

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 928**

21 Número de solicitud: 202330370

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

11.05.2023

43 Fecha de publicación de la solicitud:

22.11.2024

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (60.0%)

C/ Hospital del Rey s/n

09001 BURGOS (Burgos) ES;

UNIVERSITAT DE BARCELONA (15.0%) y

**INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA DE
BELLVITGE (25.0%)**

72 Inventor/es:

QUESADA PATO, Roberto;

GARCÍA VALVERDE, Maria;

CARREIRA BARRAL, Israel;

FONTOVA PALE, Pere;

ALONSO CARRILLO, Daniel;

PÉREZ TOMÁS, Ricardo Enrique;

SOTO CERRATO, Vanessa y

ARIAS BETANCUR, Alain

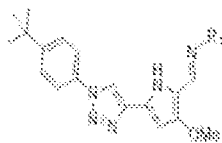
74 Agente/Representante:

IGARTUA IRIZAR, Ismael

54 Título: **COMPUESTO QUE TIENE ACTIVIDAD TRANSPORTADORA DE LACTATO**

57 Resumen:

Compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



en donde R1 es seleccionado de un sistema cíclico diamantóide, composición que comprende el compuesto, el compuesto o composición para su uso como transportador transmembranal de lactato, y una combinación que comprende el compuesto y cisplatino para su uso en el tratamiento del cáncer.

ES 2 988 928 A1

DESCRIPCIÓN

Compuesto que tiene actividad transportadora de lactato

5

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se refiere a compuestos capaces de facilitar el transporte de lactato a través de membranas celulares.

10

ESTADO ANTERIOR DE LA TÉCNICA

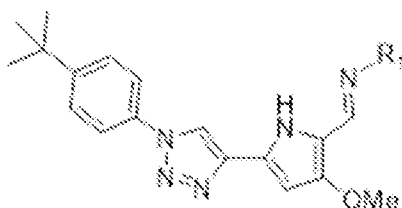
El anión lactato es producto de la fermentación láctica del piruvato producido principalmente en la glucólisis, así como un mediador de señalización intracelular. El lactato es también un regulador clave del desarrollo del cáncer, ya que una sobreproducción de lactato por parte de las células cancerosas favorece el crecimiento tumoral y la metástasis. El metabolismo alterado de las células tumorales caracterizado por un aumento de la glucólisis, conocido como "efecto Warburg", implica la producción de grandes cantidades de este metabolito y conduce a la acidificación del microambiente tumoral (acidosis) y a la inversión del gradiente de pH que existe en las células sanas. Cada vez hay más evidencias que indican que el metabolismo anormal del lactato constituye una diana terapéutica en el caso del cáncer. En este sentido, actualmente se están explorando dos estrategias: inhibir la producción o alterar el transporte de lactato. En el caso de la primera, se puede lograr afectando la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa, que cataliza la interconversión de piruvato y lactato. El transporte de lactato está mediado por proteínas conocidas como transportadores de monocarboxilatos (MCT). Dos de ellos, los MCT 1 y 4, están sobreexpresados en varios tipos de cáncer, como el de mama, hueso, colon y riñón. Esto también se ha relacionado con un peor pronóstico en los cánceres de vejiga (MCT1) y próstata (MCT4). Por lo tanto, la inhibición de la actividad de transporte de MCTs podría dar lugar a la inhibición del crecimiento de las células cancerosas. En este sentido, se están realizando ensayos clínicos (fases I y II) con algunos inhibidores de los MCT, que evitan la proliferación de células cancerosas que presentan fenotipos agresivos.

EXPOSICIÓN DE LA INVENCION

El objeto de la invención es el de proporcionar un compuesto y composición, según se define en las reivindicaciones.

5

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo,



en donde R1 es seleccionado de un sistema cíclico diamantóide.

10

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende el compuesto de la invención.

15

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una combinación que comprende el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, y cisplatino o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo.

Y un cuarto aspecto de la invención se refiere a un uso no terapéutico del compuesto como transportador de lactato.

20

25

El compuesto de la invención ha demostrado tener una actividad transportadora del anión lactato a través de la membrana celular, independientemente de los transportadores naturales MCT 1 y 4, y a favor de gradiente. La naturaleza aniónica del lactato hace que éste no pueda atravesar por difusión las membranas lipídicas. Para facilitar este proceso, la molécula de la invención interacciona con los aniones mediante una serie de enlaces de hidrógeno, formando un complejo supramolecular que puede difundir a través de dichas membranas e introducirse dentro de la célula. La molécula de la invención facilita un efecto localizado al actuar sobre todo en las zonas de acúmulo de lactato provocadas por la existencia de células tumorales, normalmente en células tumorales de tumores sólidos,

favoreciendo un efecto citotóxico localizado en las mismas, al perturbar los gradientes de lactato presentes en el tumor.

5 Asimismo, la actividad transportadora del anión lactato permite su utilización en usos no terapéuticos, por ejemplo, en ensayos experimentales con fines de investigación en donde se quiera provocar un transporte transmembranal del anión lactato.

