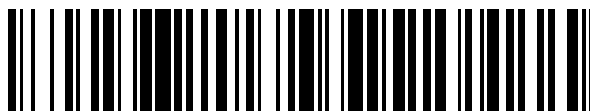


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 970**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2009 PCT/EP2009/058709**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010 WO10003992**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2009 E 09780344 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2315601**

54 Título: **Combinación de un antagonista de c-Met y un compuesto aminoheteroarilo para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

08.07.2008 US 129598 P
08.07.2008 EP 08305387

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2018

73 Titular/es:

PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

GOETSCH, LILIANE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 668 970 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de un antagonista de c-Met y un compuesto aminoheteroarilo para el tratamiento del cáncer

5 La invención se refiere a una composición que comprende un anticuerpo antagonista particular respecto a c-Met y un compuesto aminoheteroarilo particular, particularmente como un medicamento. La presente invención también comprende una composición farmacéutica que comprende dicho anticuerpo anti c-Met y dicho compuesto aminoheteroarilo como productos de combinación para uso simultáneo, separado o secuencial. La invención se refiere al uso de la composición de la invención para el tratamiento de cáncer en un mamífero.

10 La c-Met es el miembro prototípico de una subfamilia de RTK que también incluye RON y SEA. La familia de c-Met RTK es estructuralmente diferente de otras familias de RTK, y es el único receptor de alta afinidad conocido para el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también denominado factor de dispersión (SF) [D.P. Bottaro et al., Science 1991, 251: 802-804; L. Naldini et al., Eur. Mol. Biol. Org. J. 1991, 10:2867-2878]. c-Met y HGF se expresan ampliamente en una variedad de tejidos, y su expresión se restringe normalmente a células de origen epitelial y mesenquimatoso, respectivamente [M.F. Di Renzo et al., Oncogene 1991, 6:1997-2003; E. Sonnenberg et al., J. Cell. Biol. 1993, 123:223-235]. Ambos son requeridos para el desarrollo normal de mamíferos, y se ha mostrado que son particularmente importantes en migración celular, diferenciación morfogénica, y organización de estructuras tubulares tridimensionales, así como crecimiento y angiogénesis [F. Baldt et al., Nature 1995, 376:768-771; C. Schmidt et al., Nature. 1995:373:699-702; Tsarfaty et al., Science 1994, 263:98-101]. Mientras que se ha mostrado que la regulación controlada de c-Met y HGF es importante en el desarrollo de mamíferos, en el mantenimiento y reparación de tejidos [Nagayama T, Nagayama M, Kohara S, Kamiguchi H, Shibuya M, Katoh Y, Itoh J, Shinohara Y., Brain Res. 2004, 5;999(2):155-66; Tahara Y, Ido A, Yamamoto S, Miyata Y, Uto H, Hori T, Hayashi K, Tsubouchi H., J Pharmacol Exp Ther. 2003, 307(1):146-51], su desregulación está implicada en el avance de cánceres.

15 La señalización aberrante accionada por la activación inapropiada de c-Met es una de las alteraciones más frecuentes observadas en cánceres humanos, y juega un papel crucial en tumorigénesis y metástasis [Birchmeier et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4:915-925; L. Trusolino and Comoglio P. M., Nat Rev. Cancer. 2002, 2(4):289-300].

20 La activación de c-Met puede resultar de diversos mecanismos, incluyendo i) unión de ligando, ii) sobreexpresión del receptor, que lleva a dimerización independiente de ligando espontánea, o iii) mutaciones, que ocurren primordialmente en el dominio intracelular de c-Met, y dan como resultado la fosforilación incrementada y persistente de c-Met o la activación de receptor constitutivo [J. G. Christensen, Burrows J. y Salgia R., Cancer Letters. 2005, 226:1-26].

25 La c-Met activada recluta efectores de la señalización a su sitio de acoplamiento molecular múltiple situado en el dominio citoplásmico, dando como resultado la activación de varias rutas de señalización clave, incluyendo Ras-MAPK, PI3K, Src y Stat3 [Gao CF, Vande Woude GF, Cell Res. 2005, 15(1):49-51; Furge KA, Zhang YW, Vande Woude GF, Oncogene. 2000, 19(49):5582-9]. Estas rutas son esenciales para la proliferación invasión y angiogénesis de células tumorales, y para evadir la apoptosis [Furge KA, Zhang YW, Vande Woude GF, Oncogene, 2000, 19(49):5582-9; Gu H, Neel BG, Trends Cell Biol. 2003 Mar, 13(3):122-30; Fan S, Ma YX, Wang JA, Yuan RQ, Meng Q, Cao Y, Laterra JJ, Goldberg ID, Rosen EM, Oncogene. 27 de abril de 2000, 19(18):2212-23]. Además, una faceta única de la señalización de c-Met respecto a otras RTK es su interacción dada a conocer con complejos de adhesión focal y parejas de unión no de cinasa tales como las $\alpha 6 \beta 4$ integrinas [Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM, Cell. 2001, 107:643-54], CD44v6 [Van der Voort R, Taher TE, Wielenga VJ, Spaargaren M, Prevo R, Smit L, David G, Hartmann G, Gherardi E, Pals ST, J Biol Chem. 1999, 274(10):6499-506], Plexina B1 o semaforinas [Giordano S, Corso S, Conrotto P, Artigiani S, Gilestro G, Barberis D, Tamagnone L, Comoglio PM, Nat Cell Biol. 2002, 4(9):720-4; Conrotto P, Valdembri D, Corso S, Serini G, Tamagnone L, Comoglio PM, Bussolino F, Giordano S, Blood. 2005, 105(11):4321-9; Conrotto P, Corso S, Gamberini S, Comoglio PM, Giordano S, Oncogene. 2004, 23:5131-7], que además se puede añadir a la complejidad de la regulación de la función celular por este receptor. Finalmente, datos recientes demuestran que c-Met puede estar involucrada en la resistencia del tumor a gefitinib o erlotinib, sugiriendo que la combinación del compuesto dirigido tanto contra EGFR como contra c-Met puede ser de significativo interés [Engelman JA et al., Science, 2007, 316:1039-43].

