

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 35631 B1**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/437; A61P 35/00;
A61K 31/7068; A61K 31/555**
(43) Date de publication : **01.11.2014**

(21) N° Dépôt : **36986**
(22) Date de Dépôt : **06.05.2014**
(30) Données de Priorité : **11.11.2011 US 61/558,582**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2012/062634 31.10.2012**
(71) Demandeur(s) : **ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285 (US)**
(72) Inventeur(s) : **CHAN, Edward, Michael ; PRATT, Susan, Elizabeth ; STANCATO, Louis, Frank**
(74) Mandataire : **H & H CONSULTING LAW FIRM**

(54) Titre : **POLYTHÉRAPIE UTILISÉE POUR LE CANCER DE L'OVAIRE**

(57) Abrégé : Cette invention concerne une méthode permettant de traiter le cancer de l'ovaire chez un mammifère ayant besoin d'un traitement, ladite méthode consistant à administrer une quantité efficace d'une association de gemcitabine, de cisplatine ou de carboplatine, et de 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine.

ABREGE

La présente invention propose un procédé de traitement du cancer de l'ovaire chez un mammifère ayant besoin d'un tel traitement, comprenant l'administration d'une quantité efficace d'une combinaison de gemcitabine, de cisplatine ou de carboplatine, et de 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine.

01 NOV 2014

POLYTHÉRAPIE POUR LE CANCER DE L'OVAIRE

Le cancer de l'ovaire est le deuxième cancer gynécologique le plus
5 fréquent et le plus meurtrier en termes de nombre absolu. Le traitement
consiste généralement en une chimiothérapie et une chirurgie, et parfois une
radiothérapie.

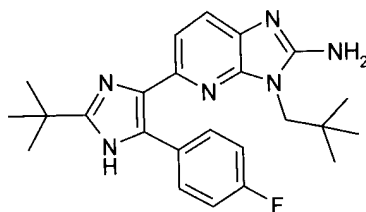
Malheureusement, un traitement pour le cancer de l'ovaire reste encore
problématique et il existe un besoin de thérapies supplémentaires et différentes
10 qui puissent se révéler efficaces dans le traitement du cancer de l'ovaire.

Plusieurs classes de médicaments anticancéreux utilisés pour traiter
divers types de cancers, notamment le cancer de l'ovaire ont été identifiés, y
compris des médicaments contenant du platine et des analogues de la
pyrimidine. Le cisplatine (aussi connu sous le nom de cisplatinum ou *cis*-
15 diaminedichloroplatinum (II)) a été le premier membre d'une classe de
médicaments anticancéreux à base de platine, qui comprend désormais le
carboplatine. Ces complexes de platine réagissent *in vivo*, se liant et
provoquant la réticulation de l'ADN, ce qui déclenche finalement l'apoptose
(mort cellulaire programmée).

20 Le chlorhydrate de gemcitabine (ci-après dénommée gemcitabine) est un
analogue de la pyrimidine. Il est actuellement utilisé pour traiter divers types de
cancers, y compris en association avec le carboplatine dans le traitement du
cancer de l'ovaire.

Bien qu'il soit rapporté dans la littérature que la gemcitabine plus le
25 cisplatine soit un schéma bien toléré et efficace chez les patientes atteintes
d'un cancer de l'ovaire récurrent, les présents inventeurs ont découvert que,
lorsque ces agents sont utilisés en combinaison avec de la 5-[2-tert-butyl-5-(4-
fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-
b]pyridin-2-ylamine, un composé décrit dans le document US 7 582 652 qui fait
30 actuellement l'objet d'investigations cliniques comme traitement possible pour
une variété d'indications de cancer, la combinaison triple fournit une

amélioration de l'efficacité par rapport à l'association de gemcitabine plus cisplatine.



5 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-
propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine

En outre, étant donné que l'association du carboplatine et de la gemcitabine est également utilisée actuellement pour le traitement du cancer de l'ovaire, et qu'il est également signalé dans la littérature qu'une efficacité
10 comparable est observée dans le traitement du cancer de l'ovaire entre le carboplatine par rapport au cisplatine (avec toutefois, une toxicité moindre observée avec le carboplatine), les présents inventeurs ont conclu que la combinaison triple de gemcitabine, de carboplatine, et de 5-[2-tert-butyl-5-(4-
fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-
15 b]pyridin-2-ylamine pourrait être plus efficace qu'une combinaison de gemcitabine et de carboplatine avec l'avantage potentiel d'une toxicité réduite par l'administration de carboplatine à la place du cisplatine.

La présente invention concerne un procédé de traitement du cancer de l'ovaire chez un mammifère comprenant l'administration d'une combinaison de
20 gemcitabine, d'un agent à base de platine choisi dans le groupe constitué par le cisplatine et le carboplatine, et de 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable. Dans un autre mode de réalisation, l'administration s'effectue le même jour. Dans un autre mode de réalisation
25 encore, l'administration s'effectue au cours d'un cycle de traitement de 21 jours. Dans un autre mode de réalisation encore, la gemcitabine et l'agent à base de platine sont administrés jusqu'à 2 jours après la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable est administré et de la

gemcitabine est administrée à nouveau jusqu'à 7 jours plus tard. Dans un autre mode de réalisation encore, le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel diméthanesulfonate.

