

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 31100 B1**  
(51) Cl. internationale : **A61K 31/433; A61K 31/519;  
A61K 45/06; A61P 35/02**  
(43) Date de publication : **04.01.2010**

---

(21) N° Dépôt :  
**32101**

(22) Date de Dépôt :  
**16.07.2009**

(30) Données de Priorité :  
**28.12.2006 FR 0611492**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/FR2007/002171 27.12.2007**

(71) Demandeur(s) :  
**SANOFI- AVENTIS, 174 AVENUE DE FRANCE F-75013 PARIS (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**BOURRIE, Bernard ; CASELLAS, Pierre**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

---

(54) Titre : **NOUVELLE UTILISATION THERAPEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES**

(57) Abrégé : L'INVENTION À POUR OBJET UNE NOUVELLE UTILISATION THÉRAPEUTIQUE POUR LE TRAITEMENT DES LEUCÉMIES, NOTAMMENT DES LEUCÉMIES MYÉLOÏDES.

### Abrégé

L'invention a pour objet une nouvelle utilisation thérapeutique pour le traitement des leucémies, notamment des leucémies myéloïdes.

NOUVELLE UTILISATION THERAPEUTIQUE  
POUR LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES

5 Cette invention concerne le traitement des leucémies, notamment des leucémies myéloïdes.

La leucémie est une maladie cancéreuse de la moelle osseuse et du sang. On peut distinguer quatre types de leucémie : leucémie myéloïde chronique, leucémie myéloïde aigue, leucémie lymphoïde chronique, leucémie lymphoïde aigue.

10 Les leucémies myéloïdes de type aigu, avec une progression rapide sont nommées AML ou Leucémie Myéloïde Aigue. Les leucémies myéloïdes de type chronique avec une progression graduelle moins agressive sont nommées CML ou Leucémie Myéloïde Chronique. Il s'agit de maladies clonales de la moelle osseuse caractérisée par une expansion clonale des cellules myéloïdes qui ne  
15 peuvent se différencier normalement et s'accumulent dans la moelle osseuse et le sang.

En 2006, aux Etats-Unis, selon une étude de l'American Cancer Society, on estime qu'il sera diagnostiqué 11930 nouveaux cas d'AML et 4500 nouveaux cas de CML. Sur la période de 2002 à 2006, le taux de survie à 5 ans est de 20,4  
20 % pour l'AML et de 42,3% pour la CML (Cancer and Facts Figures 2006, American Cancer Society, [www.leukemia-lymphoma.org/](http://www.leukemia-lymphoma.org/)).

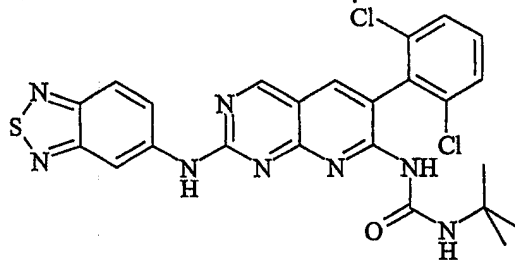
Selon la classification French-American-British (FAB) de 1976, il existe 8 sous-types d'AML, désignés M0 à M7, selon le type de cellules à partir desquelles la leucémie se développe (Bennett et al, 1976, "Proposals for the classification of  
25 the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group". *Br J Haematol* 33 (4): 451-8).

Environ 95% des patients atteints de CML portent une translocation génétique entre les chromosomes 9 et 22 des cellules leucémiques. Cette anomalie connue en tant que chromosome Philadelphia (Ph1) provoque une  
30 prolifération et une multiplication incontrôlée de tous les types de globules blancs et des plaquettes.

Actuellement, plusieurs médicaments pour le traitement des leucémies sont disponibles. Cependant, il demeure un besoin de nouveaux composés thérapeutiques actifs pour l'amélioration des stratégies de traitement des patients  
35 atteints de leucémie ou le développement de traitement alternatif aux traitements déjà connus (Plo et al, *Mol Pharmacol*, 2002, 62 :304-312).

Le produit N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée est décrit dans la demande

internationale WO2007/003765. Sa formule est présentée ci-dessous :



Un procédé de préparation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée est également décrit.

Bien que ce composé puisse présenter une activité anti-tumorale significative sur des cellules par des tests *in vitro*, de nouveaux paramètres, tels que la distribution du composé dans les tissus, la quantité de produit dans le sérum, la pharmacocinétique, et le métabolisme participent à l'obtention d'un effet *in vivo*, non prédictible à partir de tests *in vitro*. Il a d'ailleurs été démontré qu'une activité anti-tumorale *in vitro* n'est pas toujours prédictive d'une activité *in vivo* (Cancer Res. 1988 Oct 1;48(19):5447-54, Cancer Chemother Pharmacol. 1996 38 :548-552).

