

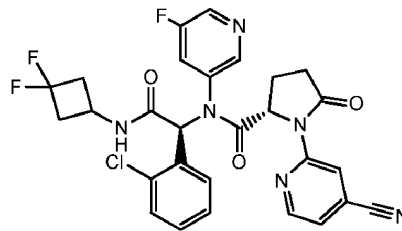
## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43000 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; A61K 31/444;  
A61K 31/706; C07H 19/12;  
A61P 35/00; A61P 35/02;  
A61K 45/06**
- (43) Date de publication : **30.11.2021**

- 
- (21) N° Dépôt : **43000**
- (22) Date de Dépôt : **14.10.2016**
- (30) Données de Priorité : **15.10.2015 US 201562242282 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/057042 14.10.2016**
- (71) Demandeur(s) :  
• **Celgene Corporation, 86 Morris Avenue Summit, NJ 07901 (US)**  
• **Les Laboratoires Servier SAS, 50 rue Carnot 92284 Suresnes Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) :  
**AGRESTA, Samuel, V. ; VISWANADHAN, Krishnan ; DIMARTINO, Jorge ; CHOPRA, Vivek Saroj, Kumar ; MACBETH, Kyle, J. ; KNIGHT, Robert, Douglas ; KENVIN, Laurie ; XU, Qiang**
- (74) Mandataire :  
**SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16856278.3**
- 
- (54) Titre : **POLYTHÉRAPIE POUR LE TRAITEMENT DE TUMEURS MALIGNES**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des méthodes et des compositions pour le traitement de cancers chez des patients présentant une mutation de IDH1 au moyen d'une combinaison d'un inhibiteur d'une enzyme IDH1 mutante et d'un agent de déméthylation d'ADN.

REVENDICATIONS

1. Un Inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante et un agent de déméthylation d'ADN pour une utilisation dans une méthode de traitement d'une malignité hématologique, comprenant l'administration à un sujet de l'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante et de l'agent de déméthylation d'ADN, dans laquelle l'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante est le (S)-N-((S)-1-(2-chlorophényl)-2-((3,3-difluorocyclobutyl)amino)-2-oxoéthyl)-1-(4-cyanopyridin-2-yl)-N-(5-fluoropyridin-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (composé 2) de formule suivante :



ou un sel, solvate, tautomère, stéréoisomère, isotopologue ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et dans lequel la malignité hématologique est une malignité caractérisée par la présence d'un allèle mutant d'IDH1.

20

2. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une utilisation dans une méthode selon la revendication 1, où la mutation d'IDH1 est une mutation R132X d'IDH1.

25

3. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une

utilisation dans une méthode selon la revendication 1 ou 2, où la mutation d'IDH1 est une mutation R132H, R132C, R132L, R132V, R132S ou R132GF d'IDH1.

5           4. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1  
(IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une  
utilisation dans une méthode selon la revendication 1, où  
la malignité est une leucémie myélogène aiguë (AML), un  
syndrome myélodysplasique (MDS), des néoplasmes  
10 myéloprolifératifs (MPN), une leucémie myélomonocytaire  
chronique (CMML), les leucémies lymphoblastiques aiguës à  
cellules B (B-ALL) ou un lymphome.

          5. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1  
15 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une  
utilisation dans une méthode selon la revendication 1, où  
la malignité est une leucémie myélogène aiguë (AML).

          6. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1  
20 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une  
utilisation dans une méthode selon la revendication 5, où  
l'AML est une AML antérieurement non traitée.

          7. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1  
25 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une  
utilisation dans une méthode selon la revendication 5, où  
l'AML est une AML nouvellement diagnostiquée.

          8. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1  
30 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une  
utilisation dans une méthode selon la revendication 1,

dans laquelle la dose de composé 2 est d'environ 20 à 2000 mg/jour, ou

dans laquelle la dose de composé 2 est d'environ 50 à 500 mg/jour, ou

5 dans laquelle la dose de composé 2 est d'environ 50 mg/jour, ou

dans laquelle la dose de composé 2 est d'environ 75 mg/jour, ou

10 dans laquelle la dose de composé 2 est d'environ 100 mg/jour.

9. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une utilisation dans une méthode selon la revendication 1, où  
15 la dose de composé 2 est d'environ 500 mg/jour.

10. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une utilisation dans une méthode selon la revendication 1, où  
20 l'agent de déméthylation d'ADN est l'azacitidine.

11. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une utilisation dans une méthode selon la revendication 10, où  
25 la dose d'azacitidine est d'environ 50 à environ 500 mg/m<sup>2</sup>/jour.

12. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une  
30 utilisation dans une méthode selon la revendication 10, où la dose d'azacitidine est d'environ 50 à environ 50 à

environ 200 mg/m<sup>2</sup>/jour.

13. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1  
(IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une  
5 utilisation dans une méthode selon la revendication 10,  
dans laquelle la dose d'azacitidine est d'environ  
50 mg/m<sup>2</sup>/jour, ou  
dans laquelle la dose d'azacitidine est d'environ  
60 mg/m<sup>2</sup>/jour, ou  
10 dans laquelle la dose d'azacitidine est d'environ  
75 mg/m<sup>2</sup>/jour.

14. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1  
(IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une  
15 utilisation dans une méthode selon la revendication 1,  
dans laquelle le composé 2 et l'azacitidine sont  
administrés en même temps, ou  
dans laquelle le composé 2 et l'azacitidine sont  
administrés successivement.

20  
15. L'inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1  
(IDH1) mutante et l'agent de déméthylation d'ADN pour une  
utilisation dans une méthode selon la revendication 1,  
dans laquelle l'azacitidine est administrée en cycles, de  
25 préférence  
dans laquelle l'azacitidine est administrée par voie  
sous-cutanée pendant 7 jours de chaque cycle de traitement  
de 28 jours.