



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 271 264**

51 Int. Cl.:
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02735502 .3**
86 Fecha de presentación : **26.04.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1385513**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2004**

54 Título: **Asociaciones farmacéuticas a base de derivados de piridoindolona y de agentes anticancerígenos.**

30 Prioridad: **27.04.2001 FR 01 05843**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis**
174, avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es: **Bourrie, Bernard;**
Casellas, Pierre y
Derocq, Jean-Marie

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

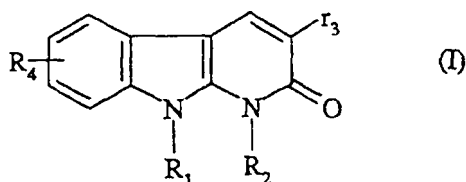
DESCRIPCIÓN

Asociaciones farmacéuticas a base de derivados de piridoindolona y de agentes anticancerígenos.

La presente invención tiene por objeto nuevas asociaciones de derivados de piridoindolona con agentes anticancerígenos, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

El documento US-A-5 880 126 describe derivados de piridoindolona de estructura diferente que pueden utilizarse como anti-inflamatorios y para el tratamiento de la leucemia.

Los derivados de piridoindolona, utilizables en la presente invención, son los compuestos de fórmula:



en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

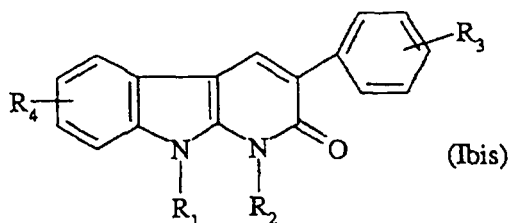
- R_2 representa un grupo metilo o etilo; o bien

- R_1 y R_2 forman juntos un grupo $(CH_2)_3$;

- R_3 representa, o bien un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi, o bien un grupo tienilo.

- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I), agentes anticancerígenos, pueden asociarse ventajosamente a otros agentes anticancerígenos. Derivados de piridoindolona preferidos son los compuestos de fórmula:



en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

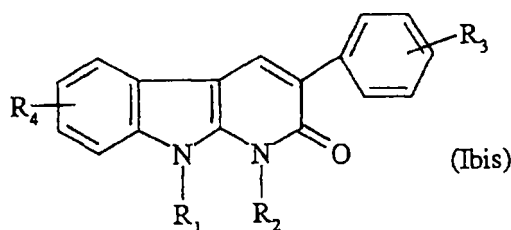
- R_2 representa un grupo metilo o etilo; o bien

- R_1 y R_2 forman juntos un grupo $(CH_2)_3$;

- R_3 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo o metoxi;

- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi.

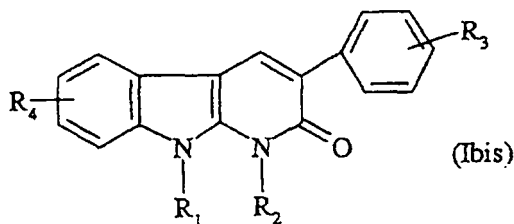
Derivados de piridoindolona particularmente preferidos son los compuestos de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;
- R₂ representa un grupo metilo o etilo;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo o metoxi;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi.

Derivados de piridoindolona más particularmente preferidos son los compuestos de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un grupo metilo o etilo;
- R₂ representa un grupo metilo o etilo;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo o metoxi;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi.

A título de ejemplo, derivados de piridoindolona según la invención son:

-6-cloro-1,9-dimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

F = 178,5-179-5°C;

- 3-(4-metoxifenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

F = 166-167°C;

- 1,6,9-trimetil-3-(3-tienil)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

RMN (200 MHz): 2,6 ppm: s: 3H; 4,1 ppm: s: 3H; 4,2 ppm: s: 3H; 7,1 ppm: d: 1H; 7,4-7,9 ppm: m: 4H; 8,3 ppm: d: 1H; 8,7 ppm: s: 1H.

- 1,6,9-trimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

F = 198-199°C;

- 1,6-dimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

RMN (200 MHz): 2,5 ppm: s: 3H; 3,8 ppm: s: 3H; 7,1 ppm: d: 1H; 7,3-7,5 ppm: m: 4H; 7,75 ppm: d: 2H; 7,8 ppm: s: 1H; 8,4 ppm: s: 1H; 11,8 ppm: s: 1H.