30 Se han descubierto muchas más de 20 mutaciones dentro de la RTK c-met [Ma P. C. et al. Cancer and metastasis rev. 2003, 22:309-25]. La mayoría de estas mutaciones son mutaciones de sentido falso o erróneo situadas en la parte intracelular de c-Met, dentro del dominio de tirosina cinasa, y que pueden deteriorar la afinidad o propiedades de unión de compuestos terapéuticos dirigidos contra este dominio de tirosina cinasa. De esta manera, las mutaciones de c-Met pueden ser más o menos sensibles a inhibiciones terapéuticas. Por ejemplo, en estudios preclínicos de SU11274 (inhibidor de tirosina cinasa de pequeña molécula contra c-Met), ciertas mutaciones se distinguieron como sensibles y resistentes a la acción de este agente [Schmidt L. et al. Nat Genet. 1997, 16:68-73; Zhuang Z. et al. Nat Genet. 1998, 20:66-9]. M1268T y H1112Y fueron mutaciones sensibles que mostraron un menor crecimiento y movilidad celulares. Se encontró que otras mutaciones, tales

como L1213V y Y1248, son resistentes a y no se ven afectadas por SU11274 [Hahn O. et al. Hematol Oncol Clin N Am. 2005, 19:343-67]. Estos estudios demuestran el impacto directo de mutaciones específicas en tratamientos dirigidos contra c-Met. Sin embargo, se requiere una oligomerización de c-Met, en la presencia o ausencia del ligando, para regular la afinidad de unión y las cinéticas de unión de la cinasa frente a ATP y sustratos peptídicos que contienen tirosina [Hays J.I., Watowich SJ, Biochemistry. 2004, 43:10570-8].

En los últimos años recientes, se han desarrollado muchas estrategias diferentes para atenuar la señalización de c-Met en líneas celulares de cáncer. Estas estrategias incluyen i) anticuerpos neutralizantes contra c-Met o HGF/SF [Cao B, Su Y, Oskarsson M, Zhao P, Kort EJ, Fisher RJ, Wang LM, Vande Woude GF, Proc Natl Acad Sci USA. 2001, 98(13):7443-8; Martens T, Schmidt NO, Eckerich C, Fillbrandt R, Merchant M, Schwall R, Westphal M, Lamszus K, Clin Cancer Res. 2006, 12(20):6144-52], o el uso del antagonista de HGF/SF NK4 para evitar la unión del ligando a c-Met [Kuba K, Matsumoto K, Date K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T, Cancer Res., 2000, 60:6737-43], ii) inhibidores pequeños del sitio de unión a ATP para c-Met, que bloquean la actividad de cinasa [Christensen JG, Schreck R, Burrows J, Kuruganti P, Chan E, Le P, Chen J, Wang X, Ruslim L, Blake R, Lipson KE, Ramphal J, Do S, Cui JJ, Cherrington JM, Mendel DB, Cancer Res. 2003, 63:7345-55; Zhou HY et al. Cancer res. 2007, 67: 4408-17; documento WO 2007/066187], iii) polipéptido manipulado del dominio SH2, que interfiere con el acceso al sitio de acoplamiento molecular múltiple, y ARNi o ribozima, que reduce la expresión del ligando o receptor. La mayoría de estos enfoques exhiben una inhibición selectiva de c-Met, dando como resultado la inhibición del tumor y mostrando que c-Met puede ser de interés para la intervención terapéutica en cáncer. También se ha sugerido una combinación de estas estrategias [Knudsen BS, Vande Woude G, Curr. Opin. Gen. Dev. 2008, 18:87-96].

Dentro de las moléculas generadas para hacer diana en c-Met, algunas son anticuerpos.

Uno de los descritos más ampliamente es el anticuerpo anti-c-Met 5D5, generado por Genentech [documento WO96/38557], que se comporta como un agonista potente cuando se añade solo en diversos modelos, y como un antagonista cuando se usa como un fragmento Fab. Otro anticuerpo dirigido contra c-Met se describe por Pfizer como un anticuerpo que actúa "predominantemente como antagonista de c-Met, y en algunos casos como un agonista de c-Met" [documento WO 2005/016382].

En el contexto de la presente invención se ha demostrado que los anticuerpos antagonistas contra c-Met, denominados 224G11, 227H1, 223C4 y 11E1, o su fragmento funcional, descritos en la presente memoria y que se han descrito también en las solicitudes de patentes EP 07301231.2, presentada el 12 julio de 2007, y US 61/020,639, presentada el 11 de enero de 2008, tienen la propiedad de inhibir la dimerización de c-Met, y son activos *in vivo*.

Puede entonces considerarse que el problema a resolver por la invención es la provisión de una combinación concreta, y no solo putativa, beneficiosa para el tratamiento de cáncer.

Más particularmente, un objetivo de la invención es proporcionar una combinación nueva e inesperada, capaz de afectar a todos los factores involucrados en la activación de c-Met como se describió anteriormente.

En un aspecto general, la presente descripción se refiere un método para el tratamiento de cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de componentes activos que comprenden un antagonista para c-Met y un compuesto aminoheteroarilo.

Específicamente, la presente invención se refiere a una composición que comprende un anticuerpo antagonista respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, y un compuesto aminoheteroarilo, preferentemente para su uso como un medicamento.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos:

- i) un anticuerpo antagonista particular respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo; y
- ii) un compuesto aminoheteroarilo particular,

como productos de combinación para uso simultáneo, separado o secuencial.

"Uso simultáneo" se entiende que significa la administración de los dos compuestos de la composición de acuerdo con la invención, en una forma farmacéutica individual e idéntica.

"Uso separado" se entiende que significa la administración, al mismo tiempo, de los dos compuestos de la composición de acuerdo con la invención en formas farmacéuticas distintas.

“Uso secuencial” se entiende que significa la administración sucesiva de los dos compuestos de la composición de acuerdo con la invención, cada uno en una forma farmacéutica distinta.

5 De acuerdo con la invención, la combinación se mezcla preferentemente con un excipiente y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describe y reivindica asimismo una composición de acuerdo con la invención como un medicamento.

10 En otra forma de realización, la combinación de la invención puede estar en forma de un kit de partes. La invención por lo tanto incluye un producto que contiene un anticuerpo antagonista particular respecto a c-Met, o uno de estos fragmentos de antagonista de c-Met, y un compuesto aminoheteroarilo particular, como una preparación combinada para el suministro simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento de cáncer en un mamífero que lo requiera. En una forma de realización, un producto contiene un anticuerpo antagonista particular respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, y un compuesto aminoheteroarilo particular, como se definió anteriormente, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial para tratar un cáncer en un mamífero que lo requiera.

15 En una forma de realización, la invención proporciona un paquete farmacéutico que contiene un curso de un tratamiento contra el cáncer para un mamífero individual, en el que el paquete contiene (a) al menos una unidad de un anticuerpo antagonista particular respecto a c-Met, y (b) al menos una unidad de un compuesto aminoheteroarilo particular en forma de dosis unitaria.

20 En un aspecto más específico, la invención se refiere a un método de tratamiento de cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de componentes activos de acuerdo con la presente invención, que comprende un anticuerpo antagonista particular respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, y un compuesto aminoheteroarilo particular.