Par des tests *in vivo*, on a démontré que le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée présente une activité *in vivo* anti-tumorale significative sur des animaux porteurs de leucémies humaines.

L'objet de la présente invention est l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies. Par leucémie, on entend des leucémies telles que la leucémie myéloïde chronique, la leucémie myéloïde aigue, la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie lymphoïde aigue, et les divers syndromes myéloprolifératifs.

En particulier, la présente invention concerne l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée, ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies myéloïdes. Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée, ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type AML. Plus particulièrement, la présente invention concerne

l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée, ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type CML.

- 5 L'objet de la présente invention se rapporte aux utilisations citées plus haut pour le traitement des mammifères, en particulier de l'homme.

Dans la présente invention, le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée peut être administré chez l'animal testé par voie orale, par voie  
10 intraveineuse, par voie intra-péritonéale, ou encore par voie intraveineuse suivie d'une voie intra-péritonéale, ou encore par voie intraveineuse suivie d'une voie orale. Chez l'homme, une voie conventionnelle d'administration est la voie intraveineuse et/ou la voie orale.

Un objet de la présente invention est l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-  
15 benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée, ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type AML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie intraveineuse.

20 Un objet de la présente invention est l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée, ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type AML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie orale.

25 Un objet de la présente invention est l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée, ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type AML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie  
30 intraveineuse et voie orale.

Un objet de la présente invention est l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-  
35 benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée, ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type CML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie intraveineuse.

Un objet de la présente invention est l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-  
benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'

(1,1-diméthyléthyl)-urée, ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type CML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie orale.

5 Un objet de la présente invention est l'utilisation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée, ou un hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type CML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie intraveineuse et voie orale.

10 Dans la présente invention, le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée est typiquement formulé pour une administration sous la forme d'une composition acceptable au plan pharmaceutique. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace du composé N-[2-(2,1,3-  
15 benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode  
20 d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale ou intraveineuse, le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-  
25 urée ou son sel, solvate ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

On utilise de préférence une formulation PEG400 22% / Solutol 5% / G5  
30 73% pour le traitement par voie intraveineuse des souris portant des tumeurs Kasumi1.

On utilise de préférence une formulation Labrasol 21% / Solutol 5% / HCl 0.001N 74% pour le traitement par voie orale des souris portant des tumeurs Kasumi1 ou KG1.

35 On utilise de préférence une formulation PEG400 22% / Solutol 5% / G5 73% pour le traitement par voie intra-péritonéale des souris portant des tumeurs EOL-1.

On utilise de préférence une formulation PEG400 22% / Solutol 5% / G5 73% pour le traitement, par voie intraveineuse suivie d'une voie intra-péritonéale, des souris portant des tumeurs CTV1.

5 On utilise de préférence une formulation DMSO 5% / Tween80 10% / H<sub>2</sub>O 85% pour le traitement, par voie orale, ou par voie intraveineuse suivie d'une voie intra-péritonéale, ou encore par voie intraveineuse suivie d'une voie orale, des souris portant des tumeurs KG1a.

10 On utilise de préférence une formulation DMSO 5% / Tween80 10% / H<sub>2</sub>O 85% pour le traitement, par voie intraveineuse suivie d'une voie intra-péritonéale, des souris portant des tumeurs K562 ou CMLT1.

On utilise de préférence une formulation DMSO 5% / Tween80 10% / H<sub>2</sub>O 85% pour le traitement, par voie intraveineuse, des souris portant des tumeurs KG1.

15 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales et les formes d'administration intraveineuse.

