

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 29032 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/426; A61K 31/436;
A61K 31/519; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **01.11.2007**
-
- (21) N° Dépôt : **29923**
- (22) Date de Dépôt : **22.05.2007**
- (30) Données de Priorité : **30.11.2004 US 60/631,837**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2005/042975 28.11.2005**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG., Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **HUANG, Jerry, Min-Jian ; JOHRI, Anandhi, Ranganathan ; LINNARTZ, Ronald, Richard ; MCSHEEHY, Paul, M., J.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **PRODUITS COMPOSÉS CONTENANT DES ÉPOTHILONES ET DES INHIBITEURS DES PROTÉINES TYROSINE KINASES, ET LEURS UTILISATIONS PHARMACEUTIQUES**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION SE RAPPORTE À UN PRODUIT COMPOSÉ QUI CONTIENT : (A) UNE ÉPOTHILONE ; (B) UN INHIBITEUR DES PROTÉINES TYROSINE KINASES ; ET ÉVENTUELLEMENT (C) UN DÉRIVÉ DE LA RAPAMYCINE. LA COMBINAISON SELON L'INVENTION EST DESTINÉE À UNE UTILISATION SIMULTANÉE, SÉPARÉE OU SÉQUENTIELLE, EN PARTICULIER POUR RETARDER LA PROGRESSION D'UNE MALADIE PROLIFÉRATIVE, NOTAMMENT LE CANCER, OU POUR TRAITER UNE TELLE MALADIE.

Résumé de l'invention

L'invention se rapporte à une combinaison qui comprend :

- (a) une épothilone ; et
- 5 (b) un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase ; et éventuellement
- (c) un dérivé de rapamycine ; destinée à une utilisation simultanée, séparée ou séquencée, plus particulièrement, destinée à ralentir la progression ou à traiter une maladie proliférative, plus particulièrement un cancer.

01 NOV 2007 15/29923

E 2 0 0 3 2

WO 2006/060331

PCT/US2005/042975

**COMBINAISONS COMPRENANT DES ÉPOTHILONES ET DES
INHIBITEURS DE LA PROTÉINE TYROSINE KINASE ET
UTILISATIONS PHARMACEUTIQUES DE CELLULEES-CI**

- 5 L'invention se rapporte à une combinaison qui comprend :
- (a) une épothilone ; et
 - (b) un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase ; et éventuellement
 - (c) un dérivé de rapamycine ; destinée à une utilisation simultanée, séparée
- 10 ou séquencée, plus particulièrement, destinée à ralentir la progression ou à traiter une maladie proliférative, plus particulièrement un cancer.

L'invention se rapporte également à une composition pharmaceutique comprenant cette combinaison et éventuellement au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable. L'invention se rapporte également à l'utilisation de cette combinaison dans la préparation d'un médicament destiné

15 à ralentir la progression ou à traiter une maladie proliférative. L'invention se rapporte également à un conditionnement commercial ou à un produit comprenant cette combinaison sous forme d'une préparation combinée destinée à une utilisation simultanée, séparée ou séquencée ; ainsi qu'à une méthode de traitement d'un animal à sang chaud, tout particulièrement un être humain.

20

Arrière-plan de l'invention

Les épothilones représentent une classe d'agents cytotoxiques stabilisant la microtubule. Voir Gerth et al., *J Antibiot*, Vol. 49, pp. 560-563 (1966) ; ou Hoefle et al., DE 41 38 042. Elles sont des macrolides à 16

25 ramifications qui contiennent sept centres chiraux et qui peuvent également se caractériser par diverses fonctionnalités. Par exemple, elles peuvent comprendre d'autres systèmes cycliques, tels qu'un cycle époxyde et/ou thiazole. Elles peuvent posséder deux groupes hydroxyles libres dérivatisables et le macrolide lui-même peut comprendre une liaison ester.

Les agents cytotoxiques sont bien connus pour le traitement des tumeurs. L'activité anti-tumorale de nombreux de ces composés repose sur l'inhibition de la prolifération cellulaire et de l'induction qui s'en suit de l'apoptose et de la mort cellulaire. La majorité des agents cytotoxiques exercent leurs effets par l'intermédiaire de l'interférence des synthèses de l'ADN et/ou de l'ARN. Toutefois, pour certains agents cytotoxiques, p.ex., les membres de la famille des taxanes, p.ex., paclitaxel ; et pour les épothilones, leur activité dépend de leur interférence avec les dynamiques microtubulaires. Les microtubules sont une cible importante et intéressante pour le développement de nouvelles préparations anti-cancéreuses.

Les inhibiteurs de la protéine tyrosine kinase sont largement employés pour inhiber l'activité de la protéine tyrosine kinase dans le cas d'une multitude de maladies bénignes et malignes. Les récepteurs de la protéine tyrosine kinase jouent un rôle clé dans la transmission du signal auprès d'un nombre important de cellules mammifères, y compris les cellules humaines, tout particulièrement les cellules épithéliales, les cellules du système immunitaire et les cellules du système nerveux central et périphérique. De plus, la sur-expression de ces récepteurs à été observée auprès de fractions importantes de tumeurs humaines.

20

Résumé de l'invention

Il a été découvert de façon surprenante que l'administration d'une épothilone dotée d'un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase et, éventuellement, l'ajout d'un dérivé de rapamycine sont utiles pour le traitement d'une maladie proliférative, plus particulièrement d'un cancer.

25

De même, la présente invention prévoit une combinaison, telle qu'une préparation combinée ou une composition pharmaceutique, qui comprend :

- (a) une épothilone ; et
- (b) un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase ; et éventuellement
- (c) un dérivé de rapamycine ;

30

dans laquelle les ingrédient actifs (a) et (b), et éventuellement (c), sont présents, dans chacun des cas, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, destinée à une utilisation simultanée, séparée ou séquencée lors du traitement d'une maladie proliférative.

- 5 Le terme « préparation combinée », tel qu'employé dans la présente, désigne tout particulièrement un « ensemble de parties » dans le sens où les éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement (c), tels que définis ci-dessus, peuvent être dosés indépendamment ou par l'utilisation de différentes combinaisons fixes avec des quantités distinctes des éléments de la
- 10 combinaison (a) et (b), et éventuellement (c), c-à-d, simultanément ou à différents moments. Les éléments de l'ensemble peuvent ensuite, p.ex., être administrés de façon simultanée ou échelonnée dans le temps, c'est-à-dire à différents moments selon des intervalles de temps identiques ou différents pour chacun des éléments de l'ensemble. De préférence, les intervalles de temps
- 15 sont choisis de façon à ce que l'effet sur la maladie traitée lors d'une utilisation combinée des éléments soit plus important que l'effet qui serait obtenu lors de l'utilisation d'un seul des éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement (c). Le rapport entre les quantités totales de l'élément de la combinaison (a) et les quantités totales de l'élément de la combinaison (b), et
- 20 éventuellement l'ajout de l'élément de la combinaison (c), à administrer sous forme d'une préparation combinée peuvent varier, p.ex., de façon à rencontrer les besoins d'une sous-population de patients à traiter ou les besoins d'un unique patient ; les différents besoins peuvent être dus à l'âge, au sexe, au poids corporel, etc. des patients. De préférence, il y a au moins un effet
- 25 bénéfique, p.ex., un accroissement mutuel de l'effet des éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement (c), plus particulièrement, une synergie, p.ex., un effet plus que supplémentaire, des effets supplémentaires avantageux, moins d'effets secondaires, un effet thérapeutique combiné dans un dosage non efficace d'un des, ou des deux, éléments de la combinaison (a)

et (b), et éventuellement (c), et de préférence, une forte synergie entre les éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement (c).

