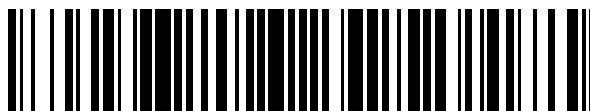


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 304**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2006 PCT/US2006/038252**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2007 WO07041398**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2006 E 06825280 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 1937244**

54 Título: **Tratamiento del cáncer con agonistas específicos de RXR**

30 Prioridad:

30.09.2005 US 722264 P

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

20.11.2018

73 Titular/es:

**IO THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
25241 Buckskin Drive
Laguna Hills, CA 92653, US**

72 Inventor/es:

CHANDRARATNA, ROSHANTHA, A.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 690 304 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del cáncer con agonistas específicos de RXR

Prioridad

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos número 60/722.264, presentada el 30 de septiembre de 2005.

Antecedentes de la invención

1. Campo técnico

La presente invención se refiere en general a métodos para tratar el cáncer.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 Los compuestos que tienen actividad biológica de tipo retinoide son bien conocidos en la técnica y están descritos en numerosas patentes de Estados Unidos, que incluyen, pero no se limitan a, las patentes de Estados Unidos números 5.466.861; 5.675.033 y 5.917.082. Los estudios preclínicos con retinoides sugieren que la activación selectiva de los receptores de retinoides X (RXR), que modulan las funciones asociadas con la diferenciación, inhibición del crecimiento celular, apoptosis y metástasis, puede ser útil para tratar una variedad de enfermedades asociadas con las funciones bioquímicas moduladas por RXR.

20 Por ejemplo, Targretin® (bexaroteno), que es un agonista de RXR también con actividad agonista de RAR, fue aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para el tratamiento, tanto oral como tópico, de manifestaciones cutáneas de linfoma cutáneo de células T en pacientes que son refractarios al menos a una terapia sistémica previa. Además, recientes estudios clínicos que se realizaron utilizando Targretin® (bexaroteno) sugieren que existe un potencial para los agonistas de RXR en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Se obtuvieron resultados prometedores con Targretin® en varios estudios de fase II en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Sin embargo, el estudio clínico de Fase III fundamental no demostró aumento de la supervivencia.

25 Los seis resúmenes siguientes se refieren a ensayos clínicos con Targretin® en cáncer de pulmón de células no pequeñas y fueron divulgados como parte de la Reunión Anual de 2005 de la American Society of Clinical Oncology (ASCO).

ASCO 2005 Annual Meeting Abstract No. 7116

Phase II trial of bexarotene capsules in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) who have failed at least 2 prior systemic therapies for Stage IIIB/IV disease. Author(s): R. Govindan, J. Crowley, L. Schwartzberg, P. Kennedy, B. C. Ekstrand, A. Sandler, D. Jaunakais, R. Ghalie.

30 El Abstract describe estudios de fase II de bexaroteno (Targretin®) más quimioterapia como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y demostró una mejora potencial de la supervivencia. Los objetivos de este estudio multicéntrico de un único grupo son evaluar el efecto del bexaroteno sobre la supervivencia, la calidad de vida (QOL) y la tolerabilidad en pacientes en los que han fracasado más de 2 tratamientos sistémicos previos para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. Métodos: Para ser elegibles, los pacientes deben tener cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV o IIIB (derrame pleural), haber fracasado en más de 2 tratamientos previos que incluían un taxano y un compuesto de platino, un estado funcional (PS) según escala ECOG de 0-2 y función orgánica adecuada. El tratamiento consiste en bexaroteno oral 400 mg/m² diarios más suplemento de levotiroxina y un agente reductor de lípidos. Las evaluaciones tumorales se realizan cada 8 semanas durante el tratamiento. El bexaroteno se continúa en ausencia de empeoramiento de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Resultados: hasta la fecha, se inscribieron 112 de los 150 pacientes planificados en 31 sitios. Características del paciente: mediana de edad = 66 (intervalo, 43-87), 52 % son hombres, 22 % tienen un PS 2, 52 % tienen adenocarcinoma, la mediana de terapias sistémicas previas = 3 (intervalo 2-6) y 49 % recibieron gefitinib antes de la inscripción. La mediana de duración del tratamiento con bexaroteno = 29 días (intervalo 1-211+). Para todos los pacientes, la mediana de supervivencia es de 5 meses y la supervivencia estimada de 1 año es del 13 %. Para los pacientes con PS 0-1, la mediana de supervivencia es de 6 meses y la supervivencia estimada de 1 año es del 30 %. No se comunicaron respuestas objetivas. Doce (12) pacientes (11 %) tienen enfermedad estable con una mediana de duración de 5,3 meses (intervalo 1,3-5,6+). La calidad de vida según la escala FACT-G (Evaluación funcional para el tratamiento del cáncer) demuestra que el 67 % de los pacientes presentan mejoría o ninguna disminución en la calidad de vida. Once pacientes (10 %) suspendieron el bexaroteno debido a un suceso adverso, incluyendo hipertrigliceridemia, fatiga, erupción cutánea, disnea, pirosis, edema de las extremidades, alteración cognitiva, reacción alérgica y disfagia. Una muerte debida a un aumento en el infiltrado pulmonar se consideró posiblemente relacionada con el bexaroteno. Conclusiones: Este análisis intermedio indica que el bexaroteno es bien tolerado y tiene una actividad prometedora en el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado recurrente incluso en pacientes muy pretratados. La inscripción continúa y se presentarán resultados de los 150 pacientes.

(2) ASCO 2005 Annual Meeting Abstract No. 7308

Phase II Trial of Gemcitabine (G), Carboplatin (C) and Bexarotene (B) in Patients (patients) with Newly Diagnosed, Locally-Advanced or Metastatic Non-Small Cell Carcinoma of the Lung (NSCLC). Author(s): F. F. Estephan, N. Hasham-Jiwa, F. Klementich, R. Logrono, M. Eltorkey, M. Bhutani, E. Walser, J. Zwischenberger, I. Kessel, D. V. Jones

El Abstract describe que el estándar actual de tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas irreseccable es la quimioterapia a base de platino. El Abstract describe además que no hay ningún beneficio en añadir 3 o más agentes citotóxicos, pero la adición de un agente biológico puede mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia. B (bexaroteno), un agonista del receptor X de ácido retinoico, es un agente diferenciador con actividad antineoplásica. Datos recientes sugieren que la adición de B al tratamiento a base de platino puede aumentar las tasas de respuesta y la supervivencia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Debido a los malos desenlaces clínicos de esta enfermedad, se está estudiando una combinación de G (Gemcitabina), C (Carboplatino) y B (Bexaroteno) como terapia de primera línea. Métodos: Los criterios de elegibilidad incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas diagnosticado histológicamente en los estadios IIIB/IV; PS 70-100 % en escala Karnofsky; edad > 18, médula ósea, función renal y hepática adecuadas, y consentimiento informado por escrito. Los pacientes reciben G, 1 g/m² los días 1 y 8 con C AUC 5 (calculada con la fórmula de Calvert) el día 8. Los días 1-28 de cada ciclo de tratamiento se administra B, 400 mg/m² p.o. una vez al día en dosis divididas. Los pacientes pueden recibir hasta 6 ciclos de quimioterapia o 2 ciclos después de que se logre la respuesta completa (CR). La reestadificación del tumor se realiza cada 2 ciclos de terapia, en ausencia de un empeoramiento obvio y rápido de la enfermedad. Resultados: 19 pacientes han sido inscritos; 10 hombres, 9 mujeres; la mediana de edad es 63,5 años (intervalo 30-85 años). 2 pacientes tuvieron violaciones del protocolo (quimioterapia previa (1), cáncer de células pequeñas en evaluación patológica adicional (1)). Se ha administrado una mediana de 2 ciclos (intervalo 1-6). Hasta la fecha, la tasa global de respuesta completa es del 23,5 % (4/17); 2 habían tenido SD (enfermedad estable) (1 empeoró en el ciclo 4), para una tasa global de beneficio clínico del 35 %. Uno era demasiado pronto para ser evaluado. Hasta la fecha, 18 pacientes son evaluables en cuanto a toxicidad. Hasta ahora, el TTP (tiempo de estabilización de la enfermedad) medio es de 68 días y la OS (supervivencia global) media es de 142 días. La terapia ha sido bien tolerada con 7 pacientes que experimentaron mielodepresión de grado 2-3 (sin neutropenia febril) y 3 pacientes que experimentaron náuseas y vómitos de grado 3-4. No ha habido sucesos adversos significativos relacionados con B. Conclusiones: La adición del agente diferenciador B a un régimen de G y C es tolerable y activa. En contraste con otros estudios, los primeros resultados sugieren que la adición de B en esta dosis y programa puede añadir poco al beneficio clínico observado con este régimen. Se continúa acumulando esfuerzos para definir mejor la tasa y duración de la respuesta.

(3) ASCO 2005 Annual Meeting Abstract No. 7270

Bexarotene Improves TTP in Untreated, Advanced NSCLC, When Given in Combination with Carboplatin/Paclitaxel. Author(s): R. Bordoni, S. Khanwani, M. Saleh, M. Auerbach, F. Steinbaum, J. Cuevas, S. Harris, B. Howell

El Abstract describe bexaroteno, un análogo de retinoide sintético específico, que se une a la subclase α , β y γ de RXR, proporcionando especificidad terapéutica y toxicidad reducida en pacientes con tumores que expresan RXR. Los ensayos clínicos iniciales de fase I/II en el cáncer de pulmón de células no pequeñas demostraron que el bexaroteno añadido a la quimioterapia prolongaba la estabilización de la enfermedad (TTP) y la supervivencia en 1, 2 y 3 años. Métodos: Se inscribieron en el estudio pacientes que no habían recibido quimioterapia en estadio IIIB con derrame pleural y en estadio IV, con PS 0-2 en escala ECOG, y fueron tratados con carboplatino i.v. AUC-6 el día 1 y con paclitaxel i.v. 100 mg/m² los días 1, 8, y 15, cada 28 días durante 4 ciclos. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente utilizando un diseño 1:1 para bexaroteno p.o. 400 mg/m²/día de forma concurrente (C) desde el día 1 o secuencial (S) al completar la quimioterapia, durante hasta un año. Resultados: de un total planificado de 60 pacientes, 48 se han inscrito hasta ahora; mediana de edad 62,3 (intervalo 41-86), 43 de raza blanca, 41 en estadio IV del sistema TNM, 33 varones, 34 con PS 1 en el sistema ECOG. Hasta la fecha, 44 pacientes son evaluables en cuanto a eficacia y toxicidad basándose en la ITT (intención de tratar); 35 fueron evaluados para RR (tasa de respuesta): 15 (42,8 %) lograron PR (respuesta parcial) (C: 7 y S: 8), 15 (42,8 %) presentaron SD (enfermedad estable) (C: 8 y S: 7), y 5 (14,3 %) tuvieron PD (enfermedad progresiva) (C: 2 y S: 3), durante los primeros 112 días (quimioterapia C1-4). El análisis de TTP se realizó en 42 pacientes: 19 pacientes mostraron una TTP global de 152 días (5,06 meses) (C = 10: 148,3 días y S = 9: 155,5 días); en 23 pacientes no se alcanzó la TTP después de una mediana de seguimiento (F/U) de 79 días (intervalo 10-203). El primer año global S fue 58,8 % sin diferencia significativa entre los grupos de tratamiento (p = 0,7). El tratamiento fue bien tolerado; en general, se comunicaron sucesos adversos (AEs) en el 48 % de los pacientes en el grupo S frente al 51 % en el grupo C. La incidencia de sucesos adversos Gr 3-4, independientemente del grupo de tratamiento, fue < 5 %. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Conclusiones: hasta ahora, los datos sugieren una ORR (tasa de respuesta global) comparable y una mejora potencial en la TTP, cuando se añade bexaroteno a carboplatino/paclitaxel, en comparación con la quimioterapia sola. La toxicidad se controla fácilmente.