25 También en un aspecto más específico, la invención se refiere a una composición que comprende un anticuerpo antagonista particular respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, un aminoheteroarilo particular de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de cáncer, preferentemente en un mamífero, más preferentemente en un ser humano. Dicho tratamiento contra el cáncer comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la presente invención. Preferentemente, dicha composición comprende además un vehículo y/o excipiente farmacéutico aceptable.

30 En general, un compuesto aminoheteroarilo descrito en la presente memoria es capaz de inhibir la proteína cinasa c-Met. Se prefieren compuestos aminoheteroarilos que presentan por lo menos 25%, preferentemente 40%, 50%, 60%, 75% y 85% de la actividad inhibitoria de la proteína cinasa c-Met demostrada para el compuesto aminoheteroarilo denominado PF-02341066, en las mismas condiciones del procedimiento de ensayo (ver en la presente memoria la estructura completa de este compuesto PF-02341066).

35 Entre los procedimientos de ensayo que se pueden usar para determinar el nivel de actividad de la proteína cinasa c-Met en presencia de dicho compuesto aminoheteroarilo, podemos citar el ensayo del procedimiento denominado “ensayo espectrofotométrico acoplado continuo de HGFR” descrito a partir de la página 100 en la solicitud de patente PCT publicada con el número WO 2006/021884.

40 Los términos “anticuerpo”, “anticuerpos” o “inmunoglobulina” se utilizan de forma intercambiable en el sentido más amplio, e incluyen anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos o de longitud completa), anticuerpos policlonales, anticuerpos multivalentes o anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada).

45 Más particularmente, esta molécula consiste en una glicoproteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región (o dominio) variable de cadena pesada (abreviada en la presente memoria como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente memoria como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones estructurales (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el término amino al término carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a factores o tejidos hospedantes, incluyendo diversas células del sistema inmune (por ejemplo células efectoras), y el primer componente (Clq) del sistema de complemento clásico.

50

55

60

65

También pueden incluir ciertos fragmentos funcionales de anticuerpo, como se describe con mayor detalle en la presente memoria, que exhiben la afinidad y especificidad de unión deseadas, independientemente de la fuente o tipo de inmunoglobulina (es decir, IgG, IgE, IgM, IgA, etc.).

5 En general, para la preparación de anticuerpos monoclonales o sus fragmentos funcionales, en especial de origen murino, es posible referirse a técnicas que se describen en particular en el manual "Antibodies" (Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor NY, p. 726, 1988) o a la técnica de preparación a partir de hibridomas descrita por Kohler y Milstein (Nature, 256:495-497, 1975).

10 Por la expresión "antagonista", debe entenderse un compuesto que es capaz, de forma directa o indirecta, de contraatacar, reducir o inhibir la actividad biológica de c-Met.

15 En general, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a las concentraciones mínimas o cantidades de un compuesto o de compuestos que son eficaces para evitar, aliviar, reducir o mejorar síntomas de enfermedad, o prolongar la supervivencia del paciente que se trata. Más particularmente, con referencia al tratamiento de cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño de (o preferentemente eliminar) el tumor; (2) inhibir (esto es, frenar en cierta medida, preferentemente detener) la metástasis del tumor; (3) inhibir en cierta medida (esto es, frenar en cierta medida, preferentemente detener) el crecimiento del tumor; y/o (4) aliviar en cierta medida (o preferentemente eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer.

Más particularmente, dicho anticuerpo antagonista respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, se selecciona del grupo que consiste en:

25 - un anticuerpo (derivado del anticuerpo 224G11), o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, que comprende una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID Nos. 1, 2 y 3; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID Nos. 10, 11 y 12;

30 - un anticuerpo (derivado del anticuerpo 227H1), o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, que comprende una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID Nos. 4, 5 y 6; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID Nos. 13, 11 y 14;

35 - un anticuerpo (derivado del anticuerpo 223C4), que comprende una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID Nos. 7, 8 y 9; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID Nos. 15, 16 y 17; y

40 - un anticuerpo (derivado del anticuerpo 11E1), que comprende una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID Nos. 47, 48 y 49; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID Nos. 50, 51 y 52.

45 En una forma de realización más preferida, el anticuerpo antagonista respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, se selecciona del grupo que consiste en:

50 - un anticuerpo (derivado del anticuerpo 224G11), o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID No. 18, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID No. 21;

- un anticuerpo (derivado del anticuerpo 227H1), o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID No. 19, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID No. 22;

55 - un anticuerpo (derivado del anticuerpo 223C4), una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID No. 20 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID No. 23; y

60 - un anticuerpo (derivado del anticuerpo 11E1), que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID No. 53, y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID No. 54.

65 En otro aspecto particular, dicho anticuerpo antagonista respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, son anticuerpos recombinantes quiméricos o humanizados, o un fragmento antagonista de c-Met de los mismos, derivados del anticuerpo 224G11, 227H1, 223C4 o 11E1s (derivado pretende designar los

anticuerpos o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, que comprenden al menos las 6 CDR, o al menos la cadena ligera y pesada como se definió anteriormente para cada uno de estos anticuerpos).

Más particularmente, en una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un método o a una composición de acuerdo con la invención, en el que el anticuerpo antagonista respecto a c-Met se selecciona de 224G11, 227H1, 223C4 y 11E1.

Todos estos anticuerpos monoclonales se segregaron por hibridomas depositados en la CNCM el 14/03/2007 bajo los números CNCM I-3724 (correspondiente a 11E1), I-3731 (correspondiente a 224G11), I-3732 (correspondiente a 227H1), y el 06/07/2007 bajo el número I-3786 (correspondiente a 223C4). Estos hibridomas consisten en hibridoma murino que da como resultado la fusión celular de esplenocitos de ratón inmunizado con una línea celular de mieloma (Sp20 Ag14).

Por regiones CDR o CDR(s), se entiende que indica las regiones hipervariables de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas como se define por IMGT.