Estas y otras ventajas y características de la invención se harán evidentes a la vista de las figuras y la descripción detallada de la invención.

10

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 La figura 1 muestra un gráfico que representa en el eje y la concentración en $\mu\text{mol}/\text{mg}$ extracelular (Fig 1A) e intracelular (Fig 1B) de lactato y en el eje x el tiempo en minutos en células de adenocarcinoma de pulmón (A549) y adenocarcinoma de cuello uterino (HeLa) tratadas con un compuesto, según una realización de la invención.

20 La figura 2A muestra unas curvas de dosis-respuesta del efecto sobre la viabilidad celular de las células tratadas con el mismo compuesto de la figura 1, representando en el eje y la viabilidad celular en % y en el eje x el Log (compuesto) (M); la figura 2B muestra el valor de IC50 (concentración inhibitoria del 50% de la población celular), calculada a partir de las curvas de dosis-respuesta.

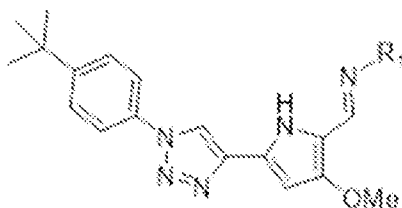
25 La figura 3A muestra un gráfico del porcentaje de viabilidad celular (eje x) después de la sensibilización de la célula con el compuesto según una realización de la invención como pre-tratamiento por 1, 2, 3 y 4 horas, y el tratamiento posterior con cisplatino durante 24 horas. La figura 3B muestra una tabla que incluye resultados del análisis de la sinergia de la molécula y cisplatino según la figura 3A.

30

EXPOSICIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Compuesto

- 5 Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo,

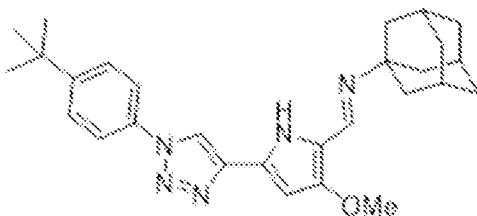


en donde R1 es seleccionado de un sistema cíclico tipo diamantoide.

10

En una realización preferente, el sistema cíclico diamantoide se selecciona del grupo que consiste en adamantano, diamantano, triamantano, iso-tetramantano, siendo preferiblemente el adamantano. Así, en una realización preferente el compuesto I es un compuesto con la siguiente fórmula la

15



- En una realización preferente, el compuesto de la invención es una de sus sales o solvatos
20 farmacéuticamente aceptables. No existen limitaciones en cuanto a los tipos de sales que pueden usarse, siempre que sean farmacéuticamente aceptables para su uso con fines terapéuticos. En una realización preferente, el compuesto de la invención es preferiblemente una sal de cloruro.

25

El compuesto de la invención ha demostrado su capacidad para promover eficientemente el transporte transmembranal de lactato a través de bicapas de fosfolípidos en vesículas y su efecto citotóxico en células cancerosas, como se muestra en el ejemplo 2.

5 Composición

El segundo aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende el compuesto de la invención, preferentemente el compuesto la. El compuesto de la invención es un transportador de lactato, y más concretamente, un transportador transmembranal celular de lactato tal y como se puede comprobar en los ejemplos 2 y 3. La composición por lo tanto comprende un transportador de lactato en donde el transportador de lactato comprende el compuesto de la invención.

En una realización preferente la composición es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, preferiblemente el compuesto la, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Dichas composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida, semisólida o líquida para aplicación oral, tópica o parenteral del paciente.

La composición farmacéutica comprende el compuesto de la invención junto con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, en un paciente que necesite tratamiento y/o prevención, incluido el ser humano.

El experto en la materia puede determinar qué componentes adicionales se pueden utilizar y si son necesarios, siendo muchos de ellos de uso común en las composiciones farmacéuticas.

Cada componente debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica.

Usos

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición y/o el compuesto de la invención, en sus distintas realizaciones, para su uso como transportador transmembranal celular de lactato.

En una realización preferente, la invención se refiere a la composición y/o el compuesto de la invención para su uso como medicamento o para el tratamiento o prevención de cáncer y/o enfermedades asociadas con el transporte anormal de lactato, en donde el tratamiento está, al menos en parte, mediado por el transporte de lactato. En una realización preferente se refiere para el tratamiento de cáncer de tumores sólidos, tal como el cáncer de pulmón. La presente invención contempla el tratamiento de humanos, así como de otros animales, preferentemente mamíferos.

En otra realización el tratamiento o prevención comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o composición farmacéutica o medicamento definido anteriormente, junto con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, en un sujeto que lo necesite, preferiblemente un sujeto o paciente que comprende cáncer y/o enfermedades asociadas con el transporte anormal de lactato.

En el contexto de la especificación, el término "prevención o tratamiento" significa la administración del compuesto o la composición farmacéutica o el medicamento según la invención para preservar la salud de un paciente que sufre o corre el riesgo de sufrir cualquiera de las enfermedades descritas anteriormente.

