



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 35363 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/166; A61P 43/00**

(43) Date de publication :
01.08.2014

(21) N° Dépôt :
36785

(22) Date de Dépôt :
28.02.2014

(30) Données de Priorité :
01.09.2011 US 61/530,128

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2012/052750 29.08.2012

(71) Demandeur(s) :
NOVARTIS AG, LICHTSTASSE 35,4056 BASEL (CH)

(72) Inventeur(s) :
GU, Jessie

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **UTILISATION D'UN COMPOSÉ ORGANISATION DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE NOONAN**

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un composé inhibiteur de la MEK de formule (I), telle que définie ici, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans la préparation d'un médicament destiné à traiter un syndrome de Noonan. L'invention concerne également un procédé de traitement d'un animal à sang chaud, et plus particulièrement un humain, atteint du syndrome de Noonan, comprenant l'administration au dit animal d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé inhibiteur de la MEK de formule (I), telle que définie ici, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. L'invention concerne en outre une composition pharmaceutique et un conditionnement commercial comprenant un composé de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et une notice d'information ou autre étiquetage comprenant le mode d'emploi pour traiter le syndrome de Noonan.

ABREGE

La présente invention concerne l'utilisation d'un composé inhibiteur de la MEK de formule (I), telle que définie ici, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans la préparation d'un médicament destiné à traiter un syndrome de Noonan. L'invention concerne également un procédé de traitement d'un animal à sang chaud, et plus particulièrement un humain, atteint du syndrome de Noonan, comprenant l'administration au dit animal d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé inhibiteur de la MEK de formule (I), telle que définie ici, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. L'invention concerne en outre une composition pharmaceutique et un conditionnement commercial comprenant un composé de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et une notice d'information ou autre étiquetage comprenant le mode d'emploi pour traiter le syndrome de Noonan.

01 AOUT 2014

1

UTILISATION D'UN COMPOSÉ ORGANIQUE POUR LE TRAITEMENT DU
SYNDROME DE NOONAN

La présente invention porte sur l'utilisation
5 d'un composé inhibiteur de MEK de Formule (I), telle que
définie ici, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de
celui-ci pour la préparation d'un médicament pour le
traitement du syndrome de Noonan, sur un procédé de
traitement d'un animal à sang chaud, notamment d'un être
10 humain, étant atteint du syndrome de Noonan, comprenant
l'administration audit animal d'une quantité
thérapeutiquement efficace d'un composé inhibiteur de MEK
de Formule (I), telle que définie ici, ou d'un sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ; et sur une
15 composition pharmaceutique et un emballage commercial
comprenant un composé de Formule (I) ou un sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et une notice
d'accompagnement ou autre étiquetage comprenant des
instructions pour le traitement du syndrome de Noonan.

20

L'expression « syndrome de Noonan », également
connu comme le syndrome de type Turner, telle qu'elle est
utilisée ici, est un type de trouble génétique qui empêche
un développement normal dans de multiples parties du corps
25 et qui a été décrit en premier par J. A. Noonan et D.A.
Ehmke en 1963. Le syndrome de Noonan est caractérisé par
une petite taille, un défaut cardiaque congénital (sténose
pulmonaire), une cardiomyopathie hypertrophique, des
retards de développement, des malformations du thorax, une
30 coagulation sanguine altérée et une configuration
caractéristique de traits faciaux, comprenant mais sans y
être limités, un cou large ou palmé, des yeux écartés et/ou
des oreilles basses. (Voir, par exemple, Allanson, Journal

of Medical Genetics, 1987, 24: 9-13 ; Noonan J.A. et Ehmke D.A. J. Pediatr., 1963, 63: 468-70).

Le syndrome de Noonan est la cause la plus courante de cardiomyopathie hypertrophique néonatale, avec une prévalence de 1 sur 1000-2500 naissances vivantes. Les défauts génétiques dans la voie Ras-Raf-Mek-Erk (gènes MEK, KRAS, PTPN11, RAF1, SOS1) ont été identifiés comme provoquant le syndrome de Noonan. Environ 20 % des patients atteints du syndrome de Noonan ont une cardiomyopathie hypertrophique. Dans une étude d'histoire naturelle de la maladie, environ 40 % de patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique (HCM) du syndrome de Noonan mourraient ou nécessitaient une chirurgie cardiaque pendant un suivi de 12 ans (Shaw et al, Arch. Dis. Child, 2007, 92: 128-132). Chez des patients atteints du syndrome de Noonan avec une cardiomyopathie hypertrophique, l'activation de MEK et de ERK a lieu en aval de mutations dans les gènes en amont à ou dans MEK. Des essais contrôlés randomisés avec des antihypertenseurs ont montré qu'une inversion de l'hypertrophie ventriculaire gauche (LVH) est associée avec un meilleur résultat de morbidité cardiovasculaire et mortalité cardiovasculaire. Cependant, il reste un besoin médical majeur non satisfait chez des patients atteints du syndrome de Noonan avec des options de traitement médical limitées principalement pour atténuer les symptômes, et il y a encore un grand besoin médical non satisfait pour améliorer la survie des patients.