La présente invention concerne également un procédé de traitement du cancer de l'ovaire chez un mammifère subissant une thérapie concomitante avec la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, comprenant l'administration d'une combinaison de gemcitabine et d'un agent à base de platine choisi dans le groupe constitué par le cisplatine et le carboplatine. Dans un autre mode de réalisation, le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel diméthanesulfonate.

La présente invention concerne également un procédé de traitement du cancer de l'ovaire chez un mammifère subissant une thérapie concomitante avec la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et un agent à base de platine choisi dans le groupe constitué par le cisplatine et le carboplatine, comprenant l'administration de gemcitabine. Dans un autre mode de réalisation, le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel diméthanesulfonate.

La présente invention concerne également un procédé de traitement du cancer de l'ovaire chez un mammifère subissant une thérapie concomitante avec la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et de la gemcitabine, comprenant l'administration d'un agent à base de platine choisi dans le groupe constitué par le cisplatine et le carboplatine. Dans un autre mode de réalisation, le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel diméthanesulfonate.

La présente invention concerne également un procédé de traitement du cancer de l'ovaire chez un mammifère subissant une thérapie concomitante avec de la gemcitabine et un agent à base de platine choisi dans le groupe constitué par le cisplatine et le carboplatine comprenant l'administration de 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-

imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci. Dans un autre mode de réalisation, le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel diméthanesulfonate.

La présente invention concerne également la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-
5 phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation dans une polythérapie avec la gemcitabine et un agent à base de platine choisi parmi le cisplatine et le carboplatine dans le traitement du cancer de l'ovaire. Dans un autre mode de réalisation, l'administration de 5-[2-tert-
10 butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, précède celle de la gemcitabine et de l'agent à base de platine. Dans un autre mode de réalisation encore, l'administration de la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-
15 b]pyridin-2-ylamine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, de la gemcitabine et de l'agent à base de platine s'effectue dans les 24 heures. Dans un autre mode de réalisation encore, la gemcitabine et l'agent à base de platine sont administrés jusqu'à 2 jours après l'administration de la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-
20 imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et de la gemcitabine est administrée à nouveau jusqu'à 7 jours plus tard. Dans un autre mode de réalisation encore, l'administration de la gemcitabine et de l'agent à base de platine précède celle de la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-
25 b]pyridin-2-ylamine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci. Dans un autre mode de réalisation encore, la gemcitabine et l'agent à base de platine sont administrés simultanément. Dans un autre mode de réalisation encore, l'agent à base de platine est le cisplatine. Dans un autre mode de réalisation encore, l'agent à base de platine est le carboplatine. Dans un autre
30 mode de réalisation encore, l'administration s'effectue au cours d'un cycle de traitement de 21 jours. Dans un autre mode de réalisation encore, le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel diméthanesulfonate.

La présente invention concerne également l'utilisation de 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dans la fabrication d'un médicament pour le traitement du cancer de l'ovaire, dans laquelle ledit médicament est destiné à être administré en combinaison avec un agent à base de platine et de la gemcitabine. Dans un autre mode de réalisation, l'administration de 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable précède celle de la gemcitabine et de l'agent à base de platine. Dans un autre mode de réalisation encore, l'administration de la 5-[2-Tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, de la gemcitabine, et de l'agent à base de platine s'effectue dans les 24 heures. Dans un autre mode de réalisation encore, la gemcitabine et l'agent à base de platine sont administrés jusqu'à 2 jours après la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable est administré et de la gemcitabine est administrée à nouveau jusqu'à 7 jours plus tard. Dans un autre mode de réalisation encore, l'administration de la gemcitabine et de l'agent à base de platine précède celle de la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci. Dans un autre mode de réalisation encore, la gemcitabine et l'agent à base de platine sont administrés simultanément. Dans un autre mode de réalisation encore l'agent à base de platine est le cisplatine. Dans un autre mode de réalisation encore l'agent à base de platine est le carboplatine. Dans un autre mode de réalisation encore de celle-ci, l'administration s'effectue au cours d'un cycle de traitement de 21 jours. Dans un autre mode de réalisation encore, le sel pharmaceutiquement acceptable est le sel diméthanesulfonate.

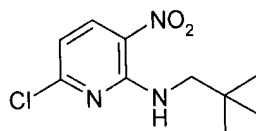
La 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine peut être préparée selon les modes opératoires décrits dans le document US 7 582 652. En variante, la molécule

peut être préparée en suivant les modes opératoires fournis ici. Les réactifs et les matières premières sont aisément accessibles à l'homme de métier spécialisé dans la technique ou peuvent être préparés par des modes opératoires qui sont choisis parmi les techniques classiques de chimie organique et hétérocyclique, ou les techniques qui sont analogues aux synthèses de composés connus d'une structure similaire. La désignation des préparations et de l'exemple de référence 1 qui suivent est généralement effectuée en utilisant la fonction de dénomination selon l'IUPAC dans Symyx Isentris® version 3.2.