Los compuestos de fórmula (I) se preparan según el procedimiento descrito en el documento FR 97 08409.

Los compuestos de fórmula (I) se han ensayado *in vitro* sobre un línea celular humana de cáncer de mama: la línea MDA-MB-231 disponible dirigiéndose a la American Type Culture Collection (referencia HTB26).

La evaluación del efecto antiproliferativo se ha efectuado según J.M. Derocq *et al.*, FEBS Letters, 1998, 425, 419-425: se mide el nivel de incorporación de la [3H]timidina en el ADN de las células tratadas, después de 96 horas de incubación de un compuesto de fórmula (I). La concentración inhibidora 50 (CI₅₀) se define como la concentración que inhibe la proliferación celular en un 50%.

Los compuestos de fórmula (I) presentan una CI₅₀ generalmente inferior a 10 µM sobre la línea MDA-MB-231.

Los compuestos de fórmula (I) se han ensayado igualmente sobre otra línea celular humana de cáncer de mama, la línea multirresistente MDR, (del inglés multi-drug-resistant) y denominada MDA-A₁. Esta línea está descrita por E. Collomb, C. Dussert y P.M. Martin en *Cytometry*, 1991, 12(1), 15-25.

5 El término "multirresistente" que califica esta línea, significa que dicha línea es poco sensible de una manera general a los fármacos de quimioterapia comúnmente utilizados y en particular a los antimitóticos de origen natural tales como el paclitaxel, la vincristina, la vinblastina.

10 Los compuestos de fórmula (I) presentan una CI₅₀ generalmente inferior a 10 μ M sobre la línea multirresistente MDA-A₁.

Así, los compuestos de fórmula (I) inhiben la proliferación de células tumorales, incluyendo la proliferación de células que presentan una multirresistencia.

15 Varios compuestos de fórmula (I) se han evaluado *in vivo* sobre un modelo de xenoinjerto de tumores humanos implantados de forma subcutánea sobre el ratón inmuno deprimido SCID (del inglés: Severe Combined Immuno Deficiency).

20 El tratamiento de los animales con un compuesto de fórmula (I) comienza 6 a 7 días después de la implantación, cuando el tumor alcanza una masa tumoral de alrededor de 60 mg. El compuesto, en disolución en un disolvente, se administra a continuación por vía oral.

25 La actividad antitumoral se evalúa cuando la masa tumoral media alcanza aproximadamente 1000 mg en los animales controlados, tratados con el disolvente únicamente: se mide la relación T/C, representando T el peso medio de los tumores en los animales tratados y representando C el peso medio de los tumores en los animales controlados. Una relación T/C inferior o igual a 42% se considera como indicador de una actividad antitumoral significativa según Stuart T *et al.*, en *J. Med. Chem.*, 2001, 44 (11), 1758-1776. Para una dosis diaria administrada, comprendida entre 50 y 300 mg/kg, algunos compuestos de fórmula (I) han conducido a una relación T/C inferior a 20%.

30 Los efectos antiproliferativos de la asociación de un compuesto de fórmula (I) con otro agente anticancerígeno se han medido sobre la línea MDA-A₁, dicha línea multirresistente citada anteriormente, según la técnica referenciada (J.M. Derocq *et al.*). La CI₅₀ obtenida para el agente anticancerígeno solo se ha comparado con la obtenida para la asociación del mismo agente anticancerígeno con un compuesto de fórmula (I). Se ha observado una disminución neta de la CI₅₀. Las CI₅₀ pueden dividirse por un factor que va de 2 a 100 e incluso más allá de 100 para ciertos derivados de piridindolona de fórmula (I) asociados a otro agente anticancerígeno.

35 Como ejemplo, la CI₅₀ obtenida para el paclitaxel solo se ha comparado con la obtenida para la asociación del paclitaxel con la 1,6,9-trimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona. La CI₅₀ se divide por un factor que va de 14 a 100 según las concentraciones de 1,6,9-trimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2*H*-pirido[2,3-*b*]indol-2-ona empleadas.

40 Los resultados de ensayos muestran un efecto sinérgico y una potencialización de los efectos antiproliferativos de los componentes de las asociaciones de la invención.