La numeración única de IMGT se ha definido para comparar los dominios variables cualquiera que sea el receptor de antígeno, el tipo de cadena, o la especie [Lefranc M.-P., *Immunology Today* 18, 509 (1997); Lefranc M.-P., *The Immunologist*, 7, 132-136 (1999); Lefranc, M.-P., Pommié, C., Ruiz, M., Giudicelli, V., Foulquier, E., Truong, L., Thouvenin-Contet, V. y Lefranc, *Dev. Comp. Immunol.*, 27, 55-77 (2003)]. En la numeración única de IMGT, los aminoácidos conservados siempre tienen la misma posición, por ejemplo cisteína 23 (1^a-CYS), triptófano 41 (TRP CONSERVADO), aminoácido hidrófobo 89, cisteína 104 (2^a-CYS), fenilalanina o triptófano 118 (J-PHE o J-TRP). La numeración única de IMGT proporciona una delimitación estandarizada de las regiones estructurales (FR1-IMGT: posiciones 1 a 26, FR2-IMGT: 39 a 55, FR3-IMGT: 66 a 104 y FR4-IMGT: 118 a 128), y de las regiones determinantes de la complementariedad: CDR1-IMGT: 27 a 38, CDR2-IMGT: 56 a 65 y CDR3-IMGT: 105 a 117. Ya que los espacios representan posiciones no ocupadas, las longitudes de CDR-IMGT (ilustradas entre corchetes y separadas por puntos, por ejemplo [8.8.13]) se vuelven información crucial. La numeración única de IMGT se usa en representaciones gráficas 2D, designadas como IMGT Colliers de Perles [Ruiz, M. and Lefranc, M.-P., *Immunogenetics*, 53, 857-883 (2002); Kaas, Q. y Lefranc, M.-P., *Current Bioinformatics*, 2, 21-30 (2007)], y en las estructuras 3D en IMGT/3Dstructure-DB [Kaas, Q., Ruiz, M. y Lefranc, M.-P., *T cell receptor and MHC structural data. Nucl. Acids. Res.*, 32, D208-D210 (2004)].

Existen tres CDRs de cadena pesada y 3 CDRs de cadena ligera. El término CDR o CDRs se usa en la presente memoria para indicar, según el caso, una de estas regiones o varias, o incluso todas las regiones, que contienen la mayoría de los restos de aminoácidos responsables de la unión por afinidad del anticuerpo por el antígeno o el epítipo que reconoce.

La siguiente tabla 1 reagrupa elementos concernientes a los anticuerpos preferidos.

40

TABLA 1

	224G11 I-3731		227H1 I-3732		223C4 I-3786		11E1 I-3724	
	Prot. SEC ID	Nucl. SEC ID	Prot. SEC ID	Nucl. SEC ID	Prot. SEC ID	Nucl. SEC ID	Prot. SEC ID	Nucl. SEC ID
CDR-H1	1	24	4	27	7	30	47	55
CDR-H2	2	25	5	28	8	31	48	56
CDR-H3	3	26	6	29	9	32	49	57
Cadena H	18	41	19	42	20	43	53	61
CDR-L1	10	33	13	36	15	38	50	58
CDR-L2	11	34	11	34	16	39	51	59
CDR-L3	12	35	14	37	17	40	52	60
Cadena L	21	44	22	45	23	46	54	62

En otra forma de realización preferida del método o de la composición de acuerdo con la invención, dicho anticuerpo antagonista respecto a c-Met es el anticuerpo, o uno de estos fragmentos antagonistas de c-Met, derivados del anticuerpo denominado 224G11 (que comprende al menos las 6 CDRs SEC ID Nos. 1, 2, 3, 10, 11 y 12, o al menos las SEC ID n° 18 y 21).

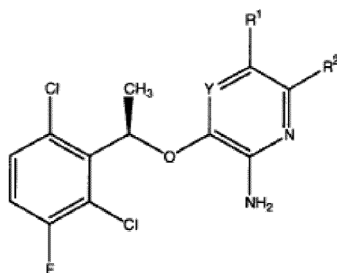
Como se describe en la solicitud de patente WO 2006/021884 publicada el 2 de marzo de 2006, los compuestos aminoheteroarilos se conocen como inhibidores de c-Met, y presentan actividad inhibidora de proteína tirosina cinasa.

Como un resultado sorprendente, el solicitante de la presente solicitud muestra por primera vez resultados que ilustran una sinergia relevante con la combinación de un anticuerpo antagonista monoclonal respecto a c-Met,

como se describió anteriormente, con un compuesto aminoheteroarilo de fórmula Ib descrita en la solicitud de patente publicada WO 2006/021884.

5 La invención se refiere a un método de o a una composición para el tratamiento de cáncer en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de componentes activos que comprenden al menos un anticuerpo antagonista respecto a c-Met, como se describió anteriormente, y el compuesto aminoheteroarilo de fórmula Ib descrito en la solicitud de patente publicada WO 2006/021884.

10 Un compuesto aminoheteroarilo de una composición descrita en la presente memoria es un compuesto enantioméricamente puro de fórmula I



Fórmula I

15 en la que:

Y es N o CR¹²;

20 R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, arilo de C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -CN, -NO², -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, alquilo de C₁₋₈, alquenoilo de C₂₋₈, y alquinoilo de C₂₋₈; y cada hidrógeno en R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R³;

25 R² es hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, alquenoilo de C₂₋₁₂, alquinoilo de C₂₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO², -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNC^R4R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)PR⁵ o -C(O)NR⁴R⁵, y cada hidrógeno en R² está opcionalmente sustituido por R⁸;

30 cada R³ es independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, alquenoilo de C₂₋₁₂, alquinoilo de C₂₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO², -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNC^R4R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)PR⁵ o -C(O)NR⁴R⁵, cada hidrógeno en R³ está opcionalmente sustituido por R⁸, y los grupos R³ en átomos adyacentes se pueden combinar para formar un grupo arilo de C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₂ o heteroalíclico de 3-12 miembros;

35 cada R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, alquenoilo de C₂₋₁₂, alquinoilo de C₂₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros; o cualesquiera dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo heteroalíclico de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, y S; o cualesquiera dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ unidos al mismo átomo de carbono se pueden combinar para formar un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada hidrógeno en R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ está opcionalmente sustituido por R⁸;

40 cada R⁸ es independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, alquenoilo de C₂₋₁₂, alquinoilo de C₂₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -NH₂, -CN, -OH, -O-alquilo de C₁₋₁₂, -O-(CH₂)_n-cicloalquilo de C₃₋₁₂, -O-(CH₂)_n-arilo de C₆₋₁₂, -O-(CH₂)_n-(heteroalíclico de 3-12 miembros) o -O-(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-12 miembros); y cada hidrógeno en R⁸ está opcionalmente sustituido por R¹¹;