Le composé de Formule (I), telle que définie ici, est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de protéine kinase activée par mitogène/kinase régulée par signal extracellulaire kinase (MEK). MEK est une protéine

majeure dans la voie de RAS/RAF/MEK/ERK, qui envoie un signal vers la prolifération cellulaire et la survie cellulaire. Le composé de Formule (I) a une activité inhibitrice puissante à l'encontre des protéines MEK1 et
5 MEK2 et cible la voie de RAS/RAF/MEK/ERK qui est mise en jeu dans la régulation de la croissance des cardiomyocytes.

Il a été découvert que le composé de Formule (I), telle que définie ici, est utile dans le traitement du
10 syndrome de Noonan.

De ce fait, l'invention concerne l'utilisation du composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour la préparation d'un médicament
15 pour le traitement du syndrome de Noonan.

Dans un aspect, l'invention concerne un composé de Formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation dans le traitement du
20 syndrome de Noonan.

Dans un mode de réalisation de cet aspect, le syndrome de Noonan est un trouble génétique du développement, caractérisé par une petite taille, un défaut
25 cardiaque congénital (sténose pulmonaire), une cardiomyopathie hypertrophique, des retards de développement, des malformations du thorax, une coagulation sanguine altérée et une configuration caractéristique de traits faciaux, comprenant, mais sans y être limités, un
30 cou large ou palmé, des yeux écartés et/ou des oreilles basses.

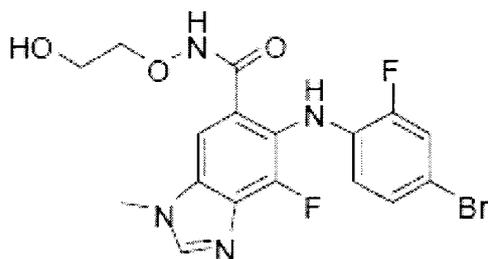


Dans un autre mode de réalisation de cet aspect, ledit composé de Formule (I) est destiné à être utilisé dans le traitement d'un animal à sang chaud en ayant besoin souffrant du syndrome de Noonan.

5

Dans un mode de réalisation, ledit animal à sang chaud est un être humain.

Le composé inhibiteur de MEK d'intérêt
10 particulier pour une utilisation dans la présente invention est un composé dérivé de benzimidazole alkylé décrit par la Formule (I) :



(I).

15

Le composé de Formule (I) est le (2-hydroxyéthoxy)-amide de l'acide 6-(4-bromo-2-fluorophénylamino)-7-fluoro-3-méthyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylique (COMPOSÉ A). Le composé de Formule (I) est décrit dans la demande PCT
20 N° WO 03/077914, qui est par là incorporée par référence dans sa totalité à la présente description, et des procédés pour sa préparation ont été décrits, par exemple, dans l'Exemple 18 de cette demande. Le composé de Formule (I) a été montré être un inhibiteur de MEK puissant. (Voir
25 demande PCT N° WO 03/077914 à la page 37). De plus, dans un essai d'enzyme isolée, le composé (2-hydroxyéthoxy)-amide de l'acide 6-(4-bromo-2-fluorophénylamino)-7-fluoro-3-méthyl-3H-benzoimidazole-5-carboxylique (COMPOSÉ A) a

inhibé MEK1 avec une valeur d'inhibition de 50 % (CI₅₀) de 12 nanomolaire (nM).

Les composés utilisés dans la présente invention
5 peuvent posséder un ou plusieurs centres asymétriques et
peuvent être obtenus en tant que stéréoisomères (*R*) ou (*S*)
individuels ou en tant que mélanges de ceux-ci, comme
décrit dans la demande PCT N° WO 03/077914. Sauf
indication contraire, la description ou le nommage d'un
10 composé particulier dans la description et les
revendications est entendu inclure à la fois les
énantiomères individuels, les mélanges
diastéréoisomériques, le racémique ou autres, de celui-ci.
En conséquence, cette invention comprend également tous ces
15 isomères, comprenant les mélanges diastéréoisomériques et
les énantiomères résolus des composés de cette invention.
Les mélanges diastéréoisomériques peuvent être séparés en
leur diastéréoisomères individuels sur la base de leurs
différences physico-chimiques par des méthodes connues de
20 l'homme du métier, par exemple, par chromatographie ou
cristallisation fractionnée. Les énantiomères peuvent être
séparés par conversion du mélange d'énantiomères en un
mélange diastéréoisomérique par réaction avec un composé
optiquement actif approprié (par exemple, un alcool),
25 séparation des diastéréoisomères et conversion (par
exemple, hydrolyse) des diastéréoisomères individuels en
leurs énantiomères purs correspondants. Les méthodes pour
la détermination de la stéréochimie et la séparation des
stéréoisomères sont bien connues dans la technique (voir
30 discussion dans le Chapitre 4 de « Advanced organic
Chemistry », 4^{ème} édition, J. March. John Wiley and Sons,
New York, 1992).



Les composés de l'invention peuvent être administrés sous forme libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable.

5 L'expression « pharmaceutiquement acceptable » est définie ici pour se référer à des composés, matières, compositions et/ou formes posologiques, qui sont, dans l'étendue d'un jugement médical sûr, appropriés pour un contact avec les tissus d'un sujet, par exemple, un
10 mammifère ou un être humain, sans toxicité excessive, irritation, réponse allergique et autres complications du problème en proportion d'un rapport avantage/risque raisonnable.