10

Préparation 1

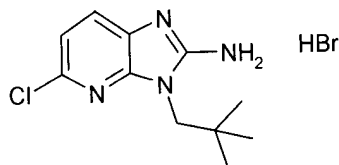
6-chloro-N-(2,2-diméthylpropyl)-3-nitro-pyridine-2-amine



De la 2,6-dichloro-3-nitropyridine (30 g, 152,34 mmoles) est dissoute dans de l'éther méthylique ter-butylique (300 ml) pour obtenir une solution jaune qui est ensuite refroidie à une température de 0 à 5°C. À cette solution, de la triéthylamine (20 ml, 143,49 mmoles) est ajouté, suivie d'un ajout lent de néopentylamine (16 ml, 136,40 mmoles). Une fois l'ajout terminé, le mélange réactionnel est agité à 5°C pendant 2 heures, puis à température ambiante pendant une nuit. Le lendemain (après environ 18 heures), la réaction est indiquée comme terminée par une chromatographie sur couche mince (20 % d'acétate d'éthyle dans de l'hexane). Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau (100 ml) et de la saumure (100 ml). La fraction organique est séchée sur du MgSO₄, filtrée, puis concentrée en un résidu. De l'alcool isopropylique (20 ml) est ajouté. Des cristaux apparaissent et sont recueillis par filtration avec un lavage à l'aide d'alcool isopropylique froid (15 ml) pour obtenir le composé indiqué en titre (32 g, 86 %).

Préparation 2

Bromhydrate de 5-chloro-3-(2,2-diméthylpropyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine



De la 6-chloro-N-(2,2-diméthylpropyl)-3-nitro-pyridine-2-amine (24,4 g, 0,10 mole) est chargée dans un autoclave de 1 litre avec du toluène (300 ml).

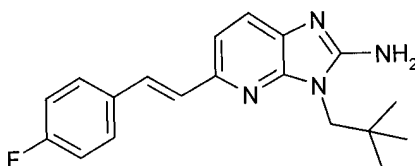
Dans un bécher, du Pt/C à 5 % (1,5 g) est mélangé avec de l'eau (12 ml) et de l'acide hypophosphoreux à 50 % (0,25 ml) sous agitation pendant 10 minutes. La préparation de catalyseur Pt/C est chargée dans l'autoclave. Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à 75°C à 50 psi d'hydrogène. Au bout de 3 heures, une analyse par CG indique que le produit de départ est présent à moins de 1 %. La réaction est arrêtée et le mélange réactionnel refroidi à la température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré à travers un tampon de Célite® et le gâteau de filtration est rincé avec du méthanol. Le filtrat contenant le produit, la 6-chloro-N2-(2,2-diméthylpropyl)pyridine-2,3-diamine, est concentré sous vide jusqu'à un volume d'environ 100 ml et utilisé directement dans la cyclisation sans autre purification.

La solution ci-dessus est diluée avec du méthanol (150 ml) et refroidie dans un bain de glace. Du bromure de cyanogène (11 g, 0,105 mole) est ajouté en une seule fraction. La réaction est laissée réchauffer à température ambiante en agitant à mesure que le bain de glace se réchauffe. La réaction est terminée au bout d'environ 5 à 10 heures.

Le mélange réactionnel est concentré sous vide à environ 4 volumes (pour recueillir environ 6 volumes de distillât) sous vide. De l'éther méthylique ter-butylique (6 volumes, 180 ml) est ajouté. Le mélange est refroidi dans un bain de glace et agité pendant 1 heure. Le matériau est filtré pour fournir le composé indiqué en titre (22,0 g, 76 %) sous la forme d'un solide blanc cassé.

Préparation 3

3-(2,2-diméthylpropyl)-5-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine



5 Du bis(di-*tert*-butyl(4-diméthylaminophényl)phosphine)dichloropalladium (II) (n° CAS : 887919-35-9) (100,4 mg, 141,8 µmoles) est chargé dans un flacon en forme de poire et le solide est désoxygéné par 5 cycles de vide/azote. Du 1-butanol (55 ml) est ajouté, puis le contenu du flacon est désoxygéné par 3 cycles de vide (30 s chacun)/azote, suivis de 2 cycles supplémentaires de
10 vide (60 s chacun)/azote sous agitation. Une solution complète n'est pas obtenue, mais plutôt un mélange trouble.

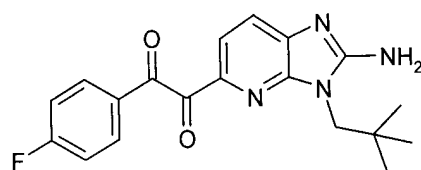
Dans un ballon à fond arrondi, à trois cols, muni d'un adaptateur de Claisen, d'un agitateur mécanique, d'un thermocouple, d'un condenseur à reflux et d'un septum en caoutchouc, est ajouté du bromhydrate de 5-chloro-3-(2,2-
15 diméthylpropyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine (22,65 g, 70,9 mmoles), puis l'espace de tête est désoxygéné par un léger balayage à l'azote pendant 15 minutes. Au solide blanc duveteux, est ajouté du 1-butanol (46 ml), de la diisopropyléthylamine (34,48 g, 46,5 ml, 266,8 mmoles), et du 4-fluorostyrène (11,66 g ; 11,4 ml, 95,5 mmoles), chacun par l'intermédiaire d'une seringue.
20 Après la désoxygénation de ce mélange par un barbotage d'azote pendant 40 minutes, le mélange catalyseur/butanol est ajouté par l'intermédiaire d'une seringue. De l'azote est fait barboter dans la suspension épaisse pendant 10 minutes, puis l'espace de tête est balayé pendant 5 minutes avec de l'azote. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à une température de 118 à
25 120°C pendant une nuit. Après 18 heures, le mélange est refroidi sous agitation. La précipitation ou la cristallisation se produit entre 45°C et 70°C. En commençant à une température de 41°C, de l'eau désionisée (100 ml) est ajoutée goutte à goutte en 10 minutes pour donner une suspension épaisse. Après agitation et refroidissement à 26°C, un bain de glace est appliqué pour
30 refroidir le contenu du ballon. Après 1 heure, l'éthanol et davantage de glace