(4) ASCO 2005 Annual Meeting Abstract No. 7243

Weekly paclitaxel (Taxol®), carboplatin (Paraplatin®), and bexarotene (Targretin®) for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: Efficacy results from a Phase I/II study. Author(s): W. J. Petty, K. H. Dragnev, W. C. Black, B. F. Cole, S. Hammond, I. Williams, E. Dmitrovsky, J. R. Rigas

5 El Abstract describe la combinación de paclitaxel semanal (Taxol) y se ha descrito carboplatino (Paraplatino) cada 4
 10 semanas como terapia de primera línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado. El
 estudio observó una mediana de tiempo de supervivencia de 8,8 meses y una supervivencia de 1 año del 39,5 %. El
 estudio actual de fase I/II se diseñó para evaluar la tolerabilidad y la actividad del retinoide, bexaroteno (Targretin®)
 en combinación con paclitaxel semanal y carboplatino cada 4 semanas. Métodos: Se inscribieron pacientes con
 15 cáncer de pulmón de células no pequeñas confirmado en estadio IIIb o IV y con función orgánica adecuada. Se
 permitió la quimioterapia previa para la parte de la fase I de este estudio. Se programó que todos los pacientes
 recibieran paclitaxel 100 mg/m² semanalmente en 3 dosis cada 4 semanas y carboplatino AUC = 6 mensualmente.
 Las cápsulas orales de bexaroteno se administraron diariamente a partir del día inicial de la quimioterapia. Se
 20 evaluaron dos niveles de dosis de bexaroteno (300 mg/m²/día y 400 mg/m²/día). La dosis recomendada de fase II de
 bexaroteno fue de 400 mg/m²/día. Resultados: en diciembre de 2004, se inscribieron 33 pacientes, 13 pacientes que
 recibieron 300 mg/m²/día y 20 pacientes a 400 mg/m²/día de bexaroteno. Las características de los pacientes
 incluían: edad (mediana 59), sexo (femenino 43 %), estadio (93 % en estadio IV), estado funcional de Karnofsky (37
 % con KPS 60-70 %), quimioterapia previa (30 %), radiación previa (33 %) y cirugía previa (33 %). La toxicidad
 25 hematológica fue leve con anemia de grado 3 en 3 pacientes y neutropenia de grado 3 en 4 pacientes. Las
 toxicidades no hematológicas consistieron principalmente en hiperlipidemia e hipotiroidismo que se trataron
 médicamente. No se observaron casos de pancreatitis. Con una mediana de seguimiento de 15,1 meses, la mediana
 de tiempo de supervivencia para todos los pacientes es de 6,9 meses con una supervivencia de 1 año del 43 %. La
 mediana del tiempo de supervivencia para los pacientes que no han recibido quimioterapia (n = 24) es de 8,3 meses
 con una supervivencia de 1 año del 47 %. Conclusiones: La supervivencia de 1 año para los pacientes que no
 habían recibido quimioterapia tratados con bexaroteno en combinación con paclitaxel semanal y carboplatino cada 4
 30 semanas es prometedora. Los ensayos de fase III en curso determinarán si la adición de bexaroteno a la
 quimioterapia convencional mejora la supervivencia como tratamiento de primera línea para el cáncer de pulmón de
 células no pequeñas.

(5) ASCO 2005 Annual Meeting Abstract No. 7024:

30 A randomized phase III trial comparing bexarotene/cisplatin/vinorelbine versus cisplatin/vinorelbine in chemotherapy-
 naive patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Author(s): J. Jassem, P. Zatloukal,
 R. Ramlau, P. Schwarzenberger, S. Orlov, J. Rodrigues-Pereira, G. Temperley, M. Mabry, A. Negro-Vilar, Z.
 Dziewanowska, SPIRIT I Lung Cancer Study Group.

35 El Abstract describe el retinoide Targretin® (bexaroteno) que activa selectivamente los receptores RXR que
 modulan las funciones asociadas con la diferenciación, la inhibición del crecimiento celular, la apoptosis y la
 metástasis. Este ensayo se realizó para determinar el beneficio de supervivencia de la adición de bexaroteno a la
 quimioterapia con cisplatino/vinorelbina en base a los datos del estudio de fase I y II. Métodos: los pacientes
 40 estratificados por estadio (IIIb y IV) y sexo fueron asignados aleatoriamente a bexaroteno (400 mg/m²/día) y
 cisplatino (100 mg/m² cada 4 semanas) y vinorelbina (25 mg/m² cada semana) i.v. o cisplatino/vinorelbina solo. La
 supervivencia global (criterio de valoración primario) se analizó mediante la prueba de rango logarítmico
 estratificada, con criterio de valoración secundario de las tasas de supervivencia estimadas de Kaplan-Meier de dos
 años. Resultados: 623 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (13 países) en grupos igualmente
 45 equilibrados tenían: mediana de edad de 61 años, 72 % varones, 25 %/75 % 0/1 según ECOG, enfermedad en
 estadio IIIb con derrame pleural 18 % o en estadio IV 82 %, adenocarcinoma 40 %, escamoso 37 %. 523 pacientes
 habían muerto en el límite de 18 meses. Las supervivencias globales no fueron diferentes (p = 0,29), con medianas
 de 260 días (CI 235-294) y 297 días (CI 263-333) y supervivencia de dos años del 13,2 % y del 15,7 % (p = 0,40)
 para los grupos de bexaroteno y de control respectivamente. Los SAE (sucesos adversos serios) relacionados con el
 fármaco, ≥ 1 % de frecuencia, en general fueron raros y equilibrados entre los grupos de tratamiento, pero la
 50 neutropenia (3,5 % frente a 1,0 %) fue más común en el grupo de bexaroteno mientras que la neutropenia febril (2,6
 % frente a 6,1 %) fue más común en el grupo de control. Los efectos adversos de grados 3 y 4, ≥ 5 % de frecuencia,
 que fueron más comunes en el grupo de bexaroteno incluyeron: hipertrigliceridemia (26 % frente a 0 %), disnea (10
 % frente a 4 %) e hipercolesterolemia (6 % frente a 0 %), con leucopenia (10 % frente a 16 %) más común en el
 grupo de control. Un análisis de tendencia inicial que sugiere una relación entre la intensidad de dosis de bexaroteno
 y la respuesta del biomarcador (elevación de triglicéridos) con la supervivencia se evalúa además en paralelo con
 55 otros análisis de factores de riesgo para identificar mejor los factores determinantes del beneficio y riesgo del
 bexaroteno en un entorno de primera línea. Conclusiones: Este ensayo demuestra que el bexaroteno combinado con
 quimioterapia de cisplatino/vinorelbina no mejoró la supervivencia general en pacientes con ITT con avanzado.

(6) ASCO 2005 Annual Meeting Abstract No. 7001:

60 A randomized phase III trial comparing bexarotene/carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in
 chemotherapy-naive patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Authors: G. R.
 Blumenschein, F. Khuri, U. Gatzemeier, W. H. Miller, J. von Pawel, J. R. Rigas, R. S. Herbst, Z. Dziewanowska, A.
 Negro-Vilar, M. Mabry, SPIRIT II Lung Cancer Study Group.

Abstract: Antecedentes: El retinoide Targretin® (bexaroteno) activa selectivamente los receptores RXR que modulan las funciones asociadas con la diferenciación, la inhibición del crecimiento celular, la apoptosis, y la metástasis. Se realizó un ensayo de fase III para determinar el beneficio de supervivencia de la adición de bexaroteno a la quimioterapia de carboplatino/paclitaxel en base a los datos del estudio de fase I y II. Métodos: los pacientes con

5 cáncer de pulmón de células pequeñas estratificados por estadio (IIIb y IV) y sexo fueron asignados aleatoriamente a bexaroteno (400 mg/m²/día) y carboplatino AUC 6 y paclitaxel 200 mg/m² i.v. cada 3 semanas o carboplatino/paclitaxel solo. La diferencia de supervivencia global (criterio de valoración primario) se analizó mediante la prueba de rango logarítmico estratificada. El criterio de valoración secundario comparó las tasas de supervivencia de dos años estimadas de Kaplan-Meier. Resultados: 612 pacientes con cáncer de pulmón de células

10 pequeñas de seis países (171 sitios) en grupos igualmente equilibrados eran: mediana de edad 63 años, 66 % varones, 34 % 0 según ECOG, 65 % 1 según ECOG, 13 % con enfermedad en estadio IIIb con derrame pleural y 87 % en estadio IV, adenocarcinoma 52 %, escamoso 21 %. 494 pacientes habían muerto en el límite de 18 meses. Las supervivencias globales no fueron diferentes (p = 0,19) con medianas de 254 días (CI 230-280) y 277 días (CI 249-316), y supervivencias estimadas de dos años de 12,4 % y 16,3 % (p = 0,24) para el grupo de tratamiento de bexaroteno más quimioterapia y el grupo de quimioterapia sola respectivamente. Los SAE relacionados con el fármaco de estudio, ≥ 1 % de frecuencia, fueron generalmente raros y equilibrados entre los grupos de tratamiento. Los efectos adversos de grado moderadamente severo y de grado severo, ≥ 5 % de frecuencia, que fueron más comunes en el grupo de bexaroteno incluyeron: neutropenia (28 % frente a 13 %), hipertrigliceridemia (25 % frente a 0 %), astenia (7 % frente a 2 %), leucopenia (6 % frente a 1 %) y deshidratación (5 % frente a 1 %). Un análisis de

15 tendencia inicial que sugiere una relación entre la intensidad de dosis de bexaroteno y la respuesta del biomarcador (elevación de triglicéridos) con la supervivencia se evalúa además en paralelo con otros análisis de factores de riesgo para identificar mejor los factores determinantes del beneficio y riesgo del bexaroteno en un entorno de primera línea. Conclusiones: Este ensayo demuestra que el bexaroteno combinado con la quimioterapia de carboplatino/paclitaxel no mejoró la supervivencia general en pacientes con ITT con cáncer de pulmón de células

20 pequeñas avanzado. Se presentarán análisis de datos adicionales en la reunión.

Un análisis retrospectivo de los ensayos fundamentales con Targretin® se presentó también en la Reunión Anual de ASCO 2005. Más específicamente, en el ensayo SPIRIT II, un subgrupo de pacientes (aproximadamente 40 %) tuvieron una elevación muy alta de los triglicéridos séricos (Grado 34) en las 2-3 semanas del inicio de la terapia con Targretin®. Estos pacientes que continuaron con una dosis reducida de Targretin® (de una media de 400 mg/m²/día a una media de 225 mg/m²/día) tuvieron un resultado del tratamiento significativamente mejor que el grupo de control (mediana de supervivencia de 12,4 meses frente a 9,2 meses). En marcado contraste, el subgrupo de

30 pacientes que tenían una elevación más modesta de los triglicéridos en suero (y, en consecuencia, se mantuvieron en una mediana de dosis de 375 mg/m²/día) tuvo un resultado del tratamiento significativamente peor (mediana de supervivencia de 6,6 meses). Estos datos llevaron a la hipótesis de que la elevación significativa de los triglicéridos identifica (es decir, es un biomarcador) un subgrupo de pacientes sensibles a la activación de RXR y estos pacientes tienen un beneficio de supervivencia por el tratamiento con Targretin®. En consecuencia, se planteó la hipótesis de que los pacientes con baja elevación de triglicéridos no eran sensibles a RXR y por lo tanto no se derivó un beneficio de supervivencia por el tratamiento con Targretin®.

Aunque esta hipótesis parece a primera vista tener fundamento, no explica por qué el grupo que no responde (aquellos con baja elevación de triglicéridos) tuvieron una disminución de la supervivencia. Sin una explicación de estos datos, se verá obstaculizado un método satisfactorio para el tratamiento de pacientes de cáncer con Targretin® u otros agonistas de RXR.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención proporciona el uso de un agonista de los receptores de retinoides X (RXR) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es para administración a un nivel por debajo del umbral de activación del receptor de ácido retinoico (RAR) y a la dosis eficaz o por encima de la dosis eficaz de RXR para el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es ácido 3,7-dimetil-6(S)-7(S)metano,7-[1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]2(E),4(E)heptanodioico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en donde el agonista de RXR se administra en una cantidad de 0,1 a 10

50 mg/m²/día.

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un agonista de los receptores de retinoides X (RXR) para uso en el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es para administración a un nivel por debajo del umbral de activación del receptor de ácido retinoico (RAR) y a la dosis eficaz o por encima de la dosis eficaz de RXR para el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es ácido 3,7-dimetil-6(S)-7(S)metano,7-[1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]2(E),4(E)heptanodioico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en donde el agonista de RXR se administra en una cantidad de 0,1 a 10

55 mg/m²/día.

En las reivindicaciones adjuntas 2-13, se describen características opcionales de la invención.