15 Un « sel », tel qu'il est utilisé ici, sauf indication contraire, comprend les sels de groupes acides et basiques qui peuvent être présents dans les composés de la présente invention. Les composés de la présente invention qui sont basiques par nature sont aptes à former
20 une large diversité de sels avec divers acides inorganiques et organiques. Les acides qui peuvent être utilisés pour préparer les sels d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptables, de tels composés basiques de la présente invention sont ceux qui forment les sels
25 d'addition avec les acides, non toxiques, à savoir, des sels contenant des anions pharmaceutiquement acceptables, tels que les sels acétate, benzoate, bromure, chlorure, citrate, fumarate, bromhydrate, chlorhydrate, iodure, lactate, maléate, mandélate, nitrate, oxalate, salicylate,
30 succinate et tartrate. Etant donné qu'un composé unique de la présente invention peut comprendre plus d'une fraction acide ou basique, les composés de la présente invention

peuvent comprendre des mono, di ou tri-sels dans un composé unique.

Dans le cas d'une fraction acide dans un composé de la présente invention, un sel peut être formé par traitement d'un composé de la présente invention par un composé basique, en particulier une base inorganique. Les sels inorganiques préférés sont ceux formés avec des métaux alcalins et alcalino-terreux tels que le lithium, le sodium, le potassium, le baryum et le calcium. Les sels préférés avec les bases organiques comprennent, par exemple, les sels d'ammonium, de dibenzylammonium, de benzylammonium, de 2-hydroxyéthylammonium, de bis(2-hydroxyéthyl)ammonium, de phényléthylbenzylamine, de dibenzyléthylènediamine et les sels similaires. D'autres sels de fractions acides peuvent comprendre, par exemple, les sels formés avec la procaine, la quinine et la N-méthylglucosamine, plus les sels formés avec des acides aminés basiques, tels que la glycine, l'ornithine, l'histidine, la phénylglycine, la lysine et l'arginine. Un sel particulièrement préféré est un sel de sodium ou de potassium d'un composé de la présente invention.

En ce qui concerne les fractions basiques, un sel est formé par le traitement d'un composé de la présente invention par un composé acide, en particulier un acide inorganique. Les sels inorganiques préférés de ce type peuvent comprendre, par exemple, les sels d'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique ou les sels similaires. Les sels organiques préférés de ce type peuvent comprendre, par exemple, les sels formés avec l'acide acétique, succinique, citrique, maléique, fumarique, D-glutamique, glycolique, benzoïque, cinnamique

et les acides organiques similaires. Un sel particulièrement préféré de ce type est un sel chlorhydrate ou sulfate du COMPOSÉ A de la présente invention.

5 Des sels pharmaceutiquement acceptables supplémentaires du COMPOSÉ A appropriés pour la présente invention comprennent les sels divulgués dans la demande PCT N° WO 03/077914, qui est par là incorporée dans la présente demande par référence.

10

De plus, l'invention concerne un procédé de traitement du syndrome de Noonan, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à un animal à sang chaud, en particulier à un être humain, en ayant besoin.

Le terme « traitant » ou « traitement », tel qu'il est utilisé ici, comprend un traitement soulageant, réduisant ou atténuant au moins un symptôme chez un sujet ou effectuant un retard de la progression du syndrome de Noonan. Par exemple, le traitement peut être la diminution d'un ou plusieurs symptômes du syndrome de Noonan ou l'éradication complète du syndrome de Noonan. Dans la 25 signification de la présente invention, le terme « traiter » signifie également l'arrêt, le retard de l'apparition (à savoir, la période précédant la manifestation clinique d'une maladie) et/ou la réduction du risque de développement ou de détérioration du syndrome de 30 Noonan.

L'expression « quantité thérapeutiquement efficace » ou « quantité cliniquement efficace », telle

qu'elle est utilisée ici, est une quantité suffisante pour fournir une amélioration observable sur les signes et les symptômes cliniquement observables de ligne de base du syndrome de Noonan chez un animal à sang chaud, de
5 préférence un être humain, traité par l'agent thérapeutique.

L'expression « animal à sang chaud », telle qu'elle est utilisée ici, comprend les animaux, qui sont
10 susceptibles de souffrir ou d'être atteints du syndrome de Noonan. Des exemples d'animaux à sang chaud comprennent les mammifères, par exemple, les êtres humains, les chiens, les vaches, les chevaux, les cochons, les moutons, les chèvres, les chats, les souris, les lapins, les rats, etc.
15 Dans le mode de réalisation préféré, le sujet est un être humain, par exemple, un être humain souffrant, présentant un risque de souffrir, ou potentiellement susceptible de souffrir du syndrome de Noonan.

20 La présente invention concerne une méthode de traitement du syndrome de Noonan, comprenant l'administration à un animal à sang chaud en ayant besoin d'un composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans une quantité qui est
25 thérapeutiquement efficace à l'encontre du syndrome de Noonan.

L'homme du métier est totalement apte à choisir des modèles de test pertinents pour prouver les effets
30 avantageux mentionnés ci-dessus et ci-après sur le syndrome de Noonan d'un composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci inhibant l'activité MEK. L'activité pharmacologique d'un composé de

Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci peut, par exemple, être démontrée dans une étude clinique appropriée ou au moyen des Exemples décrits ci-après.