sont ajoutés au bain et la température est abaissée à -2°C . Le mélange est maintenu à une température de -2 à -5°C pendant 1 heure, puis filtré à travers un tampon en polypropylène (bonne filtration), rincé avec de l'eau désionisée (4 volumes), suivie par de l'heptane (3 volumes). Le matériau est desséché par un vide pendant 10 minutes et encore séché dans une étuve sous vide à 40°C pour donner le composé indiqué en titre sous la forme d'une substance solide de couleur blanc cassé (20,25 g, 88 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6) : δ 7,51 (m, 2H) ; 7,41 (d, 1H) ; 7,32 (d, 1H) ; 7,19 (m, 3H) ; 7,08 (d, 1H) ; 6,79 (s, 2H) ; 3,89 (s, 2H) ; 1,00 (s, 9H).

10

Préparation 4

1-[2-amino-3-(2,2-diméthylpropyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]-2-(4-fluorophényl)éthane-1,2-dione



15 De la 3-(2,2-diméthylpropyl)-5-[(*E*)-2-(4-fluorophényl)vinyl]imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine (100,0 g, 308,26 mmoles) est mélangée à du diméthylsulfoxyde (200 ml) dans un ballon à fond arrondi, à trois cols, de 2 l muni d'un condenseur à reflux, d'un thermocouple et d'un agitateur mécanique. Après agitation pendant 10 minutes, du bromure d'hydrogène à 48 % (28,69 g, 170,20 mmoles) est ajouté en 4 minutes à la suspension épaisse grise. Un dégagement de chaleur de 22°C à 33°C est observé. Au mélange réactionnel, est ajouté de l'acide acétique (9,28 g, 154,53 mmoles). Après agitation pendant 1,8 heures, du bromure d'hydrogène à 48 % supplémentaire (31,75 g, 188,35 mmoles) est ajouté. Le mélange réactionnel est chauffé et devient épais. De l'acide acétique (400 ml, 6,98 moles) est ajouté. Après avoir atteint 91°C , du diméthylsulfoxyde (50 ml) et de l' H_2SO_4 à 40 % (100 ml) sont ajoutés. La température est portée à 100°C . Après 3 heures, de l' H_2SO_4 à 40 % supplémentaire (300 ml) est ajouté et un piège de Dean-Stark est installée pour éliminer les solvants à bas points d'ébullition tels que le sulfure de diméthyle.

20

25

30 Après agitation pendant encore 17 heures à 100°C , une autre fraction d' H_2SO_4

à 40 % (80 ml) est chargée dans le mélange réactionnel. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure et ensuite de l'eau désionisée (300 ml) est ajoutée. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures, puis la température est augmentée à 103°C suivi par l'ajout de davantage d'eau désionisée (200 ml). Après 2,5 heures d'agitation supplémentaires, une autre fraction d'eau désionisée (200 ml) est ajoutée. L'agitation et le chauffage sont poursuivis encore 1,5 heure, moment auquel le chauffage est interrompu (28 heures au total à partir du moment du premier ajout d'H₂SO₄ à 40 %). Le mélange réactionnel est laissé cristalliser, tout en refroidissant à la température ambiante pendant une nuit. Le produit est filtré, rincé à l'eau désionisée (2 x 200 ml), puis séché dans une étuve sous vide à 50°C.

La matière solide (sous la forme du sel) est traitée avec de l'hydroxyde de sodium 1 M (550 ml) sous agitation pendant 18 heures. La suspension épaisse est filtrée, rincée à l'eau désionisée (500 ml), et séchée dans une étuve sous vide à 50°C pour donner le composé indiqué en titre (83,7 g, 77 %).
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7,95 (d, 1H) ; 7,87 (m, 2H) ; 7,60 (d, 1H) ; 7,58 (s, 2H) ; 7,39 (t, 2H) ; 3,60 (s, 2H) ; 0,61 (s, 9H).

Préparation 4A (autre mode opératoire)

20 1-[2-amino-3-(2,2-diméthylpropyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]-2-(4-fluorophényl)éthane-1,2-dione

De la 3-(2,2-diméthylpropyl)-5-[(E)-2-(4-fluorophényl)vinyl]imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine (1,00 g, 2,93 mmoles) est mise en suspension dans du 1,4-dioxane (4 ml) et de l'acide sulfurique à 50 % (1 ml) dans un ballon à fond arrondi, à trois cols, muni d'un thermocouple et d'un condenseur à reflux. Le mélange se transforme en une solution limpide et est chauffé à reflux (température interne de 90 à 93°C et température du bain d'huile de 115°C). Du bromure d'hydrogène (400 µl, 3,56 mmoles) et du diméthylsulfoxyde (2,50 ml, 35,20 mmoles) sont ajoutés respectivement. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux en utilisant un bain d'huile et de l'azote a été introduit à un débit d'environ une bulle/seconde. Après 1 heure, une deuxième fraction d'acide sulfurique à 50 % (3 ml, 21,4 mmoles) est ajoutée. Après 5 heures, une

troisième fraction d'acide sulfurique à 50 % (4 ml, 31 mmoles) est ajoutée et la réaction est poursuivie à reflux pendant une nuit. Une analyse par CLPH montre que le produit est > 93 %. Le bain d'huile est retiré et le mélange réactionnel est laissé refroidir jusqu'à environ 70°C, moment auquel de l'eau (5 ml) est ajoutée. Après refroidissement à la température ambiante (environ 30 minutes), le mélange est filtré et le gâteau est lavé avec de l'eau (10 ml) pour obtenir le sel sulfate d'hydrogène du produit (1,33 g).

