



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 35156 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 35/00**  
(43) Date de publication : **02.06.2014**

- 
- (21) N° Dépôt : **36443**  
(22) Date de Dépôt : **15.11.2013**  
(30) Données de Priorité : **19.05.2011 US 61/487,939**  
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2012/038490 18.05.2012**  
(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, 4560 HORTON STREET, EMERYVILLE CA 94608-2916 (US)**  
(72) Inventeur(s) : **SHI, Michael ; WICK, Michael**  
(74) Mandataire : **SABA&CO**

- 
- (54) Titre : **4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-MÉTHYLPÉRAZIN-1-YL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-YL]-1H-QUINOLÉIN-2-ONE DESTINÉE À ÊTRE UTILISÉE DANS LE TRAITEMENT DU CARCINOME ADÉNOÏDE KYSTIQUE**  
(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION PORTE SUR UN PROCÉDÉ DE RÉDUCTION DE TUMEURS SOLIDES CHEZ UN SUJET AYANT UN CARCINOME ADÉNOÏDE KYSTIQUE COMPRENANT L'ADMINISTRATION D'UNE QUANTITÉ THÉRAPEUTIQUEMENT EFFICACE DE 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-MÉTHYLPÉRAZIN-1-YL)-1H-BENZIMIDAZOL-2-YL]-1H-QUINOLÉIN-2-ONE OU D'UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELLE-CI.

**ABREGE**

La présente invention décrit un procédé de réduction des tumeurs solides chez un sujet atteint d'un carcinome adénoïde kystique, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

(VINGT SIX PAGES)

NOVARTIS AG.  
P. P. SABA & CO., Casablanca

01 JUN 2014

5

**Domaine de l'invention**

La présente invention concerne l'utilisation de certains composés qui inhibent les facteurs de croissance des fibroblastes (Fibroblast Growth Factors, FGF) et leurs récepteurs (FGFR) pour le traitement d'un carcinome adénoïde kystique. En particulier, la présente invention se rapporte à un procédé de traitement des carcinomes adénoïdes kystiques, par exemple, via la voie de FGF/FGFR, en utilisant la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou un tautomère de celle-ci, par exemple, la 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

10  
15**Arrière-plan de l'invention**

Les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) et leurs récepteurs (FGFR) constituent un groupe hautement conservé de protéines ayant des rôles déterminants dans l'angiogenèse, la vasculogenèse et la cicatrisation, ainsi que dans la structuration tissulaire et la formation des membres lors du développement embryonnaire. Les FGF et les FGFR affectent la migration, la prolifération et la survie des cellules, ayant ainsi un large impact sur la santé et la maladie.

20

La famille des FGFR comprend quatre types majeurs de récepteurs, FGFR1, FGFR2, FGFR3 et FGFR4. Ces récepteurs sont des protéines transmembranaires ayant un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracytoplasmique. Chacun des domaines extracellulaires contient soit deux, soit trois domaines d'immunoglobuline (Ig). Certains des FGFR existent dans des isoformes différentes qui diffèrent par des segments spécifiques de la molécule, comme par exemple, FGFR-IIIb et FGFR1-IIIc, qui diffèrent dans la région C-terminale du troisième domaine de l'Ig. Les FGFR transmembranaires sont des récepteurs tyrosine kinase monomères, activés par dimérisation qui a lieu au niveau de la surface cellulaire dans un complexe de dimères de FGFR, de ligands de FGF et de glycanes ou protéoglycanes de type héparine.

30  
35

L'activation des FGFR extracellulaires par la liaison des ligands de FGF à un FGFR amorce une cascade d'événements de signalisation à l'intérieur de la cellule, en commençant par l'activité des récepteurs tyrosine kinase.

Le brevet U.S. N° 7,678,890 décrit des protéines de fusion de FGFR et aussi que FGFR1 et FGFR3 et/ou FGFR4 sont souvent surexprimés dans le cas d'un cancer. Le FGFR1 est surexprimé dans le cas d'une leucémie, y compris la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B, la leucémie myélomonocytaire chronique, la leucémie lymphocytaire chronique et la leucémie myéloïde chronique; dans le cas d'un lymphome, y compris le lymphome hodgkinien, le lymphome non hodgkinien et le lymphome extraganglionnaire; dans le cas d'un myélome, y compris le plasmocytome; dans le cas du sarcome, y compris les néoplasmes malins de l'os et des tissus mous; dans le cas d'un cancer neurologique, y compris les néoplasmes malins du cerveau; dans le cas du cancer du sein, y compris les néoplasmes malins du sein chez la femme; dans le cas d'un cancer du tractus digestif/gastro-intestinal, y compris les néoplasmes malins de l'ampoule de Vater, de l'appendice, du côlon, du duodénum, de l'œsophage, du foie, du pancréas, du péritoine, du rectum, de l'intestin grêle et de l'estomac; dans le cas d'un cancer endocrinien, y compris les néoplasmes malins de la glande surrénale, des îlots de Langerhans et de la glande thyroïde; dans le cas du cancer de l'œil, y compris les néoplasmes malins de l'œil; dans le cas d'un cancer génito-urinaire, y compris les néoplasmes malins de la vessie, du rein, de la prostate et des testicules; dans le cas d'un cancer gynécologique, y compris les néoplasmes malins du col de l'utérus, du myomètre, de l'ovaire, de l'utérus, de l'endomètre, du placenta et de la vulve; dans le cas d'un cancer de la tête et du cou, y compris les néoplasmes malins du larynx, de la glande salivaire, de la cavité nasale, de la cavité orale, de la glande parotide et de la langue; dans le cas d'un cancer des voies respiratoires/thoracique, y compris les néoplasmes malins du poumon, du thymus et de la trachée; et dans le cas d'un cancer de la peau.