5

Des études cliniques appropriées sont en particulier, par exemple, des études ouvertes, à doses croissantes, chez des patients souffrant du syndrome de Noonan. Les effets avantageux sur le syndrome de Noonan peuvent être déterminés directement à travers les résultats de ces études qui sont connus comme tels par l'homme du métier. De telles études peuvent, en particulier, être appropriées pour comparer les effets du composé inhibiteur de MEK de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci dans une monothérapie contre les traitements disponibles auparavant, par exemple, une hormone de croissance pour traiter la petite taille chez certains patients atteints du syndrome de Noonan. Chaque patient peut recevoir des doses d'un composé inhibiteur de MEK de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci soit quotidiennement soit par intermittence et/ou dans des formes posologiques soit unitaires soit multiples. L'efficacité du traitement peut être déterminée dans de telles études, par exemple, après 12, 18 ou 24 semaines par évaluation des scores de symptôme toutes les 6 semaines.

De plus, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant le composé de Formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation dans le traitement d'animaux à sang chaud en ayant besoin souffrant du syndrome de Noonan. L'expression « composition pharmaceutique » est définie ici pour se

référer à un mélange ou une solution contenant au moins un agent thérapeutique à administrer à un animal à sang chaud, de préférence un être humain, de façon à traiter le syndrome de Noonan affectant le mammifère.

5

Les compositions pharmaceutiques peuvent être préparées d'une manière connue en soi et sont celles appropriées pour une administration entérale, telle qu'orale ou rectale, et parentérale à des animaux à sang
10 chaud, incluant les êtres humains, comprenant une quantité thérapeutiquement efficace du composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci seul ou en combinaison avec un ou plusieurs supports pharmaceutiquement acceptables, particulièrement appropriés
15 pour une application entérale ou parentérale.

La nouvelle composition pharmaceutique peut contenir d'environ 0,1 % à environ 99,9 %, de préférence d'environ 1 % à environ 60 %, du ou des agents
20 thérapeutiques. Le terme « environ » ou « approximativement », tel qu'il est utilisé ici dans chaque cas, aura la signification de « dans les 10 % », de façon davantage préférée « dans les 5 % », d'une valeur ou plage donnée.

25

Des compositions pharmaceutiques appropriées pour une administration entérale ou parentérale sont, par exemple, celles dans des formes posologiques unitaires, telles que des comprimés enrobés de sucre, des comprimés,
30 des capsules ou des suppositoires ou des ampoules. Sauf indication contraire, celles-ci sont préparées d'une manière connue en soi, par exemple au moyen de procédés classiques de mélange, de fragmentation, de compression



directe, de granulation, d'enrobage par du sucre, de dissolution, de lyophilisation, ou de techniques de fabrication qui apparaîtront facilement à l'homme du métier. Une forme posologique unitaire contenant le
5 composé de Formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci peut être sous la forme de microcomprimés enfermés à l'intérieur d'une capsule, par exemple une capsule de gélatine. Pour ceci, une capsule de gélatine telle qu'elle est employée dans les formulations
10 pharmaceutiques peut être utilisée, telle que la capsule de gélatine dure connue sous le nom de CAPSUGEL, disponible auprès de Pfizer.

Les formes posologiques unitaires de la présente
15 invention peuvent facultativement comprendre encore des supports ou excipients classiques supplémentaires utilisés pour les produits pharmaceutiques. Des exemples de tels supports comprennent, mais sans y être limités, les désintégrants, les liants, les lubrifiants, les agents de
20 glissement, les stabilisants et les charges, les diluants, les colorants, les arômes et les conservateurs. L'homme du métier peut choisir un ou plusieurs des supports mentionnés ci-dessus par rapport aux propriétés souhaitées particulières de la forme posologique par une
25 expérimentation de routine et sans fardeau exagéré. La quantité de chaque support utilisé peut varier à l'intérieur de plages classiques dans la technique. Les documents suivants qui sont tous incorporés par là par référence divulguent des techniques et excipients utilisés
30 pour formuler des formes posologiques orales. Voir *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4^{ème} édition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003) ; et *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*,

20^{ème} édition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003).

Ces supports classiques supplémentaires facultatifs peuvent être incorporés dans la forme posologique orale soit par incorporation du ou des supports classiques dans le mélange initial avant ou pendant la granulation, soit par combinaison du ou des supports classiques avec des granulés comprenant la combinaison d'agents ou les agents individuels de la combinaison d'agents dans la forme posologique orale. Dans ce dernier mode de réalisation, le mélange combiné peut être encore mélangé, par exemple, par un mélangeur en V, et par la suite comprimé ou moulé en un comprimé, par exemple un comprimé monolithique, encapsulé par une capsule, ou introduit dans un sachet.

Des exemples de désintégrants pharmaceutiquement acceptables comprennent, mais sans y être limités, les amidons ; les argiles ; les celluloses ; les alginates ; les gommes ; les polymères réticulés, par exemple, la polyvinyl pyrrolidone ou crospovidone réticulée, par exemple, POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ) ; la carboxyméthylcellulose sodique réticulée ou croscarmellose sodique, par exemple, AC-DI-SOL de FMC ; et la carboxyméthylcellulose calcique réticulée ; les polysaccharides de soja ; et la gomme de guar. Le désintégrant peut être présent dans une quantité d'environ 0 % à environ 10 % en poids de la composition. Dans un mode de réalisation, le désintégrant est présent dans une quantité d'environ 0,1 % à environ 5 % en poids de la composition.