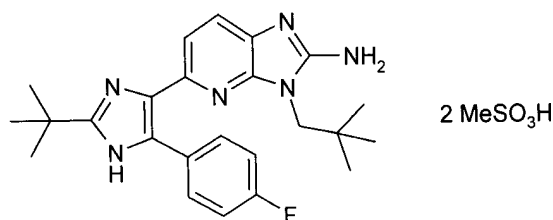
Le sel ci-dessus est ajouté à de l'hydroxyde de sodium 1 N (50 ml) et agité à température ambiante pendant 30 minutes pour obtenir une suspension jaune clair. Le mélange est filtré et le solide jaune clair lavé avec de l'eau (3 x 10 ml), puis séché à 55°C sous vide pour fournir le composé indiqué en titre (0,91 g, 88 %).

Exemple de référence 1

15 Diméthanésulfonate de 5-[2-*tert*-butyl-5-(4-fluorophényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthylpropyl)imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine

ou

Diméthanésulfonate de 5-[2-*tert*-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine



20

De la 1-[2-amino-3-(2,2-diméthylpropyl)imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl]-2-(4-fluorophényl)éthane-1,2-dione (354 g, 1 mole) est mélangée avec de l'éthanol (2,8 l), de l'acétate d'ammonium (550,0 g, 7,1 moles), et du triméthyl acétaldéhyde (110 g, 1,3 moles). La réaction est chauffée à environ 70°C (la température de réaction est maintenue inférieure au reflux pour aider à supprimer la sublimation de NH₄OAC) jusqu'à la disparition de la dione telle que contrôlée par CLPH ou LC-MS. À l'issue de la réaction (habituellement une nuit), le mélange est concentré sous vide. De l'acétate d'éthyle (5,3 l) et de l'eau (3,5 l) sont ajoutés, suivis de NaOH 1 N (1,4 l). Le mélange est agité

pendant 20 à 30 minutes à température ambiante. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2,8 l). Les fractions d'acétate d'éthyle réunies sont lavées deux fois avec 10 volumes de saumure. La solution d'acétate d'éthyle est évaporée jusqu'à environ 1,2 l (environ 5 3 volumes). De l'éthanol (2,8 l) est ajouté et le mélange est chauffé à environ 65°C. De l'acide méthane sulfonique (240,0 g, 2,5 moles) dans de l'acétate d'éthyle (600 ml) est ajouté en goutte à goutte rapide. Le mélange est maintenu à environ 65°C pendant 3 heures. La source de chaleur est retirée et le mélange réactionnel est refroidi à la température ambiante sous agitation 10 pendant 2 heures de plus. Le produit solide est recueilli par filtration, rincé avec de l'acétate d'éthyle (500 ml), et séché dans une étuve à vide à environ 45°C pour obtenir le composé indiqué en titre (490 g, 80 %). ES/MS m/z 421,5 (M+1). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8,99 (s, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 9,0 Hz) ; 7,86 (d, 1H, J = 9,0 Hz) ; 7,60 (dd, 2H, J = 9,0 Hz), 7,34 (dd, 2H, J = 9,0 Hz) ; 3,68 15 (s, 2H) ; 2,35 (s, 6H) ; 1,51 (s, 9H) ; 0,71 (s, 9H).

Les exemples suivants illustrent l'amélioration de l'efficacité de l'administration de la combinaison triple des composés, 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5- 20 b]pyridin-2-ylamine (sel diméthanesulfonate (composé A)), gemcitabine et agent à base de platine par rapport à la combinaison double de gemcitabine et d'agent à base de platine dans des études de xénogreffe de souris de cancer de l'ovaire humain. Il doit être entendu que les exemples sont donnés à titre d'illustration et non de limitation, et que diverses modifications peuvent être 25 apportées par l'homme de métier spécialisé dans la technique.

Exemple 1

Triple combinaison *in vivo* avec le composé A, la gemcitabine, et le cisplatine

Le but de cette étude est de comparer le traitement par la combinaison 30 double de gemcitabine et de cisplatine et le traitement par la combinaison triple (incluant le composé A) dans un modèle de xénogreffe de souris de cancer de l'ovaire humain afin de déterminer lequel est plus efficace.

Des xénogreffes de souris de tumeurs humaines sont générées à partir de premiers repiquages des lignées de cellules de cancer de l'ovaire suivantes : A-2780 (Institut National du Cancer), SK-OV-3x.luc (lignée cellulaire SK-OV-3 modifiée pour exprimer la luciférase (n°1, expression moyenne), Université de 5 l'Indiana). Les cellules de cancer de l'ovaire A-2780 sont cultivées dans du RPMI 1640 avec de la L-glutamine, 25 mM d'HEPES (Invitrogen 22400-089) enrichi avec 1 mM de pyruvate et 10 % de sérum embryonnaire de veau certifié (Gibco 16000, FBS pour « Fetal Bovine Serum »). Les cellules SK-OV-3x.luc (cellules ovariennes cancéreuses) sont cultivées dans du milieu 5A de McCoy 10 avec de la L-glutamine (Invitrogen 16600-082) enrichi avec des acides aminés non essentiels, 1 mM de pyruvate et 10 % de FBS.