Breve descripción del dibujo

Las figuras 1A-1D ilustran los efectos de VTP 194204 sobre ratones atímicos xenoinjertados con células H292 de tumores humanos de NSCLC. Los ratones atímicos se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos de 10 animales cada uno basándose en el peso corporal y fueron xenoinjertados por vía subcutánea en el flanco derecho con células H292 (2×10^6 células). El tratamiento farmacológico se inició inmediatamente después del xenoinjerto y se continuó durante 35 días (5 animales de cada grupo) o 55 días (los 5 animales restantes). Los animales se trataron con vehículo (VEH), con taxol 5 mg/kg/semana, una vez a la semana, i.p., con VTP 194204 10 mg/kg/día, 5 días a la semana, por sonda oral, o con VTP 194204 + taxol. Los tamaños de los tumores se midieron periódicamente durante 35 días (Panel A). Los animales n° 1-5 de cada grupo se sacrificaron después de 35 días de tratamiento y se determinaron los músculos gastrocnemios (Panel C). Los pesos corporales y el aspecto global de los animales n° 6 a n° 10 de cada grupo fueron seguidos durante un período prolongado (Paneles B y D). Para demostrar apropiadamente la salud general de estos animales, se tomaron fotos de sus flancos izquierdos libres de tumor el día 55 (Panel D).

Descripción detallada

Definiciones:

CYP26 significa citocromo P450 tipo 26.

CRBPI significa proteína de unión a retinol celular.

Los agentes anticáncer incluyen fármacos citotóxicos, que incluyen, pero no se limitan a, Taxol® (paclitaxel), Taxotere® (docetaxel), y similares, y mezclas de los mismos. Agentes anticáncer adicionales incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarubicina; acodazol hidrocloreto; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloreto de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloreto de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; daunorubicina hidrocloreto; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; hidrocloreto de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreto de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidrocloreto de epirubicina; erbulozol; hidrocloreto de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; etopósido fosfato; etoprina; hidrocloreto de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina; hidroxiaurea; hidrocloreto de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluida la interleucina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iroplatin; hidrocloreto de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreto de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidrocloreto de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreto de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreto de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; pipsulfan; hidrocloreto de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreto de procarbazona; puomicina; hidrocloreto de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; hidrocloreto de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; hidrocloreto de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; hidrocloreto de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; tubulozol hidrocloreto; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; vindesina sulfato; sulfato de vinepidina; sulfato de vinilglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y zorubicina hidrocloreto.

Otros fármacos anticáncer incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; antiproteína morfogenética 1 de dorsalización; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; afidicolina glicinato; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamincina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canarypox IL-2;

capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor del derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorlnas; cloroquinaxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol;

 5 criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziuona; didemnina B; didox; dietilnoespermina; dlhidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetron; doxifuridina; droloxifeno; dronabinol;

 10 duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; etopósido fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreuro de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilén bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona;

 15 ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmuoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol;

 20 liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa matricial; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; RNA bicatenario mal emparejado; mitoguazona; mitolactol;

 25 análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de la pared celular de micobacterias; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el depresor tumoral 1 múltiple; agente anticanceroso de mostazas nitrogenadas; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip;

 30 naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano

 35 sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C,

 40 microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la proteína transferasa ras farnesil; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex;

 45 rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena única; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos;

 50 talimustina; tamoxifeno metiyoduro; taumustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina;

 55 toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalámero. Los fármacos anticáncer adicionales preferidos son 5-fluorouracilo y leucovorina.

Los fármacos basados en platino incluyen, pero no se limitan a, carboplatino, cisplatino y similares y mezclas de los mismos.

RAR significa uno o más de RAR α , β y γ .

RXR significa uno o más de RXR α , β y γ .

Un biomarcador RAR es un indicador biológico distintivo, derivado bioquímica o biológicamente que significa la actividad de RAR del paciente. Los biomarcadores RAR incluyen, pero no se limitan a, niveles de CYP26, niveles de CRBPI y similares y combinaciones de los mismos.

- 5 El umbral de activación de RAR significa uno o más de los siguientes: un nivel de CYP26 de un aumento de 2 veces con respecto a la línea base, y un nivel de CRBPI de un aumento de 2 veces con respecto a la línea base.

La relación EC_{90} de RXR: EC_{10} de RAR se calcula tomando la inversa de los valores de EC_{90} de RXR α , β y γ (nM) divididos por la inversa correspondiente de los valores EC_{10} de RAR α , β y γ (nM). Por ejemplo, la relación EC_{90} de RXR: EC_{10} de RAR se determina dividiendo EC_{10} de RAR por EC_{90} de RXR para α , β y γ . Este modo, se obtiene un valor para los tres receptores, denominado en esta memoria como (relación EC_{90} de RXR: EC_{10} de RAR) $_{\alpha}$, (relación EC_{90} de RXR: EC_{10} de RAR) $_{\beta}$ y (relación EC_{90} de RXR: RAR EC_{10}) $_{\gamma}$ para α , β y γ , respectivamente. Por ejemplo, la (relación EC_{90} de RXR: EC_{10} de RAR) $_{\alpha}$ se determina dividiendo EC_{10} de RAR α por RXR α EC_{90} . La media de la relación EC_{90} de RXR: EC_{10} de RAR es la media de los tres valores. Un ejemplo se proporciona a continuación en las Tablas 1A y 1B.

15 Tabla 1 (A)

Compuesto	RXR EC_{90} (nM)			RAR EC_{10} (nM)		
	α	β	γ	α	β	γ
VTP 194204	0,1	1	0,1	300	200	200
Targretin®	15	100	15	1000	200	300

Tabla 1 (B)

Compuesto	Relación EC_{90} de RXR: EC_{10} de RAR			Media
	α	β	γ	
VTP 194204	3000	200	2000	1730
Targretin®	67	2	20	30

Tabla 1 Comparación de los márgenes de seguridad de VTP 194204 y Targretin®

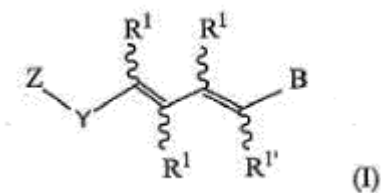
(A) Valores de EC_{90} de RXR y EC_{10} de RAR de VTP 194204 y Targretin®.

- 20 (B) Relación de EC_{90} de RXR a EC_{10} de RAR para VTP 194204 y Targretin®.

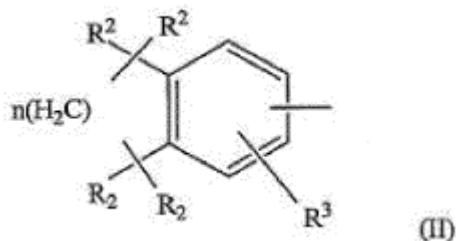
La dosis eficaz de RXR significa la dosis necesaria para activar completamente los RXR tal como se comprueba por los marcadores farmacodinámicos (biomarcadores de RXR) tales como las reducciones en los niveles de TSH (hormona estimulante del tiroides).

- 25 Los ejemplos representativos de agonistas de RXR y los procedimientos para su preparación son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 5.663.367; 5.675.033; 5.780.647; 5.817.836; 5.917.082; 6.034.242; 6.048.873; 6.114.533; 6.147.224; 6.313.163; 6.403.638 y 6.720.423. Muchos de los siguientes compuestos están incluidos en una o más de estas solicitudes.

Una clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula I:

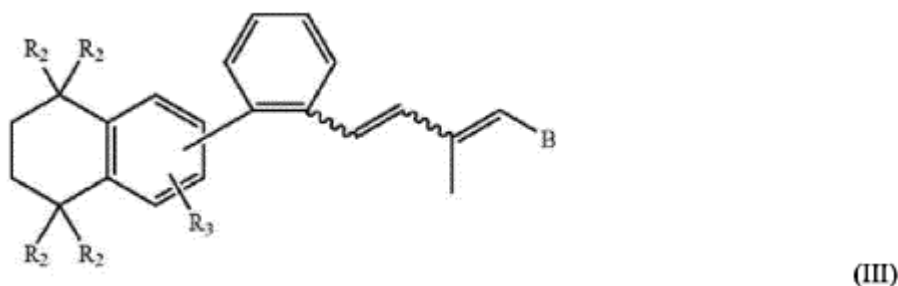


- 30 en donde Z es un radical que se muestra en la fórmula II,



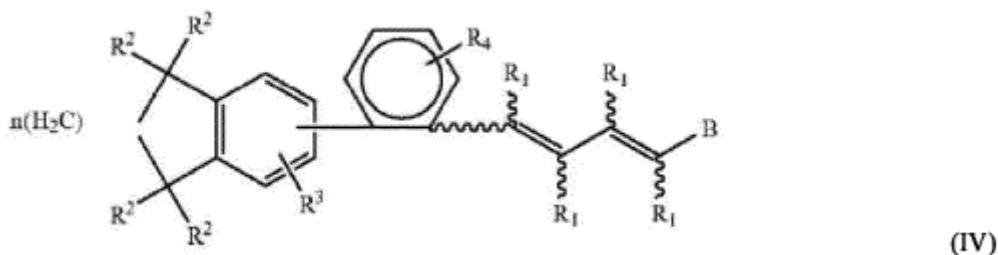
Y se selecciona de tienilo y furilo, estando los grupos opcionalmente con uno o dos grupos R_4 , estando sustituido el radical Y divalente por los grupos Z y $-(CR_1=CR_1-CR_1=CR_1)-$ en carbonos adyacentes; n es 1 o 2; R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo inferior o fluoroalquilo; R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, Cl o Br; R_4 es alquilo inferior, fluoroalquilo o halógeno, y B es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO, $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $OCOR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$, o tri(alquil inferior)sililo, en donde R_7 es un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno, que contiene 1 a 5 carbonos, R_8 es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o R_8 es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_9 y R_{10} carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{11} es alquilo inferior, fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{12} es alquilo inferior, y R_{13} es un radical alquilo divalente de 2-5 carbonos.

Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula III:



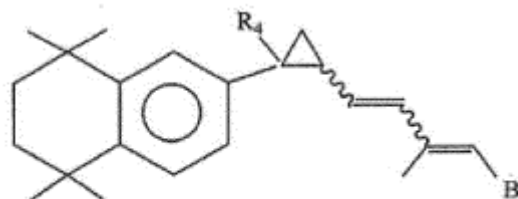
en donde R_2 es hidrógeno o alquilo inferior; R_3 es hidrógeno o alquilo inferior, y B es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CHOH$, $CHOR_{11}$, CH_2OCOR_{11} , CHO, $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$, o tri(alquil inferior)sililo, en donde R_7 es un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno que contiene 1 a 5 carbonos, R_8 es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo en donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o R_8 es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{11} es alquilo inferior, fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{12} es alquilo inferior, y R_{13} es un radical alquilo divalente de 2-5 carbonos.

Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria se representa por la fórmula IV:



en donde n es 1 o 2; R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo inferior o fluoroalquilo; R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, Cl o Br; R_4 es H, alquilo inferior, fluoroalquilo o halógeno, y B es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO, $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$, o tri(alquil inferior)sililo, en donde R_7 es un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno que contiene 1 a 5 carbonos, R_8 es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o R_8 es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{11} es alquilo inferior, fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{12} es alquilo inferior, y R_{13} es un radical alquilo divalente de 2-5 carbonos.

Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria se representa por la fórmula V:

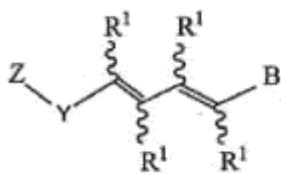


(V)

5

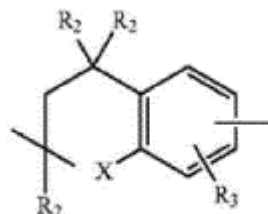
donde R_4 es alquilo inferior de 1 a 6 carbonos; B es COOH o COOR_8 donde R_8 es alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, y la configuración del anillo de ciclopropano es *cis*, y la configuración de los dobles enlaces en el ácido pentadienoico o la cadena éster unida al anillo de ciclopropano es *trans* en cada uno de los dobles enlaces, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria se representa por la fórmula VI:



(VI)

10 en donde Z es un radical que se muestra en la fórmula VII:



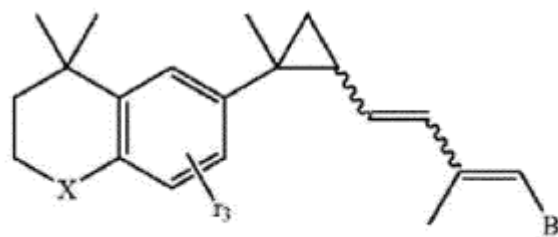
(VII)

15

20

Y es cicloalquilo o cicloalqueno de 3 a 8 carbonos opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_4 , o Y se selecciona entre fenilo, piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo, estando los grupos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos R_4 , estando sustituido el radical Y divalente por los grupos Z y $-(\text{CR}_1=\text{CR}_1-\text{CR}_1=\text{CR}_1)-$ en carbonos adyacentes; X es S u O; R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo inferior o fluoroalquilo; R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, Cl o Br; R_4 es alquilo inferior, fluoroalquilo o halógeno, y B es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{OR}_{11}$, $\text{CH}_2\text{OCOR}_{11}$, CHO , $\text{CH}(\text{OR}_{12})_2$, CHOR_{13}O , $-\text{COR}_7$, $\text{CR}_7(\text{OR}_{12})_2$, $\text{CR}_7\text{OR}_{13}\text{O}$, o tri(alquil inferior)sililo, en donde R_7 es un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno, que contiene 1 a 5 carbonos, R_8 es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o R_8 es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{11} es alquilo inferior, fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{12} es alquilo inferior, y R_{13} es radical alquilo divalente de 2-5 carbonos.

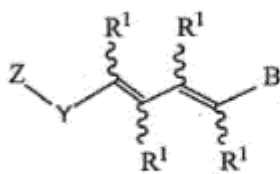
Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula VIII:



(VIII)

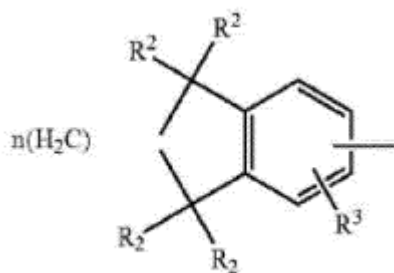
en donde X es S u O; R₂ es hidrógeno o alquilo inferior; R₃ es hidrógeno o alquilo inferior, y B es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, COOR₈, CONR₉R₁₀, -CH₂OH, CH₂OR₁₁, CH₂OCOR₁₁, CHO, CH(OR₁₂)₂, CHOR₁₃O, -COR₇, CR₇(OR₁₂)₂, CR₇OR₁₃O, o tri(alquil inferior)sililo, donde R₇ es un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenoilo que contiene 1 a 5 carbonos, R₈ es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o R₈ es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo o (alquil inferior)fenilo, R₁₁ es alquilo inferior, fenilo o (alquil inferior)fenilo, R₁₂ es alquilo inferior, y R₁₃ es un radical alquilo divalente de 2-5 carbonos.

10 Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula IX:

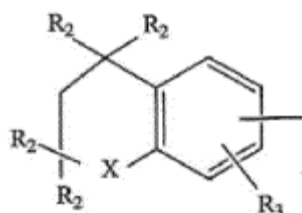


(IX)

en donde Z se selecciona del grupo que consiste en los radicales que se muestran en las fórmulas X y XI:



(X)



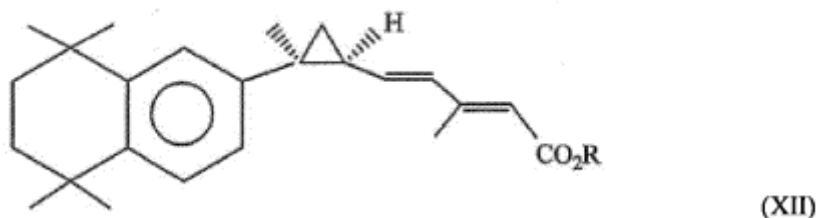
(XI)

15 Y se selecciona de piridilo, pirrolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo, estando los grupos opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos R₄, estando sustituido el radical Y divalente por los grupos Z y —(CR₁=CR₁—CR₁=CR₁)— en carbonos adyacentes; X es NR₅; n es 1 o 2; R₁ y R₂ son independientemente H, alquilo inferior o fluoroalquilo; R₃ es hidrógeno, alquilo inferior, Cl o Br; R₄ es alquilo inferior, fluoroalquilo o halógeno, R₅ es H o alquilo inferior, y B es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, COOR₈, CONR₉R₁₀, -CH₂OH, CH₂OR₁₁, CH₂OCOR₁₁, CHO, CH(OR₁₂)₂, CHOR₁₃O, -COR₇, CR₇(OR₁₂)₂, CR₇OR₁₃O, o tri(alquil inferior)sililo, en donde R₇ es un grupo alquilo, cicloalquilo o alquenoilo, que contiene 1 a 5 carbonos, R₈ es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene

20

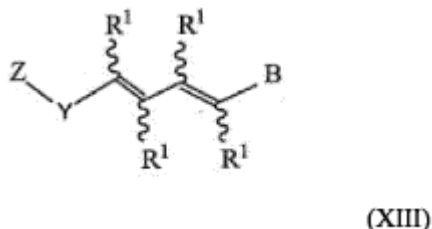
1 a 10 carbonos, o R_8 es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{11} es alquilo inferior, fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{12} es alquilo inferior, y R_{13} es radical alquilo divalente de 2 a 5 carbonos.

5 Otro compuesto descrito en la presente memoria es un compuesto enantioméricamente sustancialmente puro de la fórmula XII:

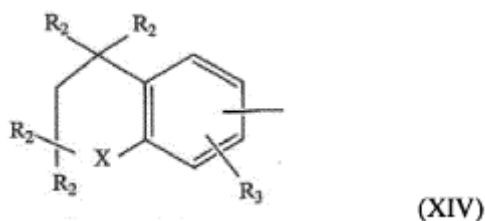


en donde R es H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula XIII:



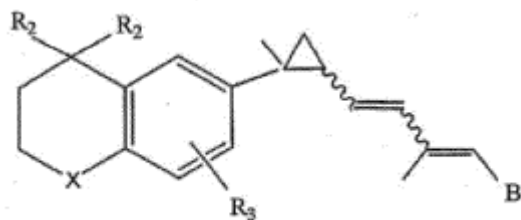
10 en la que Z es el grupo que se muestra en la fórmula XIV:



15 Y es ciclopropilo, estando el grupo Y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_4 , estando el radical divalente Y sustituido por los grupos Z y $-(CR_1=CR_1-CR_1=CR_1)-$ en carbonos adyacentes; X es NR_5 ; R_1 y R_2 son independientemente H, alquilo inferior o fluoroalquilo; R_3 es hidrógeno, alquilo inferior, Cl o Br; R_4 es alquilo inferior, fluoroalquilo o hidrógeno, R_5 es H o alquilo inferior, y B es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO, $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$, o tri(alquil inferior)sililo, en donde R_7 es un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno, que contiene 1 a 5 carbonos, R_8 es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o R_8 es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{11} es alquilo inferior, fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{12} es alquilo inferior, y R_{13} es radical alquilo divalente de 2 a 5 carbonos.

20 Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula XV:

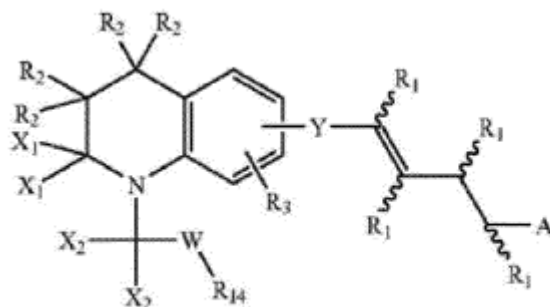
25



(XV)

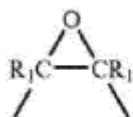
en donde X es NR₅; R₅ es H o alquilo inferior; R₂ es H o alquilo inferior; R₃ es H o alquilo inferior, y B es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, COOR₈, CONR₉R₁₀, -CH₂OH, CH₂OR₁₁, CH₂OCOR₁₁, CHO, CH(OR₁₂)₂, CHOR₁₃O, -COR₇, CR₇(OR₁₂)₂, CR₇OR₁₃O, o tri(alquilo inferior)sililo, en donde R₇ es un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno, que contiene 1 a 5 carbonos, R₈ es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o R₈ es fenilo o (alquilo inferior)fenilo, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo o (alquilo inferior)fenilo, R₁₁ es alquilo inferior, fenilo o (alquilo inferior)fenilo, R₁₂ es alquilo inferior, y R₁₃ es radical alquilo divalente de 2 a 5 carbonos.

10 Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula XVI:



(XVI)

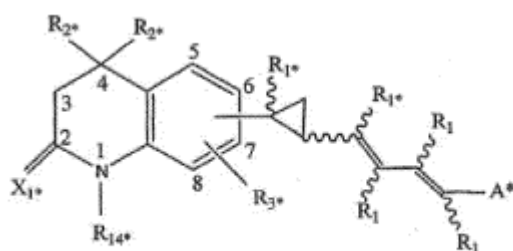
donde Y es un radical bivalente que tiene la fórmula XVII



(XVII)

los dos grupos X₁ representan conjuntamente una función oxo (=O) o una función tiona (=S), o X₁ se selecciona independientemente de H o alquilo de 1 a 6 carbonos; los dos grupos X₂ representan conjuntamente una función oxo (=O) o una función tiona (=S), o X₂ se selecciona independientemente de H o alquilo de 1 a 6 carbonos, con la condición de que uno de los grupos X₁ conjuntos o de los grupos X₂ conjuntos representa una función oxo (=O) o una función tiona (=S); W es O, C(R₁)₂ o W no existe; R₁ es independientemente H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, o fluoroalquilo inferior de 1 a 6 carbonos; R₂ es independientemente H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, o fluoroalquilo inferior de 1 a 6 carbonos; R₃ es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, OR₁, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos sustituido con flúor, halógeno, NO₂, NH₂, NHCOalquilo (C₁-C₆), o NHCO-alqueno (C₁-C₆); A es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, COOR₈, CONR₉R₁₀, -CH₂OH, CH₂OR₁₁, CH₂OCOR₁₁, CHO, CH(OR₁₂)₂, CH(OR₁₃O), -COR₇, CR₇(OR₁₂)₂, CR₇OR₁₃O, o Si(alquilo C₁-C₆)₃, donde R₇ es un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno, que contiene 1 a 5 carbonos, R₈ es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5 a 10 átomos de carbono, o R₈ es fenilo o (alquilo inferior)fenilo, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo, hidroxifenilo o (alquilo inferior)fenilo, R₁₁ es alquilo inferior, fenilo o (alquilo inferior)fenilo, R₁₂ es alquilo inferior, y R₁₃ es radical alquilo divalente de 2 a 5 carbonos, y R₁₄ es H, alquilo de 1 a 10 carbonos, alquilo de 1 a 10 carbonos sustituido con flúor, alqueno de 2 a 10 carbonos y que tiene 1 a 3 dobles enlaces.

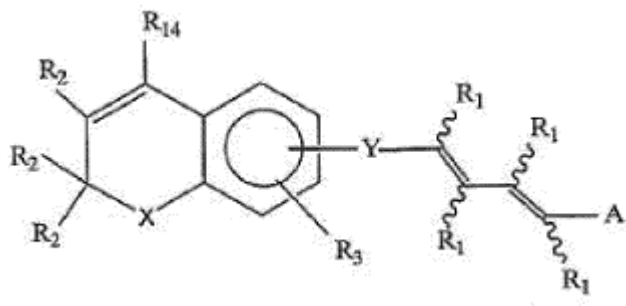
Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula XVIII:



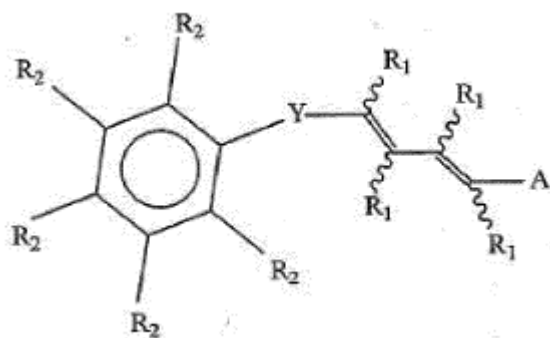
(XVIII)

5 en donde R_1 es independientemente H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, o fluoroalquilo inferior de 1 a 6 carbonos; R_1^* es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; R_2^* es independientemente H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, o fluoroalquilo inferior de 1 a 6 carbonos; R_3^* es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, alquilo inferior sustituido con fluoro de 1 a 6 carbonos o halógeno; X_1^* es un grupo oxo ($=O$) o un grupo tiona ($=S$); A^* es hidrógeno, $COOH$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, donde R_8 es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos, o R_8 es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo, hidroxifenilo o (alquil inferior)fenilo, y el grupo ciclopropilo está unido a la posición 6 o 7 del resto de tetrahydroquinolina, y R_{14}^* es alquilo de 1 a 10 carbonos o alquilo de 1 a 10 carbonos sustituido con flúor.