20 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

25 La thérapeutique par le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée selon la présente invention peut être utilisée en même temps que d'autres thérapeutiques. Notamment, le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée selon l'invention peut être administré en association avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux, en particulier des composés antitumoraux tels que

30 les agents alkylants tels que les alkylsulfonates (busulfan), la dacarbazine, la procarbazine, cloretazine, les moutardes azotées (chlorméthine, melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide, ifosfamide), les nitrosourées tels que la carmustine, la lomustine, la sémostine, la streptozocine l'altretamine;

les alcaloïdes antinéoplasiques tels que la vincristine, la vinblastine, la vinorelbine, la vindesine;

35 les taxanes tel que le paclitaxel ou le taxotère ;

les antibiotiques antinéoplasiques tels que l'actinomycine, la bleomycine;

les agents intercalants tels la mitoxantrone;

- les antimétabolites antinéoplasiques: les antagonistes des folates, le méthotrexate; les inhibiteurs de la synthèse des purines; les analogues de la purine tels que mercaptopurine, 6-thioguanine; les inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, les inhibiteurs d'aromatase, la capécitabine, les analogues de la pyrimidine tels que fluorouracil, gemcitabine, cytarabine et cytosine arabinoside; le bréquinar, la nelarabine ;
- les inhibiteurs de topoisomérases tels que l'irinotecan, l'exatecan, le topotecan, le teniposide, la camptothécine ou l'étoposide ;
- les agonistes et antagonistes hormonaux anticancéreux incluant le tamoxifène;
- les inhibiteurs de kinase, tels que l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib, la midaustorin, le sorafenib, le lestaurtinib, le tandutinib;
- les inhibiteurs de facteurs de croissance;
- les antiinflammatoires tels que le pentosane polysulfate, les corticostéroïdes, la prednisone, la dexaméthasone;
- le ceplene (dichlorhydrate d'histamine);
- les anthracyclines tels que la daunorubicine, l'epirubicine, la pirarubicine, l'idarubicine, la zorubicine, l'aclarubicine, l'annamycine, la doxorubicine, la mitomycine et la méthramycine;
- les complexes métalliques anticancéreux, les complexes du platine, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine, le satraplatine;
- l'interféron alpha,
- le triphénylthiophosphoramide ;
- les agents antiangiogéniques ;
- la thalidomide;
- les inhibiteurs de la farnesyl-tranferase tel le tipifarnib;
- les inhibiteurs de l'ADN méthyltransferase tel le MG98 ;
- les adjuvants d'immunothérapie tel le gemtuzumab ozogamicin, le HuM 195;
- les agents biothérapeutiques tel le CT388-IL3;
- les antisens tel le GTI-2040 ;
- les vaccins.
- Plus particulièrement, le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée selon l'invention peut être administré en association avec un ou plusieurs composé(s) de la famille des anthracyclines.
- Plus particulièrement, le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée selon l'invention peut être administré en association avec la daunorubicine ou en



association avec la cytosine arabinoside, ou bien en association avec la daunorubicine et la cytosine arabinoside.

Selon la présente invention, le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée peut également être administré en association avec un ou plusieurs autres principes actifs utiles dans une des pathologies indiquées ci-dessus, par exemple un agent anti-émétique, anti-douleur, anti-inflammatoire, anti-cachexie.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par des radiations.

Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement et/ou espacés dans le temps. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

Dans la présente invention, le produit N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée est administré selon une posologie qui permet le traitement des leucémies. La posologie varie selon la voie d'administration et selon les caractéristiques physiques du patient. Les posologies convenant à cette fin comprennent celles qui présentent une efficacité thérapeutique pour le traitement des troubles résultant d'une prolifération cellulaire anormale. Le produit N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée peut être administré aussi souvent qu'il est nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique recherché.

L'efficacité du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée sur les leucémies peut être déterminée expérimentalement comme dans l'exemple suivant qui illustre l'invention.

### **EXEMPLE**

#### **Matériaux et méthodes**

On utilise des souris Scid CB-17 (fournies par Charles River, Lyon, France). Lors de la randomisation, les animaux ont un poids moyens de 20-22 g et sont âgés de 6 à 9 semaines.

Les animaux sont reçus au moins un mois avant l'expérience pour permettre une parfaite acclimatation. La santé des animaux est examinée le jour qui précède l'implantation de la tumeur et avant la randomisation afin de s'assurer que seuls des animaux en bonne santé seront utilisés pour l'expérimentation. Ils sont placés dans des cages macrolon type III avec des capots filtrants (au maximum 8 souris par cage) dans une pièce stérile où l'air est continuellement filtré pour éviter toute

contamination. La stérilité de la pièce est vérifiée une fois par mois. Les cages sont stérilisées à 121°C avant utilisation et changées deux fois par semaine. La température de la pièce est maintenue à 22°C et l'humidité relative à 60+/-10%. Les animaux sont placés en condition d'un cycle naturel de lumière. L'eau est stérilisée à 121°C pendant 30 minutes. La consommation d'eau est suivie visuellement chaque jour, et les bouteilles sont changées 2 fois par semaine. La nourriture et l'eau sont données *ad libitum*. La litière est stérilisée à 121°C pendant 30 minutes et changée deux fois par semaine.