Le FGFR3 est surexprimé dans le cas d'un lymphome, y compris le lymphome de Burkitt; dans le cas d'un sarcome, y compris les néoplasmes malins de l'os et des tissus mous; dans le cas d'un cancer neurologique, y compris les néoplasmes malins du cerveau; dans le cas du cancer du sein, y compris les néoplasmes malins du sein chez la femme et du sein masculin;

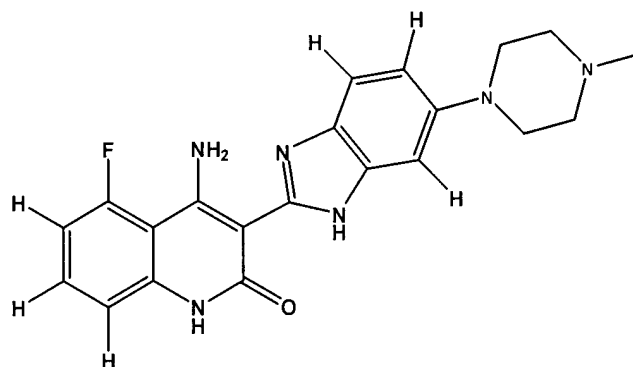
dans le cas d'un cancer du tractus digestif/gastro-intestinal, y compris les néoplasmes malins de l'ampoule de Vater, du côlon, du duodénum, de l'œsophage, de la vésicule biliaire, du foie, du pancréas, du rectum, de l'intestin grêle et de l'estomac; dans le cas d'un cancer endocrinien, y compris les néoplasmes malins des îlots de Langerhans et de la glande thyroïde; dans le cas d'un cancer génito-urinaire, y compris les néoplasmes malins de la vessie, du rein, de la prostate, des testicules et de l'uretère; dans le cas d'un cancer gynécologique, y compris les néoplasmes malins du col de l'utérus, de l'ovaire, de l'utérus, de l'endomètre et de la vulve; dans le cas d'un cancer de la tête et du cou, y compris les néoplasmes malins du larynx, de la cavité orale, de la glande parotide, de la langue et des amygdales; dans le cas d'un cancer des voies respiratoires/thoracique, y compris les néoplasmes malins du poumon; et dans le cas d'un cancer de la peau.

Le FGFR4 est surexprimé dans le cas d'un lymphome, y compris le lymphome non hodgkinien; dans le cas d'un sarcome, y compris les néoplasmes malins de l'os, du cœur et des tissus mous; dans le cas d'un cancer du sein, y compris les néoplasmes malins du sein chez la femme; dans le cas d'un cancer du tractus digestif/gastro-intestinal, y compris les néoplasmes malins du côlon, du duodénum, de l'œsophage, de la vésicule biliaire, du foie, du pancréas, du rectum, de l'intestin grêle et de l'estomac; dans le cas d'un cancer endocrinien, y compris les néoplasmes malins des glandes surrénales et des îlots de Langerhans; dans le cas d'un cancer génito-urinaire, y compris les néoplasmes malins du rein et des testicules; dans le cas d'un cancer gynécologique, y compris les néoplasmes malins de l'ovaire et de l'endomètre; dans le cas d'un cancer de la tête et du cou, y compris les néoplasmes malins de la glande parotide; dans le cas d'un cancer des voies respiratoires/thoracique, y compris les néoplasmes malins du poumon; et dans le cas d'un cancer de la peau.

Les carcinomes adénoïdes kystiques (Adenoid Cystic Carcinomas, ACC) sont des cancers agressifs, bien qu'à évolution lente, avec un mauvais pronostic. L'ACC prolifère dans les glandes salivaires présentes dans le cou et la tête, et dans les glandes exocrines présentes dans les seins, le col de l'utérus, la vulve et l'arbre trachéo-bronchique. Malgré une translocation t(6;9) récurrente identifiée et spécifique de tumeur dans le cas de l'ACC de la tête et du cou, qui est associée aux gènes de facteurs de transcription

MYB et NFIB, la pathogénèse moléculaire était mal connue avant la présente invention. Les preuves présentées à l'appui d'un traitement systémique éventuel d'un carcinome adénoïde kystique métastatique sont limitées et aucun agent pharmaceutique unique ni combinaison d'agents pharmaceutiques ayant un impact prévisible et significatif sur cette tumeur n'a été décrit. Ainsi, il existe toujours un besoin non satisfait en ce qui concerne les patients atteints de carcinomes adénoïdes kystiques.

Le composé 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one, également désigné sous le nom de dovitinib, ou l'un des ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique, de formule I



inhibe certaines protéine-kinases, comme les récepteurs tyrosine kinase (RTK). Le composé I, un tautomère de celui-ci ou l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique, y compris le sel d'acide monolactique, sont décrits dans les Brevets U.S. N° 6,605,617, 6,774,237, 7,335,774 et 7,470,709, et dans les Demandes de Brevet U.S. de Nos. de série 10/982,757, 10/982,543 et 10/706,328, et dans les demandes PCT publiées WO 2006/127926 et WO2009/115562. En utilisant des modèles de xénogreffes spécifiques du carcinome adénoïde kystique (ACC), validés par l'histologie comme ayant la morphologie des tumeurs primaires d'ACC, on a mis en évidence que le dovitinib était efficace pour inhiber la croissance tumorale dans les xénogreffes d'ACC primaires.

#### Résumé de l'invention

La présente invention fournit un procédé de traitement d'un carcinome adénoïde kystique résultant d'un dérèglement du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes FGFR1, chez un sujet qui en a besoin, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de 4-

amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one, ou d'un tautomère de celle-ci, ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

5 La présente invention fournit un procédé de traitement d'un carcinome adénoïde kystique chez un sujet qui en a besoin, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

10 La présente invention fournit un procédé de réduction d'une tumeur solide chez un sujet atteint d'un carcinome adénoïde kystique, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

15 La présente invention prévoit également l'utilisation de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique et d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'un carcinome adénoïde kystique dépendant du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes FGFR1.

20 La présente invention fournit la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou un tautomère de celle-ci ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour l'utiliser dans le traitement d'un carcinome adénoïde kystique chez un sujet qui en a besoin, où le carcinome adénoïde kystique se trouve dans les  
25 glandes salivaires et lacrymales de la tête et du cou, dans les glandes du larynx, dans l'arbre bronchique du poumon, dans les glandes mammaires du sein, dans les trompes de Fallope et les glandes de Bartholin de la vulve.