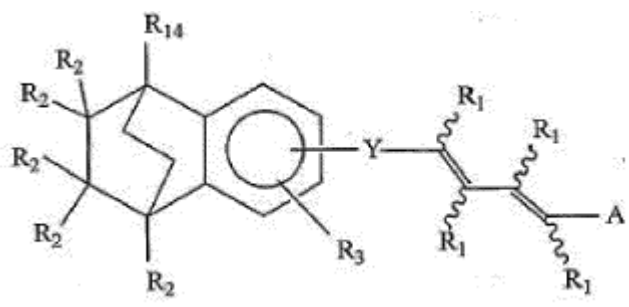
Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por las fórmulas XIX, XX o XXI:



(XIX);

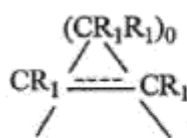


(XX); o

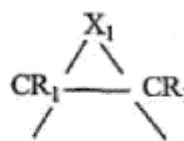


(XXI)

15 donde X es O, S o $(CR_1R_1)_n$ donde n es 0, 1 o 2; Y es un radical bivalente que tiene las fórmulas XXII o XXIII donde o es un número entero de 1 a 4.



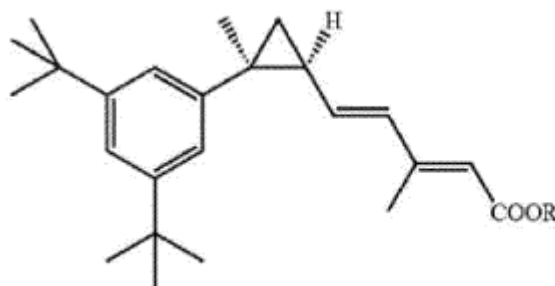
(XXII)



(XXIII)

o Y es un radical arilo bivalente o radical heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, estando los grupos arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituidos con 1 a 3 alquilo C₁₋₆ o con 1 a 3 grupos fluoroalquilo C₁₋₆ con la condición de que cuando el compuesto esté de acuerdo con la fórmula 2, entonces Y no es un anillo de 5 o 6 miembros; X₁ es S o NH; R₁ es independientemente H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, o fluoroalquilo inferior de 1 a 6 carbonos; R₂ es independientemente H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, OR₁, inflexiblemente, o fluoroalquilo inferior de 1 a 6 carbonos, o los dos grupos R₂ representan conjuntamente un grupo oxo (=O) con la condición de que cuando el compuesto está de acuerdo con la fórmula 2 entonces al menos uno de los sustituyentes R₂ es alquilo de cadena ramificada o inflexiblemente; R₃ es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, OR₁, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos sustituido con flúor, o halógeno, NO₂, NH₂, NHCO(alquilo C₁₋₆), o NHCO(alqueno C₁₋₆); A es COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, COOR₈, CONR₉R₁₀, -CH₂OH, CH₂OR₁₁, CH₂OCOR₁₁, CHO, CH(OR₁₂)₂, CH(OR₁₃O), -COR₇, CR₇(OR₁₂)₂, CR₇(OR₁₃O), o Si(alquilo C₁₋₆)₃, donde R₇ es un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueno, que contiene 1 a 5 carbonos, R₈ es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos, o R₈ es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo, hidroxifenilo o (alquil inferior)fenilo, R₁₂ es alquilo inferior, y R₁₃ es radical alquilo bivalente de 2-5 carbonos, y R₁₄ es alquilo de 1 a 10 carbonos, alquilo de 1 a 10 carbonos sustituido con flúor, alqueno de 2 a 10 carbonos y que tiene 1 a 3 dobles enlaces, alquino que tiene de 2 a 10 carbonos y 1 a 3 triples enlaces, arilo carbocíclico seleccionado del grupo que consiste en fenilo, (alquil C₁₋₁₀)fenilo, naftilo, (alquil C₁₋₁₀)naftilo, fenil-alquilo C₁₋₁₀, naftil-alquilo C₁₋₁₀, (alqueno C₁₋₁₀)fenilo que tiene 1 a 3 dobles enlaces, (alquino C₁₋₁₀)fenilo que tiene 1 a 3 triples enlaces, fenil-alqueno C₁₋₁₀ que tiene 1 a 3 dobles enlaces, fenil-alquino C₁₋₁₀ que tiene 1 a 3 triples enlaces, hidroxialquilo de 1 a 10 carbonos, hidroxialqueno con 2 a 10 carbonos y 1 a 3 dobles enlaces, hidroxialquino con 2 a 10 carbonos y 1 a 3 triples enlaces, aciloxialquilo de 1 a 10 carbonos, aciloxialqueno que tiene 2 a 10 carbonos y 1 a 3 dobles enlaces, o aciloxialquino de 2 a 10 carbonos y de 1 a 3 triples enlaces donde el grupo acilo está representado por COR₈, o R₁₄ es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos, siendo seleccionados los heteroátomos de un grupo que consiste en O, S, y N, estando el grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₁₀, con un grupo fluoroalquilo C₁ a C₁₀, o con halógeno, y la línea de puntos en la fórmula XXII representa un enlace o ausencia de enlace.

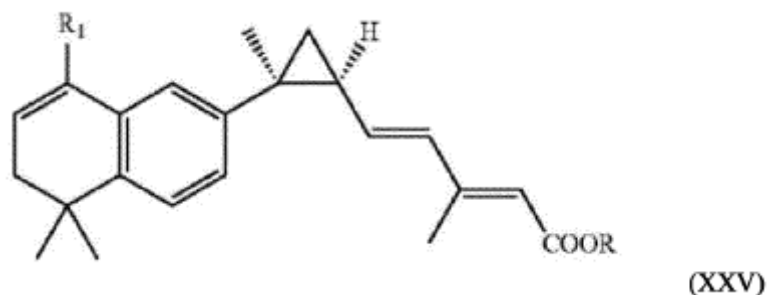
Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula XXIV:



(XXIV)

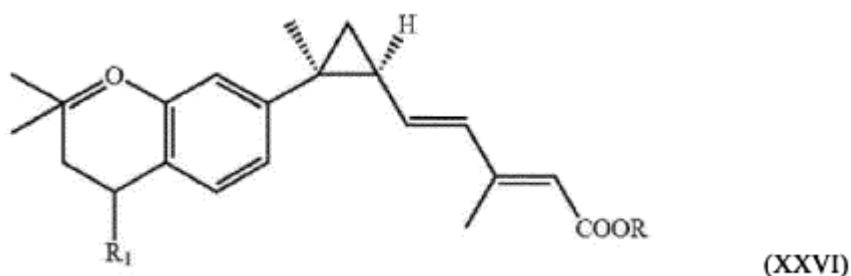
en donde R es H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula XXV:



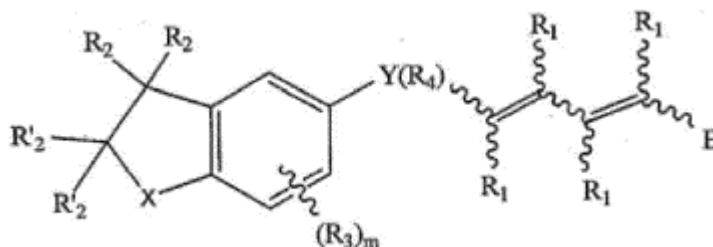
en donde R es H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, y R₁ es iso-propilo o terc-butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula XXVI:



5 en donde R es H, alquilo inferior de 1 a 6 carbonos, y R₁ es iso-propilo, n-butilo o terc-butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

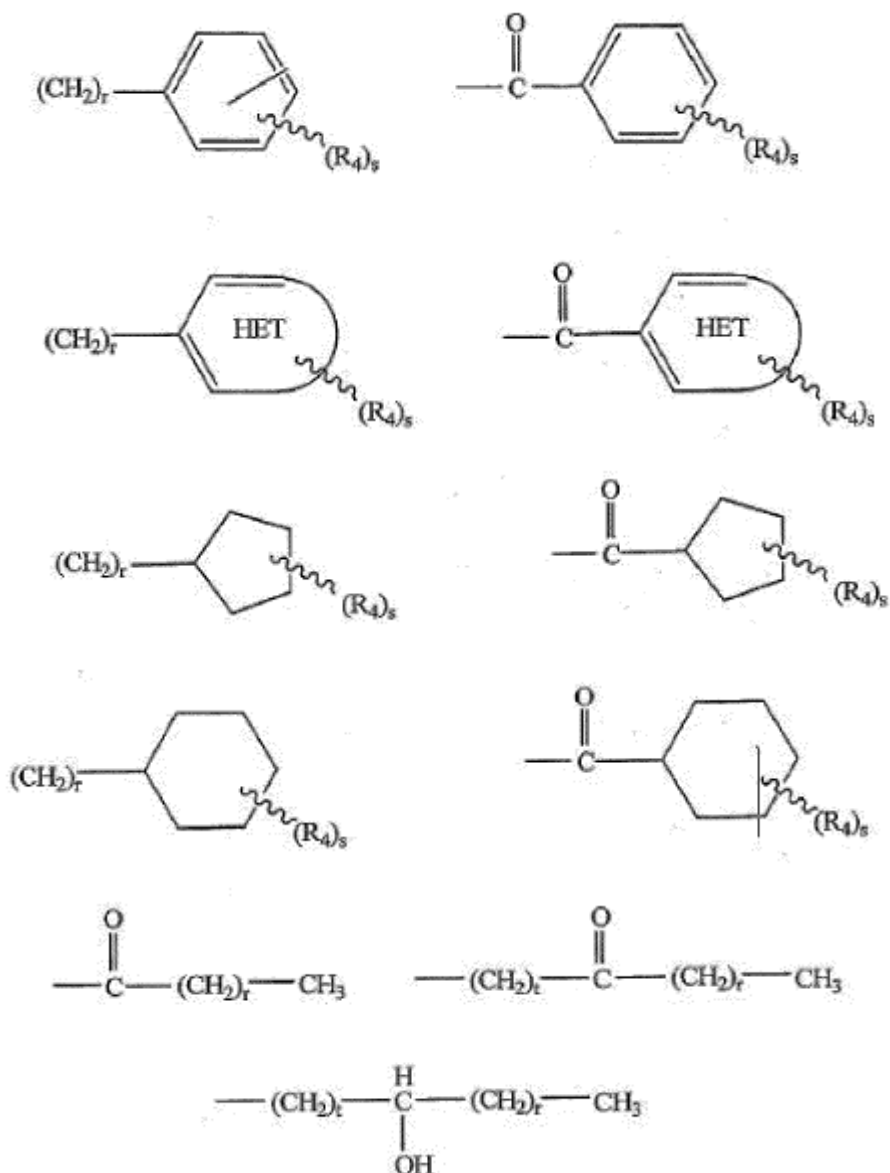
Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula XXVII:



10 donde X es O o S; Y es un radical cicloalquilo o cicloalqueno bivalente opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos R₄, teniendo el radical cicloalqueno 5 a 6 átomos de carbono y un doble enlace, o Y es un radical arilo bivalente o heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, estando los grupos arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 4 grupos R₄ con la condición de que el radical cicloalquilo o cicloalqueno no esté sustituido en el mismo carbono con el resto cíclico condensado y con el resto que contiene el dieno; R₁ es independientemente H, alquilo de 1 a 6 carbonos, o fluoroalquilo de 1 a 6 carbonos; R₂ es independientemente H, alquilo de 1 a 8 carbonos, o fluoroalquilo de 1 a 8 carbonos; R₁₂ es independientemente H, alquilo de 1 a 8 carbonos, o fluoroalquilo de 1 a 8 carbonos; R₃ es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 carbonos, alquilo de 1 a 10 carbonos sustituido con fluoro, halógeno, alcoxi de 1 a 10 carbonos, o alquiltio de 1 a 10 carbonos; NO₂, NH₂, NHCO(alquilo C₁-C₆), NHCO(alqueno C₁-C₆), NR₁H o N(R₁)₂, benciloxi, benciloxi sustituido con alquilo C₁-C₆, o R₃ se selecciona de los grupos que se muestran a continuación,