En el contexto de esta invención, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto o composición que es suficiente para prevenir o tratar uno o más síntomas derivados de la enfermedad a tratar.

Dichos términos también incluyen la administración del compuesto, composición farmacéutica o medicamento según la invención para prevenir, mejorar, aliviar o eliminar uno o más síntomas asociados con cualquiera de esas enfermedades.

En el contexto de esta invención, se entiende por “mejorar” cualquier mejora en el estado clínico del paciente tratado, ya sea una mejora subjetiva (síntoma o cómo se siente el paciente) o una mejora objetiva (signo o parámetros medidos).

- 5 La dosis particular administrada de acuerdo con la presente invención se determinará de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluido el compuesto administrado, la vía de administración, la afección particular que se está tratando y consideraciones similares.
- 10 En otra realización, además comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cisplatino. Tal y como se demuestra en el ejemplo 4, la combinación del compuesto de la invención y cisplatino provoca un efecto sinérgico anticanceroso, permitiendo una dosis menor de cisplatino, con la consiguiente disminución de su toxicidad.
- 15 La terapia de combinación de la presente invención puede incluir la administración secuencial, simultánea, separada o conjunta del compuesto de la invención y cisplatino. En una realización preferente, el tratamiento comprende primero administrar el compuesto de la invención y posteriormente la administración del cisplatino. Sin pretender ceñirse a ninguna teoría, se plantea la hipótesis de que el compuesto de la invención sensibiliza las células a
- 20 tratar frente al quimioterapéutico cisplatino, favoreciendo el efecto de cisplatino a unas dosis más bajas que si fuera un tratamiento monoterápico de cisplatino, disminuyendo así la toxicidad del cisplatino.
- Otro aspecto de la invención se refiere a combinaciones del compuesto de la invención con
- 25 otros principios activos farmacéuticos o veterinarios.

En una realización, la combinación comprende el compuesto de la invención, preferiblemente de fórmula Ia, y en caso de que lo comprendiera en forma de sal, siendo esta sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, y cisplatino o una sal

30 farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer de un sujeto, preferiblemente un cáncer que provoca tumores sólidos, en donde el tratamiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva del compuesto de la invención de forma simultánea, concurrente, separada o secuencial con

cisplatino, preferiblemente en un intervalo terapéutico con cisplatino, es decir, en donde los efectos terapéuticos del compuesto de la invención administrado no ha desaparecido por completo cuando se administra cis platino.

- 5 Un último aspecto de la invención se refiere al uso no terapéutico de la composición y/o el compuesto de la invención como transportador de lactato. El hecho de que el compuesto de la invención sea un transportador de lactato transmembranal le hace idóneo como un reactivo para su uso en investigación en donde se debe provocar o simular el transporte transmembranal de lactato en ensayos *in vitro*.

10

A continuación, se describen algunos ejemplos ilustrativos que muestran claramente las características y ventajas de la invención. Sin embargo, estos ejemplos no deben interpretarse como limitativos del objeto de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

15

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto la (AS37)

Una mezcla de 5-(1-(4-(*tert*-butil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-metoxi-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (120 mg, 0.37 mmol), 1-adamantilamina (112 mg, 0.74 mmol, 2.0 equivalentes) y ácido acético glacial (100 µL) en cloroformo (15 mL) se agitó a 65 °C durante 72 h. Tras enfriar a temperatura ambiente se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se redisolvió en diclorometano (25 mL). Esta disolución se lavó con una disolución acuosa de HCl 1 M (3 × 25 mL); la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en una mezcla diclorometano y *n*-hexano para obtener el compuesto AS37 como un sólido marrón (116 mg, 64%).

25

Ejemplo 2: Actividad transportadora del compuesto la

Por un lado, se analizó la actividad del compuesto AS37 para coordinar aniones testándolos en modelos de vesículas de fosfolípidos, demostrándose que eran eficientes a la hora de facilitar el transporte de lactato a concentraciones muy bajas (Tabla 1).

30

Tabla 1. Actividad de transporte expresada como concentración necesaria para facilitar el transporte del 50% del anión encapsulado CE₅₀ (nM) y parámetro Hill (*n*) para AS37.

| Compuesto | CE ₅₀ (nM) NO ₃ ⁻ /Cl ⁻ | Parámetro de Hill, <i>n</i> NO ₃ ⁻ /Cl ⁻ | CE ₅₀ (nM) HCO ₃ ⁻ /Cl ⁻ | Parámetro de Hill, <i>n</i> HCO ₃ ⁻ /Cl ⁻ | CE ₅₀ (nM) lac ⁻ /Cl ⁻ | Parámetro de Hill, <i>n</i> lac ⁻ /Cl ⁻ |
|-----------|---|--|--|---|---|--|
| AS37 | 3.7 ± 0.4 | 0.91 ± 0.08 | 39 ± 2 | 0.97 ± 0.06 | 8 ± 1 | 1.0 ± 0.1 |

5

La capacidad de AS37 para transportar el anión lactato a través de membranas celulares se evaluó en dos líneas celulares de cáncer (A549 y HeLa). Estas células fueron tratadas con el compuesto a una concentración equivalente a sus respectivas concentraciones inhibitorias del 25% (CI₂₅) de la población celular, obtenidas de ensayos de viabilidad celular.