45 Según la presente invención, el o los compuestos de fórmula (I) se administran en asociación con uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos. Estos principios activos pueden ser especialmente compuestos antitumorales tales como los agentes alquilantes, alquilsulfonatos (busulfán), dacarbazina, procarbazina, mostazas nitrogenadas (clormetina, melfalán, clorambucilo), ciclofosfamida, ifosfamida; las nitrosoureas tales como carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina; los alcaloides antineoplásicos tales como vincristina, vinblastina; taxanos tal como el paclitaxel; los antibióticos antineoplásicos tales como actinomicina; los agentes intercalantes, los antimetabolitos antineoplásicos, los antagonistas de folatos, et metotrexato; inhibidores de la síntesis de purinas; los análogos de la purina tales como mercaptopurina, 6-tioguanina; los inhibidores de la síntesis de pirimidinas, los inhibidores de aromataza, la capecitabina, los análogos de la pirimidina tales como fluorouracilo, gemcitabina, citarabina y citosina arabinósida; brequinar; los agonistas y antagonistas hormonales anticancerígenos que incluyen tamoxifeno; los inhibidores de quinasa, imatinib; los inhibidores de factores de crecimiento; ciertos anti-inflamatorios que tratan en el campo de la cancerología, tales como el polisulfato de pentosán, corticosteroides, prednisona, dexametasona; las antitopoisomerasas tales como etopósido, las antraciclinas que incluyen doxorubicina, bleomicina, mitomicina y metramicina; complejos metálicos anticancerígenos, complejos de platino, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino; interferón alfa, trifeniltiofosforamida, altretamina; agentes antiangiogénicos; adyuvantes de inmunoterapia.

60 Las asociaciones de la invención son útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades causada o exacerbada por la proliferación de células tumorales, tales como los tumores primarios o metastásicos, carcinomas y cánceres, en particular: cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer del intestino delgado, cáncer de colon y de recto; cáncer de las vías respiratorias, de orofaringe y de hipofaringe; cáncer de esófago; cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de los canales biliares, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de páncreas; cánceres de las vías urinarias incluyendo riñón, urotelio, cáncer de vejiga; cánceres del tracto genital femenino, incluyendo cáncer de útero, del cuello del útero, de los ovarios, coriocarcinoma y trofoblastoma; cánceres del tracto genital masculino, incluyendo cáncer de próstata, de las vesículas seminales, de los testículos, tumores de las células germinales; cánceres de las glándulas endocrinas, incluyendo cáncer de tiroides, de hipófisis, de las glándulas suprarrenales; cánceres de la piel, incluyen-

do hemangiomas, melanomas, sarcomas, que incluyen el sarcoma de Kaposi; tumores del cerebro, de los nervios, de los ojos, de las meninges, incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neurinomas, neuroblastomas, schwannomas, meningiomas; tumores que proceden de tumores malignos hematopoyéticos, que incluyen leucemias, cloromas, plasmacitomas, micosis fungoide, linfoma o leucemia de las células T, linfoma no hodgkiniano, hemopatías malignas, mielomas.

La presente invención tiene igualmente por objeto composiciones farmacéuticas que contienen, como principio(s) activo(s), una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de dicho compuesto, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno (o varios) otro(s) principio(s) activo(s) anticancerígenos, así como uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos en la técnica anterior.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse por administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal o cualquier otra vía adecuada, a los animales y a los seres humanos para la prevención o el tratamiento de las enfermedades anteriores.

Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden utilizarse a dosis diarias de 0,002 a 2.000 mg por kilogramo de peso corporal del mamífero que se va a tratar, preferentemente a dosis diarias de 0,1 a 300 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,02 a 10000 mg por día, más particularmente de 1 a 3000 mg, según la edad del sujeto que se va a tratar o del tipo de tratamiento (profiláctico o o curativo).

Los principios activos anticancerígenos, con los que los compuestos de fórmula (I) se asocian, se utilizan a las dosis habituales.

Las formas de administración apropiadas comprenden las formas orales, tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las disoluciones o suspensiones orales, las formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar las asociaciones según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta de dicho paciente.