15

20

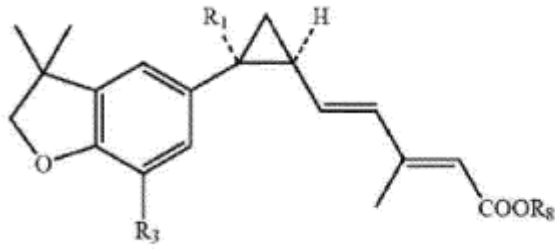


- 5 R_4 es H, halógeno, alquilo de 1 a 10 carbonos, alquilo de 1 a 6 carbonos sustituido con fluoro, alcoxi de 1 a 10 carbonos, o alquilitio de 1 a 10 carbonos; m es un número entero que tiene los valores de 0 a 3; r es un número entero que tiene los valores de 1 a 10; s es un número entero que tiene los valores de 1 a 4; t es un número entero que tiene los valores de 1 a 5;



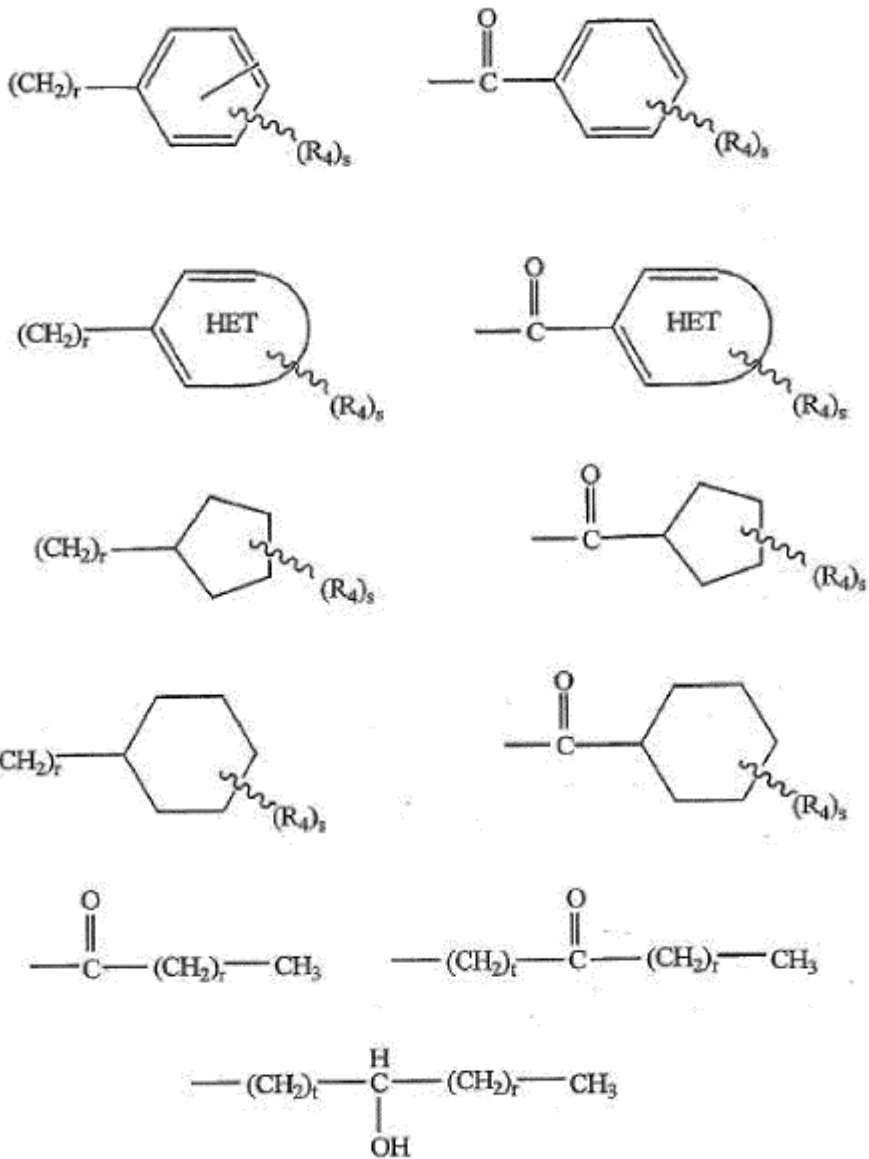
- 10 representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O; B es hidrógeno, COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, $COOR_8$, $CONR_9R_{10}$, $-CH_2OH$, CH_2OR_{11} , CH_2OCOR_{11} , CHO, $CH(OR_{12})_2$, $CHOR_{13}O$, $-COR_7$, $CR_7(OR_{12})_2$, $CR_7OR_{13}O$, o tri(alquil inferior)sililo, donde R_7 es un grupo alquilo, cicloalquilo o alqueniilo, que contiene 1 a 5 carbonos, R_8 es un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, un grupo cicloalquilo de 5 a 10 carbonos o trimetilsililalquilo donde el grupo alquilo tiene 1 a 10 carbonos, o R_8 es fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 10 carbonos, o un grupo cicloalquilo de 5-10 carbonos, o fenilo, hidroxifenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{11} es alquilo inferior, fenilo o (alquil inferior)fenilo, R_{12} es alquilo inferior, y R_{13} es radical alquilo divalente de 2 a 5 carbonos.
- 15

Otra clase de compuestos descritos en la presente memoria está representada por la fórmula XXVIII:



(XXVIII)

en donde R_1 H o metilo; R_8 es H, alquilo de 1 a 6 carbonos, o un catión farmacéuticamente aceptable, y R_3 es hidrógeno, alquilo de 1 a 10 carbonos, halógeno, alcoxi de 1 a 10 carbonos, o R_3 se selecciona de los grupos que se muestran a continuación:

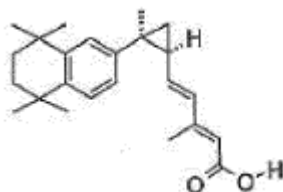


en donde R_4 es H, halógeno, alquilo de 1 a 10 carbonos, carbonos, alcoxi de 1 a 10; r es un número entero que tiene los valores de 1 a 10; s es un número entero que tiene los valores de 1 a 4;



representa un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, y t es un número entero que tiene valores de 1 a 5.

5 El compuesto para uso según la invención es VTP 194204 que significa ácido 3,7-dimetil-6(S),7(S)-metano,7-[1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]2(E),4(E)heptadienoico, y tiene la siguiente estructura química:



10 Se pueden usar también las sales farmacéuticamente aceptables de los agonistas de RXR. Los compuestos descritos en la presente memoria tienen grupos funcionales suficientemente ácidos, suficientemente básicos o ambos, y en consecuencia pueden reaccionar con cualquiera de una serie de bases orgánicas o inorgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal.

15 Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido a partir de agonistas de RXR con grupos básicos son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Ejemplos de tales sales incluyen sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxi butirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato, y similares.

25 Las bases comúnmente empleadas para formar sales de adición de base a partir de agonistas de RXR con grupos ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoníaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o tri-alquilaminas sin sustituir o sustituidas con hidroxilo; dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alquil inferior-aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N,-di-alquil inferior-N-(hidroxilo alquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

30 TSH significa hormona estimulante del tiroides.

Los agentes moduladores de la TSH incluyen, pero no se limitan a, rexinoides, hormonas tiroideas y similares y mezclas de los mismos.

35 La presente invención proporciona el uso de un agonista de receptores de retinoides X (RXR) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es para administración a un nivel por debajo del umbral de activación del receptor de ácido retinoico (RAR) y en la dosis eficaz o por encima de la dosis eficaz de RXR para tratar el cáncer, en donde el agonista de RXR es el ácido 3,7-dimetil-6(S),7(S)-metano,7-[1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]2(E),4(E)heptadienoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en donde el agonista de RXR se administra en una cantidad de 0,1 a 10 mg/m²/día.

40 La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un agonista de receptores de retinoides X (RXR) para uso en el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es para administración a un nivel por debajo del umbral de activación del receptor de ácido retinoico (RAR) y en la dosis eficaz o por encima de la dosis eficaz de RXR para tratar el cáncer, en donde el agonista de RXR es el ácido 3,7-dimetil-6(S),7(S)-metano,7-[1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]2(E),4(E)heptadienoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en donde el agonista de RXR se administra en una cantidad de 0,1 a 10 mg/m²/día.

45 En una realización preferida, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En otra realización preferida, la dosis eficaz de RXR se puede determinar por la reducción de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) del paciente.

En otra realización preferida más, el umbral de activación de RAR se puede determinar midiendo al menos uno de los biomarcadores de RAR expresados por el paciente.

- 5 Todavía en otra realización preferida, el biomarcador RAR se selecciona del grupo que consiste en el nivel de CYP26, el nivel de CRBPI y combinaciones de los mismos.

La divulgación incluye además medir la C_{max} en el paciente del agonista de RXR y ajustar la dosis para mantener la C_{max} en el paciente en un nivel óptimo.

- 10 El agonista de RXR es el ácido 3,7-dimetil-6(S),7(S)-metano,7-[1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]2(E),4(E)heptadienoico.

En algunas realizaciones, la composición o el uso puede comprender al menos otro agente anticáncer. Los agentes anticáncer preferidos incluyen, pero no se limitan a, un compuesto a base de platino, un fármaco citotóxico y similares y mezclas de los mismos.

- 15 En una realización preferida, el uso o la composición comprende además uno o más agentes reductores de triglicéridos.

En una realización preferida, el uso o la composición comprende además uno o más agentes moduladores de la TSH.

- 20 Un "paciente" es un mamífero, preferiblemente un ser humano, pero también puede ser un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayas y similares).

- 25 El compuesto agonista de RXR de la presente invención se puede usar tal como es o incorporado en una composición farmacéutica. Se contemplan todos los modos de administración, por ejemplo, por vía oral, rectal, parenteral, tópica, o por inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o subcutánea o en una forma adecuada por inhalación. Las formulaciones se pueden presentar, cuando sea apropiado, convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Los compuestos se formularán ordinariamente con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la práctica conocida y establecida. Por lo tanto, la composición farmacéutica se puede formular como un líquido, polvo, elixir, solución inyectable, suspensión, supositorio, etc.

- 30 Las formulaciones para uso oral se pueden proporcionar como comprimidos o cápsulas duras en donde los compuestos se mezclan con un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde los ingredientes activos se mezclan con agua o disolventes miscibles tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- 35 Para la administración tópica en la boca, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de comprimidos bucales o sublinguales, gotas o comprimidos para chupar formulados de manera convencional.

- 40 Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos se pueden formular como cremas, geles, pomadas o lociones o como parches transdérmicos. Dichas composiciones se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes, gelificantes, emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, de suspensión y/o colorantes, adecuados.

- 45 Los compuestos se pueden formular también como preparaciones depot. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo como una sal escasamente soluble.

- 50 Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, convenientemente por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo por inyección en embolada o por perfusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, los compuestos pueden estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otro glicérido.

5 Para administración intranasal, los compuestos se pueden usar, por ejemplo, como una pulverización líquida, como un polvo o en forma de gotas.

10 Para administración por inhalación, los compuestos se pueden administrar convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, tetrafluoroetano, heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para uso en un inhalador o aislador, que contienen una mezcla en polvo del compuesto retinoide y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

15 Las suspensiones acuosas pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos naturales, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetileno-oxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol o
20 productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, etil- o n-propil-p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o ciclamato de sodio o de calcio.

25 Los compuestos se administrarán en una cantidad que se encuentra en un nivel por debajo del umbral de activación de RAR y en la dosis eficaz o por encima de la dosis eficaz de RXR según la invención. Estas cantidades pueden ser determinadas por los expertos en la técnica.

Las siguientes son realizaciones no limitativas de la invención:

Ejemplo de referencia 1 (Ejemplo profético)

30 Aunque no se pretende limitarse a ninguna teoría en particular, un aspecto de la presente invención contempla que el Targretin®, especialmente a dosis altas, activa los RAR además de los RXR y esta activación de RAR es la razón por la que el grupo que no es sensible (aquellos con baja elevación de triglicéridos) tenía disminución de la supervivencia en los ensayos clínicos esenciales con Targretin®.