Des souris nude athymiques Harlan (âgées de 6 à 7 semaines) sont logées avec des aliments et de l'eau *ad libitum*, et sont acclimatées pendant une semaine avant l'implantation sous-cutanée de xénogreffe dans le flanc 15 arrière droit avec un nombre défini de cellules. Les implants de A-2780 ou SK-OV-3x.luc se composent de 0,1 ml de cellules (respectivement, 2 ou 5×10^6 cellules) dans du milieu sans sérum avec 0,1 ml de MATRIGEL® (BD Biosciences) pour un volume final de 0,2 ml. Les tumeurs sont laissées se développer jusqu'à un volume de 120 à 150 mm³ et elles sont ensuite réparties 20 au hasard en groupes de traitement pour obtenir une taille de tumeur moyenne constante dans tous les groupes. Chaque groupe de traitement de l'étude sur SK-OV-3x.luc est constitué de 12 animaux ; chaque groupe de l'étude sur A-2780 est de constitué de 20 animaux.

Le composé A est préparé de façon hebdomadaire dans de 25 l'hydroxyéthylcellulose (HEC) à 1 %/Tween® 80 à 0,25 %/antimousse à 0,05 % (HEC/TWEEN®) et stocké à 4°C. Une dose de 30 mg/kg de composé A pour le groupe de traitement SK-OV-3x.luc (ou 10 mg/kg pour le groupe de traitement A-2780), ou son véhicule, est administrée par voie orale par gavage gastrique trois fois par jour (TID) sous un volume de 0,2 ml pendant 3 semaines. Le 30 protocole de traitement comprend un traitement initial de deux jours avec le composé A, avant l'introduction des traitements par la gemcitabine et le cisplatine.

Le cisplatine et la gemcitabine sont dilués dans du PBS, préparés et administrés chaque semaine sous la forme d'injections intrapéritonéales de 0,2 ml. Le volume est administré comme une constante, tel qu'illustré dans le tableau 1.

5

Tableau 1

Pour obtenir la gemcitabine à :		
100 mg/kg	0,2 ml x	25 mg/ml
50 mg/kg	0,2 ml x	12,3 mg/ml
25 mg/kg	0,2 ml x	6,21 mg/ml
Le cisplatine à:		
4 mg/kg	0,2 ml x	0,5 mg/ml
2 mg/kg	0,2 ml x	0,25 mg/ml
1 mg/kg	0,2 ml x	0,12 mg/ml

Une fois par semaine (QW), les traitements à base de gemcitabine et de cisplatine sont donnés à compter du troisième jour, 0,5 et 1 heure, respectivement, après la 7^{ème} dose (correspondant à un peu plus de deux jours complets d'administration du composé A) du composé A ou du véhicule, chaque semaine. Les doses les plus élevées de gemcitabine et de cisplatine sont choisies en fonction de l'efficacité comme agents uniques, et les rapports de dilutions fixés de ceux-ci sont administrés en association (administration séquentielle sous forme de composés distincts) : 100 mg/kg de gemcitabine + 4 mg/kg de cisplatine (100+4) ; 50 mg/kg de gemcitabine + 2 mg/kg de cisplatine (50+2) ; ou 25 mg/kg de gemcitabine + 1 mg/kg de cisplatine (25+1). Les groupes de traitement SK-OV-3x.luc et A-2780 reçoivent la polythérapie triple selon les schémas posologiques suivants. Les véhicules correspondants sont employés lorsqu'aucun traitement n'est indiqué.

20

1. HEC/TWEEN®, 0,2 ml, par voie orale, TIDx21/PBS, 0,2 ml + 0,2 ml, IP, QWX3

2. Composé A, 10 (ou 30) mg/kg, par voie orale, TIDx21/PBS, 0,2 +
0,2 ml, IP, QWx3
3. HEC/TWEEN®, 0,2 ml, par voie orale, TIDx21/gemcitabine +
cisplatine (25+1) mg/kg, IP, QWx3
- 5 4. HEC/TWEEN®, 0,2 ml, par voie orale, TIDx21/gemcitabine +
cisplatine (50 +2) mg/kg, IP, QWx3
5. HEC/TWEEN®, 0,2 ml, par voie orale, TIDx21/gemcitabine +
cisplatine (100+4) mg/kg, IP, QWx3
6. Composé A, 10 (ou 30) mg/kg, par voie orale, TIDx21/gemcitabine +
10 cisplatine, 25+1 mg/kg, IP, QWx3
7. Composé A, 10 (ou 30) mg/kg, par voie orale, TIDx21/gemcitabine +
cisplatine, 50+2 mg/kg, IP, QWx3
8. Composé A, 30 mg/kg, par voie orale, TIDx21/gemcitabine +
cisplatine, 100+4 mg/kg, IP, QWx3*

