

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41496 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/498; A61K 47/18; C07D 403/04; A61K 9/48; A61P 35/00; A61K 9/20**
- (43) Date de publication : **30.09.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **41496**
- (22) Date de Dépôt : **09.02.2016**
- (30) Données de Priorité : **10.02.2015 EP 15154554**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/052743 09.02.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Astex Therapeutics Limited, 436 Cambridge Science Park Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **BROGGINI, Diego Fernando Domenico**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **16706551.5**
-
- (54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT N-(3,5-DIMETHOXYPHENYL)-N'-(1-METHYLETHYL)-N-[3-(1-METHYL-1H-PYRAZOL-4-YL)QUINOXALIN-6-YL]ETHANE-1,2-DIAMINE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant 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 ou un solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ; des procédés pour la préparation desdites compositions et l'utilisation desdites compositions pour la fabrication d'un médicament pour la prophylaxie ou le traitement, en particulier le traitement, de maladies, par exemple d'un cancer.

Revendications

1. Utilisation de méglumine dans une composition pharmaceutique pour augmenter la stabilité chimique de
5 la N-(3,5-diméthoxyphényl)-N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine, d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou d'un solvate de celle-ci, contenu dans ladite composition.
- 10
2. Utilisation de méglumine dans une composition pharmaceutique pour prévenir, reporter, ralentir ou diminuer la transformation de la N-(3,5-diméthoxyphényl)-N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-
15 pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine, d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou d'un solvate de celle-ci, contenu dans la composition, en 6,8-diméthoxy-4-(1-méthyléthyl)-1-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-
20 1,4-benzodiazépine, un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate de celle-ci.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la composition pharmaceutique est un comprimé
25 ou une gélule.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la composition pharmaceutique comprend de la N-(3,5-diméthoxyphényl)-

N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine base.

5 Procédé de prévention, report, ralentissement ou
diminution de la transformation de la N-(3,5-
diméthoxyphényl)-N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-
pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine, d'un
sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou d'un
solvate de celle-ci, contenu dans une composition
10 pharmaceutique, en 6,8-diméthoxy-4-(1-méthyléthyl)-1-
[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-
tétrahydro-1H-1,4-benzodiazépine, un sel
pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou un solvate
de celle-ci, comprenant l'addition de méglumine à
15 ladite composition.

6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel la
composition pharmaceutique est un comprimé ou une
gélule.

20

7. Procédé selon la revendication 5 ou 6, dans lequel
la composition comprend de la N-(3,5-diméthoxyphényl)-
N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-
yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine base.

25

8. Composition pharmaceutique comprenant de la N-
(3,5-diméthoxyphényl)-N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-
méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-
diamine, un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-
30 ci ou un solvate de celle-ci ; de la méglumine et un
véhicule pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la
revendication 8, comprenant 0,1 à 3 % p/p de méglumine.

35

10. Composition pharmaceutique selon la
revendication 8 ou 9, dans laquelle la composition est
un comprimé ou une gélule.

11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 10, dans laquelle la composition comprend de 0 à 2 % p/p de 6,8-diméthoxy-4-(1-méthyléthyl)-1-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,4-benzodiazépine, d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou d'un solvate de celle-ci.
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, dans laquelle la composition comprend de 0 à 0,05 % p/p de 6,8-diméthoxy-4-(1-méthyléthyl)-1-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,4-benzodiazépine, d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou d'un solvate de celle-ci.
13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 12, comprenant de 2 mg à 6 mg de l'équivalent base de la N-(3,5-diméthoxyphényl)-N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine, d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci ou d'un solvate de celle-ci.
14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 13, dans laquelle la composition comprend de la N-(3,5-diméthoxyphényl)-N'-(1-méthyléthyl)-N-[3-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]éthane-1,2-diamine base.
15. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, qui est pelliculée avec un pelliculage à base d'eau.
16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, dans laquelle le pelliculage à base d'eau est un système à libération immédiate à base de PVA, sans polyéthylèneglycol.

17. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 14 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, dans laquelle le médicament doit être administré chaque jour pendant 3 semaines (3 semaines de traitement), suivies d'une semaine au cours de laquelle la composition n'est pas administrée (1 semaine sans traitement), et répétition de ce cycle de 3 semaines de traitement, 1 semaine sans traitement.
18. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 14 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, dans laquelle le médicament doit être administré chaque jour pendant 1 semaine (1 semaine de traitement), suivie d'une semaine au cours de laquelle la composition n'est pas administrée (1 semaine sans traitement), et répétition de ce cycle d'une semaine de traitement, 1 semaine sans traitement.
19. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 14 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, dans laquelle la composition doit être administrée chaque jour.
20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, dans laquelle la composition doit être administrée une fois par jour.
21. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 20,
- (i) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, la dose journalière étant de 6 mg d'équivalent base ;
 - (ii) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, la dose journalière étant de 7 mg d'équivalent base ;
 - (iii) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, la dose journalière étant de 8 mg d'équivalent base ;

ou

(iv) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, la dose journalière étant de 9 mg d'équivalent base.

5

22. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 21

(i) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un cancer de la vessie ;

10 (ii) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un cancer urothélial ;

(iii) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un cancer urothélial métastatique ;

15 (iv) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un cancer urothélial chirurgicalement non résécable ;

(v) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un cholangiocarcinome ; ou

20 (vi) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire.

23. Composition pharmaceutique selon la
25 revendication 22, parties (ii) à (vi) pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un cancer avec des altérations génomiques du FGFR.

30 24. Composition pharmaceutique selon la revendication 23 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, les altérations génomiques du FGFR étant des translocations, des fusions et/ou des mutations.

35

25. Composition pharmaceutique selon la revendication 24 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, l'altération étant une translocation FGFR3-TACC3.

26. Composition pharmaceutique selon la revendication 24 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, l'altération étant une mutation.
27. Composition pharmaceutique selon la revendication 26 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, la mutation étant R248C.
28. Composition pharmaceutique selon la revendication 26 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, la mutation étant S249C.
29. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 21 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ou réfractaire, un cancer du sein, un glioblastome multiforme, un cancer urothélial, un cancer de l'ovaire, un cancer de la tête et du cou, un cancer de l'œsophage, un cancer de l'estomac et un cholangiocarcinome.
30. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 21 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un myélome multiple, des troubles myéloprolifératifs, un cancer de l'endomètre, un cancer de la prostate, un cancer de la vessie, un cancer du poumon, un cancer de l'ovaire, un cancer du sein, un cancer de l'estomac, un cancer colorectal et un carcinome buccal à cellules squameuses.
31. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 17 à 21 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, le cancer étant un cancer de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac,

hépatocellulaire, de l'utérus, du col de l'utérus et colorectal.

32. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
5 des revendications 17 à 21 pour une utilisation dans le traitement d'un état ou d'une affection pathologique médié par une FGFR kinase.