10 Mediante el uso de un método basado en luminiscencia (Lactate-Glo™ Assay Kit, Promega, WI, USA), se determinaron las concentraciones de lactato extracelular (Figura 1A) e intracelular (Figura 1B) en diferentes condiciones y tiempos de tratamiento. En condiciones de cultivo regulares y con un medio rico en glucosa, las células cancerosas exportan el lactato (principalmente producido por la glucólisis) a la matriz extracelular mediante los transportadores de monocarboxilato (MCT). Por eso y con el fin de evaluar de forma precisa la capacidad transportadora del compuesto de la invención, en estos modelos celulares las diferentes isoformas de los MCTs (MCT1 y MCT4) fueron inhibidas farmacológicamente utilizando Sirosingopina (Syro) como pre-tratamiento (incubación durante 1 hora a una dosis de 10 μM para ambas líneas celulares).

20

Las células A549 y HeLa se trataron con 2,3 μM y 2,8 μM del compuesto de la invención, respectivamente, y todos los cultivos experimentales se hicieron en un medio libre de lactato.

25 Los niveles de lactato extracelular de ambas líneas celulares tratadas con Syro fueron más bajos que en el caso del control (DMSO), encontrando diferencias significativas después de 180 minutos (*p*<0,01 y *p*<0,001, para A549 y HeLa respectivamente). Estos resultados confirman que Syro es capaz de reducir la acumulación de lactato en el medio extracelular mediada por la inhibición de los MCTs. Los experimentos con el compuesto de la invención

en ambas líneas celulares cancerosas mostraron un aumento en las concentraciones de lactato extracelular en comparación con el control, sin embargo, solo hubo diferencias significativas en las células A549 después de 180 minutos de tratamiento ($p < 0,0001$). Por último, en el caso del tratamiento combinado con Syro y AS37 (MCTs inhibidos), en las células A549 se observaron concentraciones de lactato extracelular significativamente más altas en comparación con Syro a los 60, 120 y 180 minutos ($p < 0,05$, $p < 0,01$ y $p < 0,0001$, respectivamente). En el caso de las células HeLa, estas diferencias se encontraron solo a los 120 ($p < 0,05$) y 180 ($p < 0,0001$) minutos de tratamiento.

En cuanto a los niveles de lactato intracelular, en ambas líneas celulares de cáncer se observó que después de ser tratadas con Syro las concentraciones fueron significativamente más altas en comparación con el control (DMSO) entre 15 y 180 minutos de tratamiento ($p < 0,0001$), lo que confirma que Syro es capaz de inhibir los MCT y, en consecuencia, inducir la acumulación intracelular de lactato. Respecto al tratamiento con AS37, en las células HeLa los niveles de lactato intracelular fueron más bajos respecto a los del control, pero sin diferencias significativas, mientras que en las células A549 las concentraciones fueron ligeramente más altas que el control con diferencias significativas a los 60 ($p < 0,01$), 120 ($p < 0,05$) y 180 minutos ($p < 0,05$) de tratamiento. Finalmente, los niveles de lactato intracelular de las células A549 y HeLa tratadas con Syro y AS37 combinados fueron significativamente más bajos en comparación con los niveles de las células tratadas sólo con Syro a los 120 ($p < 0,05$ y $p < 0,0001$, para A549 y HeLa respectivamente) y 180 minutos ($p < 0,0001$, para ambas líneas celulares) de tratamiento, pero siempre superior a los de las células tratadas solo con AS37 o los controles (DMSO). Estos resultados indican que AS37 es capaz de incrementar la concentración de lactato extracelular mediante un mecanismo independiente de la actividad de MCT. Asimismo, AS37 es capaz de reducir la acumulación de lactato intracelular, característica observada a consecuencia de la inhibición de MCT, indicando una actividad equivalente al facilitar su salida del interior de la célula.

Ejemplo 3: Efecto citotóxico del compuesto AS37

El efecto de AS37 sobre la viabilidad de las células cancerosas se evaluó en las líneas celulares humanas A549 (adenocarcinoma de pulmón), SW900 (carcinoma de células escamosas de pulmón), MCF7 (adenocarcinoma de mama), CAL27 (carcinoma de células

escamosas de la cavidad oral), SW620 (adenocarcinoma colorrectal) y HeLa (adenocarcinoma de cuello uterino). Asimismo, su potencial citotóxico también fue evaluado en la línea celular no cancerosa MCF10A (epitelio de mama no canceroso). Mediante un programa estadístico, los porcentajes de viabilidad celular se representaron en una gráfica con una curva de dosis-respuesta y se calcularon las concentraciones inhibitorias (CI) para el 25%, 50% y 75% de viabilidad de la población celular. En la Tabla 2 se muestran los valores de CI para cada línea celular y en la Figura 2A sus respectivas curvas de dosis-respuesta.