De plus, l'invention prévoit l'utilisation d'une épothilone, utilisable en combinaison avec un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase et, éventuellement, un dérivé de rapamycine, pour le traitement d'une maladie proliférative, plus particulièrement une maladie maligne, telle qu'un cancer.

De façon alternative, l'invention prévoit l'utilisation d'un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase utilisable en combinaison avec une épothilone et, éventuellement, un dérivé de rapamycine pour le traitement d'une maladie proliférative, plus particulièrement une maladie maligne, telle qu'un cancer.

Selon un autre de ses aspects, l'invention prévoit :

1. un conditionnement comprenant une épothilone, de pair avec les instructions d'utilisation, en vue d'une combinaison avec un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase et, éventuellement, un dérivé de rapamycine, destiné au traitement d'une maladie proliférative, plus particulièrement d'une maladie maligne, telle qu'un cancer ; ou
2. un conditionnement comprenant un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase de pair avec les instructions d'utilisation, en vue d'une combinaison avec une épothilone et, éventuellement, un dérivé de rapamycine, destiné au traitement d'une maladie proliférative, plus particulièrement d'une maladie maligne, telle qu'un cancer.

Les maladies et états qui peuvent être traités conformément à la présente invention comprennent le cancer du sein, le cancer de l'ovaire, le cancer du côlon et généralement le cancer du tractus gastro-intestinal y compris le cancer gastrique, le cancer du col de l'utérus, le cancer du poumon, p.ex. le cancer du poumon à petites cellules et à non petites cellules, le cancer du pancréas, le cancer du rein, le gliome, le mélanome, le cancer de la tête et du

cou, le cancer de la vessie, le cancer des cellules hépatiques, le cancer de la prostate et le sarcome de Kaposi.

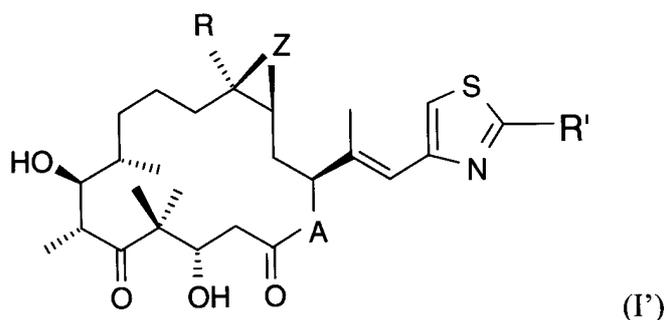
Ainsi, dans la présente description, les termes « traitement » ou « traiter » se réfèrent à la fois au traitement prophylactique ou préventif, ainsi qu'au traitement curatif ou modifiant la maladie, y compris le traitement de patients risquant de contracter la maladie ou suspectés d'avoir contracté la maladie, ainsi que de patients qui sont malades ou ont été diagnostiqués comme souffrant d'une maladie ou d'un état médical.

10

Description détaillée de la présente invention

Les épothilones de la présente invention sont des dérivés de formule

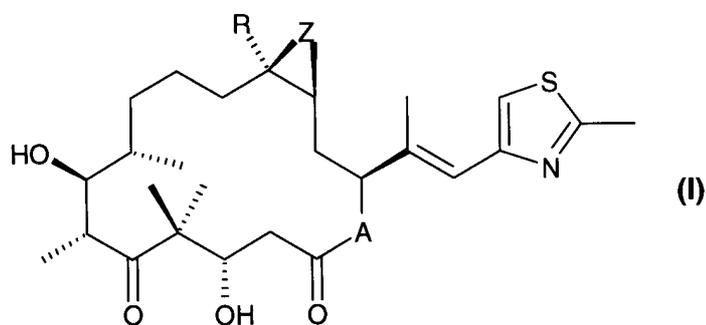
(I')



dans laquelle, A représente O ou NR_N, caractérisé en ce que R_N est hydrogène ou alkyle inférieur, R est hydrogène ou alkyle inférieur, R' est méthyle, méthoxy, éthoxy, amino, méthylamino, diméthylamino, aminométhyle ou méthylthio, et Z est O ou une liaison, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

Un exemple de réalisation particulièrement préféré se rapporte aux composés de formule I

20



dans laquelle,

A représente O ou NR_N, caractérisé en ce que R_N est hydrogène ou alkyle inférieur ;

5 R est hydrogène ou alkyle inférieur ; et

Z est O ou une liaison.

Sauf indication contraire, dans la présente description des épothilones de formule (I), le terme « inférieur » signifie pas plus de 7 atomes de carbone, de préférence, pas plus de 4 atomes de carbone.

10 Un composé de formule (I)

dans laquelle,

A représente O ;

R est hydrogène ; et

Z est O,

15 est connu sous le nom d'épothilone A.

Un composé de formule (I)

dans laquelle,

A représente O ;

R est méthyle ; et

20 Z est O,

est connu sous le nom d'épothilone B.

Un composé de formule (I)

dans laquelle

A représente O ;

R est hydrogène ; et

Z est une liaison,

5 est connu sous le nom d'épothilone C.

Un composé de formule (I)

dans laquelle

A représente O ;

R est méthyle ; et

10 Z est une liaison,

est connu sous le nom d'épothilone D.

Les dérivés d'épothilones de formule (I)

dans lesquels,

15 A représente O ou NR_N , caractérisé en ce que R_N est hydrogène ou alkyle inférieur ;

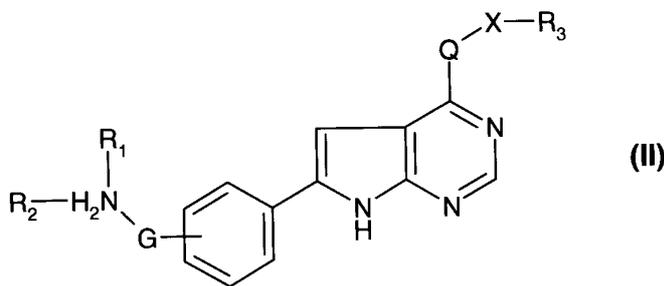
R est hydrogène ou alkyle inférieur ; et

Z est O ou une liaison,

ainsi que les méthodes de préparation de ces dérivés d'épothilone sont, tout particulièrement, décrits de façon générique et spécifique dans les brevets et
20 demandes de brevets WO 93/10121, U.S. No. 6 194 181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 et WO 00/31247 dans chacun des cas, plus particulièrement, dans les composé revendiqués et dans les produits finaux des exemples de travail, le sujet des produits finaux, les préparations pharmaceutiques et les revendications sont incorporés à la présente demande de
25 brevet sous forme de références. Les stéréoisomères correspondants, ainsi que les modifications cristallines correspondantes, p.ex., solvates et polymorphes, qui sont décrits dans la présente, sont également compris. Les dérivés d'épothilone de formule (I') ou (I), tout particulièrement l'épothilone B,

peuvent être administrés en tant qu'éléments de la composition pharmaceutique et sont décrits dans le document WO 99/39694.