Des exemples de liants pharmaceutiquement acceptables comprennent, mais sans y être limités, les amidons ; les celluloses et leurs dérivés, par exemple, la cellulose microcristalline, par exemple, AVICEL PH de FMC
5 (Philadelphie, PA), l'hydroxypropyl cellulose, l'hydroxyléthyl cellulose et l'hydroxypropylméthyl cellulose METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI) ; le saccharose ; le dextrose ; le sirop de maïs ; les polysaccharides ; et la gélatine. Le liant peut être
10 présent dans une quantité d'environ 0 % à environ 50 %, par exemple, 2-20 % en poids de la composition.

Des exemples de lubrifiants pharmaceutiquement acceptables et d'agents de glissement pharmaceutiquement
15 acceptables comprennent, mais sans y être limités, la silice colloïdale, le trisilicate de magnésium, les amidons, le talc, le phosphate de calcium tribasique, le stéarate de magnésium, le stéarate d'aluminium, le stéarate de calcium, le carbonate de magnésium, l'oxyde de
20 magnésium, le polyéthylène glycol, la cellulose pulvérulente et la cellulose microcristalline. Le lubrifiant peut être présent dans une quantité d'environ 0 % à environ 10 % en poids de la composition. Dans un mode de réalisation, le lubrifiant peut être présent dans
25 une quantité d'environ 0,1 % à environ 1,5 % en poids de la composition. L'agent de glissement peut être présent dans une quantité d'environ 0,1 % à environ 10 % en poids.

Des exemples de charges pharmaceutiquement
30 acceptables et de diluants pharmaceutiquement acceptables comprennent, mais sans y être limités, le sucre glace, le sucre compressible, les dextrates, la dextrine, le dextrose, le lactose, le mannitol, la cellulose



microcristalline, la cellulose pulvérulente, le sorbitol, le saccharose et le talc. La charge et/ou le diluant, par exemple, peuvent être présents dans une quantité d'environ 0 % à environ 80 % en poids de la composition.

5

Le dosage efficace du composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci peut varier en fonction du composé particulier employé ou de la composition pharmaceutique particulière employée, du mode
10 d'administration, de l'état qui est traité et de la gravité de l'état qui est traité. Ainsi, la posologie du composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est choisie conformément à une diversité de facteurs comprenant la voie d'administration et la fonction
15 rénale et hépatique du patient. Un homme du métier clinicien ou médecin peut facilement déterminer et prescrire la quantité efficace de l'agent thérapeutique nécessaire pour atténuer, contrer ou arrêter le progrès de l'état. Le dosage optimal ou les concentrations optimales
20 du composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci qui fournissent une efficacité sans toxicité sont basés sur la cinétique de la disponibilité de l'agent thérapeutique vers les sites cibles, et sont déterminés à l'aide de méthodes connues de l'homme du
25 métier.

Le composé inhibiteur de MEK de Formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci peut être administré à un sujet approprié quotidiennement dans des
30 doses uniques ou divisées à un dosage efficace dans la plage d'environ 0,001 à environ 100 mg par kg de poids corporel par jour, de préférence d'environ 1 à environ 35 mg/kg/jour, en doses uniques ou divisées. Pour un être



humain de 70 kg, ceci s'élèverait à une quantité d'environ 0,05 à 7 g/jour, de préférence d'environ 0,05 à environ 2,5 g/jour.

5 Le dosage optimal du composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour le traitement du syndrome de Noonan peut être déterminé empiriquement pour chaque individu à l'aide de méthodes connues et dépendra d'une diversité de facteurs,
10 comprenant, mais sans y être limités, le degré d'avancement de la maladie ; l'âge, le poids corporel, l'état général de santé, le genre et le régime de l'individu ; le moment et la voie d'administration ; et les autres médicaments que l'individu prend. Les dosages optimaux peuvent être
15 établis à l'aide d'une expérimentation de routine et de modes opératoires qui sont bien connus dans la technique.

La quantité du composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci qui peut être
20 combinée avec les matières de support pour produire une forme posologique unique variera en fonction de l'individu traité et du mode d'administration particulier.

La fréquence de dosage peut varier en fonction du
25 composé utilisé et de l'état particulier à traiter ou à prévenir. En général, l'utilisation du dosage minimal qui est suffisant pour fournir une thérapie efficace est préférée. Les patients peuvent généralement être surveillés pour l'efficacité thérapeutique à l'aide
30 d'essais appropriés pour l'état qui est traité ou prévenu, qui seront familiers pour l'homme du métier.



De plus, l'invention concerne un emballage commercial comprenant un composé de Formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et une notice d'accompagnement ou autre étiquetage comprenant des instructions pour le traitement du syndrome de Noonan par l'administration d'un composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à un patient en ayant besoin. Dans le mode de réalisation préféré, la notice d'accompagnement ou autre étiquetage comprenant des instructions pour le traitement du syndrome de Noonan par l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace du composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à un patient en ayant besoin.

L'efficacité du composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci de la présente invention peut être montrée par un nombre de tests/modèles bien établis, comprenant, mais sans y être limités, une étude clinique ouverte chez des patients souffrant du syndrome de Noonan. Un exemple non limitatif d'une étude clinique ouverte appropriée chez des patients souffrant du syndrome de Noonan est fourni ici :

EXEMPLE 1

25

Approximativement dix-huit (18) à trente (30) patients hommes et femmes pour lesquels le syndrome de Noonan a été diagnostiqué sont inscrits pour participer à l'étude clinique et randomisés. On s'attend à ce qu'au moins douze (12) patients terminent l'étude.