45 cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12

miembros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO^2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)PR^5$ o $-C(O)NR^4R^5$; R^9 o R^{10} se puede combinar con un átomo anular de A o un sustituyente de A para formar un anillo de cicloalquilo de C_{3-12} , heterocíclico de 3-12 miembros, arilo de C_{6-12} o heteroarilo de 5-12 miembros condensado con A; y cada hidrógeno en R^9 y R^{10} está opcionalmente sustituido por R^3 ;

cada R^{11} es independientemente halógeno, alquilo de C_{1-12} , alcoxi de C_{1-12} , cicloalquilo de C_{3-12} , arilo de C_{6-12} , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-O$ -alquilo de C_{1-12} , $-O-(CH_2)_n$ -cicloalquilo de C_{3-12} , $-O-(CH_2)_n$ -arilo de C_{6-12} , $-O-(CH_2)_n$ (heterocíclico de 3-12 miembros), $-O-(CH_2)_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros) o $-CN$, y cada hidrógeno en R^{11} está opcionalmente sustituido por halógeno, $-OH$, $-CN$, alquilo de C_{1-12} que puede estar parcial o totalmente halogenado, $-O$ -alquilo de C_{1-12} que puede estar parcial o totalmente halogenado, $-CO$, $-SO$ o $-SO_2$;

R^{12} es hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-12} , alqueno de C_{2-12} , alquino de C_{2-12} , cicloalquilo de C_{3-12} , arilo de C_{6-12} , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO^2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNC^R^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)PR^5$ o $-C(O)NR^4R^5$, y cada hidrógeno en R^{12} está opcionalmente sustituido por R^3 ;

cada R^{13} es independientemente halógeno, alquilo de C_{1-12} , alqueno de C_{2-12} , alquino de C_{2-12} , cicloalquilo de C_{3-12} , arilo de C_{6-12} , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO^2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNC^R^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)PR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (heterocíclico de 3-12 miembros), $-(CR^6R^7)_n$ (cicloalquilo de C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$ (arilo de C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$ (heteroarilo de 5-12 miembros), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, o $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, los grupos R^{13} en átomos adyacentes se pueden combinar para formar un grupo arilo de C_{6-12} , heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo de C_{3-12} o heterocíclico de 3-12 miembros, y cada hidrógeno en R^{13} está opcionalmente sustituido por R^3 ;

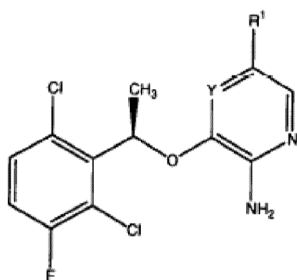
cada m es independientemente 0, 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

cada p es independientemente 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

Otro compuesto aminoheteroarilo descrito en la presente memoria es un compuesto enantioméricamente puro de fórmula la:



Fórmula la

en la que:

Y es N o CH;

R^1 es un grupo furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, dioxolano, oxazol, tiazol, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, isoxazol, isotiazol, oxadiazol, triazol, tiadiazol, pirano, piridina, piperidina, dioxano, morfolina, ditiano, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tritiano, azitidina o fenilo; y cada hidrógeno en R^1 está opcionalmente sustituido por R^3 ;

cada R^3 es independientemente halógeno, alquilo de C_{1-12} , alqueno de C_{2-12} , alquino de C_{2-12} , cicloalquilo de C_{3-12} , arilo de C_{6-12} , heterocíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO^2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNC^R^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)PR^5$ o $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrógeno en R^3 está opcionalmente

sustituido por R⁸, y los grupos R³ en átomos adyacentes se pueden combinar para formar un grupo arilo de C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₂ o heteroalíclico de 3-12 miembros;

5 cada R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, alqueno de C₂₋₁₂, alquino de C₂₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros; o cualesquiera dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ unidos al mismo átomo de nitrógeno se pueden combinar, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un grupo heteroalíclico de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, y S; o cualesquiera dos de R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ unidos al mismo átomo de carbono se pueden combinar para formar un grupo cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada hidrógeno en R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ está opcionalmente sustituido por R⁸;

15 cada R⁸ es independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, alqueno de C₂₋₁₂, alquino de C₂₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -NH₂, -CN, -OH, -O-alquilo de C₁₋₁₂, -O-(CH₂)_n-cicloalquilo de C₃₋₁₂, -O-(CH₂)_n-arilo de C₆₋₁₂, -O-(CH₂)_n(heteroalíclico de 3-12 miembros) o -O-(CH₂)_n(heteroarilo de 5-12 miembros); y cada hidrógeno en R⁸ está opcionalmente sustituido por R¹¹;

20 cada R⁹ y R¹⁰ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)PR⁵ o -C(O)NR⁴R⁵; R⁹ o R¹⁰ se puede combinar con un átomo anular de A o un sustituyente de A para formar un anillo de cicloalquilo de C₃₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, arilo de C₆₋₁₂ o heteroarilo de 5-12 miembros condensado con A; y cada hidrógeno en R⁹ y R¹⁰ está opcionalmente sustituido por R³;

30 cada R¹¹ es independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, alcoxi de C₁₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -O-alquilo de C₁₋₁₂, -O-(CH₂)_n-cicloalquilo de C₃₋₁₂, -O-(CH₂)_n-arilo de C₆₋₁₂, -O-(CH₂)_n(heteroalíclico de 3-12 miembros), -O-(CH₂)_n(heteroarilo de 5-12 miembros) o -CN, y cada hidrógeno en R¹¹ está opcionalmente sustituido por halógeno, -OH, -CN, alquilo de C₁₋₁₂ que puede estar parcial o totalmente halogenado, -O-alquilo de C₁₋₁₂ que puede estar parcial o totalmente halogenado, -CO, -SO o -SO₂;

35 cada R¹³ es independientemente halógeno, alquilo de C₁₋₁₂, alqueno de C₂₋₁₂, alquino de C₂₋₁₂, cicloalquilo de C₃₋₁₂, arilo de C₆₋₁₂, heteroalíclico de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, -S(O)_mR⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -S(O)₂OR⁴, -NO₂, -NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -CN, -C(O)R⁴, -OC(O)R⁴, -O(CR⁶R⁷)_nR⁴, -NR⁴C(O)R⁵, -(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴, -(CR⁶R⁷)_nOR⁴, -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_nNC^R4R⁵, -C(=NR⁶)NR⁴R⁵, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -NR⁴S(O)PR⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -(CR⁶R⁷)_n(heteroalíclico de 3-12 miembros), -(CR⁶R⁷)_n(cicloalquilo de C₃₋₁₂), -(CR⁶R⁷)_n(arilo de C₆₋₁₂), -(CR⁶R⁷)_n(heteroarilo de 5-12 miembros), -(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵, o -(CR⁶R⁷)_nC(O)R⁴, los grupos R¹³ en átomos adyacentes se pueden combinar para formar un grupo arilo de C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, cicloalquilo de C₃₋₁₂ o heteroalíclico de 3-12 miembros, y cada hidrógeno en R¹³ está opcionalmente sustituido por R³;

45 cada m es independientemente 0, 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

50 cada p es independientemente 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo.