10 **Tabla 2.** CI de AS37 en diferentes líneas celulares de cáncer y no cancerosa. Los valores representan la media y desviación estándar (en μM) de al menos tres replicados independientes.

| | A549 | SW900 | MCF7 | CAL27 | SW620 | HeLa | MCF10A |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| CI ₇₅ | 4,92 ± 1,09 | 5,57 ± 0,59 | 7,91 ± 1,42 | 4,00 ± 0,50 | 3,70 ± 0,39 | 3,95 ± 0,26 | 11,22 ± 3,94 |
| CI ₅₀ | 3,35 ± 0,87 | 4,36 ± 0,27 | 5,58 ± 1,17 | 3,27 ± 0,27 | 2,14 ± 0,32 | 3,36 ± 0,19 | 7,66 ± 1,86 |
| CI ₂₅ | 2,30 ± 0,71 | 3,43 ± 0,06 | 4,00 ± 1,22 | 2,68 ± 0,18 | 1,26 ± 0,35 | 2,85 ± 0,16 | 5,36 ± 1,09 |

15 En todas las líneas celulares, AS37 indujo una reducción pronunciada de la viabilidad celular con un rango terapéutico inferior a 10 μM aproximadamente. Al comparar las CI₅₀, entre las líneas de células cancerosas MCF7 fue significativamente más resistente que las células A549 ($p < 0,01$), CAL27 ($p < 0,001$), SW620 ($p < 0,0001$) y HeLa ($p < 0,05$) (Figura 2B). Por otra parte, la línea celular no cancerosa (MCF10A) fue significativamente más resistente que todas las líneas celulares cancerosas; células A549, SW900, CAL27, SW620, HeLa ($p < 0,0001$) y MCF7 ($p < 0,01$) (Figura 2B). Finalmente, las células SW620 fueron significativamente más sensibles (con valores de CI₅₀ más bajos) que las células SW900 ($p < 0,05$), MCF7 ($p < 0,0001$) y MCF10A ($p < 0,0001$) (Figura 2B).

25 El significado de los símbolos en la Figura 2B es el siguiente:

- † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$, ††† $p < 0,001$ y †††† $p < 0,0001$ indican diferencias significativas con respecto a la línea celular MCF7;
- ** $p < 0,01$ y **** $p < 0,0001$ indica diferencias significativas con respecto a la línea

celular MCF10A.

- ‡ $p < 0.05$ indica diferencias significativas con respecto a la línea celular SW620.

Ejemplo 4: Efecto sinérgico del AS37 y Cisplatino

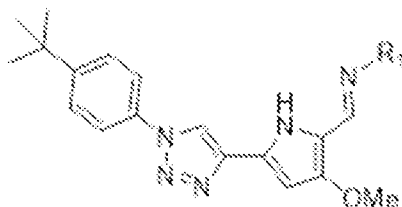
5

Se probó la eficacia del compuesto AS37 como pre-tratamiento para sensibilizar las células A549 frente al quimioterapéutico cisplatino, mediante un ensayo MTT de viabilidad celular. Debido a que el transporte del anión lactato a través de la membrana celular se ha demostrado en periodos cortos de tiempo, el efecto de la combinación con cisplatino se evaluó después de utilizar un pre-tratamiento durante 1, 2, 3 y 4 horas con una dosis de 3,4 μM (CI_{50}) de AS37 (bloques B.B de la figura 3A). Después de este pre-tratamiento, las células recibieron una dosis de 100 μM de cisplatino durante 24 horas adicionales. Los resultados muestran que el efecto combinado de la terapia supera el efecto individual de cada compuesto (bloques A.A. de la figura 3A), observando un mayor efecto cuando las células reciben el pre-tratamiento con el compuesto AS37 durante 4 horas ($p < 0,0001$, Figura 3A). Teniendo en cuenta estos resultados, se realizó un análisis en detalle de la sinergia terapéutica entre los dos fármacos. Los porcentajes de viabilidad celular obtenidos después de la combinación de los fármacos fueron analizados con el software CompuSyn (version 1.0; ComboSyn, Paramus, NJ, USA) para así calcular el índice de combinación (ICo). El ICo se utiliza para describir el tipo de interacción entre fármacos pudiendo ser sinérgica ($0,30 > \text{ICo} < 0,70$), sinergia moderada ($0,70 > \text{ICo} < 0,85$), sinergia leve ($0,85 > \text{ICo} < 0,90$), de efecto aditivo ($0,9 > \text{ICo} < 1,1$) o de efecto antagónico ($\text{ICo} > 1,1$).