Les patients qui sont inscrits dans l'étude comprennent des patients hommes et femmes souffrant du

1

syndrome de Noonan avec une hypertrophie cardiaque confirmée, âgés de 18 à 65 ans et en bon état général de santé comme déterminé par les antécédents médicaux, un examen physique, les signes vitaux, un électrocardiogramme, et les tests de laboratoire au dépistage. L'hypertrophie cardiaque est définie par une épaisseur de la paroi du ventricule gauche supérieure ou égale à 12 mm par échocardiographie ou IRM, ou le changement de l'épaisseur de la paroi est accompagné par une augmentation associée de la masse du ventricule gauche qui est définie par écho ou IRM comme supérieure à 134 g/m² et 110 g/m² respectivement chez les hommes et chez les femmes. Les patients inscrits ont un poids d'au moins 45 kg et un indice de masse corporelle (IMC) se situant dans la plage de 18-34 kg/m². Sont exclus de l'étude des patients ayant n'importe lequel de ce qui suit : (a) un syndrome du QT long primaire ou des antécédents d'anomalies d'électrocardiogramme (ECG) significatives, (b) des antécédents de malignité de n'importe quel système d'organe (autre qu'un carcinome de cellules basales localisé de la peau) dans les 5 dernières années, (c) les femmes pouvant procréer à moins d'utiliser une contraception hautement efficace pendant l'étude et pendant 5 demi-vies après l'arrêt du traitement, (d) les hommes sexuellement actifs à moins d'utiliser une protection efficace pendant les rapports sexuels pendant la période de l'étude, pendant 5 demi-vies après l'arrêt du traitement et ne procréant pas dans cette période, ou (e) l'utilisation de n'importe quels médicaments sur ordonnance autres que les bêta-bloquants, les diurétiques, CCB, l'amiodarone, le disopyramide, les compléments d'origine végétale, dans les quatre (4) semaines avant le dosage initial, et/ou de médicaments en vente libre (OTC), de compléments alimentaires (vitamines comprises) dans les

deux (2) semaines avant le dosage initial. Si nécessaire (à savoir, un besoin imprévu et limité), le paracétamol ou l'acétaminophène sont acceptables, mais doivent être documentés.

5

L'étude comprendra une période de dépistage de 21 jours, une période de plan de base et une période de traitement de six (6) mois. Les sujets qui satisfont les critères d'éligibilité au dépistage sont admis aux
10 évaluations de plan de base. Tous les résultats d'évaluation de sécurité de plan de base sont disponibles avant le dosage. Les sujets sont admis dans le site d'étude approximativement 12 heures avant le dosage pour les évaluations de plan de base. Après la première dose du
15 Médicament de l'étude, les évaluations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de sécurité sont faites pendant jusqu'à 12 heures avant la dose suivante du Médicament de l'étude. Le dosage deux fois par jour continuera pendant 6 mois avec les évaluations réalisées conformément au
20 programme des évaluations. La dose pour tous les patients est 45 mg deux fois par jour, mais peut être ajustée à 60 mg deux fois par jour ou 30 mg deux fois par jour sur la base de la sécurité et de la tolérabilité observées. Lors de l'achèvement du traitement de 6 mois, les patients
25 subissent des évaluations d'achèvement d'étude et sont ensuite libérés de l'étude. Les patients sont chez eux pendant 24 heures après la dose le jour 1 et le jour 8. Pour le reste de l'étude, les patients reviennent sur le site pour les évaluations.

30

Les évaluations de sécurité comprennent les examens physiques, les électrocardiogrammes (ECG), les signes vitaux, les évaluations de laboratoire cliniques

standards (hématologie, chimie du sang, analyse d'urine), les examens ophtalmologiques, la surveillance d'événements défavorables et d'événements défavorables graves. Lors du dépistage et du plan de base, les patients satisfont les

5 critères suivants dans la position assise après une pause pendant trois (3) minutes : température du corps par mesure orale entre 35,0-37,5°C, pression sanguine systolique 90-140 mm Hg, pression sanguine diastolique 50-90 mm Hg, et pouls, 40-90 bpm. Pendant le dépistage et le plan de base,

10 les patients satisfont les critères suivants après trois (3) minutes dans la position debout : (a) pas plus de 20 mm Hg de chute de la pression sanguine systolique ou 10 mm Hg de chute de la pression sanguine diastolique, et (b) une augmentation du rythme cardiaque supérieure à 20 bpm, et

15 sans manifestations d'hypotension orthostatique.

Les évaluations d'efficacité comprennent les mesures cardiaques structurales et fonctionnelles par imagerie par résonance magnétique (IRM) et une évaluation

20 énergétique cardiaque par spectroscopie de résonance magnétique P-31 (MRS).