35 A una dosis de 400 mg/m²/día, los valores de C_{max} de Targretin® en la sangre se estima que están alrededor de 8000 nM, a cuya concentración tendrá lugar una activación significativa de los RAR por Targretin®. También, dado que los valores de C_{max} de Targretin® estimados son alrededor de 2000 nM en la dosis más baja (225 mg/m²/día), se produciría una activación perjudicial de los RAR incluso a esta dosis.

40 Por consiguiente, se contempla que se podría realizar la administración de Targretin® a un paciente para determinar el umbral de activación de RAR y la dosis eficaz de RXR para el paciente; administrando al paciente el agonista de RXR a un nivel por debajo del umbral de activación de RAR y a la dosis eficaz o por encima de la dosis eficaz de RXR.

Ejemplo 2

El ácido 3,7-dimetil-6(S),7(S)-metano,7-[1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]2(E),4(E)heptadienoico (VTP 194204) es un pan-agonista de RXR altamente potente (EC₅₀ = 0,1-0,5 nM) y específico. Se cree que VTP 194204 se usa fácilmente a dosis simplemente activadoras de RXR.

45 Farmacología preclínica

50 El VTP 194204 presenta efectos inhibidores del crecimiento tumoral en líneas celulares derivadas de una variedad de tipos de tumores y en modelos animales de cáncer de mama y de pulmón. También en modelos de caquexia inducida por cáncer, el VTP 194204 mantuvo el peso corporal, evitó la pérdida de tejido muscular y adiposo, mejoró el consumo de alimentos y prolongó la supervivencia. Las propiedades antitumorales y anticaquécicas de VTP 194204 se ilustran en la Figura 1. Los estudios preliminares indican que las propiedades anticaquécicas de VTP 194204 son independientes de sus efectos antitumorales.

Seguridad preclínica

5 Se han completado estudios toxicocinéticos y de evaluación de la seguridad para autorización de IND (nuevo fármaco de investigación). No se observó genotoxicidad en una batería de tests (ensayos de Ames, de linfoma de ratón TK y de micronúcleo de rata). Los estudios repetidos de dosis oral durante 4 semanas seguidos de recuperación indicaron que las dosis tóxicas severas de VTP 194204 eran superiores a 200 mg/m²/día y 60 mg/m²/día en perros y ratas, respectivamente. Estos estudios apoyan una dosis inicial de 6 mg/m²/día para el estudio inicial de aumento escalonado de la dosis en fase I-IIa.

Plan de desarrollo clínico

10 El plan clínico se centrará en lograr la aprobación de registro inicial para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en un entorno de cuarta línea. El estudio inicial de fase I-IIa en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que habían fracasado con otras terapias será un estudio de aumento escalonado de la dosis para determinar una dosis farmacológicamente eficaz (activación completa de RXR determinada por marcadores farmacodinámicos) para VTP 194204. Se obtendrán del estudio datos preliminares de supervivencia, en comparación con controles históricos.

15 El estudio de registro de fase II/III en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de cuarta línea (n = ~ 160) comparará el VTP 194204 con el mejor cuidado complementario en cruzado tras el empeoramiento de la enfermedad. La aprobación se basará en un criterio de valoración primario de supervivencia libre de empeoramiento. Estudios posteriores o paralelos buscarán expandir las indicaciones clínicas para VTP 194204 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (por ejemplo, combinación con terapias basadas en platino o Tarceva®), caquexia asociada al cáncer y cáncer de mama.

20 Ejemplo 3 (Ejemplo profético)

Un estudio de fase 1-2a de la seguridad, farmacocinética y dosis farmacológicamente eficaz de VTP 194204 oral en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado, refractario, metastásico

Introducción

25 El VTP 194204, un rexinoide de segunda generación, es un agonista completo específico potente en los tres receptores (α , β y γ) de retinoides X (RXR). El VTP 194204 presentó efectos inhibidores del crecimiento tumoral en líneas celulares derivadas de una variedad de tipos de tumores y en modelos animales de cáncer de mama y de pulmón. También en modelos de caquexia inducida por cáncer, el VTP 194204 mantuvo el peso corporal, evitó la pérdida de tejido muscular y adiposo, mejoró el consumo de alimentos y prolongó la supervivencia. Este ensayo clínico de fase I-IIa está diseñado para determinar la seguridad, la farmacocinética y la dosis farmacológicamente eficaz de VTP 194204 para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas a través de la activación de los RXR.

Diseño del estudio

Criterios de valoración del estudio

Primario:

- 35 Determinar la seguridad de VTP 194204 administrado por vía oral en un programa diario.
- Determinar la dosis farmacológicamente eficaz (PED) de VTP 194204 administrada por vía oral en un programa diario.
- Evaluar el perfil farmacocinético de VTP 194204 en pacientes con cáncer.

Secundario:

- 40 Determinar los efectos de VTP 194204 sobre la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- Determinar la actividad antitumoral de VTP 194204 manifestada por criterios de respuesta estándar, o por marcadores tumorales.

Selección de pacientes:

- 45 Número de pacientes: los pacientes ingresarán en el estudio en cohortes de 1 a 3. El número total de pacientes ingresados estará determinado por el número de aumentos escalonados de la dosis.
- Afección/enfermedad: los pacientes serán aquellos con cáncer de pulmón de células no pequeñas refractario a las terapias estándar.

Criterios de inclusión:

Cáncer de pulmón de células no pequeñas confirmado histológicamente, refractario a la terapia convencional.

Hombre o mujer, de 18 a 75 años, inclusive.

Estado funcional según ECOG 0-2.

Esperanza de vida > 8 semanas.

5 Hematología: Hemoglobina $\geq 8,5$ g/dl

Plaquetas ≥ 100.000 células/mm³

Neutrófilos ≥ 1500 células/mm³

10 PT (tiempo de protrombina) y PTT (tiempo parcial de tromboplastina) dentro de los límites normales, excepto para los pacientes que reciben Coumadin® (warfarina sódica, Bristol Myers Squibb) solo para la profilaxis tromboembólica, en los cuales se permitirá una INR (ratio internacional normalizada) de menos de 2.

Bioquímica: Bilirrubina total $\leq 1,5$ x ULN (límite superior del intervalo normal).

AST/ALT $\leq 3,0$ x ULN (límite superior del intervalo normal).

Creatinina sérica $\leq 2,0$ mg/dl

Calcio sérico $\leq 11,5$ mg/dl

15 Triglicéridos séricos en ayunas $\leq 2,5$ x ULN (límite superior del intervalo normal).

Endocrinología: hormona estimulante del tiroides (TSH) dentro de límites normales ($> 0,5$ mU/L y $< 5,5$ mU/L).

Prueba de embarazo negativa en orina para mujeres en edad fértil durante el cribado y el día 0, y de acuerdo para utilizar dos formas fiables de anticoncepción durante la terapia y durante 1 mes después de la interrupción de la terapia a menos que la abstinencia fuera el método anticonceptivo elegido.

20 Criterios de exclusión:

Cirugía mayor dentro de las 4 semanas previas; radioterapia de campo extendido (> 25 % de la médula total del paciente) o quimioterapia (incluidos agentes de investigación o participación en otro estudio clínico) dentro de las 4 semanas previas; mitomicina C o nitrosoureas dentro de las 6 semanas.

Terapia retinoide sistémica, o vitamina A a dosis > 5.000 UI al día, durante las 4 semanas previas.

25 Pacientes con cualquier historia previa o actual de enfermedad tiroidea, con cualquier historia de enfermedad pituitaria o con cualquier historia de tratamiento previo o actual con hormona tiroidea de reemplazo.

Tumores cerebrales primarios, metástasis cerebral activa incluyendo el empeoramiento desde la última exploración o evidencia de edema cerebral, o síntomas clínicos de metástasis cerebral. En los pacientes con historia previa de metástasis cerebral se deben realizar imágenes cerebrales (p. ej., CT, MRI).

30 Necesidad de esteroides o medicación anticonvulsiva. (Los pacientes que toman dosis estables de análogos de la GnRH o Megace® (acetato de megestrol, Bristol Myers Squibb) durante al menos los 3 meses anteriores serán admitidos en el estudio.)

La inscripción actual en un estudio de fármaco o dispositivo en investigación o la participación en dicho estudio dentro de los 30 días de entrada en este estudio.

35 Pacientes VIH positivos conocidos.

Mujeres que están embarazadas, amamantando o planificando un embarazo.

Historia de trastornos gastrointestinales (trastornos médicos o cirugía extensiva) que pueden interferir con la absorción de la medicación del estudio.

Anormalidades clínicamente significativas en el ECG de cribado.

40 Tratamiento

Definiciones:

PED (dosis farmacológicamente eficaz): definida como la dosis a la que el 90 % de todas las medidas de TSH en todos los pacientes en un ciclo de 4 semanas estaban un 90 % por debajo de los valores de TSH basales

correspondientes, siempre que en el 50 % de esta dosis al menos el 75 % de todas las medidas de TSH en todos los pacientes en un ciclo de 4 semanas estuvieran un 80 % por debajo de los valores basales de TSH correspondientes. Es de esperar que la activación eficaz de los RXR tendrá lugar a una PED.

5 DLT (toxicidad limitante de la dosis): definida como una de las siguientes toxicidades (todas las toxicidades clasificadas de acuerdo con los Criterios de toxicidad común del NCI, versión 2.0, excepto los biomarcadores RAR):

(1) Aumento de más de 2 veces en los niveles de al menos un biomarcador RAR (por ejemplo, CYP 26A, CD38).

(2) Cualquier toxicidad sintomática de grado 2 que requiera retención o reducción de la administración del fármaco de estudio.

10 (3) Cualquier toxicidad sintomática de grado 3 o superior (excluidas las náuseas/vómitos en ausencia de antieméticos óptimos).

(4) Cualquier toxicidad bioquímica o hematológica asintomática de grado 3 (excepto SGOT (AST) o SGPT (ALT)) que persista > 7 días.

(5) SGOT (AST)/SGPT (ALT) > 10 x ULN (límite superior del intervalo normal).

15 (6) Cualquier toxicidad bioquímica o hematológica de grado 4.

20 MTD (dosis máxima tolerada): definida como el nivel más alto de dosis en el cual menos de 2 de una cohorte de pacientes experimentan una toxicidad limitante de la dosis (DLT) durante un período mínimo de 4 semanas. Esto significa que para que una dosis cumpla con la definición de MTD, el fármaco de estudio tendrá que haber sido administrado a esa dosis a una cohorte de al menos tres pacientes durante al menos 4 semanas y solo un paciente habrá experimentado solamente una DLT durante ese intervalo de tiempo. En general, este será un nivel de dosis por debajo del cual se produce DLT en 2 pacientes. No se requiere una duración mínima especificada de exposición al fármaco de estudio para consideración de un caso de DLT para la determinación de la MTD.

25 La derivación de una dosis recomendada para estudios futuros incorporará la tolerabilidad del fármaco durante 8 semanas en al menos 3 pacientes. Por lo tanto, si la dosis recomendada propuesta tiene menos de 3 pacientes tratados durante al menos 8 semanas, se inscribirán pacientes adicionales en ese nivel de dosis.

Duración:

30 Un ciclo de tratamiento será de 4 semanas de administración oral diaria del fármaco de estudio (ciclo 1) en ausencia de toxicidad limitante de la dosis (DLT). Después de 4 semanas, se puede permitir que los pacientes continúen en el estudio en incrementos de 4 semanas de administración diaria oral del fármaco de estudio en el mismo nivel de dosis (o nivel de dosis reducido) si se considera que el tratamiento posterior es de posible beneficio clínico (ciclos 2-12) hasta un máximo de 12 ciclos.

Régimen de dosificación/dosis:

35 Se acumularán tres pacientes en cada nivel de dosis. La dosis inicial diaria de VTP 194204 será de aproximadamente 0,2 mg/m²/día tomada como una dosis oral única. Las dosis se aumentarán escalonadamente como se describe a continuación. En ausencia de toxicidad superior al grado 2 en la escala de toxicidad del NCI durante un período de 4 semanas, la dosis se aumentará en un 100 % para uno a tres pacientes en cada cohorte posterior. No se permitirá un aumento escalonado de la dosis intra-paciente de un ciclo al siguiente. Después de un ciclo dado, los pacientes pueden continuar el estudio en incrementos adicionales de cuatro semanas a la misma dosis que en el ciclo anterior, si el investigador determina que es del interés del paciente continuar en el estudio. La dosis inicial y todos los aumentos escalonados de la dosis posteriores serán hasta el tamaño de cápsula más cercano.

