

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 55952 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/5377; A61K 31/635; A61P 35/02; A61P 35/00; A61K 45/06**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**

- 
- (21) N° Dépôt : **55952**
- (22) Date de Dépôt : **11.05.2020**
- (30) Données de Priorité : **07.06.2019 EP 19178908**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2020/063089 11.05.2020**
- (71) Demandeur(s) :  
• **Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes (FR)**  
• **Novartis AG, Lichtstrasse 35 4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **COLLAND, Frédéric ; CLAPERON, Audrey ; MURRAY, James**
- (74) Mandataire : **TOUNINA CONSULTING**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 20723447.7

---

(54) Titre : **INHIBITEURS DE BCL-2 POUR UNE UTILISATION DANS LE TRAITEMENT D'UN CANCER PAR MÉDIATION BCL-2 PORTANT LA MUTATION GLY101VAL**

(57) Abrégé : L'invention concerne un inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 portant au moins 1, 2, 3, 4, 5 ou l'ensemble des mutations suivantes : (i) Gly101Val ; (ii) Asp103Tyr ; (iii) Asp103Val ; (iv) Asp103Glu ; (v) Arg129Leu et (vi) Ala113Gly ; où l'inhibiteur de Bcl-2 est N-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoliny]carbonyl]-1, 3-benzodioxol-5-yl]-N-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (composé A) ou 5-(5-chloro-2-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3, 4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]phényl]-N-(5-cyano-1,2-diméthyl-1H-pyrrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1H-pyrrole-3-carboxamide (composé B), ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

1. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 portant au moins 1, 2, 3, 4, 5 ou toutes les mutations suivantes : (i) Gly101Val ; (ii) Asp103Tyr ; (iii) Asp103Val ; (iv) Asp103Glu ; (v) Arg129Leu et (vi) Ala113Gly ;

dans lequel l'inhibiteur de Bcl-2 est choisi dans le groupe constitué par le *N*-(4-hydroxyphényl)-3-{6-[[*(3S)*-3-(4-morpholinylméthyl)-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}-*N*-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-1-indolizine carboxamide (composé A) et le 5-(5-chloro-2-[[*(3S)*-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(5-cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (composé B), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

2. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 selon la revendication 1, dans lequel le cancer porte la mutation Gly101Val.

3. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 selon la revendication 1, dans lequel le cancer porte la mutation Asp103Tyr.

4. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 selon la revendication 1, dans lequel le cancer porte la mutation Asp103Val.

5. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 selon la revendication 1, dans lequel le cancer porte la mutation Asp103Glu.

6. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le cancer médié par Bcl-2 est la leucémie lymphoïde chronique (CLL).

7. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le composé A est sous la forme d'un sel chlorhydrate.

8. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le composé B est sous la forme d'un sel hydrogénosulfate.

9. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le composé B est sous la forme d'un sel chlorhydrate.

10. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le composé B est administré par voie intraveineuse.

11. Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de Bcl-2 selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 destinée à être utilisée dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 portant au moins 1, 2, 3, 4, 5 ou toutes les mutations suivantes : (i) Gly101Val ; (ii) Asp103Tyr ; (iii) Asp103Val ; (iv) Asp103Glu ; (v) Arg129Leu et (vi) Ala113Gly.

12. Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de Bcl-2 selon la revendication 11 destinée à être utilisée dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 portant la mutation Gly101Val.

13. Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de Bcl-2 selon la revendication 11 destinée à être utilisée dans le

traitement d'un cancer médié par Bcl-2 portant la mutation Asp103Tyr.

14. Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de Bcl-2 selon la revendication 11 destinée à être utilisée dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 portant la mutation Asp103Val.

15. Composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de Bcl-2 selon la revendication 11 destinée à être utilisée dans le traitement d'un cancer médié par Bcl-2 portant la mutation Asp103Glu.

16. Quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de Bcl-2 selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 destinée à être utilisée dans un procédé de sensibilisation d'un patient ayant un cancer médié par Bcl-2 portant au moins 1, 2, 3, 4, 5 ou toutes les mutations suivantes : (i) Gly101Val ; (ii) Asp103Tyr ; (iii) Asp103Val ; (iv) Asp103Glu ; (v) Arg129Leu et (vi) Ala113Gly ;

qui est (a) réfractaire à au moins un agent anticancéreux, ou (b) en rechute après un traitement avec un agent anticancéreux, ou à la fois (a) et (b).

17. Quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de Bcl-2 selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 destinée à être utilisée dans un procédé de sensibilisation d'un patient ayant un cancer médié par Bcl-2 portant la mutation Gly101Val qui est (i) réfractaire à au moins un agent anticancéreux, ou (ii) en rechute après un traitement avec un agent anticancéreux, ou à la fois (i) et (ii).

18. Quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de Bcl-2 destinée à être utilisée selon l'une quelconque des

revendications 16 ou 17, dans laquelle l'agent anticancéreux est une thérapie ciblée.

19. Quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de Bcl-2 destinée à être utilisée selon la revendication 18, dans laquelle le cancer est la leucémie lymphoïde chronique (CLL).

20. Quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de Bcl-2 destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 18 ou 19, dans laquelle la thérapie ciblée est le vénétoclax (ABT-199).

21. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé dans un procédé de traitement d'un cancer médié par Bcl-2 chez un patient, comprenant les étapes suivantes :

(a) obtention d'un échantillon biologique auprès dudit patient et détection pour déterminer si l'échantillon biologique comprend au moins 1, 2, 3, 4, 5 ou toutes les mutations suivantes : (i) Gly101Val ; (ii) Asp103Tyr ; (iii) Asp103Val ; (iv) Asp103Glu ; (v) Arg129Leu et (vi) Ala113Gly ;

(b) identification desdits patients comme ayant une probabilité réduite de réponse au vénétoclax ;

(c) administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de Bcl-2 selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, audit patient sur la base de la présence des mutations ainsi détectées.

22. Inhibiteur de Bcl-2 destiné à être utilisé dans un procédé de traitement d'un cancer médié par Bcl-2 chez un patient, comprenant les étapes suivantes :

(a) obtention d'un échantillon biologique auprès dudit patient et détection pour déterminer si l'échantillon biologique comprend la mutation Gly101Val ;

(b) identification desdits patients comme ayant une probabilité

réduite de réponse au vénétoclax ;

(c) administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de Bcl-2 selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, audit patient sur la base de la présence de la mutation Gly101Val.