Les inhibiteurs de la protéine tyrosine kinase selon la présente invention sont décrits dans WO 03/013541, qui est incorporé à la présente sous
 5 forme de références, et sont des dérivés de 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine de formule (II)



dans laquelle,

R_1 et R_2 sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, alkyle
 10 ou cycloalkyle non substitué ou substitué, un radical hétérocyclique lié via un atome de carbone cyclique, ou un radical de formule $R_4-Y-(C=Z)-$,

dans laquelle,

R_4 est amino non substitué, mono- ou di-substitué ou un radical hétérocyclique ;

15 Y est soit non présent, soit alkyle inférieur ; et

Z est oxygène, soufre ou imino, à condition que R_1 et R_2 ne soient pas hydrogène, ou

R_1 et R_2 , de pair avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, forment un radical hétérocyclique ;

20 R_3 est un radical hétérocyclique ou un radical aromatique non substitué ou substitué ;

G est C_1-C_7 alkylène, $-C(=O)-$ or C_1-C_6 alkylène- $C(=O)-$, dans lequel le groupe carbonyle est attaché au groupement NR_1R_2 ;

25 Q est $-NH-$ ou $-O-$, à condition que Q soit $-O-$ si G est $-C(=O)-$ ou C_1-C_6 alkylène- $C(=O)-$; et

X est soit non présent, soit C₁-C₇alkylène, à condition qu'un radical hétérocyclique R₃ soit lié via un atome de carbone cyclique si X n'est pas présent ;

ou un sel d'un de ces composés.

5 De préférence, les termes généraux, employés ci-dessus et ci-dessous, en rapport avec les inhibiteurs de la protéine tyrosine kinase de formule (II), possèdent, dans le contexte de la présente description, les significations suivantes, sauf indication contraire.

Lorsque la forme plurielle est employée pour désigner les composés, sels et analogues, celle-ci doit être comprise comme désignant également un
10 seul composé, sel ou analogue.

Lorsque l'on mentionne les composés de formule (II) qui peuvent former des tautomères, cela signifie qu'ils comprennent également les tautomères de ces composés de formule (II). Plus particulièrement, la tautomérie se produit, p.ex., pour les composés de formule (II) qui contiennent
15 un radical 2-hydroxy-pyridyle. Dans ces composés, le radical 2-hydroxy-pyridyle peut également être présent sous forme de pyrid-2(1*H*)-on-yle.

Les atomes de carbone asymétriques d'un composé de formule (II) qui sont éventuellement présents, peuvent exister sous la configuration (*R*), (*S*)
20 ou (*R,S*), de préférence sous la configuration (*R*) ou (*S*). Les substituants présents au niveau d'une liaison double ou d'un cycle peuvent être présents sous forme *cis*- (= *Z*-) ou *trans* (= *E*-). Les composés peuvent donc être présents sous forme de mélanges d'isomères ou, de préférence, sous forme d'isomères purs.

25 De préférence, l'alkyle de formule (II) contient jusqu'à 20 atomes de carbone et est, tout particulièrement, alkyle inférieur.

Le suffixe « inférieur » de formule (II) désigne un radical qui possède jusqu'à, et y compris, un maximum de 7 atomes de carbone, plus particulièrement, jusqu'à, et y compris, un maximum de 4 atomes de carbone ;
30 les radicaux en question étant soit non ramifiés, soit ramifiés d'une

ramification simple ou multiple. Alkyle inférieur est, p.ex., méthyle, éthyle, *n*-propyle, isopropyle, *n*-butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, *n*-pentyle, isopentyle, néopentyle, *n*-hexyle ou *n*-heptyle.

Alkyle R₁ et R₂ de formule (II), indépendamment l'un de l'autre, sont
5 de préférence méthyle, éthyle, isopropyle ou *tert*-butyle, plus particulièrement méthyle ou éthyle.

Alkyle inférieur Y de formule (II) est de préférence méthyle, éthyle ou propyle.

Alcoxy inférieur de formule (II) est, p.ex., éthoxy ou méthoxy, plus
10 particulièrement méthoxy.

Alkyle substitué de formule (II) est de préférence alkyle inférieur, tel que défini ci-dessus, dans lequel un ou plusieurs substituants, de préférence un substituant, peuvent être présents, tels que, p.ex., amino, *N*-alkylamino inférieur, *N,N*-di-alkylamino inférieur, *N*-alkanoylamino inférieur, *N,N*-di-
15 alkanoylamino inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, alkanoyle inférieur, alkanoyloxy inférieur, cyano, nitro, carboxy, alcoxycarbonyle inférieur, carbamoyle, *N*-alkyle inférieur-carbamoyle, *N,N*-di-alkyle inférieur-carbamoyle, amidino, guanidino, uréido, mercapto, alkylthio inférieur, halogène ou un radical hétérocyclique.

Alkyle substitué R₁ et R₂ de formule (II) sont, de préférence,
20 indépendamment l'un de l'autre, hydroxy-alkyle inférieur, *N,N*-di-alkylamino inférieur-alkyle inférieur ou morpholinyl-alkyle inférieur.

De préférence, cycloalkyle R₁ ou R₂ non substitué ou substitué de formule (II) contient de 3 à 20 atomes de carbone, et est, tout particulièrement
25 C₃-C₆cycloalkyle non substitué ou substitué, caractérisé en ce que les substituants sont sélectionnés à partir, p.ex., d'alkyle inférieur non substitué ou substitué, d'amino, de *N*-alkylamino inférieur, de *N,N*-di-alkylamino inférieur, de *N*-alkanoylamino inférieur, de *N,N*-di-alkanoylamino inférieur, d'hydroxy, d'alcoxy inférieur, d'alkanoyle inférieur, d'alkanoyloxy inférieur, de cyano, de
30 nitro, de carboxy, d'alcoxycarbonyle inférieur, de carbamoyle, de *N*-alkyle

inférieur-carbamoyle, de *N,N*-di-alkyle inférieur-carbamoyle, d'amidino, de guanidino, d'uréido, de mercapto, d'alkylthio inférieur, d'halogène ou d'un radical hétérocyclique.

Amino mono- ou di-substitué de formule (II) est amino substitué par un ou deux radicaux sélectionnés indépendamment l'un de l'autre à partir, p.ex., d'alkyle inférieur non substitué ou substitué.

Amino di-substitué R_4 de formule (II) est de préférence *N,N*-alkylamino inférieur, plus particulièrement *N,N*-diméthylamino ou *N,N*-diéthylamino.