En este ensayo, las células A549 fueron pre-tratadas durante 4 horas con diferentes dosis del compuesto AS37 (2,3, 3,4 y 4,9 μM). Después del pre-tratamiento, las células fueron tratadas con cisplatino utilizando diferentes dosis (50, 100, 150, 200 y 250 μM) durante 24 horas adicionales. Como se muestra en la Figura 3B, en todas las combinaciones el valor de ICo fue menor a 0.915 (Figura 3B) indicando que el tratamiento con ambos fármacos y en esta modalidad tiene un efecto principalmente sinérgico moderado o leve. En particular, el mayor efecto de sinergia se observó al combinar las dosis más bajas de ambos fármacos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo,

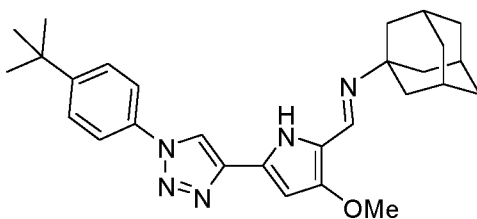


5

en donde R1 es seleccionado de un sistema cíclico diamantoide.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto (I) es un compuesto de fórmula (Ia):

10



3. Una composición que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15

4. La composición según la reivindicación 3, que comprende uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, para su uso como transportador transmembranal de lactato.

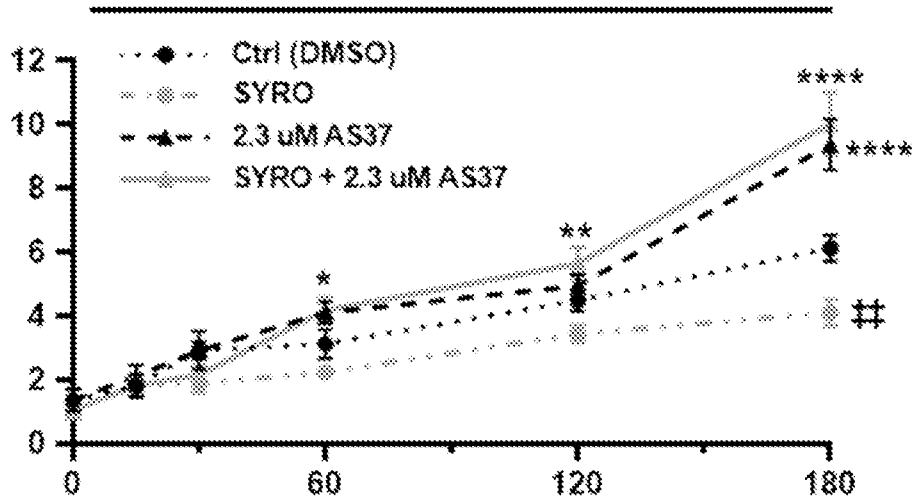
20

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el transporte de lactato.

25

7. El compuesto o la composición según la reivindicación 6, en donde la enfermedad es cáncer.
- 5 8. El compuesto o la composición según la reivindicación 7, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.
- 10 9. El compuesto o la composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, para su uso en el tratamiento donde comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto o la composición a un sujeto que comprende cáncer y/o enfermedades asociadas con el transporte anormal de lactato.
- 15 10. El compuesto o la composición según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento donde comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto o composición que comprende cisplatino.
- 20 11. Una combinación que comprende:
a) un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, y
b) cisplatino o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo.
- 25 12. La combinación según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de cáncer de un sujeto, preferiblemente un cáncer que provoca tumores sólidos, en donde el tratamiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) de forma simultánea, concurrente, separada o secuencial con cisplatino.
13. Uso no terapéutico del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 como transportador de lactato.

