

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39784 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/498; A61P 43/00; A61P 35/00; A61K 31/5025**
- (43) Date de publication : **31.03.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **39784**
- (22) Date de Dépôt : **26.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **26.03.2014 EP 14161835**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/056512 26.03.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Astex Therapeutics Ltd., 436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge CB4 0QA (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **JOVCHEVA, Eleonora ; PERERA, Timothy Pietro Suren**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15721129.3**
-
- (54) Titre : **COMBINAISONS DES INHIBITEURS DU FGFR ET DU CMET DESTINÉES AU TRAITEMENT DU CANCER**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une combinaison d'un premier composé choisi parmi la N-(3,5-diméthoxyphényl)-N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celui-ci, et la N-(2-fluoro-3,5-diméthoxyphényl)-N-(1H-imidazol-2-ylméthyl)-3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-amine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celui-ci ; et un deuxième composé qui est un inhibiteur de cMet. La combinaison est destinée à une utilisation dans le traitement d'un trouble prolifératif, en particulier à une utilisation dans le traitement du cancer. L'inhibiteur de FGFR (N-(3,5-diméthoxyphényl)-N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celui-ci, et N-(2-fluoro-3,5-diméthoxyphényl)-N-(1H-imidazol-2-ylméthyl)-3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-amine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celui-ci et l'inhibiteur de cMet peuvent être administrés simultanément, séparément ou séquentiellement. En outre,

la présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un vecteur pharmaceutiquement acceptable et une combinaison selon l'invention.

Revendications

1. Combinaison d'un premier composé choisi parmi la
N-(3,5-diméthoxyphényl)-N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-
5 méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-
diamine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de
celle-ci ou un solvate de celle-ci, et la N-(2-fluoro-
3,5-diméthoxyphényl)-N-(1H-imidazol-2-ylméthyl)-3-(1-
méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-amine ou
10 un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un
solvate de celle-ci ; et un deuxième composé qui est un
inhibiteur de cMet.

2. Combinaison selon la revendication 1 dans laquelle
15 le premier composé est la N-(3,5-diméthoxyphényl)-N'-
(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-
yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine ou un sel
pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate
de celle-ci.

20 3. Combinaison selon la revendication 2 dans laquelle
le premier composé est la N-(3,5-diméthoxyphényl)-N'-
(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-
yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine sous forme de
25 base.

4. Combinaison selon la revendication 1 dans laquelle
le premier composé est la N-(2-fluoro-3,5-
diméthoxyphényl)-N-(1H-imidazol-2-ylméthyl)-3-(1-

méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-amine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celle-ci.

5 5. Combinaison selon la revendication 4 dans laquelle le premier composé est la N-(2-fluoro-3,5-diméthoxyphényl)-N-(1H-imidazol-2-ylméthyl)-3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrido[2,3-b]pyrazin-6-amine sous forme de base.

10

6. Combinaison selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle l'inhibiteur de cMet est choisi parmi la 6-{difluoro[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]méthyl}quinoléine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celle-ci, et la 6-[difluoro(6-pyridin-4-yl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)méthyl]quinoléine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celle-ci.

15

20

7. Combinaison selon la revendication 6 dans laquelle l'inhibiteur de cMet est la 6-{difluoro[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]méthyl}quinoléine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celle-ci.

25

30

8. Combinaison selon la revendication 7 dans laquelle l'inhibiteur de cMet est la 6-{difluoro[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]méthyl}quinoléine sous forme de base.

35

9. Combinaison selon la revendication 6 dans laquelle l'inhibiteur de cMet est la 6-[difluoro(6-pyridin-4-yl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)méthyl]quinoléine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celle-ci.

10. Combinaison selon la revendication 9 dans laquelle l'inhibiteur de cMet est la 6-[difluoro(6-pyridin-4-yl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)méthyl]quinoléine sous forme de base.

5

11. Composition pharmaceutique comprenant un véhicule pharmaceutiquement acceptable et une combinaison selon l'une quelconque des revendications précédentes.

10 12. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour utilisation en tant que médicament.

15 13. Combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour utilisation dans la prophylaxie ou le traitement, en particulier pour utilisation dans le traitement du cancer.

20

14. Combinaison ou composition pharmaceutique pour utilisation dans le traitement de cancer selon la revendication 13 où le cancer est un cancer du poumon, de la vessie, du sein, de l'estomac ou hépatocellulaire.

25

15. Combinaison ou composition pharmaceutique pour utilisation selon la revendication 14 où

(i) le cancer est un cancer de la vessie ;

(ii) le cancer est un cancer de la vessie avec une translocation chromosomique de FGFR3 ; ou

30

(iii) le cancer est un cancer de la vessie avec une mutation ponctuelle de FGFR3.

16. Combinaison ou composition pharmaceutique pour utilisation dans le traitement du cancer selon la revendication 13 où

35

(i) le cancer est une tumeur avec un mutant de FGFR1, FGFR2, FGFR3 ou FGFR4 ; ou (ii) le cancer est une tumeur avec un mutant de gain de fonction de FGFR2 ou

FGFR3 ; ou (iii) le cancer est une tumeur avec une surexpression de FGFR1.

5 17. Combinaison ou composition pharmaceutique pour
utilisation dans le traitement du cancer selon la
revendication 13 où le cancer est un cancer de la
vessie, un cancer urothélial, un cancer urothélial
métastatique, un cancer urothélial non résécable
chirurgicalement, un cancer du sein, un glioblastome,
10 un cancer du poumon, un cancer du poumon non à petites
cellules, un cancer du poumon épidermoïde, un
adénocarcinome du poumon, un adénocarcinome pulmonaire,
un cancer du poumon à petites cellules, un cancer des
ovaires, un cancer de l'endomètre, un cancer du col
15 utérin, un sarcome des tissus mous, un carcinome
épidermoïde de la tête et du cou, un cancer de
l'estomac, un cancer de l'œsophage, un carcinome
épidermoïde de l'œsophage, un adénocarcinome de
l'œsophage, un cholangiocarcinome, un carcinome
20 hépatocellulaire.

18. Combinaison ou composition pharmaceutique pour
utilisation selon la revendication 17 où le cancer est
un cancer urothélial, un cancer urothélial métastatique,
25 un cancer urothélial non résécable chirurgicalement.

19. Produit pharmaceutique comprenant une combinaison
selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 sous
la forme d'une préparation combinée pour utilisation
30 simultanée, séparée ou séquentielle dans le traitement
du cancer.