30 La présente invention se rapporte à la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou à un tautomère de celle-ci ou à l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique, à utiliser dans le traitement des carcinomes adénoïdes kystiques.

35 La présente invention se rapporte à l'utilisation de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique pour la

préparation d'un médicament destiné au traitement d'un carcinome adénoïde kystique.

La présente invention se rapporte à la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou à l'un  
5 de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique, à utiliser dans le traitement ou la prévention de la progression d'un ACC, ledit composé étant le seul principe actif utilisé pour le traitement ou la prévention de la progression de ladite indication.

Conformément à la présente invention, la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one peut être  
10 sous la forme de son sel lactate, par exemple, sous la forme monolactate.

La présente invention se rapporte à une combinaison de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one, ou d'un tautomère de celle-ci, ou d'un de ses sels acceptables sur le  
15 plan pharmaceutique, et de docétaxel. Conformément à la présente invention, ladite combinaison peut être utilisée dans le traitement des ACC, par exemple, l'ACC des glandes salivaires et lacrymales de la tête et du cou, des glandes du larynx, de l'arbre bronchique du poumon, des glandes mammaires du sein, des trompes de Fallope et des glandes de Bartholin de  
20 la vulve.

Conformément à la présente invention, la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one, par  
exemple, la forme sel lactate, est administrée de la manière suivante: 500 mg par jour pendant 5 jours, suivis de deux jours sans traitement sur une  
25 base hebdomadaire.

#### **Brève description des dessins**

La figure 1 résume une corrélation de l'expression génique entre des tumeurs primaires d'ACC et les xénogreffes d'ACC correspondantes.

La figure 2 résume les phosphopeptides de FGFR1 détectés, tous en  
30 augmentation dans l'ACC par rapport à une glande salivaire normale par analyse au Phosphoscan™.

La figure 3 résume les données d'expression des gènes par micro-réseau provenant des gènes de FGFR1 en fonction du transcrite de FGFR1 dans des tumeurs primaires d'ACC par rapport à un tissu de glande salivaire  
35 bénin.



La figure 4 résume une analyse par transfert de Western qui indique qu'une phosphorylation de FGFR1 a lieu dans les tumeurs d'ACC mais pas dans les glandes salivaires normales.

5 La figure 5 résume une analyse par transfert de Western de xénogreffes d'ACC à faible passage correspondantes confirmant l'expression de FGFR1 et la phosphorylation constitutive au niveau de Tyr 653/4.

10 La figure 6 résume la croissance tumorale d'une xénogreffe d'ACC dans des souris nues jusqu'au Jour 38 lorsqu'elles sont traitées avec du dovitinib, du docétaxel et la combinaison des deux.

La figure 7 résume la croissance tumorale d'une xénogreffe d'ACC dans des souris nues jusqu'au Jour 38 lorsqu'elles sont traitées avec du dovitinib, du docétaxel et la combinaison des deux.

15 La figure 8 résume les résultats d'imagerie radiologique d'une lésion cible d'ACC (faciale) avant et après un traitement au dovitinib chez un patient atteint d'ACC, indiquant une réduction de 70% du diamètre de la tumeur après 1 cycle de traitement au dovitinib.

#### **Description détaillée de l'invention**

20 La présente invention se rapporte à un procédé de traitement d'un carcinome adénoïde kystique résultant d'un dérèglement du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes FGFR1 chez un sujet qui en a besoin, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

25 Dans l'un des modes de réalisation, il est fourni un procédé pour traiter un carcinome adénoïde kystique chez un sujet qui en a besoin, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

30 Dans un mode de réalisation séparé, il est fourni un procédé pour traiter un carcinome adénoïde kystique chez un sujet qui en a besoin, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé choisi parmi le BGJ398 (Novartis), le ponatinib (AP-24534), l'ARQ-087, l'E-3810, le KI23057 et le FP-1039 (FGF trap), ou l'un de leurs  
35 sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

Dans un mode de réalisation séparé, il est fourni un procédé pour traiter un carcinome adénoïde kystique chez un sujet qui en a besoin, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, en combinaison avec un composé choisi parmi le BGJ398 (Novartis), le ponatinib (AP-24534), l'ARQ-087, l'E-3810, le KI23057 et le FP-1039 (FGF trap), ou l'un de leurs sels acceptables sur le plan pharmaceutique.

Le carcinome adénoïde kystique selon la présente invention se réfère à un carcinome adénoïde kystique des glandes, par exemple, des glandes choisies parmi les glandes salivaires et lacrymales de la tête et du cou, les glandes du larynx, l'arbre bronchique du poumon, les glandes mammaires du sein, les trompes de Fallope et les glandes de Bartholin de la vulve.

La présente invention se rapporte à une combinaison de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one, d'un tautomère de celle-ci ou de l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique, et de docétaxel, à utiliser dans le traitement d'un carcinome adénoïde kystique.

La présente invention se rapporte également à la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one, à un tautomère de celle-ci ou à l'un de ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique, comme seul principe actif pour le traitement d'un carcinome adénoïde kystique.

Quatre-vingt-dix pour cent des patients présentant un ACC diagnostiqué ont une translocation t(6;9) récurrente identifiée et spécifique de tumeur dans le cas de l'ACC de la tête et du cou, qui est associée aux gènes de facteurs de transcription MYB et NFIB, cependant, la pathogenèse moléculaire était mal connue avant la présente invention. Des xénogreffes d'ACC présentant un gène de fusion caractéristique et validées sur le plan histologique ont été utilisées conformément à l'invention. Les xénogreffes d'ACC présentent les caractéristiques histologiques de tumeurs primaires d'ACC, en conservant une morphologie typique de l'ACC par passages multiples (résultats non représentés). Les xénogreffes d'ACC sont similaires aux tumeurs primaires d'ACC correspondantes en ce qui concerne l'expression des gènes (Am. J. Path., 161, 1315-1323 (2002)) et tel qu'il est

A

résumé par exemple dans le cas des xénogreffes d'ACC utilisées conformément à l'invention (résultats non représentés).