Un radical hétérocyclique de formule (II) contient tout particulièrement jusqu'à 20 atomes de carbone et est de préférence un radical monocyclique saturé ou insaturé possédant 4 ou 8 membres cycliques et de 1 à 3 hétéroatomes, qui sont de préférence sélectionnés à partir d'azote, oxygène et soufre, ou un radical bi- ou tri-cyclique caractérisé en ce que, p.ex., un ou deux radicaux carbocycliques, tels que, p.ex., les radicaux benzènes, sont annelés (fusionnés) au radical monocyclique mentionné. Si un radical hétérocyclique contient un radical carbocyclique fusionné alors, le radical hétérocyclique peut également être attaché au reste de la molécule de formule (I) via un atome cyclique du radical carbocyclique fusionné. Le radical hétérocyclique, y compris le(s) radical(aux) carbocyclique(s) fusionné(s) si présent(s), est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, de préférence par un ou deux radicaux, tels que, p.ex., alkyle inférieur non substitué ou substitué, amino, *N*-alkylamino inférieur, *N,N*-di-alkylamino inférieur, *N*-alkanoylamino inférieur, *N,N*-di-alkanoylamino inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, alkanoyle inférieur, alkanoyloxy inférieur, cyano, nitro, carboxy, alcoxycarbonyle inférieur, carbamoyle, *N*-alkyle inférieur-carbamoyle, *N,N*-di-alkyle inférieur-carbamoyle, amidino, guanidino, uréido, mercapto, alkylthio inférieur ou halogène.

Plus particulièrement, un radical hétérocyclique de formule (II) est pyrrolidinyle, pipéridyle, alkyle inférieur-pipérazinyle, di-alkyle inférieur-

pipérazinyle, morpholinyle, tétrahydropyranyle, pyridyle, pyridyle substitué par hydroxy ou alcoxy inférieur ou benzodioxolyle, plus particulièrement pyrrolidinyle, pipéridyle, alkyle inférieur-pipérazinyle, di-alkyle inférieur-pipérazinyle ou morpholinyle.

5 Un radical hétérocyclique R_1 ou R_2 de formule (II) est tel que défini ci-dessus pour un radical hétérocyclique à condition qu'il soit lié au reste de la molécule de formule (II) via un atome de carbone cyclique. De préférence, un radical hétérocyclique R_1 ou R_2 est alkyle inférieur-pipérazinyle ou, plus particulièrement tétrahydropyranyle. Si un des deux radicaux R_1 et R_2
10 représente un radical hétérocyclique, l'autre est de préférence hydrogène.

Un radical hétérocyclique R_3 de formule (II) est tel que défini ci-dessus pour un radical hétérocyclique à condition qu'il soit lié à Q via un atome de carbone cyclique X n'est pas présent. De préférence, un radical hétérocyclique R_3 est benzodioxolyle, pyridyle substitué par hydroxy ou alcoxy
15 inférieur, ou plus particulièrement indolyle substitué par halogène et alkyle inférieur. Si R_3 est pyridyle substitué par hydroxy alors, le groupe hydroxy est de préférence attachés à l'atome de carbone cyclique adjacent à l'atome d'azote cyclique.

Un radical hétérocyclique R_4 de formule (II) est tel que défini ci-dessus pour un radical hétérocyclique et est, de préférence, pyrrolidinyle,
20 pipéridyle, alkyle inférieur-pipérazinyle, morpholinyle ou pyridyle.

Si R_1 et R_2 de formule (II), de pair avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, forment un radical hétérocyclique, le radical hétérocyclique est tel que défini ci-dessus pour un radical hétérocyclique et représente, de
25 préférence, pyrrolidinyle, pipéridyle, alkyle inférieur-pipérazinyle, di-alkyle inférieur-pipérazinyle ou morpholinyle.

Un radical aromatique non substitué ou substitué R_3 de formule (II) possède jusqu'à 20 atomes de carbone et est non substitué ou substitué, p.ex., dans chacun des cas phényle non substitué ou substitué. De préférence, un
30 radical aromatique non substitué R_3 est phényle. Un radical aromatique

substitué R₃ est de préférence phényle substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés, indépendamment l'un de l'autre, à partir du groupe composé d'alkyle inférieur non substitué ou substitué, amino, *N*-alkylamino inférieur, *N,N*-di-alkylamino inférieur, *N*-alkanoylamino inférieur, *N,N*-di-
5 alkanoylamino inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, alkanoyle inférieur, alkanoyloxy inférieur, cyano, nitro, carboxy, alcoxycarbonyle inférieur, carbamoyle, *N*-alkyle inférieur-carbamoyle, *N,N*-di-alkyle inférieur-carbamoyle, amidino, guanidino, uréido, mercapto, alkylthio inférieur et halogène. De préférence, un radical aromatique substitué R₃ est phényle
10 substitué par un ou plusieurs radicaux sélectionnés, indépendamment l'un de l'autre, à partir du groupe composé d'alkyle inférieur, amino, hydroxy, alcoxy inférieur, halogène et benzyloxy.

Halogène de formule (II) est essentiellement fluoro, chloro, bromo ou iodo, plus particulièrement fluoro, chloro or bromo.

15 C₁-C₇Alkylène de formule (II) peut être ramifié ou non ramifié et est, tout particulièrement, C₁-C₃alkylène.

C₁-C₇Alkylène G de formule (II) est de préférence C₁-C₃alkylène, plus particulièrement méthylène (-CH₂-).

Si G de formule (II) n'est pas C₁-C₇alkylène, il représente de
20 préférence -C(=O)-.

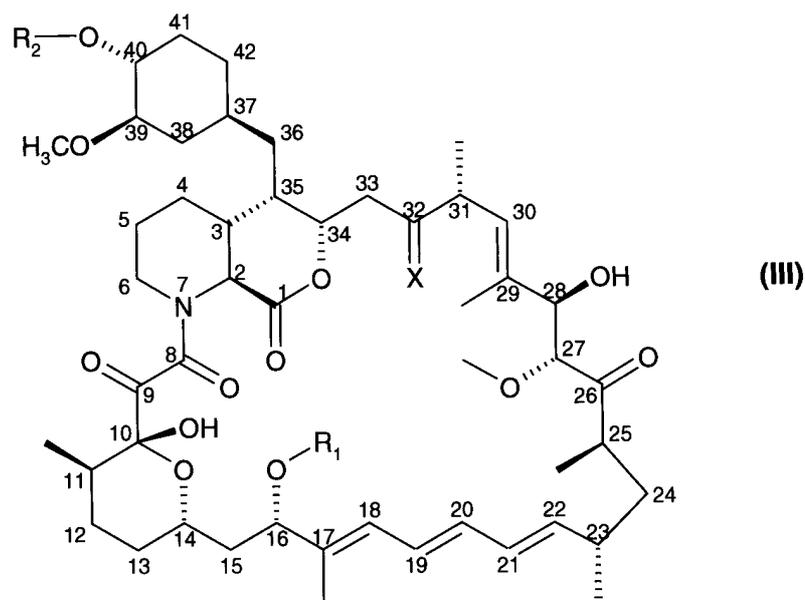
C₁-C₇Alkylène X de formule (II) est de préférence C₁-C₃alkylène, plus particulièrement méthylène (-CH₂-) ou éthan-1,1-diyle (-CH(CH₃)-).