Le jour qui précède la première administration d'un composé, les animaux portant des tumeurs, sont classés en plusieurs groupes. Seuls les animaux porteurs de deux tumeurs palpables ou de poids déterminés sont sélectionnés et distribués au hasard dans les groupes traités et les groupes de contrôle. Chaque groupe est constitué de 5 à 10 souris. En début d'étude, chaque cage est étiquetée avec une fiche indiquant le jour d'implantation de la tumeur, le type de tumeur, le composé testé et le mode d'administration.

L'implantation des tumeurs est réalisée comme suit: après retrait de la tumeur de la souris donneuse, la tumeur est découpée en fragments de 2 à 3 mm de diamètre, placée dans un tampon phosphate salin, et implantée bilatéralement avec un trocart adapté.

#### 20 Détermination de l'activité anti-tumorale

Le volume des tumeurs et sa conversion en poids est estimé selon la formule : poids (en mg) =  $(a \times b^2) / 2$ , où a et b sont respectivement la longueur et la largeur de la tumeur (mm). Les tumeurs sont mesurées deux fois par semaine avec un pied à coulisse. Dans les tableaux suivants, P indique le poids des tumeurs en début de traitement.

Deux paramètres d'estimation de l'activité antitumorale sont utilisés: le  $\log_{10}$  de cellules tuées (Log cell kill) et le T/C.

- Calcul du  $\log_{10}$  de cellules tuées =  $(T - C) / 3.32 \times T_d$ , où  $(T - C)$  est le délai de croissance de la tumeur et  $T_d$  le temps de doublement du volume (et du poids) de la tumeur (exprimé en jours). T est le temps médian en jours, d'atteinte d'une valeur fixe (ex:1000 mg) dans le groupe Traité, et C est le temps médian en jours, d'atteinte de cette même valeur dans le groupe Contrôle. Une valeur du  $\log_{10}$  de cellules tuées > 0.7 est indicative d'une activité antitumorale de la molécule. Une valeur du  $\log_{10}$  de cellules tuées > 2.8 est indicative d'une activité antitumorale très élevée de la molécule (J Liang et al, Invest New Drugs 2005;23(3):213-24).

- Calcul du T/C: Les groupes traités et les groupes contrôles sont évalués lorsque les tumeurs du groupe contrôle atteignent approximativement 1000 mg (valeur médiane du groupe). Le poids médian des tumeurs de chaque groupe traité est

alors déterminé. La valeur T/C ((poids des tumeurs des groupes Traités / poids des tumeurs des groupes Contrôles) x 100) en pourcentage est une indication de l'efficacité anti-tumorale : une valeur T/C équivalente ou inférieure à 42 % est indicative d'une activité anti-tumorale selon l'Institut National du Cancer Américain (NCI). Une valeur T/C inférieure à 10% est représentative d'une activité anti-tumorale très élevée.

- 5 - Le nombre de souris ne présentant plus de tumeurs longtemps après la dernière administration (TFS = tumor-free survival), et considérées comme guéries, peut également constituer un paramètre d'activité de la molécule.
- 10 - Evaluation de la toxicité du composé testé: Une perte de poids égale ou supérieure à 20% ou l'apparition d'une létalité quelconque en relation avec le composé est considérée comme un traitement toxique excessif.

A titre d'exemples, sont donnés, dans les tableaux 1 à 7 suivants les résultats obtenus avec le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée.

### **TABLEAU 1**

Activité du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée sur des souris portant des tumeurs KG1a (AML)

| Formulation                                     | P mg  | Dose mg/kg/injection  | Voie     | Administration aux jours :       | Dose totale mg/kg | T/C à 22 jours | Log <sub>10</sub> cellules tuées (TFS) |
|---|-------|---|----------|----------------------------------|-------------------|----------------|--|
| DMSO 5%<br>Tween80 10%<br>H <sub>2</sub> O 85 % | 91-98 | 17  | IV/IP    | 5-13,15/16, 18-20,22,24-26,29,31 | 340               | 0%             | >>6<br>80% au jour 120)                |
| DMSO 5%<br>Tween80 10%<br>H <sub>2</sub> O 85 % | 147   | 40 × 2 (2 administrations par jour de traitement)             | orale    | 15-44                            | 2400              | 14,9%          | 3.0                                    |
| DMSO 5%<br>Tween80 10%<br>H <sub>2</sub> O 85 % | 1000  | 25 / 40 × 2 (2 administrations orales par jour de traitement) | IV/orale | 22-30/31-44                      | 225 / 1120        | non pertinent  | >> 6                                   |