45 Los niveles de hormona tiroidea y de hormona estimulante del tiroides (TSH), biomarcadores de la activación de RXR, se medirán semanalmente en todos los pacientes durante el ciclo 1. Además, los niveles de biomarcadores potenciales para la actividad específica del receptor de ácido retinoico (RAR) tales como la enzima citocromo P450 (CYP26A) inducible por ácido retinoico, la proteína I de unión a retinol celular (CRBPI), CD38 y RARβ2 se monitorizarán simultáneamente en las células sanguíneas al nivel de RNA mensajero mediante ensayos de PCR cuantitativa. A un nivel de dosis dado, si el 75 % o más de todas las medidas de TSH en todos los pacientes en un ciclo de 4 semanas están un 80 % por debajo de los correspondientes valores basales de TSH y ningún paciente presenta una toxicidad superior a grado 2, entonces se hará un aumento escalonado de la dosis adicional del 100 % en una nueva cohorte de 3 pacientes adicionales. Si el 90 % de todas las medidas de TSH en todos los pacientes en un ciclo de 4 semanas con esta nueva dosis están un 90 % por debajo de los correspondientes valores basales de TSH, entonces se considerará que se ha alcanzado una dosis farmacológicamente eficaz (PED). Si no es así, se realizarán aumentos escalonados de la dosis adicionales del 100 % (o de cantidades menores) en nuevas cohortes de 3 pacientes cada una hasta que se alcance una PED como se ha definido con anterioridad a menos que se

alcance antes una toxicidad limitante de la dosis (DLT). La DLT se define como un aumento igual o mayor a 2 veces en un nivel de biomarcador RAR y/o una toxicidad de grado 3, lo que se alcance primero. Si se alcanza una PED antes de una DLT, se inscribirán 6 pacientes más en la PED para validar aún más la PED.

- 5 Si un paciente desarrolla una DLT, se incluirán 3 pacientes adicionales a ese nivel de dosis. Si ninguno de los 3 pacientes adicionales desarrolla una DLT durante un período de 4 semanas, se continuará el aumento escalonado de la dosis al 100 % para uno a tres pacientes en las cohortes siguientes. Sin embargo, si 1, 2 o los 3 pacientes adicionales desarrollan DLT, se continuará el aumento escalonado de la dosis al 50 % en una nueva cohorte de 3 pacientes. El aumento escalonado de la dosis se llevará a cabo hasta que se alcance una dosis equivalente a la dosis farmacológicamente eficaz (PED), a menos que se alcance antes una toxicidad limitante de la dosis (DLT).
- 10 Si uno de los pacientes incluidos en un nivel de dosis experimenta DLT, se incluirán hasta 3 pacientes adicionales en ese nivel de dosis. Si ninguno de los 3 pacientes adicionales experimenta una DLT, el aumento escalonado de la dosis continuará con un incremento de la dosis del 33 % en al menos 3 pacientes por nivel de dosis. Sin embargo, si un segundo paciente en la cohorte experimenta DLT, entonces se considerará que la dosis máxima tolerada (MTD) ha sido sobrepasada. La reducción de la dosis debido a DLT o intolerancia será del 50 % a menos que una
- 15 reducción de la dosis del 50 % dé como resultado una dosis a un nivel investigado previamente, entonces se investigará una reducción de la dosis del 33 %.

Programa de visitas:

- 20 Los pacientes serán vistos para evaluación cada 7 días (+/- 1 día) durante 28 días. Por lo tanto, habrá 6 visitas programadas (incluida la visita de selección) hasta el final del primer ciclo. Aquellos pacientes que continúen el tratamiento después de 28 días serán vistos cada 14 días (+/- 2 días), o con mayor frecuencia si se requiere clínicamente.

Resultados proféticos

Los siguientes son resultados pronosticados, no reales:

- 25 La dosis farmacológicamente eficaz (PED) es 1 mg/m²/día. La concentración en sangre de VTP 194204 a la PED es 3 ± 1 ng/mL. No hubo ningún aumento discernible de los niveles de biomarcadores RAR en ninguna de las dosis de VTP 194204 incluyendo la PED. Por lo tanto, las dosis de VTP 194204 de aproximadamente 1 mg/m²/día se consideran dosis simplemente activadoras de RXR (es decir, sin activación de RAR). Dichas dosis son óptimas para tratar pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. La mediana de supervivencia media para los
- 30 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en este estudio fue de 8,5 meses en comparación con aproximadamente 4 meses para los pacientes de control históricos y emparejados.

Ejemplo 4 (Ejemplo profético)

Un ensayo de fase III aleatorio que compara VTP 194204/carboplatino/paclitaxel frente a carboplatino/paclitaxel en pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado o metastásico

35 Introducción

- 40 El VTP 194204, un rexinoide de segunda generación, es un agonista completo específico potente en los tres receptores de retinoides X. El VTP 194204 presentó efectos inhibidores del crecimiento tumoral en líneas celulares derivadas de una variedad de tipos de tumores y en modelos animales de cáncer de mama y de pulmón. También en modelos de caquexia inducida por cáncer, el VTP 194204 mantuvo el peso corporal, evitó la pérdida de tejido muscular y adiposo, mejoró el consumo de alimentos y prolongó la supervivencia. Se diseña un ensayo clínico de fase III para demostrar el beneficio de supervivencia de la adición de VTP 194204 a la quimioterapia con carboplatino/paclitaxel.

Diseño del estudio

Selección de pacientes:

- 45 Los pacientes se seleccionan para cumplir todas las condiciones siguientes

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en estadio IIIB con derrame pleural o en estadio IV;

Sin quimioterapia previa;

ECOG = 0, 1.

Tratamiento:

5 Los pacientes estratificados por estadio de la enfermedad y sexo se distribuyen aleatoriamente para recibir VTP 194204 una vez al día en una dosis simplemente activadora de RXR y carboplatino AUC 6 y paclitaxel 200 mg/m², es decir, cada 3 semanas o carboplatino/paclitaxel solo. La dosis simplemente activadora de RXR de VTP 194204 se determina monitorizando la inducción de hipotiroidismo (reducción en los niveles de TSH), un biomarcador farmacológico para la activación de RXR, en ausencia de inducción de biomarcadores de RAR en sangre.

Criterios de valoración del estudio:

Criterio de valoración primario: supervivencia global

Criterio de valoración secundario: tasas de supervivencia estimadas según Kaplan-Meier de dos años.

Resultados proféticos:

10 Los resultados clínicos previstos, no reales, se presentan en la tabla 2:

Tabla 2

Resultados proféticos, no reales

Grupo de tratamiento	Mediana de supervivencia (meses)	Tasa de supervivencia de dos años (%)
Carboplatino/Paclitaxel	9,2	16
VTP 194204/Carboplatino/Paclitaxel	15	30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un agonista de los receptores de retinoides X (RXR) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es para administración a un nivel por debajo del umbral de activación del receptor de ácido retinoico (RAR) y a la dosis eficaz o por encima de la dosis eficaz de RXR para el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es ácido 3,7-dimetil-6(S)-7(S)metano,7-[1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]2(E),4(E)heptanodioico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en donde el agonista de RXR se administra en una cantidad de 0,1 a 10 mg/m²/día.
- 10 2. Composición farmacéutica que comprende un agonista de los receptores de retinoides X (RXR) para uso en el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es para administración a un nivel por debajo del umbral de activación del receptor de ácido retinoico (RAR) y a la dosis eficaz o por encima de la dosis eficaz de RXR para el tratamiento del cáncer, en donde el agonista de RXR es ácido 3,7-dimetil-6(S)-7(S)metano,7-[1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-7-il]2(E),4(E)heptanodioico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en donde el agonista de RXR se administra en una cantidad de 0,1 a 10 mg/m²/día.
- 15 3. El uso según la reivindicación 1, o la composición para uso según la reivindicación 2, caracterizado porque el umbral de activación de RAR y la dosis eficaz de RXR para el paciente, se determinan administrando al paciente dosis crecientes de una agonista de RXR hasta que se alcanzan la dosis eficaz de RXR y el umbral de activación de RAR.
- 20 4. El uso según la reivindicación 1, o la composición para uso según la reivindicación 2, caracterizado porque la dosis eficaz de RXR se determina midiendo la reducción de los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) del paciente.
5. El uso según la reivindicación 1, o la composición para uso según la reivindicación 2, caracterizado porque el umbral de activación de RAR se determina midiendo al menos un biomarcador de RAR expresado por el paciente.
- 25 6. El uso o la composición para uso según la reivindicación 5, en donde el biomarcador RAR se selecciona del grupo que consiste en el nivel de citocromo P450 tipo 26 (CYP26), el nivel de proteína de unión al retinol celular (CRBPI) y combinaciones de los mismos.
7. El uso según la reivindicación 1, o la composición para uso según la reivindicación 2, en donde la composición comprende además al menos otro agente anticáncer.
8. El uso o la composición para uso según la reivindicación 7, en donde el agente anticáncer se selecciona del grupo que consiste en un compuesto a base de platino, un fármaco citotóxico o mezclas de los mismos.
- 30 9. El uso según la reivindicación 1, o la composición para uso según la reivindicación 2, en donde la composición comprende además uno o más agentes reductores de triglicéridos.
10. El uso según la reivindicación 1, o la composición para uso según la reivindicación 2, en donde la composición comprende además uno o más agentes moduladores de la TSH.
- 35 11. El uso según la reivindicación 1, o la composición para uso según la reivindicación 2, en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas.
12. El uso según la reivindicación 1, o la composición para uso según la reivindicación 2, en donde el cáncer es cáncer de mama.
13. El uso según la reivindicación 1, o la composición para uso según la reivindicación 2, en donde el agonista de RXR se administra en una cantidad de 0,5 a 2 mg/m²/día.

40

FIG. A

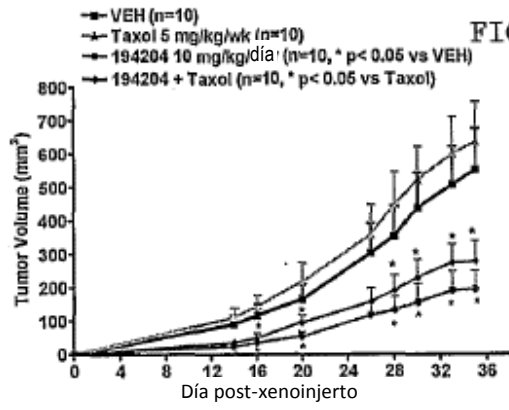


FIG. B

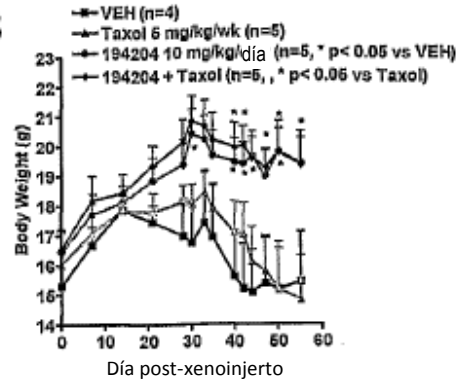


FIG. C

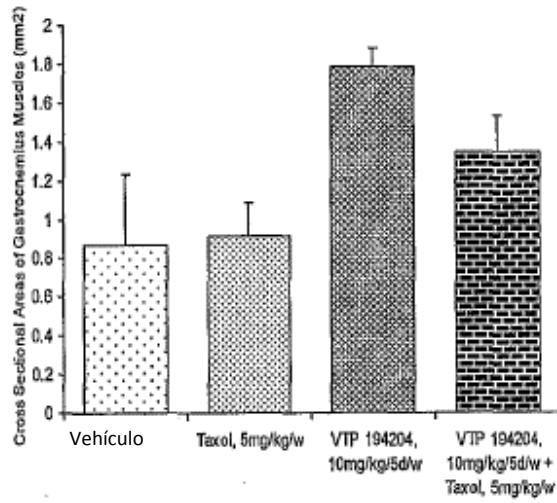


FIG. D