A549



HeLa

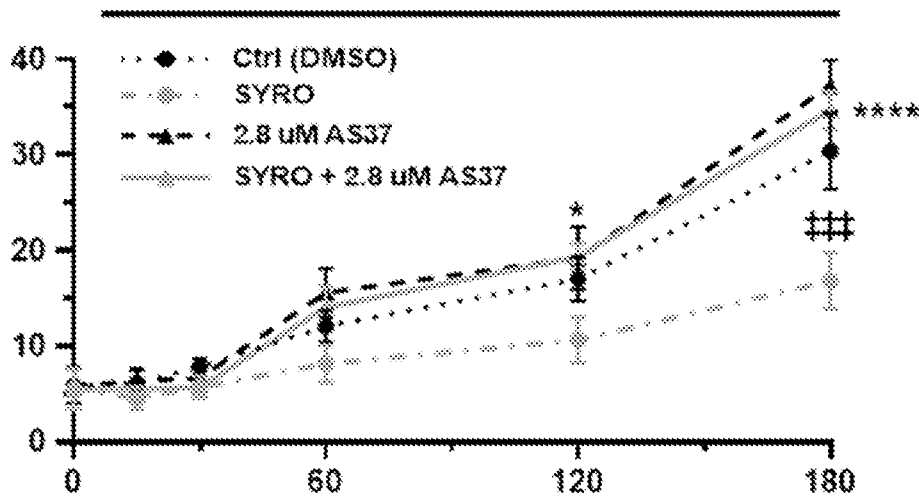


Fig. 1A

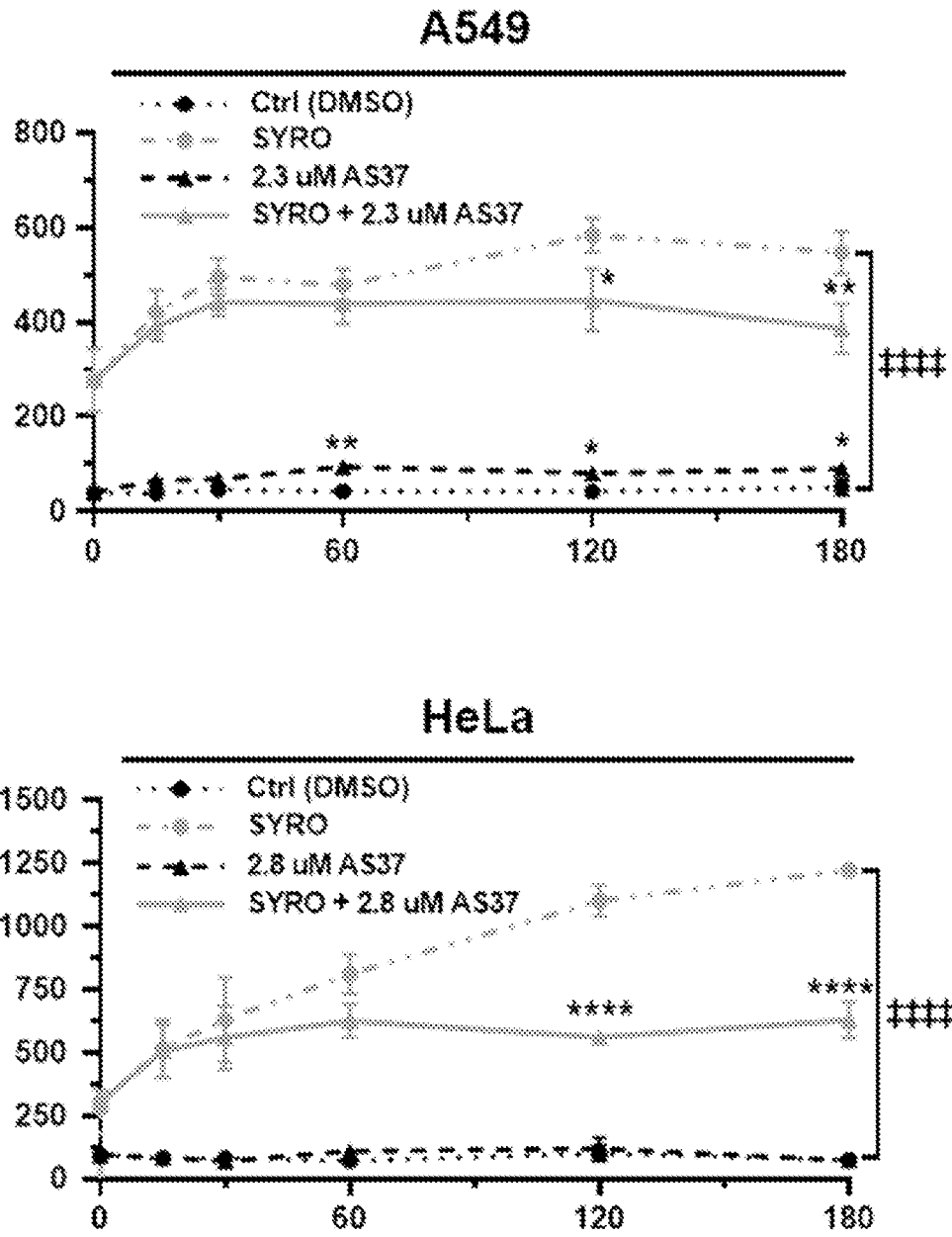


Fig. 1B

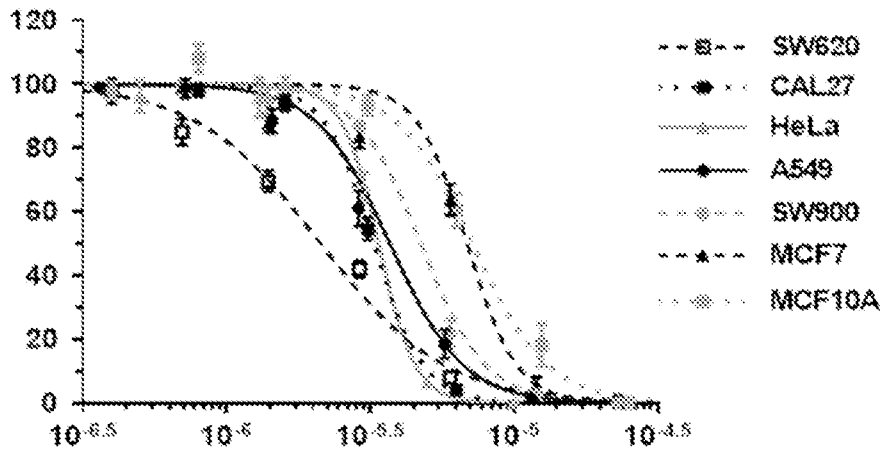


Fig. 2A

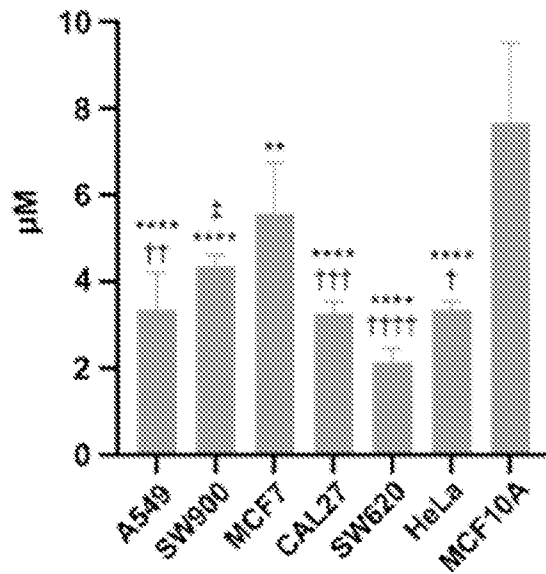


Fig. 2B

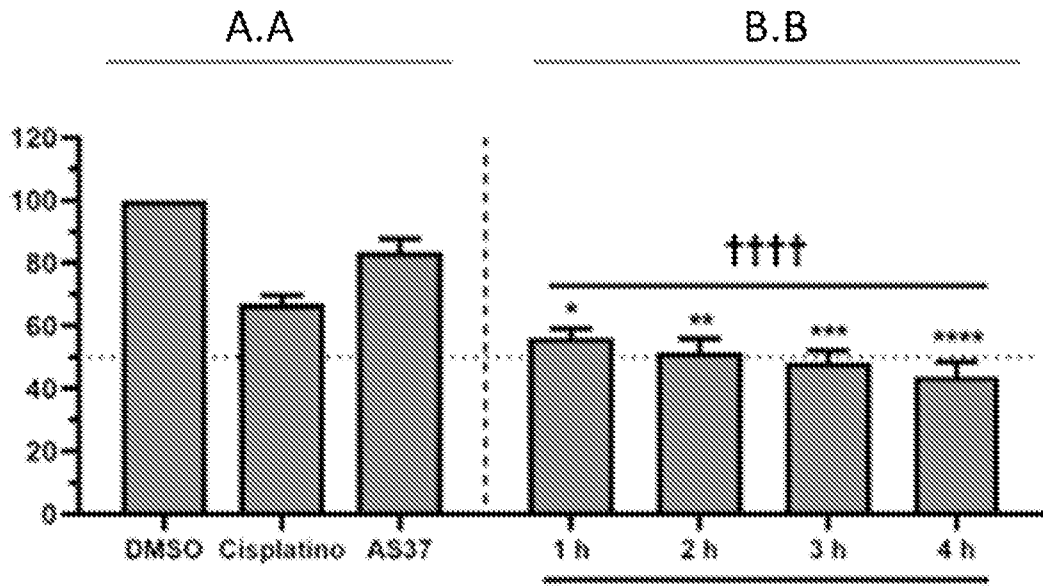


Fig. 3A

| | | Cisplatin (μM) | | | | |
|-----------|-----|----------------|-------|-------|-------|-------|
| | | 50 | 100 | 150 | 200 | 250 |
| AS37 (μM) | 2.3 | 0.801 | 0.727 | 0.733 | 0.782 | 0.915 |
| | 3.4 | 0.854 | 0.807 | 0.790 | 0.801 | 0.817 |
| | 4.9 | 0.852 | 0.836 | 0.783 | 0.807 | 0.821 |

Fig. 3B



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 202330370

22 Fecha de presentación de la solicitud: 11.05.2023

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. ci.: **C07D403/04** (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | 56 Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A | WO 2020192904 A1 (UNIV BURGOS et al.) 01/10/2020, reivindicaciones 1-18, ejemplos 1-5. | 1-13 |