15 * Étude sur SK-OV-3x.luc seulement

Le volume des tumeurs et le poids corporel sont enregistrés et analysés deux fois par semaine en utilisant un outil de capture et d'analyse de données. Le volume tumoral (mm^3) est estimé en utilisant la formule : $v = l \times w^2 \times 0,536$ où l = le plus grand diamètre mesuré et w = le plus petit diamètre perpendiculaire. L'activité antitumorale est calculée en pourcentage de réduction du volume de la tumeur traitée (T) par rapport au volume de la tumeur témoin non traitée (C), $[1-(T/C)] \times 100$. Les données sur le volume des tumeurs sont transformées en une échelle logarithmique pour égaliser la variance dans le temps et entre les groupes de traitement. Les données de volume log sont analysées par une analyse de la variance des mesures répétées à deux facteurs selon le temps et le traitement à l'aide des procédures MIXED dans le logiciel SAS (version 8.2). Le modèle de corrélation pour les mesures répétées est la puissance spatiale. Les groupes traités sont comparés au groupe témoin à chaque point dans le temps. La procédure MIXED est également utilisée séparément pour chaque groupe de traitement afin de calculer la moyenne et l'erreur-type corrigées à chaque point dans le temps. Les deux analyses rendent compte de l'autocorrélation chez chaque animal et de la perte de

données qui se produit lorsque des animaux avec de grosses tumeurs sont retirés précocement de l'étude. La moyenne et l'erreur-type corrigées sont tracées pour chaque groupe de traitement en fonction du temps. Par convention, les valeurs de $p \leq 0,05$ indiquent des différences significatives dans la croissance tumorale. Le pourcentage maximal de perte de poids et les mesures de volume tumoral final sont présentés avec la comparaison statistique résultante de l'inhibition de la croissance tumorale entre les traitements individuels et en association.

Le volume tumoral moyen final des xénogreffes SK-OV-3x.luc traitées pendant 3 semaines avec le composé A seul, ou avec des combinaisons de doses plus faibles de gemcitabine et de cisplatine (25+1, 50+2) administrées selon un schéma hebdomadaire, n'est pas significativement différent du témoin véhicule (tableau 2). La combinaison gemcitabine + cisplatine la plus forte (100+4) donne une inhibition de la croissance tumorale par rapport au témoin véhicule. Le co-traitement de chacun des animaux traités par la gemcitabine + le cisplatine, avec le composé A entraîne une amélioration de l'inhibition de la croissance tumorale. Les combinaisons de 25+1, 50+2 et 100+4 avec le composé A atteignent ou dépassent la réponse anti-tumorale de la combinaison 100+4.

Le traitement par la combinaison triple de chacun des animaux traités par la gemcitabine + le cisplatine 25+1 et 50+2, avec le composé A entraîne une amélioration de l'inhibition de la croissance tumorale par rapport à la combinaison double de gemcitabine + cisplatine comme indiqué dans le tableau 2. Plus précisément, les combinaisons de 25+1, 50+2, et 100+4 avec le composé A dépassent de manière significative la réponse anti-tumorale de leur combinaison double 25+1, 50+2, et 100+4 respectives.

Tableau 2 : inhibition de la croissance de la tumeur SK-OV-3x.luc avec les traitements par combinaison de gemcitabine, cisplatine et composé A

	% de perte de pds max	volume tumoral final	signification (valeurs de p)			n final
			véhicule	A	(G+C) ¹	
véhicule	0,0	505 ± 51	.	.	.	12
A	1,4	522 ± 54	NS	.	.	10
25+1	5,2	407 ± 39	NS	NS	.	12
50+2	4,1	524 ± 54	NS	NS	.	12
100+4	13,7	337 ± 43	0,010	0,007	.	11
25+1/A	5,4	253 ± 42	<0,001	<0,001	0,002	11
50+2/A	7,7	364 ± 30	0,030	0,021	0,017	10
100+4/A	13,1	202 ± 15	<0,001	<0,001	0,001	11

¹Chaque combinaison de gemcitabine + cisplatine (G+C)/A est comparée à sa combinaison correspondante (G+C) seulement.

Dans un deuxième modèle, le modèle de tumeur de l'ovaire A2780, le traitement par combinaison triple de chacun des animaux traités par la gemcitabine + le cisplatine avec le composé A entraîne une amélioration de l'inhibition de la croissance tumorale par rapport à la combinaison double de gemcitabine + cisplatine, comme présenté dans le tableau 3. Plus précisément, les combinaisons de 25+1 et 50+2 avec le composé A dépassent de manière significative la réponse anti-tumorale à la combinaison double 25+1 et 50+2.

Tableau 3 : inhibition de la croissance de la tumeur A-2780 avec les traitements par combinaison de gemcitabine, cisplatine et composé A

	% de perte de pds max	volume tumoral final	signification (valeurs de p)			n final
			véhicule	A	(G+C) ¹	
véhicule	1,8	2 257 ± 279	.	.	.	20
A	3,0	1 828 ± 208	NS	.	.	20
25+1	4,6	536 ± 58	<0,001	<0,001	.	19
50+2	5,1	381 ± 39	<0,001	<0,001	.	19

100+4	7,4	219 ± 22	<0,001	<0,001	.	20
25+1/A	7,9	361 ± 34	<0,001	<0,001	0,009	19
50+2/A	8,6	218 ± 14	<0,001	<0,001	<0,001	20

¹Chaque combinaison de gemcitabine + cisplatine (G+C)/A est comparée à sa combinaison correspondante (G+ C) seulement. (100+4) n'est pas évaluée en combinaison avec le composé A.

5

Exemple 2

Thérapie par triple combinaison *in vivo* avec le composé A, la gemcitabine, et le carboplatine

Le carboplatine (25 mg/kg à 100 mg/kg) peut être remplacé par le
10 cisplatine, sensiblement comme décrit dans l'exemple 1.