Más particularmente, los compuestos aminoheteroarilos descritos en la presente memoria se seleccionan de compuestos aminopiridínicos o aminopirazínicos.

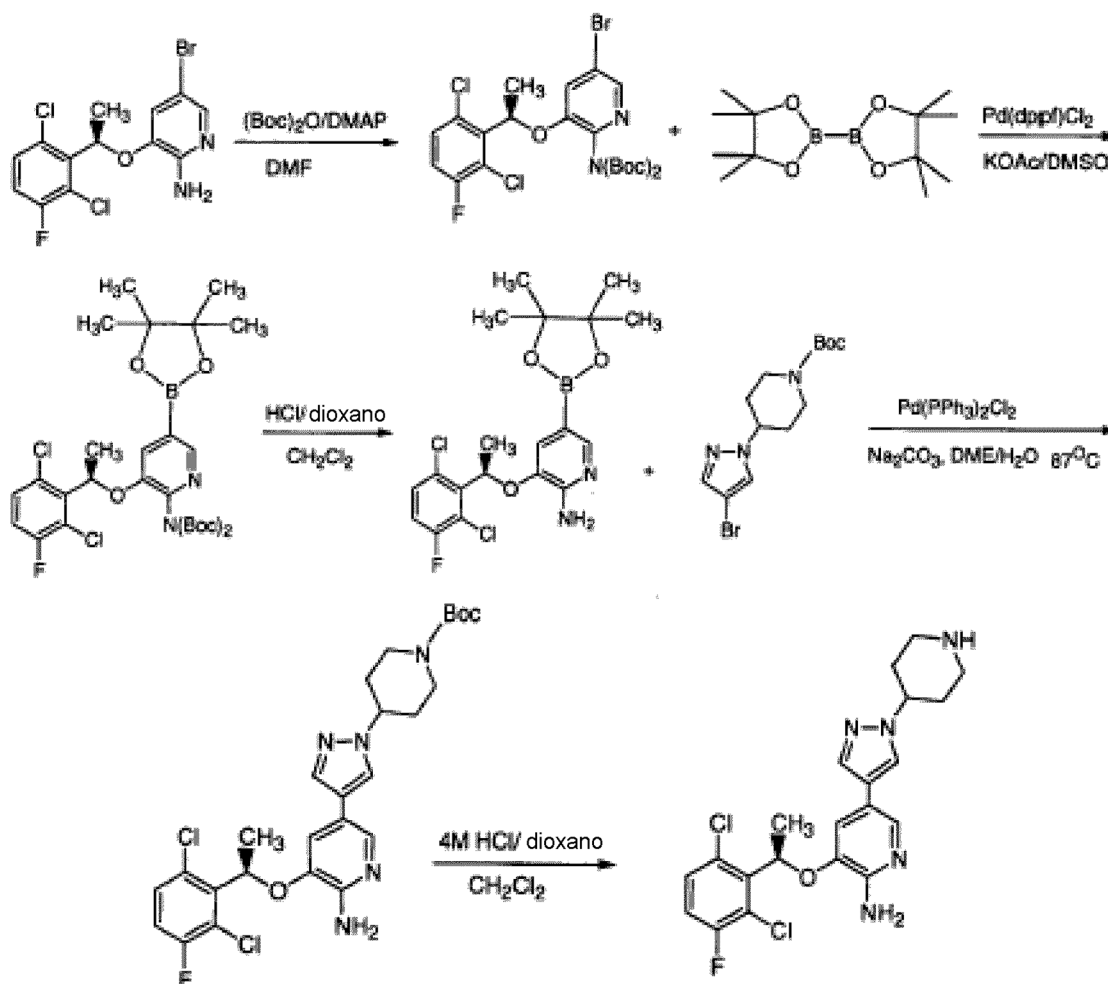
55 El mencionado compuesto aminoheteroarilo descrito en la presente memoria se selecciona preferentemente, de acuerdo con una forma de realización de la invención, del grupo que consiste 5-Bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-ilamina; 5-yodo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; 5-bromo-3-[1(R)-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina; ácido 4-{5-Amino-6-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoico; 4-{5-Amino-6-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-fenil)-piperazin-1-ilmetanona; éster terc-butílico del ácido 4-(4-{5-Amino-6-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-benzoil)-piperazin-1-carboxílico; 3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenil]piridin-2-amina; 4-{6-amino-5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilbenzamida; 4-{6-amino-5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}-N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metilbenzamida; 4-(4-{6-amino-5-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridin-3-il}benzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo; 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-

5-[[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina; 1-[4-(4-{6-Amino-5-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-hidroxi-etanona; 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina; 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina; 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina; 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina; 1-[4-(4-{5-Amino-6-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-hidroxi-etanona; 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-ilamina; 1-[4-(4-{5-Amino-6-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona; 3-[(R)-1-(2-Cloro-3,6-difluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de los mismos.

El compuesto aminoheteroarilo de la invención es una 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina. Otro nombre dado a este compuesto químico es PF-02341066 (también escrito como PF-2341066).

Este compuesto particular se describe en detalle en el Ejemplo 13 de la solicitud de patente publicada WO 2006/021884, y el procedimiento para su preparación se describe en el procedimiento 62 que se expone a continuación.

Procedimiento General 62:



A una disolución de 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina (12,83 g, 33,76 mmoles) en DMF anhidro (100 ml) se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (21,25 g, 97,35 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,793 g, 6,49 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en nitrógeno. A la mezcla se añadió disolución saturada de NaHCO_3 (300 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (5 x 100 ml), NaHCO_3 sat., y salmuera, entonces se secaron sobre Na_2SO_4 . Tras filtrar, evaporar, y secar a alto vacío, se obtuvo 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina protegida con di-boc como un sólido de espuma blanquecino (19,59 g, rendimiento 100%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,18 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,25 (q, 1H), 1,75 (d, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,19 (s, 9H).

5 A una disolución de la 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridin-2-ilamina protegida con di-boc (19,58 g, 33,76 mmoles) en DMSO (68 ml) se le añadieron acetato de potasio (11,26 g, 114,78 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (10,29 g, 40,51 mmoles). La mezcla se desgasificó y se cargó tres veces con nitrógeno, después se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (1,38 g, 1,69 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó tres veces con nitrógeno, y entonces se agitó en un baño de aceite a 80°C en nitrógeno durante 12 horas. La
10 reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se filtró a través de una almohadilla de celita que se lavó con acetato de etilo. La disolución combinada de acetato de etilo (700 ml) se lavó con agua (5 x 100 ml), salmuera (100 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0%-50%) para proporcionar 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina protegida con di-boc como un sólido de espuma (20,59 g, rendimiento 97%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,20 (d, 1H), 7,70 (d,
15 1H), 7,63 (dd, 1H) 7,47 (t, 1H), 6,20 (q, 1H), 1,73 (d, 3H), 1,50-1,13 (m, 30H).