| A | MOLERO-VALENZUELA ADRIA et al. "A Novel Late-Stage Autophagy Inhibitor That Efficiently Targets Lysosomes Inducing Potent Cytotoxic and Sensitizing Effects in Lung Cancer". Cancers JUL 2022. , 30/06/2022, Vol. 14, Páginas 1-21. Article No.: 3387, ISSN 2072-6694(electronic), <DOI: doi: 10.3390/cancers14143387>. Ver resumen, apartado 3. | 1-13 |
| A | PUCINO VALENTINA et al. "Lactate transporters as therapeutic targets in cancer and inflammatory diseases". Expert Opinion on Therapeutic Targets 2018, 30/11/2017, Vol. 22, Páginas 735-743, ISSN 1472-8222(print) ISSN 1744-7631(electronic), <DOI: doi:10.1080/14728222.2018.1511706>. Ver resumen. | 1-13 |
| A | LU NA-NA et al. "Evaluation on the inhibition of pyrrol-2-yl ethanone derivatives to lactate dehydrogenase and anticancer activities". Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy 31/07/2016, Vol. 165, Páginas 21-25, ISSN 1386-1425, <DOI: doi: 10.1016/j.saa.2016.04.010>. Ver resumen; esquema 1. | 1-13 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.11.2023

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXT-DB, BIOSIS, NPL, XPESP, CAS.