Q de formule (II) est de préférence -NH-.

Z de formule (II) est de préférence oxygène ou soufre, plus
25 particulièrement oxygène.

Selon un exemple de réalisation, un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase particulièrement préféré utilisable dans le cadre de la présente invention est {6-[4-(4-éthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-phényl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}-(1-[phényl-éthyl)-amine ou un de ses sels pharmaceutiquement
30 acceptables.

La rapamycine est un antibiotique macrolide connu produit par *Streptomyces hygroscopicus*. Les dérivés adéquats de rapamycine selon la présente invention comprennent, p.ex., les composés de formule (III)



5 dans laquelle,

R_1 est CH_3 ou C_3 - C_6 alkynyle ;

R_2 est H ou $-CH_2-CH_2-OH$; et

X est =O, (H,H) ou (H,OH),

à condition que R_2 soit autre que H lorsque X est =O et que R_1 est CH_3 .

10 Les composés de formule (III) sont décrits, p.ex., dans WO 94/09010, WO 95/16691 ou WO 96/41807, qui sont incorporés à la présente sous forme de références. Ils peuvent être préparés tel que décrit dans ces références ou de façon analogues aux procédures décrites dans ces références.

15 Selon un exemple de réalisation, un dérivé de rapamycine de formule (III) particulièrement préféré est un dérivé dans lequel,

R_1 est CH_3 ;

R_2 est $-CH_2-CH_2-OH$; et

X est O.

De plus, la structure des agents actifs mentionnés dans la présente par des noms peut être obtenue à la lecture de l'édition actuelle du compendium standard « The Merck Index » ou à partir des bases de données, p.ex., Brevets Internationaux, p.ex., IMS World Publications. Leur teneur correspondante est
5 incorporée à la présente sous forme de références. Toute personne du métier est pleinement capable, sur base de ces références, de fabriquer et tester les indications pharmaceutiques et les propriétés à l'aide de modèles de tests standards, à la fois *in vitro* et *in vivo*.

En raison de l'étroite relation qui existe entre les nouveaux composés
10 sous forme libre et sous forme de leurs sels, y compris ces sels qui peuvent être employés en tant qu'intermédiaires, p.ex., lors de la purification ou de l'identification des nouveaux composés, ci-dessus et ci-dessous, toute référence faite aux composés libres doit être comprise comme comprenant également les sels correspondants, tel qu'approprié.

15 Les composés employés en tant qu'éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement (c), décrits dans la présente peuvent être préparés et administrés tel que décrit dans les documents cités, respectivement.

Il sera compris que les références faites aux éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement (c), désignent également leurs sels
20 pharmaceutiquement acceptables. Si ces éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement (c), possèdent, p.ex., au moins un centre basique, ils peuvent former des sels d'addition d'acide. Des sels d'addition d'acide correspondants peuvent également être formés possédant, si souhaité, un centre basique supplémentaire. Les éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement
25 (c), possédant un groupe acide, p.ex., COOH, peuvent également former des sels avec des bases. Les éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement (c), ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent également être employés sous forme d'un hydrate ou peuvent comprendre d'autres solvants employés pour la cristallisation.

30 Une combinaison qui comprend :

- (a) un dérivé d'épothilone de formule (I),
dans lequel le composé
A représente O ou NR_N, caractérisé en ce que R_N est hydrogène ou
alkyle inférieur ;
5 R est hydrogène ou alkyle inférieur ; et
Z est O ou une liaison ; et
- (b) un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase de formule (II), de
préférence {6-[4-(4-éthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-phényl]-7H-pyrrolo
[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}-(1-[phényl-éthyl)-amine et éventuellement (a)
10 un dérivé de rapamycine tel que défini à la formule (III), de préférence
dans laquelle,
R₁ est CH₃ ;
R₂ est -CH₂-CH₂-OH ; et
X est O,
15 dans laquelle les ingrédients actifs sont présents dans chacun des cas sous
forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable et qui
comprend éventuellement au moins un véhicule pharmaceutiquement
acceptable, sera reprise ci-après sous le nom de COMBINAISON DE
L'INVENTION.
- 20 La COMBINAISON DE L'INVENTION inhibe la croissance des
tumeurs solides, mais aussi des tumeurs liquides. La nature des maladies
prolifératives telles que les tumeurs solides est multifactorielle. Dans certaines
circonstances, des produits présentant différents mécanismes d'action peuvent
être combinés. Toutefois si l'on considère simplement n'importe quelle
25 combinaison de produits possédant différents modes d'action, on constate que
cela ne résulte pas nécessairement en des combinaisons présentant des effets
avantageux.
- L'un des objectifs de la présente invention est de procurer une
composition pharmaceutique comprenant une quantité, thérapeutiquement
30 efficace à l'encontre d'une maladie proliférative, de la COMBINAISON DE

L'INVENTION. Dans cette composition, les éléments de la combinaison (a) et (b), et éventuellement (c), peuvent être administrés ensemble, l'un après l'autre ou séparément dans une unité de dosage combinée ou à l'aide de deux unités de dosage séparées. L'unité de dosage peut également consister en une
5 combinaison fixe.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être préparées à l'aide d'un procédé connu *per se* et comprennent celles qui conviennent pour une administration par voie entérale, telle qu'orale ou rectale ; et parentérale aux mammifères (animaux à sang chaud), y compris
10 l'homme, elles comprennent une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un élément de la combinaison pharmacologiquement actif seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules pharmaceutiquement acceptables, convenant tout particulièrement pour une administration par voie entérale ou parentérale.

15 La nouvelle composition pharmaceutique contient, p.ex. d'environ 10% à environ 100%, de préférence d'environ 20% à environ 60%, des ingrédients actifs. Les préparations pharmaceutiques destinées à une thérapie combinée administrée par voie entérale ou parentérale comprennent, p.ex., celles qui se présentent sous forme d'unités de dosage, telles que des
20 comprimés enrobés de sucre, des comprimés, des capsules ou des suppositoires, ainsi que des ampoules. Sauf indication contraire, elles sont préparées à l'aide d'un procédé connu *per se*, p.ex., à l'aide de procédés conventionnels de mélange, granulation, enrobage de sucre, dissolution ou lyophilisation. Il est à noter que la teneur unitaire d'un élément de la
25 combinaison contenue dans une dose individuelle de chaque forme de dosage ne doit pas constituer en elle-même une quantité efficace étant donné que la quantité efficace nécessaire peut être atteinte suite à l'administration d'une pluralité d'unité de dosage.

Lors de la préparation de compositions destinées à la formulation de
30 formes de dosage orales, n'importe quel milieu pharmaceutique usuel peut être

employé tel que, p.ex. de l'eau, des glycols, des huiles, des alcools, des aromatisants, des conservateurs, des colorants ; ou des véhicules tels que des amidons, des sucres, de la cellulose microcristalline, des diluants, des agents granulants, des lubrifiants, des charges, des délitants et analogues dans le cas
5 de préparations solides destinées à une administration par voie orale, telles que, p.ex., des poudres, des capsules et des comprimés ; les préparations solides destinées à une administration par voie orale sont préférées aux préparations liquides. En raison de leur facilité d'administration, les comprimés et les capsules représentent la forme d'unité de dosage par voie orale la plus
10 avantageuse dans laquelle des véhicules pharmaceutiques solides sont employés.