Au total, 6 tumeurs d'ACC primaires, 3 xénogreffes d'ACC et 4 glandes salivaires normales (Normal Salivary Glands, NSG) ont été comparées en utilisant une analyse de phosphopeptides de signalisation cellulaire (Phosphoscan<sup>TM</sup>). L'analyse des résidus phosphotyrosine a indiqué que 1092 phosphopeptides distincts ont été détectés. Il a été mis en évidence qu'un sous-groupe de phosphopeptides associés aux gènes de FGFR1 ont été phosphorylés 2 fois plus dans les tumeurs d'ACC que dans les NSG. Au total, 3 phosphopeptides de FGFR1 ont été détectés, et tous ont augmenté dans l'ACC par rapport à la glande salivaire normale (Figure 2).

Les données d'expression des gènes par micro-réseau provenant de quatre séries de sondes des gènes de FGFR1 ont présenté des augmentations statistiquement significatives du transcrite de FGFR1 dans les tumeurs primaires d'ACC par rapport à un tissu de glande salivaire bénin (Figure 3). L'analyse par transfert de Western a indiqué qu'une phosphorylation de FGFR1 a lieu dans les tumeurs d'ACC mais pas dans les glandes salivaires normales (Figure 4). L'analyse par transfert de Western des xénogreffes d'ACC de faible passage correspondantes a confirmé une expression de FGFR1 et une phosphorylation constitutive au niveau de Tyr 653/4 (Figure 5). Il a été déterminé que FGFR1 n'était pas muté dans les tumeurs d'ACC.

Sur la base d'études décrivant la relation entre MYB et FGFR ("MYB upregulates FGF2/ bFGF expression in melanoma cells", Cell Growth Diff 8:1199, 1997; "MYB upregulates FGF4 expression in HeLa cells", J Biol Chem 277:4088, 2002; "FGFR1 signaling cooperates with MYB in primitive erythroid precursors to maintain proliferation and suppress differentiation", Oncogene 21:400, 2002), et des connaissances portant sur le fait qu'il existe un élément de réponse de MYB dans la région du promoteur de FGFR1, il a été déterminé que les xénogreffes d'ACC représentaient un excellent modèle d'activation et de coopération.

Xénogreffes d'ACC: On a implanté un tissu provenant des modèles donneurs chez des souris immunodéficientes et on a suivi la croissance des tumeurs jusqu'à ce que l'on ait atteint un point d'évaluation, et on enverrait alors un échantillon pour une confirmation histologique du type de tissu et

de son origine. Une fois confirmés, des modèles établis de xénogreffes d'ACC ont été mis au point jusqu'à la stabilisation des caractéristiques de croissance, après quoi, les stocks viables ont été collectés et conservés dans des banques. Selon l'un des modes de réalisation, l'efficacité du dovitinib a été évaluée en inhibant la croissance des tumeurs dans certaines xénogreffes d'ACC.

Il a été démontré que le dovitinib était étonnamment efficace pour inhiber une tumeur dans un certain nombre de xénogreffes d'ACC primaires (Figures 6 et 7).

Il a en outre été démontré que le dovitinib était étonnamment efficace pour réduire la croissance des tumeurs d'ACC dans un essai clinique humain, même après 1 cycle de traitement.

Des modes de réalisation spécifiques de l'invention seront maintenant démontrés en se référant aux exemples suivants. Il est entendu que ces exemples sont décrits uniquement à titre d'illustration et ne doivent pas être considérés en aucune manière comme limitant le cadre de la présente invention.

### Exemple 1

La lignée tumorale de xénogreffe ACCx6 est dérivée de modèles donneurs de carcinome adénoïde kystique implantés chez des souris immunodéficientes. Les tumeurs sont maintenues par greffe chez des souris nues. Un fragment de 1 mm<sup>3</sup> est implanté par voie sous-cutanée dans le flanc droit de chaque animal d'essai. Les tumeurs sont mesurées à l'aide de compas à calibrer deux fois par semaine, et une fois par jour lorsque le volume moyen est proche de 100-150 mm<sup>3</sup>. Sept jours après l'implantation des cellules tumorales, le J1 (jour 1) de l'étude, les animaux sont triés en groupes de dix souris ayant des tailles de tumeurs individuelles de 100-1250 mm<sup>3</sup>. La taille des tumeurs est calculée en mm<sup>3</sup> d'après la formule suivante:

$$\text{Volume tumoral} = \frac{W^2 \times l}{2}$$

où "W" est la largeur et "l" est la longueur, en mm, de la tumeur. Le poids de la tumeur est estimé en partant du principe que 1 mg équivaut à un volume tumoral de 1 mm<sup>3</sup>.

Pour l'étude d'efficacité, le dovitinib et son véhicule sont chacun administrés par voie orale (p.o.), une fois par jour pendant vingt huit jours

consécutifs (qd x 28). Le docétaxel est administré en i.v., une fois par jour tous les deux jours pour cinq doses (qod x 5). Tous les médicaments en combinaison sont administrés en l'espace de 30-60 minutes. Le volume de dosage, 10 mL/kg (0,2 mL/20 g de souris), est proportionnel au poids de chaque animal tel que déterminé le jour de l'administration de la dose, à l'exception des fins de semaine lorsque le poids corporel précédent a été reporté.

L'étude commence le Jour 1 (J1). L'efficacité est déterminée à partir des changements de volume des tumeurs jusqu'à J28 (jour 28). L'efficacité est déterminée le J28.

Pour les analyses statistiques et graphiques, on a déterminé pour chaque animal le  $\Delta TV$ , à savoir, la différence de volume des tumeurs entre J1 (le début de l'administration) et le jour au point d'évaluation. Pour chaque groupe de traitement, la réponse le jour au point d'évaluation a été calculée à l'aide de la relation suivante:

$T/C (\%) = 100 \times \Delta T / \Delta C$ , pour  $\Delta T > 0$  où  
 $\Delta T = (\text{volume tumoral moyen du groupe traité au médicament le jour au point d'évaluation}) - (\text{volume tumoral moyen du groupe traité au médicament le J1})$ , et  $\Delta C = (\text{volume tumoral moyen du groupe témoin le jour au point d'évaluation}) - (\text{volume tumoral moyen du groupe témoin le J1})$ .