Pendant la période de traitement de l'étude, le composé de Formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci (désigné comme « Médicament de

25 l'étude ») sera administré aux patients inscrits dans la dose de 45 mg deux fois par jour. Le Médicament de l'étude est préparé en comprimés de 15 mg et fourni à l'Expert clinique en paquets pour les sujets individuels. Le

30 Médicament de l'étude est administré au patient comme suit :

- (a) pendant la visite du patient au Centre d'étude, le personnel du centre d'étude administre le Médicament de l'étude avec 240 mL d'eau le matin entre 07:00 et 09:30 après un jeûne pendant la nuit. La bouche de chaque patient est vérifiée pour s'assurer que le médicament a été avalé.
- (b) Pendant les périodes où le patient n'est pas sur le site, l'expert clinique favorise l'observance en demandant au patient de prendre le Médicament de l'étude exactement comme prescrit et en déclarant que l'observance est nécessaire pour la sécurité du patient et la validité de l'étude. On demande au patient de prendre contact avec l'expert clinique si il/elle est incapable pour une quelconque raison de prendre le Médicament de l'étude comme prescrit.
- (c) On demande aux patients de ne pas mâcher le médicament, mais de l'avaler entièrement. Pour les jours d'évaluation pharmacocinétique, les sujets restent tranquillement dans la position debout pendant les 4 heures suivantes après la dose du matin à moins d'effectuer une évaluation d'étude, par exemple, un électrocardiogramme (ECG).
- Les patients sont évalués dans le centre d'étude les jours 1, 2, 8, 9, 15, 28, 56, 84, 140, 182 et 185 de la période de traitement. Tous les dosages prescrits et distribués au sujet et tous les changements de dosage pendant l'étude sont enregistrés dans le Dossier de posologie et administration CRF (eCRF).

Le traitement est interrompu ou arrêté si l'un quelconque des critères suivants est rencontré : (a) 1 événement défavorable grave associé au Médicament de l'étude est rapporté, (b) au moins 4 sujets dans le groupe de traitement éprouvent un événement défavorable imprévu similaire qui est évalué comme soit modéré soit grave en intensité, et est potentiellement corrélé au Médicament de l'étude, ou (c) si 4 événements rétiniens ou 4 stomatites/mucosites de la classe 3/4, ou d'élévation de 2 CK > 2000 U/L sont éprouvés chez les patients inscrits.

Avant et pendant que les patients reçoivent le traitement par le Médicament de l'étude, les caractéristiques suivantes sont évaluées pour chaque patient : les données démographiques, antécédents médicaux pertinents/état médical actuel, le dépistage de l'hépatite B et C, le dépistage du VIH, le test d'alcoolémie, le dépistage de drogue, la détermination du taux de cotinine dans les urines, l'imagerie par résonance magnétique cardiaque (CMR) pour évaluer les changements structuraux dans la masse et l'épaisseur du myocarde, le rapport myocardique au repos de phosphocréatine à adénosine triphosphate (PCr/ATP) sera évalué par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire ³¹P cardiaque, l'évaluation de pERK/ERK dans des échantillons de sang total par cytométrie en flux, un examen physique complet, un électrocardiogramme (ECG), une grossesse, un examen ophtalmique et une analyse pharmacocinétique d'échantillons de sang veineux. Les paramètres de pharmacocinétique comprennent C_{creux}, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-12h}, AUC_{fin}, Racc (à savoir, le rapport d'accumulation calculé à l'aide des valeurs d'aire sous la courbe (AUC) obtenues à partir d'un intervalle de dosage ou déterminées sur la base d'un

rapport de valeurs de concentration de dose unitaire et de prédose d'état stable), le degré de fluctuation calculé en tant que $C_{max,ss} - C_{min,ss} / C_{av,ss}$ à l'état stable (Fluc), et tout rapport métabolite à parent au jour 1 et au jour 8.

5 Les comparaisons de PCr/ATP sont réalisées entre 3 mois ou 6 mois pour détecter n'importe quels changements significatifs.

Tous les patients recevant au moins une dose du

10 Médicament de l'étude sont évalués pour évaluer la sécurité globale et les paramètres PK/PD. Les variables suivantes sont évaluées pour démontrer l'efficacité du Médicament de l'étude pour le traitement des patients atteints du syndrome de Noonan : (a) régression de l'hypertrophie après

15 un traitement de 6 mois par mesure de la masse du ventricule gauche (LVM) et de l'indice de la masse du ventricule gauche (LVMI) au plan de base, 3 et 6 mois par IRM, (b) état énergétique cardiaque représenté par le rapport PCr/ATP au plan de base, 3 et 6 mois de traitement

20 par l'utilisation de spectroscopie de résonance magnétique du phosphore-31. Etant donné que la masse et l'épaisseur du ventricule gauche sont issues d'une évaluation par résonance magnétique (MR) cardiaque globale, les paramètres hémodynamiques et fonctionnels supplémentaires suivants

25 sont des indicateurs de résultat secondaires : volumes des ventricules droit et gauche télésystoliques et télédiastoliques, volumes d'éjection systolique, fraction d'éjection, débit cardiaque et index cardiaque. Ces paramètres sont issus des images de ciné-imagerie par

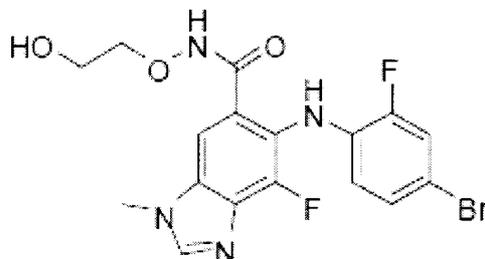
30 résonance magnétique (MR) en apnée acquises au cours du cycle cardiaque. De plus, avec l'utilisation de l'agent de contraste Gd-DTPA dans le protocole de résonance magnétique

(MR) cardiaque, la perfusion myocardique et le degré de fibrose peuvent être évaluées.