Plus particulièrement, une quantité thérapeutiquement efficace de chacun des éléments de la combinaison de la COMBINAISON DE L'INVENTION peut être administrée de façon simultanée ou séquencée et
15 selon n'importe quel ordre, et les composants peuvent être administrés séparément ou sous forme d'une combinaison fixe. Par exemple, la méthode destinée à ralentir la progression ou à traiter une maladie proliférative selon l'invention peut comprendre :

- (a) l'administration du premier élément de la combinaison sous forme
20 libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable ; et
- (b) l'administration du second élément de la combinaison sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable ;
- (c) l'administration du troisième élément de la combinaison sous
25 forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, de façon simultanée ou séquencée dans n'importe quel ordre, selon des quantités thérapeutiquement efficaces, de préférence selon des quantités efficaces d'un point de vue synergique, p.ex., selon des dosages journaliers correspondants aux quantités décrites dans la présente.

Les éléments individuels de la COMBINAISON DE L'INVENTION peuvent être administrés séparément à différents moments durant la thérapie ou de façon simultanée sous forme de combinaisons uniques ou divisées. De plus, le terme « administration » comprend également l'utilisation d'un pro-

5 médicament d'un élément de la combinaison qui se transforme *in vivo* en l'élément de la combinaison en tant que tel. Par conséquent, la présente invention doit être comprise comme incluant tous ces régimes de traitement simultanés ou alternés et le terme « administration » doit être interprété en conséquence.

10 Le dosage efficace de chacun des éléments de la combinaison employés dans la COMBINAISON DE L'INVENTION peut varier en fonction du composé, ou de la composition pharmaceutique, particulier employé, du mode d'administration, de la maladie à traiter et de la gravité de la maladie à

15 traiter. Ainsi, le régime de dosage de la COMBINAISON DE L'INVENTION est sélectionné à partir d'une multitude de facteurs qui comprennent la voie d'administration et la fonction rénale et hépatique du patient. Un médecin, clinicien ou vétérinaire peut facilement déterminer et prescrire la quantité efficace des ingrédients actifs uniques nécessaires de façon à prévenir, contre-

20 carrer ou stopper la progression de la maladie. Une précision optimale lors de la préparation de concentrations des ingrédients actifs comprises dans une gamme qui permet d'atteindre une certaine efficacité sans toxicité nécessite un régime basé sur les propriétés cinétiques de la disponibilité des ingrédients actifs par rapport aux sites cibles. Cela implique de prendre en considération la distribution, l'équilibre et l'élimination des ingrédients actifs.

25 Si l'animal à sang chaud est un être humain, le dosage d'un composé de formule (I') ou (I) est de préférence compris dans la gamme allant d'environ 0,25-75 mg/m², de préférence de 0,5-50 mg/m², p.ex. 2,5 mg/m², une fois par semaine pendant 2-4 semaines, p.ex., 3 semaines, suivis par 6-8 jours sans traitement dans le cas d'un patient adulte.

L'épothilone B est de préférence administrée selon un dosage qui est calculé conformément à la formule (IV)

$$\text{dosage unique (mg/m}^2\text{)} = (0,1 \text{ par rapport } y) \times N \quad (\text{IV})$$

5

dans laquelle,

N est le nombre de semaines comprises entre les traitements ; et

y est 6,

caractérisé en ce que l'épothilone B est administrée lors de plus d'un cycle de
10 traitement après à un intervalle de 1-6 semaines qui fait suite au traitement précédent.

Selon un exemple de réalisation préféré de l'invention, l'épothilone B est administrée toutes les semaines selon un dosage qui est compris dans la gamme allant d'environ 0,1-6 mg/m², de préférence entre 0,1 et 3 mg/m², p.ex.,
15 2,5 ou 3,0 mg/m², pendant 3 semaines suite à un intervalle de 1-6 semaines, plus particulièrement un intervalle de 1 semaine, qui fait suite au traitement précédent. Selon un autre exemple de réalisation de l'invention, ladite épothilone B est de préférence administrée à un être humain tous les 18-24 jours selon un dosage compris dans la gamme allant d'environ 0,3 et 12 mg/m².

20

Les inhibiteurs de la protéine tyrosine kinase de formule (II) selon la présente invention peuvent être administrés, à un individu présentant un poids corporel d'environ 70 kg, sous forme d'un dosage journalier allant d'environ 0,1 g à environ 5 g, de préférence d'environ 0,5 g à environ 2 g, d'un composé de la présente invention.

25

En général, des résultats sont atteints suite à l'administration d'un dérivé de rapamycine de formule (II) de la présente invention selon un dosage journalier compris dans la gamme allant d'environ 0,1-25 mg sous forme d'une dose unique ou de doses divisées. Les formes de dosage unitaires adéquates pour les dérivés de rapamycine selon la présente invention destinées à une

administration par voie orale comprennent d'environ 0,05-10 mg de l'ingrédient actif.

Selon un exemple de réalisation préféré de l'invention, la COMBINAISON DE L'INVENTION comprend un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase qui est {6-[4-(4-éthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-phényl]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}-(1-[phényl-éthyl)-amine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon un autre exemple de réalisation de l'invention, la COMBINAISON DE L'INVENTION comprend un dérivé de rapamycine de formule (III), dans laquelle,

R₁ est CH₃ ;

R₂ est -CH₂-CH₂-OH ; et

X est O.

La COMBINAISON DE L'INVENTION peut consister en une préparation combinée ou en une composition pharmaceutique.

De plus, la présente invention se rapporte à une méthode de traitement d'un animal à sang chaud souffrant d'une maladie proliférative, plus particulièrement un cancer, qui consiste à administrer audit animal une COMBINAISON DE L'INVENTION selon une quantité qui est thérapeutiquement efficace à l'encontre d'une maladie proliférative et dans laquelle les éléments de la combinaison peuvent également être présents sous forme de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De plus, la présente invention se rapporte à l'utilisation d'une COMBINAISON DE L'INVENTION destinée à ralentir la progression ou à traiter une maladie proliférative ainsi qu'à la préparation d'un médicament destiné à ralentir la progression ou à traiter une maladie proliférative.

De plus, la présente invention se rapporte à l'utilisation d'une épothilone de formule (I') ou (I) en combinaison avec un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase de formule (II) et éventuellement un dérivé de

rapamycine de formule (III) dans la préparation d'un médicament destiné à ralentir la progression ou à traiter une maladie proliférative.