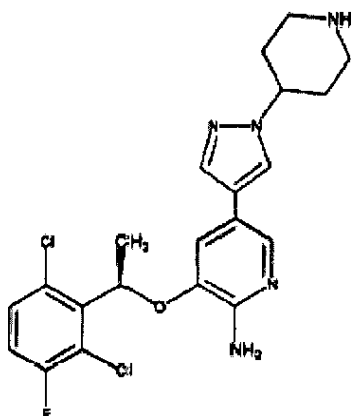
A una disolución de 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina protegida con di-boc (20,34 g, 32,42 mmoles) en CH₂Cl₂ (80 ml) se le añadió una disolución de HCl seco en dioxano (4N, 40,5 ml, 162 mmoles). La disolución de la reacción se agitó en un baño de aceite a 40°C en nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (400 ml), después se lavó con cuidado pero rápidamente con NaHCO₃ saturado hasta que la capa acuosa era básica (pH > 8). La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Tras filtrar, evaporar y secar a alto vacío, se obtuvo 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina como un sólido de espuma blanquecino (13,48 g, rendimiento 97%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400
20 MHz) δ 8,01 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,12 (q, 1H), 5,08 (bs, 2H), 1,81 (d, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

A una disolución agitada de 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (4,2711 g, 10,0 mmoles) y éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-2-carboxílico (3,9628 g, 12,0 mmoles) en DME (40 ml) se le añadió una disolución de Na₂CO₃ (3,1787 g, 30,0 mmoles) en agua (10 ml). La disolución se desgasificó y se cargó tres veces con nitrógeno. A la disolución se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (351 mg, 0,50 mmoles). La disolución de la reacción se desgasificó y se cargó nuevamente tres veces con nitrógeno. La disolución de la reacción se agitó a 87°C en un baño de aceite durante alrededor de 16 horas (o hasta el consumo del éster de pinacolborano), se enfrió hasta temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (200 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con EtOAc. La disolución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con un sistema de EtOAc/hexano (0% de EtOAc hasta 100% de EtOAc) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(4-{6-amino-5-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (3,4167 g, rendimiento 65%, pureza -95%) con un R_f de 0,15 (50% de EtOAc/hexanos). MS *m/e* 550 (M+1)⁺.
30
35
40

A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-{6-amino-5-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico (566,7 mg, 1,03 mmoles) en metanol (5 ml) o diclorometano (30 ml) se le añadió HCl 4N/dioxano (15 ml). La disolución se agitó durante aproximadamente 1 hora, o hasta que la desprotección estuvo terminada. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se disolvió en metanol y se purificó en una HPLC preparativa C-18 de fase inversa eluyendo acetonitrilo/agua con 0,1% de ácido acético desde 5% hasta 30% con un gradiente lineal. Tras liofilizar, se obtuvo acetato de 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina como un sólido blanco (410 mg, rendimiento 78%, pureza de HPLC 100%, 96,4% ee). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,02 (q, 1H), 5,57 (bs, 2H), 4,09 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,70 (m, 2H). MS *m/e* 450 (M+1)⁺.
45
50

De este modo, la invención se refiere a una composición en la que el compuesto aminoheteroarilo es el compuesto de fórmula Ib:

55



fórmula 1b

En otro aspecto, la invención se refiere a un método en el que dicho cáncer se selecciona de cánceres que sobreexpresan c-Met y/o que presentan una c-Met autofosforilada.

5

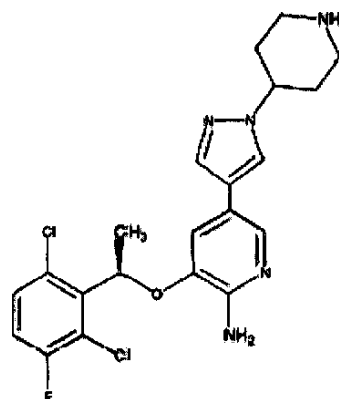
Más particularmente, dicho cáncer se selecciona de cáncer de próstata, osteosarcomas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer endometrial, glioblastoma o cáncer de colon.

La invención se refiere a una composición como se mencionó anteriormente, en la que dicho antagonista anticuerpo para c-Met se selecciona de anticuerpos derivados de 224G11, 227H1, 223C4 y 11E1, o de los fragmentos antagonistas de c-Met de los mismos.

10

Más particularmente, dicho antagonista anticuerpo para c-Met deriva del anticuerpo 224G11.

15 El compuesto aminoheteroarilo es el compuesto de fórmula 1b:



fórmula 1b

La invención también se refiere al uso de una composición como se define en la presente solicitud para tratar cáncer en un mamífero.

20

En una forma de realización particular preferida, dicho cáncer se selecciona de cánceres que sobreexpresan c-Met y/o que presentan una c-Met autofosforilada. Más particularmente, dicho cáncer se selecciona de cáncer de próstata, osteosarcomas, cáncer pulmonar, cáncer de mama, cáncer endometrial, glioblastoma o cáncer de colon.

25

La invención se comprenderá mejor ante la lectura de los siguientes ejemplos, en los que:

La Figura 1 ilustra la actividad *in vivo* de 224G11 y la actividad *in vivo* de PF-2341066 en NCI-H441 NSCLC, y

30

La Figura 2 ilustra la actividad *in vivo* sinérgica de una combinación de 224G11 y PF-2341066 en NCI-H441 NSCLC.

Ejemplo 1: Actividad *in vivo* de 224G11 y PF-02341066 como tratamientos individuales

35

A fin de verificar que el modelo *in vivo* de NCI-H441 disponible en el laboratorio es sensible tanto al anticuerpo 224G11 como al compuesto PF-2341066, se usaron ratones inmunocomprometidos injertados subcutáneamente con NCI-H441. Brevemente, células NCI-H441 NSCLC procedentes de la ATCC se cultivaron en medio RPMI

1640, FCD al 10%, L-Glutamina al 0,1%. Las células se dividieron dos días antes de injerto, de manera que estuvieran en fase exponencial de crecimiento. Diez millones de células NCI-H441 se inyectaron s.c. a ratones atímicos. Cinco días después del implante, los tumores fueron medibles, y los animales se dividieron en grupos de 6 ratones con tamaños tumorales comparables. Para el tratamiento del anticuerpo, los ratones se trataron i.p. con una dosis de carga de 2 mg de Mab 224G11/ratón, y después dos veces por semana con 1 mg de anticuerpo/ratón. Se administraron 50 mg/kg de PF-02341066 p.o. (sonda oral) diariamente durante una semana, y después 5 días a la semana con una dosis doble el quinto día. El tratamiento duró todo el experimento. El volumen tumoral se midió dos veces a la semana y calculó por la fórmula: $\pi/6 \times \text{longitud} \times \text{anchura} \times \text{altura}$.