Un traitement qui a atteint une valeur de T/C de 40% ou moins était classé comme étant potentiellement thérapeutiquement actif. La figure 7 montre la réponse au traitement jusqu'au Jour 28. (n) est le nombre d'animaux dans un groupe qui ne sont pas morts de causes liées au traitement, accidentelles ou inconnues. Le Volume Moyen est le volume tumoral moyen du groupe ; le Changement est la différence entre J1 et J28. T/C est égal à  $100 \times (\Delta T / \Delta C)$  qui est le pourcentage de changement entre le Jour 1 et le jour 28 du volume tumoral moyen du groupe traité ( $\Delta T$ ) par rapport au changement dans le groupe témoin ( $\Delta V$ ).

La signification statistique est mise en évidence par Kruskal-Wallis avec un test de comparaison multiple de Dunn post hoc): ns = non significatif; \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$  et \*\*\* =  $p < 0,0001$ , par rapport au groupe indiqué.

Une monothérapie au dovitinib à 50 mg/kg a donné lieu à une inhibition de croissance médiane significative ( $P < 0,001$ ) comparée à une monothérapie au docétaxel à 5/10 mg/kg. Une thérapie combinée de dovitinib et de docétaxel a apporté des améliorations significatives ( $P < 0,01$ ) par rapport à des monothérapies avec respectivement du dovitinib et du docétaxel.

### Exemple 2

La lignée tumorale de xénogreffe ACCx5M1 est dérivée de modèles donneurs de carcinome adénoïde kystique implantés chez des souris immunodéficientes. Les tumeurs sont maintenues par greffe chez des souris nudes. Un fragment de  $1 \text{ mm}^3$  est implanté par voie sous-cutanée dans le flanc droit de chaque animal d'essai. Les tumeurs sont mesurées à l'aide de compas à calibrer deux fois par semaine, et une fois par jour lorsque le volume moyen est proche de  $100\text{-}150 \text{ mm}^3$ . Sept jours après l'implantation des cellules tumorales, le J1 (jour 1) de l'étude, les animaux sont triés en groupes de dix souris ayant des tailles de tumeurs individuelles de  $100\text{-}750 \text{ mm}^3$ . La taille des tumeurs est calculée en  $\text{mm}^3$  d'après la formule suivante:

$$\text{Volume tumoral} = \frac{W^2 \times l}{2}$$

où " $W$ " est la largeur et " $l$ " est la longueur, en mm, de la tumeur. Le poids de la tumeur est estimé en partant du principe que  $1 \text{ mg}$  équivaut à un volume tumoral de  $1 \text{ mm}^3$ .

Pour l'étude d'efficacité, le dovitinib et son véhicule sont chacun administrés par voie orale (p.o.), une fois par jour pendant soixante quatre jours consécutifs (qd x 64). Le docétaxel est administré en i.v., une fois par jour tous les deux jours pour cinq doses (qod x 5). Tous les médicaments en combinaison sont administrés en l'espace de 30-60 minutes. Le volume de dosage,  $10 \text{ mL/kg}$  ( $0,2 \text{ mL}/20 \text{ g}$  de souris), est proportionnel au poids de chaque animal tel que déterminé le jour de l'administration de la dose, à l'exception des fins de semaine lorsque le poids corporel précédent a été reporté.

L'étude commence le Jour 1 (J1). L'efficacité est déterminée à partir des changements de volume des tumeurs jusqu'à J64 (jour 64). Pour les analyses statistiques et graphiques, on a déterminé pour chaque animal le  $\Delta\text{TV}$ , à savoir, la différence de volume des tumeurs entre J1 (le début de

l'administration) et le jour au point d'évaluation. Pour chaque groupe de traitement, la réponse le jour au point d'évaluation a été calculée à l'aide de la relation suivante:

5  $T/C (\%) = 100 \times \Delta T / \Delta C$ , pour  $\Delta T > 0$ , où  $\Delta T =$  (volume tumoral moyen du groupe traité au médicament le jour au point d'évaluation) - (volume tumoral moyen du groupe traité au médicament le J1), et  $\Delta C =$  (volume tumoral moyen du groupe témoin le jour au point d'évaluation) - (volume tumoral moyen du groupe témoin le jour D1).

10 Un traitement qui a atteint une valeur de T/C de 50% ou moins était classé comme étant potentiellement thérapeutiquement actif. Chaque animal a été euthanasié une fois que son néoplasme a atteint le volume au point d'évaluation ( $800 \text{ mm}^3$ ), ou le dernier jour de l'étude (J64). Pour chaque animal dont la tumeur a atteint le volume au point d'évaluation, le temps jusqu'au point d'évaluation (Time To Endpoint, TTE) a été calculé à l'aide de l'équation suivante:

$$15 \quad TTE = \frac{\log_{10} (\text{volume au point d'évaluation}) - b}{m}$$

20 où TTE est exprimé en jours, le volume au point d'évaluation est en  $\text{mm}^3$ , b est l'ordonnée à l'origine et m est la pente de la droite obtenue par régression linéaire d'une série de données de croissance tumorale log-transformées. La série de données se compose de la première observation qui dépasse le volume au point d'évaluation de l'étude et des trois observations consécutives qui précédaient immédiatement l'atteinte du volume au point d'évaluation. Le TTE calculé est habituellement inférieur à 25 au jour où un animal est euthanasié pour déterminer la taille de la tumeur. On attribue une valeur de TTE égale au dernier jour à un animal présentant une tumeur qui n'avait pas atteint le point d'évaluation. On attribue une valeur de TTE égale au jour de sa mort à un animal classé comme étant mort des suites du traitement (TR, Treatment-Related) ou de métastase non liée au traitement (NTRm, Non-Treatment-Related metastasis). Un animal classé comme étant mort de causes non liées au traitement (NTR) est exclu des calculs du TTE.