20 On entend par IV/IP une administration par voie intraveineuse suivie d'une voie intra-péritonéale, ici la transition s'effectue entre le jour 15 et le jour 16. On entend par IV/orale une administration par voie intraveineuse suivie d'une voie orale, ici la transition s'effectue entre le jour 30 et le jour 31. Le traitement par voie IV des jours 22 à 30 à la dose de 25mg/kg de tumeurs au stade très avancées (1000mg), conduit à une réduction de la masse tumorale de 80%. Au jour 31, le composé est administré par voie orale jusqu'au jour 44. A la fin de cette deuxième période de traitement, les tumeurs ne sont plus mesurables (<63mg).

25 La lignée cellulaire KG-1a (AML) est décrite par Koeffler et al., Blood 56: 265 (1980), et délivrée par DSMZ n°ACC 421, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Germany).

30

### **TABLEAU 2**

Activité du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée sur des

*souris portant des tumeurs KG1 (AML)*

| Formulation                                     | P mg    | Dose mg/kg/injection                              | Voie  | Administration aux jours :            | Dose totale mg/kg | T/C à 28 jours | Log <sub>10</sub> cellules tuées (TFS) |
|---|---------|---|-------|---------------------------------------|-------------------|----------------|--|
| DMSO 5%<br>Tween80 10%<br>H <sub>2</sub> O 85 % | 127-130 | 17  | IV    | 19-28, 30, 32, 34, 36, 38             | 255               | 0%             | >6 (100%)                              |
| Labrasol 21%<br>Solutol 5%<br>HCl 0.001N<br>74% | 130-132 | 40 × 2 (2 administrations par jour de traitement) | Orale | 18-24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40 | 1200              | 0%             | 4.3                                    |

On entend par IV une administration par voie intraveineuse.

La lignée cellulaire KG-1 (AML) est décrite par Koeffler et al., Science 200: 1153-1154 (1978), et délivrée par DSMZ n°ACC 14.

5

**TABLEAU 3**

*Activité du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée sur des souris portant des tumeurs Kasumi1 (AML)*

| Formulation                                  | P mg | Dose mg/kg/injection                              | Voie  | Administration aux jours :                            | Dose totale mg/kg | T/C à 28 jours | Log <sub>10</sub> cellules tuées |
|--|------|---|-------|---|-------------------|----------------|----------------------------------|
| PEG400 22%<br>Solutol 5%<br>G5 73%           | 178  | 15 × 2 (2 administrations par jour de traitement) | IV    | 25-31;33;34.<br>(Une seule administration au jour 30) | 255               | 20%            | 3                                |
| Labrasol 21%<br>Solutol 5%<br>HCl 0.001N 74% | 178  | 40 × 2 (2 administrations par jour de traitement) | orale | 25-31;33;34.<br>(Une seule administration au jour 30) | 680               | 17,5%          | 2,4                              |

10

On entend par IV une administration par voie intraveineuse.

La lignée cellulaire Kasumi-1 (AML) est décrite par Asou et al., Blood 77: 2031 (1991), et délivrée par DSMZ n°ACC 220.

**TABLEAU 4**

15 *Activité du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée sur des souris portant des tumeurs EOL-1 (AML)*

| Formulation                        | P mg    | Dose mg/kg/injection                              | Voie | Administration aux jours : | Dose totale mg/kg | T/C à 14 jours | Log <sub>10</sub> cellules tuées |
|------------------------------------|---------|---|------|----------------------------|-------------------|----------------|----------------------------------|
| PEG400 22%<br>Solutol 5%<br>G5 73% | 133-146 | 15 × 2 (2 administrations par jour de traitement) | IP   | 8-10; 12-17; 19            | 300               | 5.7%           | 3.1                              |

20

On entend par IP une administration par voie intra-péritonéale.

La lignée cellulaire EOL-1 (AML) est décrite par Saito et al., Blood 66: 1233-1240 (1985), et délivrée par DSMZ n°ACC 386.