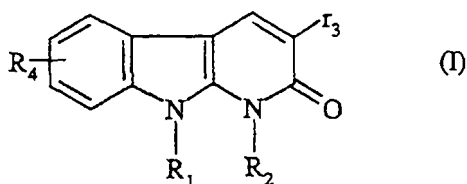
Según otro aspecto de la invención, el o los compuestos de fórmula (I) y uno (o varios) otro(s) principio(s) activo(s) anticancerígenos pueden administrarse de forma simultánea, secuencial o escalonada en el tiempo, para el tratamiento de las enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células tumorales.

Las asociaciones de la invención pueden presentarse en forma de kit que contiene al menos un compuesto de fórmula (I), por una parte y uno (o varios) otro(s) principio(s) activo(s) anticancerígenos, por otra parte.

Según otro de sus aspectos, la invención se refiere también a un tratamiento de enfermedades causadas o exacerbadas por la proliferación de células tumorales que consiste en administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) en asociación con uno (o varios) otro(s) principio(s) activo(s) anticancerígenos.

REIVINDICACIONES

1. Asociación de la menos un compuesto de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

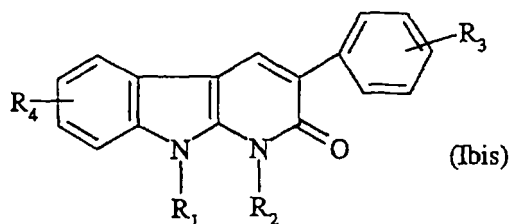
- R₂ representa un grupo metilo o etilo; o bien

- R₁ y R₂ forman juntos un grupo (CH₂)₃;

- r₃ representa, o bien un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi, o bien un grupo tienilo.

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi; con uno (o varios) principio(s) anticancerígenos.

2. Asociación según la reivindicación 1, de menos un compuesto de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

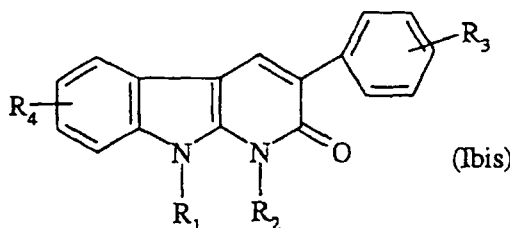
- R₂ representa un grupo metilo o etilo; o bien

- R₁ y R₂ forman juntos un grupo (CH₂)₃;

- R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo o metoxi;

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi.

3. Asociación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 de al menos un compuesto de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

- R₂ representa un grupo metilo o etilo;

ES 2 271 264 T3

- R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo metilo o metoxi;

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi.

4. Asociación según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es uno de los compuestos citados a continuación:

- 6-cloro-1,9-dimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

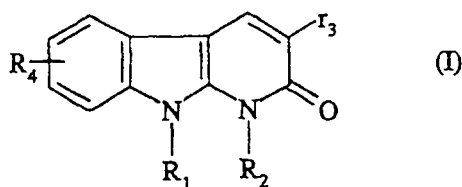
- 3-(4-metoxifenil)-1,9-dimetil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

- 1,6,9-trimetil-3-(3-tienil)-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

- 1,6,9-trimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona;

- la 1,6-dimetil-3-fenil-1,9-dihidro-2H-pirido[2,3-b]indol-2-ona.

5. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

- R₂ representa un grupo metilo o etilo; o bien

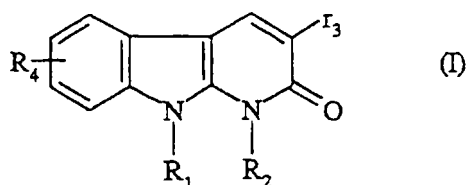
- R₁ y R₂ forman juntos un grupo (CH₂)₃;

- R₃ representa, o bien un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi, o bien un grupo tienilo.

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi;

en asociación con uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. Kit para el tratamiento de la proliferación de células tumorales que contiene por un lado al menos un compuesto de fórmula:



en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo;

- R₂ representa un grupo metilo o etilo; o bien

- R₁ y R₂ forman juntos un grupo (CH₂)₃;

- R₃ representa, o bien un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi, o bien un grupo tienilo.

ES 2 271 264 T3

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o de cloro o un grupo metilo o metoxi;

por otra parte uno (o varios) principio(s) activo(s) anticancerígenos;

5 estando estos compuestos en compartimentos distintos y estando destinados a administrarse de forma simultánea, secuencial o escalonada en el tiempo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65