35 L'efficacité du traitement a été déterminée à partir du ralentissement de la croissance de la tumeur (Tumor Growth Delay, TGD), qui est défini comme étant l'augmentation du TTE médian pour un groupe de traitement

donné par rapport au groupe témoin:  $TGD = T - C$ , exprimé en jours, ou comme étant un pourcentage du TTE médian du groupe témoin:

$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

5 où T est le TTE médian pour un groupe de traitement donné et C est le TTE pour le groupe témoin 1.

L'efficacité du traitement peut être aussi déterminée à partir des volumes des tumeurs des animaux restant dans l'étude le dernier jour, et à partir du nombre de réponses de régression. Le MTV(n) est défini comme  
10 étant le volume médian de la tumeur le J64 chez le nombre n d'animaux restants dont les tumeurs n'avaient pas atteint le volume au point d'évaluation.

Le traitement peut provoquer une régression partielle (RP) ou une régression complète (RC) de la tumeur chez un animal. Une RP indique que  
15 le volume de la tumeur est à 50% ou moins de son volume au J1 pour trois mesures consécutives au cours de l'étude, et est supérieur ou égal à  $13,5 \text{ mm}^3$  pour une ou plusieurs de ces trois mesures. Une RC indique que le volume de la tumeur était inférieur à  $13,5 \text{ mm}^3$  pour trois mesures consécutives au cours de l'étude. Un animal présentant une RC à la fin de  
20 l'étude est en outre classé comme étant un survivant sans tumeur (Tumor-Free Survivor, TFS).

La figure 8 montre la réponse au traitement jusqu'au point d'évaluation de l'étude (J64, jour 64 ou un volume tumoral de  $750 \text{ mm}^3$ , le premier des deux). La signification statistique est analysée à l'aide du test  
25 du logrank: ns = non significatif; \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$  et \*\*\* =  $p < 0,0001$ , par rapport au groupe indiqué. MTV(n) désigne le volume tumoral médian ( $\text{mm}^3$ ) pour le nombre d'animaux le jour de l'analyse du TGD (ça exclut les animaux présentant le volume tumoral au point d'évaluation).

Une monothérapie avec 50 mg/kg de dovitinib a donné un % de  
30 TGD de 49. La prolongation de la survie était significative ( $P < 0,05$ ). La combinaison de dovitinib et de docétaxel apportait une amélioration significative par rapport à la monothérapie au dovitinib correspondante ( $P < 0,05$ ) et la monothérapie au docétaxel correspondante ( $P < 0,001$ ).

### Exemple 3

35 **Traitement d'un patient atteint de carcinome adénoïde kystique avec du dovitinib**



Une patiente âgée de 52 ans, atteinte de carcinome adénoïde kystique au stade IV a été incluse dans un essai clinique du dovitinib.

5 La patiente a été au départ diagnostiquée 20 ans plus tôt avec un ACC au stade II bien différencié sur la muqueuse de la joue droite. La patiente a été traitée auparavant en utilisant une résection tumorale de la muqueuse de la joue droite et du maxillaire supérieur droit à l'âge de 30 ans et traitée par radiothérapie, suivie d'une chimiothérapie avec du 5-FU (250 mg/m<sup>2</sup>), du cisplatine (40 mg/m<sup>2</sup>), de la doxorubicine (20 ou 27 mg/m<sup>2</sup>) et du cyclophosphamide (400 mg/m<sup>2</sup>).

10 Une rechute de l'ACC est apparue à l'âge de 44 ans, et la patiente a été de nouveau traitée en utilisant une opération chirurgicale de la joue droite et des ganglions lymphatiques sous-maxillaires. La patiente a été traitée par la suite par radiothérapie, suivie d'une chimiothérapie (TS-1, 120 mg/jour).

15 La patiente a été incluse dans l'essai clinique du dovitinib et traitée avec du dovitinib 500 mg, 5 jours de prise puis 2 jours de repos. Après 1 cycle de traitement (4 semaines), il y a eu une réduction de 70% du diamètre de la tumeur sur la lésion faciale droite cible et une réduction de 26% du diamètre total des lésions cibles, comme le résume la Figure 8. Les  
20 données d'imagerie radiologique issues des essais cliniques sur des patients humains indiquent clairement et sans ambiguïté l'efficacité du dovitinib pour réduire la croissance tumorale chez les patients présentant un ACC.

REVENDICATIONS

1. 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou un tautomère ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, à utiliser dans le traitement d'un carcinome adénoïde kystique.
2. Utilisation de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou d'un tautomère ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec du docétaxel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable, pour réduire des tumeurs solides ou prévenir la progression des tumeurs solides chez un sujet atteint d'un carcinome adénoïde kystique.
3. Utilisation de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des tumeurs solides chez un sujet atteint d'un carcinome adénoïde kystique.
4. Combinaison de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou d'un tautomère ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et de docétaxel, à utiliser dans le traitement d'un carcinome adénoïde kystique.
5. Utilisation d'une combinaison selon la revendication 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de la croissance des tumeurs solides chez un patient atteint d'un carcinome adénoïde kystique.
6. 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinoléin-2-one ou un tautomère ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 1, combinaison selon la revendication 4, ou utilisation selon la revendication 2, 3 ou 5, où le carcinome adénoïde kystique est un carcinome adénoïde kystique des

17

glandes choisies parmi: les glandes salivaires et lacrymales de la tête et du cou, les glandes du larynx, l'arbre bronchique du poumon, les glandes mammaires du sein, les trompes de Fallope, les glandes de Bartholin de la vulve et leurs combinaisons.

