DE CAJA : 8 - 60,430
: JUL 10 28 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-082662- -00000-0000

Fecha: 2008-08-08 16:47:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

***** CONSIGNACION *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA 062754387	2678332	28/07/2008	43,095,000.00

***** CONCEPTO *****

STICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

ENTOS UN MIL PESOS

JA APLICADO AL ASUNTO No.

COLO: 15869-841-001-1

158
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082662- -00000-0000

Fecha: 2008-08-08 16:47:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eva: 378 FASENACIONALI
Folios: 157

rcio
CIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[1]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

SIBT

Firma Responsable

Fecha

Ago 8-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

159

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

REFERENCIA	Radicación No.	08 82662
	Solicitud internacional	PCT/JP2007/052178
	Fecha inicio fase nacional	09/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

11597

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

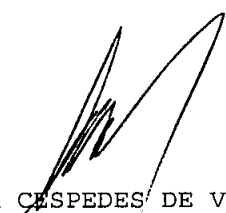
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

160

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 82662



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 SET. 2008
adpall