Les composés décrits dans la présente invention sont, de préférence, formulés sous la forme de compositions pharmaceutiques administrées par une variété de voies. De manière préférée entre toutes, ces compositions sont
15 destinées à une administration orale, intraveineuse, ou intrapéritonéale. De telles compositions pharmaceutiques et les procédés pour les préparer sont bien connus dans l'art. Voir, par exemple, REMINGTON : THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (D. Troy, *et al.*, eds., 21^{ème} éd., Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

20 Les composés de la présente invention sont généralement efficaces sur un large éventail de doses. La quantité de 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine administrée normalement entre dans la plage d'environ 100 à 420 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours, plus préférablement de 100 à 300 mg toutes les
25 12 heures pendant 10 jours, et de manière préférée entre toutes de 200 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours ou en variante de 300 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours. Il est prévu que la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-

ylamine soit administrée pendant au moins deux jours avant l'initiation du schéma gemcitabine et cisplatine ou gemcitabine et carboplatine.

Selon le schéma posologique approuvé par la FDA, l'administration en association de gemcitabine et de carboplatine devrait être effectuée par voie intraveineuse à une dose de 1 000 mg/m² en 30 minutes aux jours 1 et 8 de chaque cycle de traitement de 21 jours. Le carboplatine AUC 4 devrait être administré par voie intraveineuse au jour 1 après l'administration de la gemcitabine. Les patients devraient être surveillés avant chaque dose par une numération formule sanguine complète, y compris les numérations différentielles. Les patients devraient avoir un nombre absolu de granulocytes $\geq 1\,500 \times 10^6/l$ et un nombre de plaquettes $\geq 100\,000 \times 10^6/l$ avant chaque cycle.

Modifications des doses

L'adaptation posologique de la gemcitabine pour la toxicité hématologique dans un cycle de traitement est basée sur les nombres de granulocytes et de plaquettes pris au jour 8 de la thérapie. Si une dépression de la moelle est détectée, la dose de la gemcitabine devrait être modifiée selon les directives du tableau 4.

20

Tableau 4 : Lignes directrices de réduction de la dose au jour 8 pour la gemcitabine en association avec le carboplatine

Nombre absolu de granulocytes ($\times 10^6/l$)		Nombre de plaquettes ($\times 10^6/l$)	% de la dose totale
$\geq 1\,500$	et	$\geq 100\,000$	100
1 000-1 499	et/ou	75 000-99 999	50
<1 000	et/ou	<75 000	Conservé

En général, pour une toxicité non hématologique grave (degré 3 ou 4), à l'exception des nausées/vomissements, la thérapie par la gemcitabine devrait être maintenue ou réduite de 50 %, selon le jugement du médecin traitant. Pour

25

adapter la posologie du carboplatine, voir les informations de prescription du fabricant.

L'adaptation de la dose de la gemcitabine en association avec le carboplatine pour les cycles suivants est basée sur la toxicité observée. La dose de gemcitabine dans les cycles ultérieurs devrait être réduite à 800 mg/m² aux jours 1 et 8 dans le cas de l'une quelconque des toxicités hématologiques suivantes :

- Nombre absolu de granulocytes < 500 x 10⁶/l pendant plus de 5 jours
- Nombre absolu de granulocytes < 100 x 10⁶/l pendant plus de 3 jours de neutropénie fébrile
- plaquettes < 25 000 x 10⁶/L
- cycle différé de plus d'une semaine en raison de la toxicité

Si l'un quelconque des effets toxiques ci-dessus récidive après la réduction de la dose initiale, pour le cycle suivant, la gemcitabine devrait être donnée au jour 1 à seulement 800 mg/m².

On pense que le cisplatine peut être administré d'une manière similaire au carboplatine.

Dans certains cas, des niveaux posologiques inférieurs à la limite inférieure de la plage susmentionnée peuvent être plus qu'adéquats, tandis que dans d'autres cas, des doses encore plus fortes peuvent être utilisées sans provoquer de quelconque effet secondaire nuisible, et donc la plage de doses ci-dessus n'est, en aucune façon, censée limiter la portée de l'invention. On comprendra que la quantité du composé réellement administrée sera déterminée par un médecin, à la lumière des circonstances pertinentes, incluant l'état à traiter, la voie d'administration choisie, le composé ou les composés réel(s) administré(s), l'âge, le poids et la réponse du patient individuel, et la gravité des symptômes du patient.

5

REVENDEICATIONS MODIFIÉES

1. 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation dans une thérapie en combinaison
10 avec la gemcitabine et un agent à base de platine choisi parmi le cisplatine et le carboplatine dans le traitement du cancer de l'ovaire.

2. 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement
15 acceptable de celle-ci, pour une utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'administration de la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, précède celle de la gemcitabine et de l'agent à base de platine.

20

3. 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la gemcitabine et l'agent à base de platine sont administrés jusqu'à
25 2 jours après l'administration de la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, et de la gemcitabine est administrée à nouveau jusqu'à 7 jours plus tard.

30 4. 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'administration de la gemcitabine et de l'agent à base de platine précède celle de la 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-
35 diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

- 5 5. 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation selon les revendications 1 à 2, dans laquelle la gemcitabine et l'agent à base de platine sont administrés simultanément.
- 10 6. 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'agent à base de platine est le cisplatine.
- 15 7. 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'agent à base de platine est le carboplatine.
- 20 8. 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 au cours d'un cycle de traitement de 21 jours.
- 25 9. 5-[2-tert-butyl-5-(4-fluoro-phényl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(2,2-diméthyl-propyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamine, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable est
- 30 le sel diméthanesulfonate.