/

Figure 1

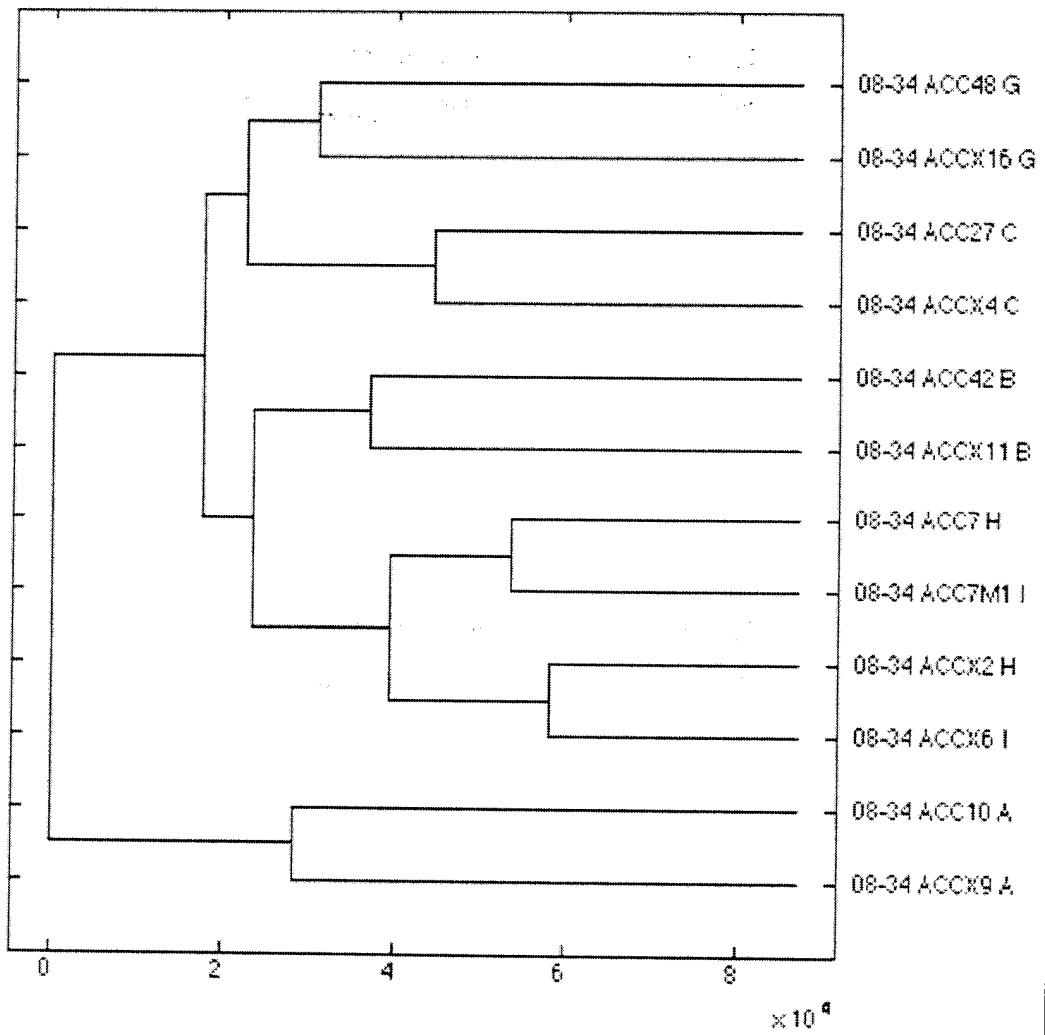


Figure 2

Nom du gène	NSG Moyenne (N = 4)	Tissu d'ACC Moyenne (N = 6)	Xénogreffe d'ACC Moyenne (N = 3)	Changement en nombre de fois (ACC/ NSG)	Site	Fonction
FGFR1	0,00	0,66	1,15	ACC seul	Tyr583	? Docking des protéines
FGFR1	0,88	4,28	5,79	4,8	Tyr653	+ activité catalytique/ signalisation
FGFR1	0,00	0,44	0,39	ACC seul	Tyr653/ 654	+ activité catalytique/ signalisation

Figure 3

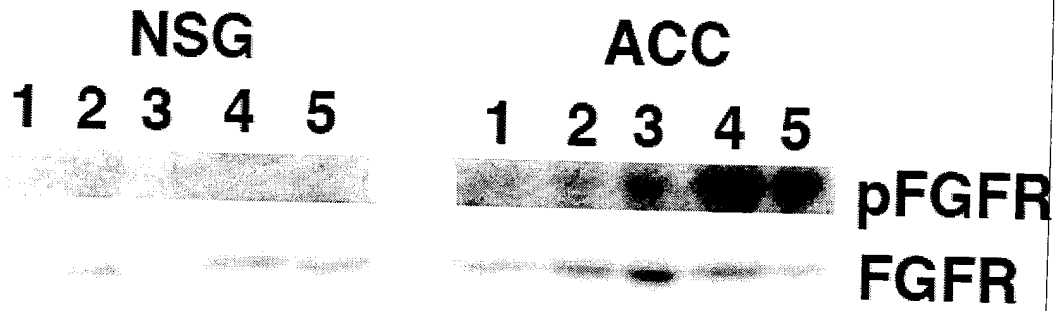
## Affymetrix U133a GeneChips

18 carcinomes adénoïdes kystiques (ACC)

8 glandes salivaires normales (NSG)

Série de sondes	NSG (moyenne)	ACC (moyenne)	Changement en nombre de fois (ACC/NSG)	Valeur de P
210973_s_at	11,08	49,85	4,5	0,0136
211535_s_at	121,5	512,37	4,22	0,0001
207822-at	7,52	21,64	2,88	0,0395
215404_x_at	63,41	136,69	2,16	0,0005