**TABLEAU 5**

25 *Activité du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée sur des souris portant des tumeurs CTV1 (AML)*

| Formulation | P mg | Dose mg/kg/injection | Voie | Administration aux jours : | Dose totale | T/C à 25 | Log <sub>10</sub> cellules |
|-------------|------|----------------------|------|----------------------------|-------------|----------|----------------------------|
|-------------|------|----------------------|------|----------------------------|-------------|----------|----------------------------|

|            |     |    |       |                | mg/kg | jours | tuées |
|------------|-----|----|-------|----------------|-------|-------|-------|
| PEG400 22% | 100 | 25 | IV/IP | 17-23; 25-26 / | 350   | 1.6%  | 1.7   |
| Solutol 5% |     |    |       | 28-32          |       |       |       |
| G5 73%     |     |    |       |                |       |       |       |

On entend par IV/IP une administration par voie intraveineuse suivie d'une voie intra-péritonéale, ici la transition s'effectue entre le jour 26 et le jour 28.

La lignée cellulaire CTV1 (AML) est décrite par Chen et al., Gann 75: 660-664 (1984), et délivrée par DSMZ n°ACC 40.

5

**TABLEAU 6**

Activité du composé *N*-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée sur des souris portant des tumeurs K562 (CML)

10

| Formulation                                     | P mg  | Dose mg/kg/injection | Voie  | Administration aux jours : | Dose totale mg/kg | T/C à 28 jours | Log <sub>10</sub> cellules tuées (TFS) |
|---|-------|----------------------|-------|----------------------------|-------------------|----------------|--|
| DMSO 5%<br>Tween80 10%<br>H <sub>2</sub> O 85 % | 63-80 | 25                   | IV/IP | 4-11/12-25                 | 550               | 0%             | 4,2<br>(43%<br>au jour<br>130)         |

On entend par IV/IP une administration par voie intraveineuse suivie d'une voie intra-péritonéale, ici la transition s'effectue entre le jour 11 et le jour 12.

La lignée cellulaire K-562 (CML) est décrite par Lozzio et al., J Natl Cancer Inst 50: 535 (1973), par Lozzio et al., Blood 45: 321 (1975), et délivrée par DSMZ n°ACC 10.

15

**TABLEAU 7**

Activité du composé *N*-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée sur des souris portant des tumeurs CMLT1(CML)

| Formulation                                     | P mg            | Dose mg/kg/injection | Voie  | Administration aux jours : | Dose totale mg/kg | T/C à 22 jours | Log <sub>10</sub> cellules tuées (TFS) |
|---|-----------------|----------------------|-------|----------------------------|-------------------|----------------|--|
| DMSO 5%<br>Tween80 10%<br>H <sub>2</sub> O 85 % | palpable<br>~30 | 20                   | IV/IP | 3-7 /10-14; 17-21          | 300               | 1%             | 1.5<br>(50%<br>au jour<br>42)          |

20

On entend par IV/IP une administration par voie intraveineuse suivie d'une voie intra-péritonéale, ici la transition s'effectue entre le jour 7 et le jour 10.

La lignée cellulaire CMLT1 (CML) est décrite par Kuriyama et al. dans Blood, 74: 1989, 1381-1387, par Soda et al. dans British Journal of Haematology, 59: 1985, 671-679 et par Drexler, dans Leukemia Research, 18: 1994, 919-927 et délivrée par la société DSMZ n°ACC 7.

25

## REVENDICATIONS

1. Utilisation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ou un  
5 hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies.
2. Utilisation du composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée ou un  
10 hydrate, un sel ou un solvate de celui-ci, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies myéloïdes.
3. Utilisation selon la revendication 2, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type AML.
4. Utilisation selon la revendication 3, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type AML où le médicament est destiné  
15 à être utilisé par administration par voie intraveineuse.
5. Utilisation selon la revendication 3, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type AML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie orale.
6. Utilisation selon la revendication 3, pour la préparation d'un médicament  
20 destiné au traitement des leucémies de type AML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie intraveineuse et voie orale.
7. Utilisation selon la revendication 2, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type CML.
8. Utilisation selon la revendication 7, pour la préparation d'un médicament  
25 destiné au traitement des leucémies de type CML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie intraveineuse.
9. Utilisation selon la revendication 7, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type CML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie orale.
- 30 10. Utilisation selon la revendication 7, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des leucémies de type CML où le médicament est destiné à être utilisé par administration par voie intraveineuse et voie orale.
11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 caractérisé en ce que le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée peut être  
35

administré en association avec un ou plusieurs composé(s) de la famille des anthracyclines.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 caractérisé en ce que le composé N-[2-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylamino)-6-(2,6-dichlorophényl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-(1,1-diméthyléthyl)-urée peut être administré en association avec la daunorubicine ou en association avec la cytosine arabinoside, ou bien, en association avec la daunorubicine et la cytosine arabinoside.