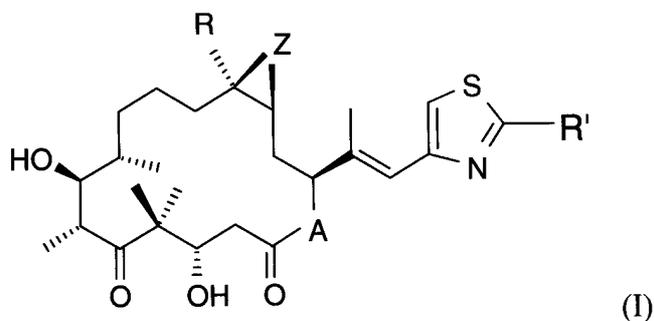
De plus, la présente invention prévoit un conditionnement commercial qui comprend, en tant qu'ingrédients actifs, la COMBINAISON
5 DE L'INVENTION, de pair avec les instructions qui permettent son utilisation simultanée, séparée ou séquencée en vue de ralentir la progression ou de traiter une maladie proliférative.

Les Exemples suivants illustrent l'invention décrite ci-dessus ; ils n'ont toutefois pas pour but de limiter l'étendue de la présente invention. Les
10 effets bénéfiques de la COMBINAISON DE L'INVENTION peuvent également être déterminés à l'aide d'autres modèles de test connus en tant que tels par les hommes de métier.

REVENDICATIONS

1. Combinaison comprenant :

a) un dérivé d'épothilone de formule (I')



5

dans laquelle, A représente O ou NR_N, caractérisé en ce que R_N est hydrogène ou alkyle inférieur, R est hydrogène ou alkyle inférieur, R' est méthyle, méthoxy, éthoxy, amino, méthylamino, diméthylamino, aminométhyle ou méthylthio, et Z est O ou une liaison, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable ; et

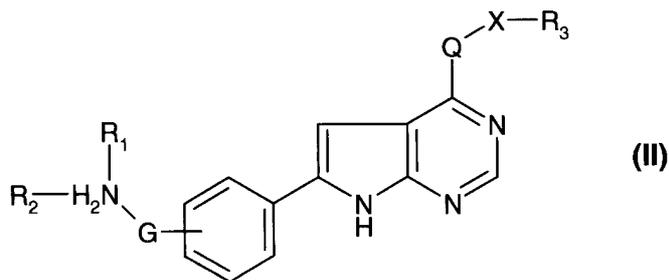
10

b) un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase, caractérisée en ce que les ingrédients actifs (a) et (b) sont présents, dans chacun des cas, sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable et comprenant éventuellement au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable, destinée à une utilisation simultanée, séparée ou séquencée.

15

2. Combinaison selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la protéine tyrosine kinase est un composé de formule (II)

20

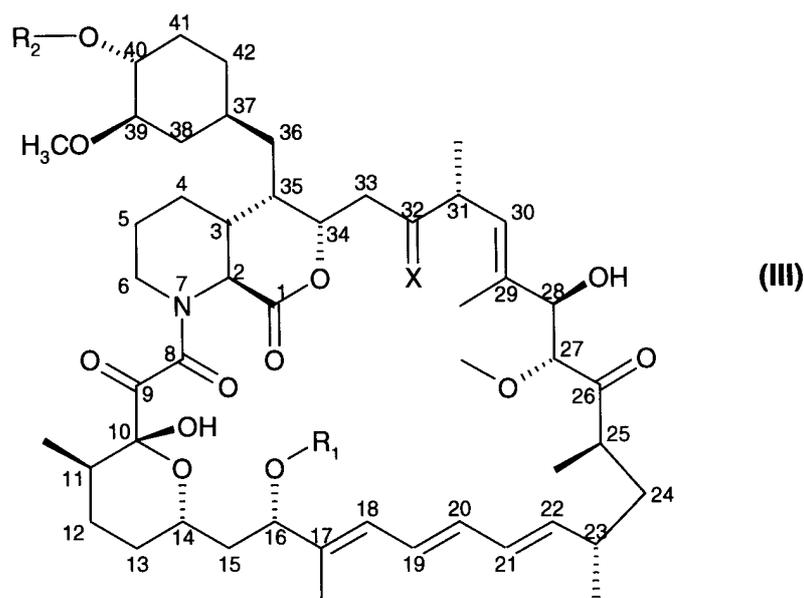


dans laquelle,

- R_1 et R_2 sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, alkyle ou cycloalkyle non substitué ou substitué, un radical hétérocyclique lié via un atome de carbone cyclique, ou un radical de formule $R_4-Y-(C=Z)-$,
 5 dans laquelle,
 R_4 est amino non substitué, mono- ou di-substitué ou un radical hétérocyclique ;
 Y est soit non présent, soit alkyle inférieur ; et
 Z est oxygène, soufre ou imino,
 10 à condition que R_1 et R_2 ne soient pas hydrogène, ou
 R_1 et R_2 , de pair avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, forment un radical hétérocyclique ;
 R_3 est un radical hétérocyclique ou un radical aromatique non substitué ou substitué ;
 15 G est C_1-C_7 alkylène, $-C(=O)-$ or C_1-C_6 alkylène- $C(=O)-$, dans lequel le groupe carbonyle est attaché au groupement NR_1R_2 ;
 Q est $-NH-$ ou $-O-$, à condition que Q soit $-O-$ si G est $-C(=O)-$ ou C_1-C_6 alkylène- $C(=O)-$; et
 X est soit non présent, soit C_1-C_7 alkylène, à condition qu'un radical hétérocyclique R_3 soit lié via un atome de carbone cyclique si X
 20 n'est pas présent ;
 ou un sel d'un de ces composés.
3. Combinaison selon la revendication 2, caractérisée en ce que
 25 l'inhibiteur de la protéine tyrosine kinase est {6-[4-(4-éthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-phényl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl}-
 (1-[phényl-éthyl)-amine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Combinaison selon la revendication 1 comprenant également un dérivé de rapamycine sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

5. Combinaison selon la revendication 4, caractérisée en ce que le dérivé de rapamycine est un composé de formule (III)



dans laquelle,

R_1 est CH_3 ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyle ;

10 R_2 est H ou $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$; et

X est $=\text{O}$, (H,H) ou (H,OH), à condition que R_2 soit autre que H lorsque X est $=\text{O}$ et que R_1 est CH_3 ;

et un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Combinaison selon la revendication 5,

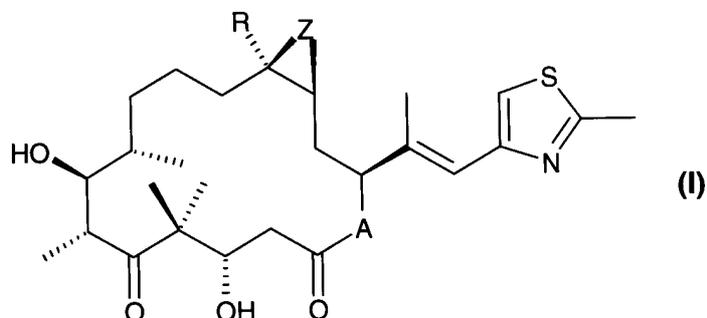
15 dans laquelle,

R_1 est CH_3 ;

R_2 est $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$; et

X est O.

7. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1-6, comprenant un dérivé d'épothilone de formule (I),



dans laquelle,

5

A représente O ;

R est alkyle inférieur ou hydrogène ; et

Z est O ou une liaison.

8. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1-7, qui est une préparation combinée ou une composition pharmaceutique.