Avec l'étude d'essai clinique précédente, il est
5 démontré que le composé de Formule (I) ou un sel
pharmaceutiquement acceptable de celui-ci sont utiles dans
le traitement de patients souffrant du syndrome de Noonan.

REVENDICATIONS

1 - Utilisation d'un composé de Formule (I) :



(I),

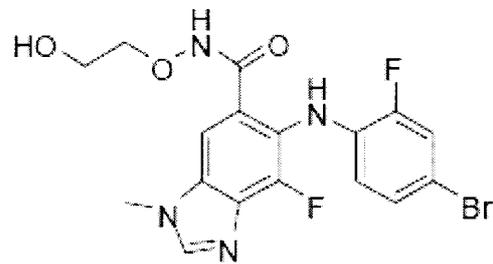
5 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour la préparation d'un médicament pour le traitement du Syndrome de Noonan.

2 - Utilisation selon la revendication 1, dans
10 laquelle le Syndrome de Noonan est un trouble génétique du développement caractérisé par une petite taille, un défaut cardiaque congénital (sténose pulmonaire), une cardiomyopathie hypertrophique, des retards de développement, des malformations du thorax, une coagulation
15 sanguine altérée et une configuration caractéristique de traits faciaux, comprenant mais sans y être limités, un cou large ou palmé, des yeux écartés et/ou des oreilles basses.

3 - Utilisation selon l'une quelconque des
20 revendications 1 et 2, dans laquelle le médicament est destiné au traitement d'un animal à sang chaud en ayant besoin souffrant du Syndrome de Noonan.

4 - Utilisation selon la revendication 3, dans
25 laquelle l'animal à sang chaud est un être humain.

5 - Composition pharmaceutique comprenant un composé de Formule (I) :



(I),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour l'utilisation dans le traitement d'un animal à sang chaud souffrant du Syndrome de Noonan.

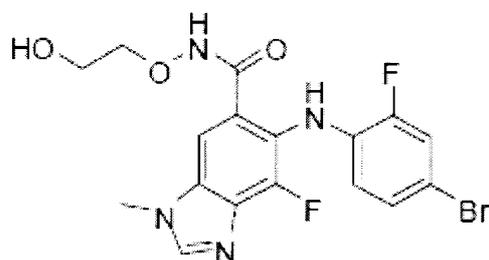
5

6 - Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle le Syndrome de Noonan est un trouble génétique du développement caractérisé par une petite taille, un défaut cardiaque congénital (sténose pulmonaire), une cardiomyopathie hypertrophique, des retards de développement, des malformations du thorax, une coagulation sanguine altérée et une configuration caractéristique de traits faciaux, comprenant mais sans y être limités, un cou large ou palmé, des yeux écartés et/ou
10 des oreilles basses.

7 - Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 5 ou 6, dans laquelle l'animal à sang chaud est un être humain.

20

8 - Emballage commercial comprenant (i) un composé de Formule (I) :



(I),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour l'utilisation dans le traitement d'un animal à sang chaud souffrant du Syndrome de Noonan, et (ii) un insert d'emballage ou un autre étiquetage comprenant des instructions pour le traitement du Syndrome de Noonan par l'administration d'un composé de Formule (I) ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à un patient en ayant besoin.

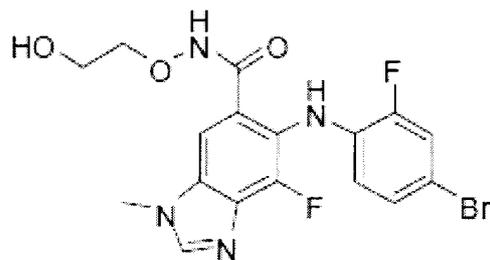
10 9 - Emballage commercial selon la revendication 8, dans lequel le Syndrome de Noonan est un trouble génétique du développement caractérisé par une petite taille, un défaut cardiaque congénital (sténose pulmonaire), une cardiomyopathie hypertrophique, des retards de développement, des malformations du thorax, une coagulation sanguine altérée et une configuration caractéristique de traits faciaux, comprenant mais sans y être limités, un cou large ou palmé, des yeux écartés et/ou des oreilles basses.

20

10 - Emballage commercial selon l'une des revendications 8 ou 9, dans lequel l'animal à sang chaud est un être humain.

25

11 - Composé de Formule (I) :



(I),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour l'utilisation dans le traitement du Syndrome de Noonan.

12 - Composé pour l'utilisation selon la revendication 11, dans lequel le Syndrome de Noonan est un trouble génétique du développement caractérisé par une
5 petite taille, un défaut cardiaque congénital (sténose pulmonaire), une cardiomyopathie hypertrophique, des retards de développement, des malformations du thorax, une coagulation sanguine altérée et une configuration caractéristique de traits faciaux, comprenant mais sans y
10 être limités, un cou large ou palmé, des yeux écartés et/ou des oreilles basses.

13 - Composé pour l'utilisation selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, dans le traitement
15 d'un animal à sang chaud en ayant besoin souffrant du Syndrome de Noonan.

14 - Composé pour l'utilisation selon la revendication 13, dans lequel l'animal à sang chaud est un
20 être humain.