Figure 4



Tyr 653/4

Figure 5

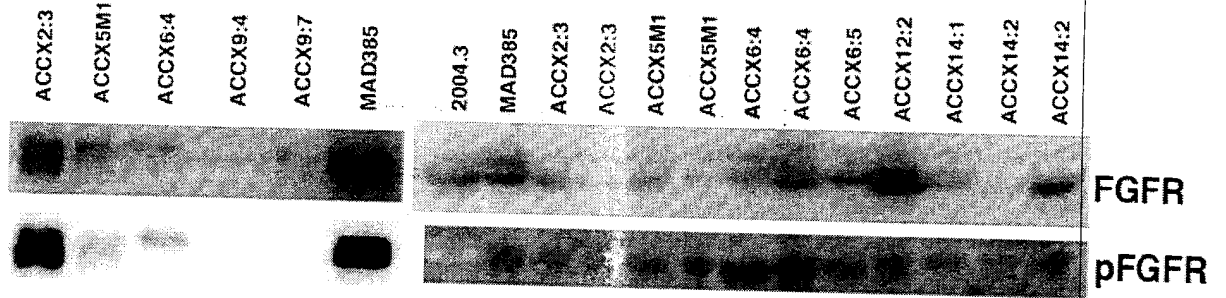
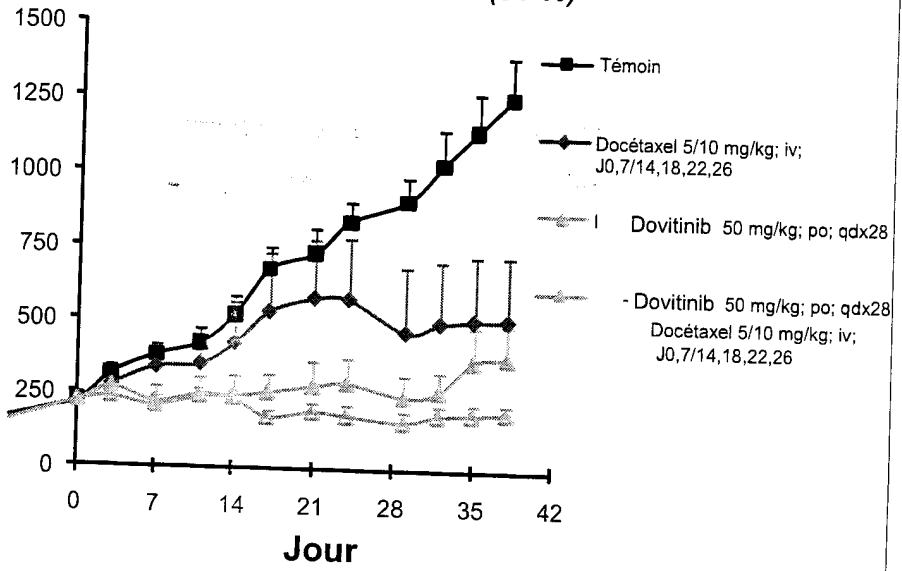




Figure 6

Figure: Volume tumoral (Moyenne" SEM)  
Agents expérimentaux de Novartis

ACCRRF-1002 ACCx6 (6-7-10)



(SEM : erreur-type de la moyenne)

Figure 7

**Figure: Volume tumoral (Moyenne" SEM)**  
Agents expérimentaux de Novartis  
ACCRF-1002 ACCx5M1 (8-3-10)

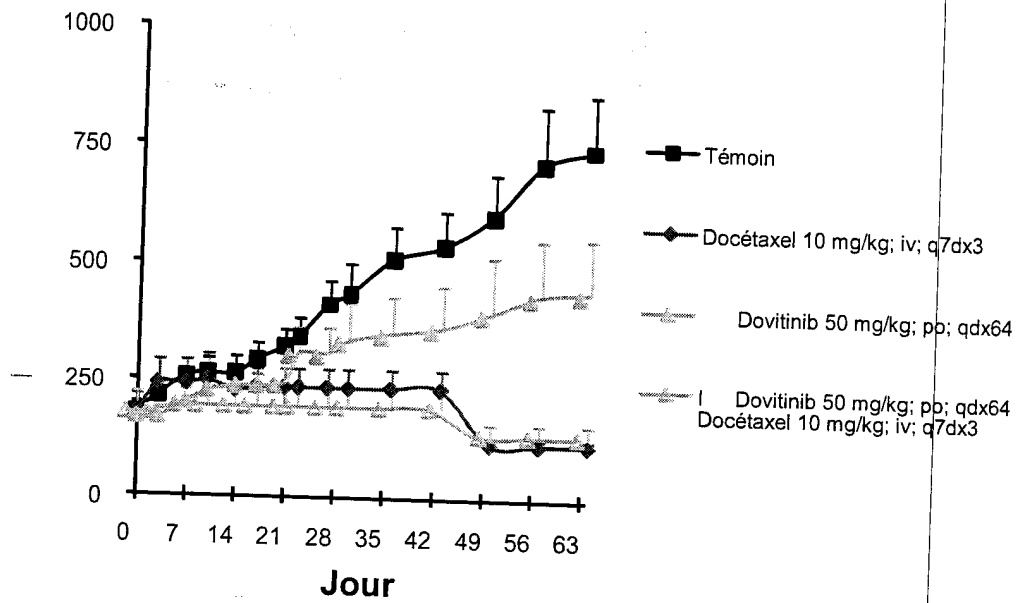
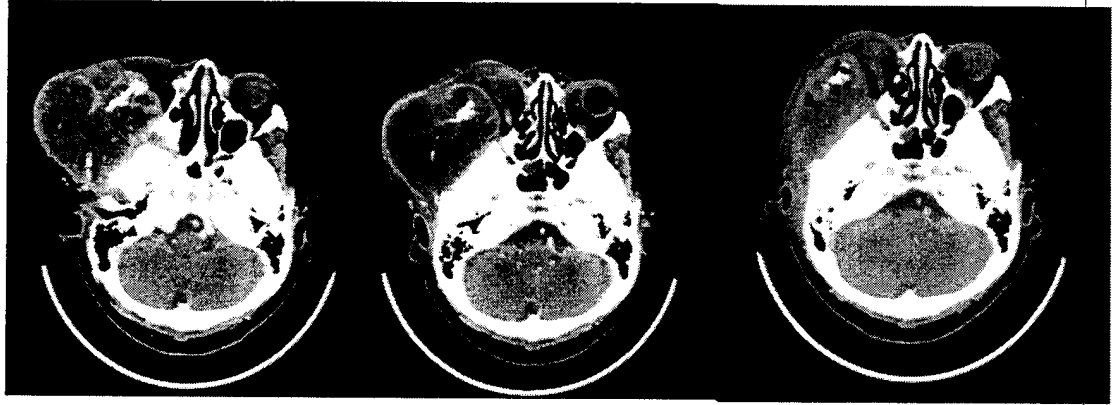


Figure 8



Examen  
21 sept 2010

4 oct 2010

28 oct 2010

5 doses de 500 mg

21 doses de 500 mg

9