10

9. Méthode de traitement d'un animal à sang chaud souffrant d'une maladie proliférative qui consiste à administrer audit animal une combinaison selon l'une quelconque des revendications 1-8 selon une quantité qui est thérapeutiquement efficace à l'encontre d'une maladie proliférative et dans laquelle les composés peuvent également être présent sous forme de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15

10. Méthode de traitement selon la revendication 9, caractérisée en ce que la maladie proliférative est un cancer.

11. Méthode de traitement selon la revendication 9, caractérisée en ce que le cancer est un cancer du sein, un cancer du poumon, un gliome, un cancer de la prostate, un cancer de l'ovaire, un cancer du côlon et du rectum, un cancer du pancréas, un cancer du foie et un cancer du rein.

20

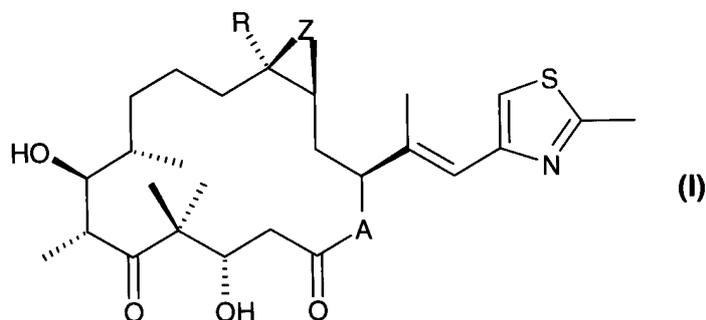
12. Composition pharmaceutique comprenant une quantité
thérapeutiquement efficace à l'encontre d'une maladie proliférative
d'une combinaison pharmaceutique telle que décrite à l'une quelconque
des revendications 1-8 et au moins un véhicule pharmaceutiquement
5 acceptable.

13. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1-8, destinée à
ralentir la progression ou à traiter une maladie proliférative.

14. Utilisation d'une combinaison selon l'une quelconque des
revendications 1-8, dans la préparation d'un médicament destiné à
10 traiter une maladie proliférative.

15. Conditionnement commercial comprenant :

(a) un dérivé d'épothilone de formule (I)



dans laquelle,

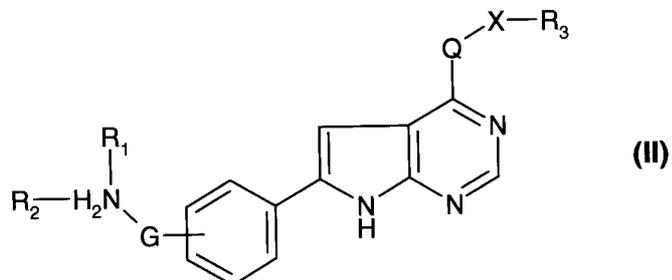
15 A représente O ou NR_N , caractérisé en ce que R_N est hydrogène ou
alkyle inférieur,

R est hydrogène ou alkyle inférieur,

Z est O ou une liaison ; et

20 (b) un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase ; de pair avec les
instructions permettant une utilisation simultanée, séparée ou
séquencée de façon à ralentir la progression ou à traiter une maladie
proliférative.

16. Conditionnement commercial selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'inhibiteur de la protéine tyrosine kinase est un composé de formule (II)



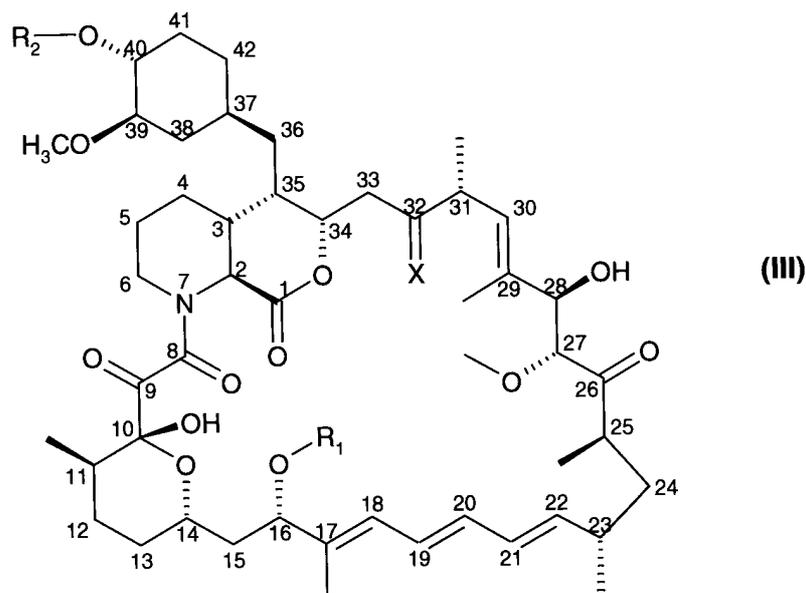
- 5 dans laquelle,
 R₁ et R₂ sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, hydrogène, alkyle ou cycloalkyle non substitué ou substitué, un radical hétérocyclique lié via un atome de carbone cyclique, ou un radical de formule R₄-Y-(C=Z)-,
- 10 dans laquelle,
 R₄ est amino non substitué, mono- ou di-substitué ou un radical hétérocyclique ;
 Y est soit non présent, soit alkyle inférieur ; et
 Z est oxygène, soufre ou imino, à condition que R₁ et R₂ ne soient pas hydrogène, ou
- 15 R₁ et R₂, de pair avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, forment un radical hétérocyclique ;
 R₃ est un radical hétérocyclique ou un radical aromatique non substitué ou substitué ;
- 20 G est C₁-C₇alkylène, -C(=O)- or C₁-C₆alkylène-C(=O)-, dans lequel le groupe carbonyle est attaché au groupement NR₁R₂ ;
 Q est -NH- ou -O-, à condition que Q soit -O- si G est -C(=O)- or C₁-C₆alkylène-C(=O)- ; et
- 25 X est soit non présent, soit C₁-C₇alkylène, à condition qu'un radical hétérocyclique R₃ soit lié via un atome de carbone cyclique si X n'est pas présent ;
 ou un sel d'un de ces composés.

17. Conditionnement commercial selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'inhibiteur de la protéine tyrosine kinase est {6-[4-(4-éthyl-pipérazin-1-ylméthyl)-phényl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-(1-[phényl-éthyl)-amine ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

18. Conditionnement commercial selon la revendication 15, comprenant également un dérivé de rapamycine.

10

19. Conditionnement commercial selon la revendication 18, caractérisé en ce que le dérivé de rapamycine est un a composé de formule (III)



dans laquelle,

15

R₁ est CH₃ ou C₃-C₆alkynyle ;

R₂ est H ou -CH₂-CH₂-OH ; et

X est =O, (H,H) ou (H,OH), à condition que R₂ soit autre que H lorsque X est =O et que R₁ est CH₃ ;

et un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

20. Conditionnement commercial selon la revendication 19,
caractérisé en ce que,

R₁ est CH₃ ;

R₂ est -CH₂-CH₂-OH ; et

5 X est O.