Los resultados descritos en la figura 1 mostraron una diferencia significativa en el crecimiento de tumores de ratones tratados tanto con 224G11 como con PF-02341066. En este experimento, 224G11 y PF2341066 mostraron actividades antitumorales comparables.

Ejemplo 2: Actividad *in vivo* de una combinación de 224G11 y PF-02341066

Células NCI-H441 procedentes de la ATCC se cultivaron rutinariamente en medio RPMI 1640, FCS al 10%, L-Glutamina al 0,1%. Las células se dividieron dos días antes del injerto, de manera que estuvieran en fase exponencial de crecimiento. Diez millones de células NCI-H441 se injertaron a ratones atímicos. Cinco días después del implante, los tumores fueron medibles, y los animales se dividieron en grupos de 6 ratones con tamaño tumoral comparable. Para el tratamiento del anticuerpo, los ratones se trataron i.p. con una dosis de carga de 2 mg de Mab 224G11/ratón, y después dos veces a la semana con 1 mg de anticuerpo/ratón. Se administraron 50 mg/kg de PF-2341066 p.o. (sonda oral) diariamente durante una semana, y después 5 días a la semana con una dosis doble el quinto día. El grupo de ratones que recibe tanto 224G11 como PF-2341066 se trató siguiendo las mismas modalidades que la descrita anteriormente para cada compuesto. El volumen tumoral se midió dos veces a la semana y calculó por la fórmula: $\pi/6 \times \text{longitud} \times \text{anchura} \times \text{altura}$, y los pesos de los animales se supervisaron cada día a lo largo del periodo de tratamiento.

Se realizó un análisis estadístico en cada tiempo medido usando una prueba de Mann-Whitney. En este experimento, los ratones del grupo de control se sacrificaron el día 53 por razones éticas. El día 53 posterior a la primera inyección, el volumen tumoral promedio de los grupos tratados con la modalidad individual se reduce en 64%, 73% y 93% para 224G11, PF-2341066 y 224G11+PF-2341066 respectivamente. En el día 53, la terapia combinada mejoró significativamente el crecimiento tumoral en comparación con tratamientos de terapia individual ($p \leq 0,002$ comparado con PF-2341066 solo, y $p \leq 0,002$ comparado con 224G11 solo), estando 1 de 6 ratones sin tumor en el grupo de terapia combinada. No se observaron diferencias significativas entre los 2 tratamientos de modalidad individual.

Estos resultados, representados en la figura 2, se confirmaron 14 días después del final del tratamiento (D67), en el que el volumen tumoral del grupo que recibe la terapia de combinación permaneció significativamente menor que los inyectados con el tratamiento de una sola modalidad, y en el que 16% de los ratones que reciben el tratamiento combinado todavía estaban libres de tumor.

Listado de secuencias

<110> Pierre Fabre Medicament

<120> COMBINACIÓN DE UN ANTAGONISTA DE C-MET Y UN COMPUESTO AMINOHETEROARILO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

<130> D26769

<150> EP 08305387.6

<151> 2008-07-08

<150> US 61/129,598

<151> 2008-07-08

<160> 62

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> *mus musculus*

<400> 1

Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr

1

5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> *mus musculus*

<400> 2
 Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala
 1 5

5 <210> 3
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *mus musculus*
 <400> 3
 Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr
 1 5 10

10 <210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *mus musculus*
 <400> 4
 Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Thr
 1 5

15 <210> 5
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *mus musculus*
 <400> 5
 Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
 1 5

20 <210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *mus musculus*
 <400> 6
 Ala Arg Glu Glu Ile Thr Lys Asp Phe Asp Phe
 1 5 10

25 <210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *mus musculus*
 <400> 7
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn
 1 5

30 <210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *mus musculus*
 <400> 8
 Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr
 1 5

35 <210> 9
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *mus musculus*
 <400> 9
 Ala Arg Gly Arg Tyr Val Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

40 <210> 10
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *mus musculus*
 <400> 10
 Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe

	1	5	10
5	<210> 11 <211> 3 <212> PRT <213> <i>mus musculus</i> <400> 11 Arg Ala Ser 1		
10	<210> 12 <211> 9 <212> PRT <213> <i>mus musculus</i> <400> 12 Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr 1 5		
15	<210> 13 <211> 10 <212> PRT <213> <i>mus musculus</i> <400> 13 Glu Ser Ile Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe 1 5 10		
20	<210> 14 <211> 9 <212> PRT <213> <i>mus musculus</i> <400> 14 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr 1 5		
25	<210> 15 <211> 6 <212> PRT <213> <i>mus musculus</i> <400> 15 Glu Asn Ile Tyr Ser Asn 1 5		
30	<210> 16 <211> 3 <212> PRT <213> <i>mus musculus</i> <400> 16 Ala Ala Thr 1		
35	<210> 17 <211> 9 <212> PRT <213> <i>mus musculus</i> <400> 17 Gln His Phe Trp Gly Pro Pro Tyr Thr 1 5		
40	<210> 18 <211> 118 <212> PRT <213> <i>mus musculus</i> <400> 18		
45			
50			
55			

ES 2 668 970 T3

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Leu Gly Glu Ser Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ala Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 19

<211> 118

5 <212> PRT

<213> *mus musculus*

<400> 19

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Leu Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Ile Thr Lys Asp Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

10 <210> 20

<211> 121

<212> PRT

<213> *mus musculus*

ES 2 668 970 T3

<400> 20

Glu Val Leu Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Met Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Tyr Val Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

5

<210> 21

<211> 111

<212> PRT

<213> *mus musculus*

10

<400> 21

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Ala Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105 110

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> *mus musculus*

<400> 22

15

ES 2 668 970 T3

Gly Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Val Ser Glu Ser Ile Asp Thr Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105 110

- 5 <210> 23
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> *mus musculus*
- <400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Pro Pro Tyr
85 90 95

10 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

- <210> 24
- <211> 24
- <212> ADN
- 15 <213> *mus musculus*
- <400> 24
- ggatacatat tcaactgcata cacc 24

- 20 <210> 25
- <211> 24
- <212> ADN

<213> *mus musculus*
 <400> 25
 attaaaccaa acaatggtct tgct 24

5 <210> 26
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 26
 10 gcaagatctg agattacgac ggaattgac tac 33

<210> 27
 <211> 24
 <212> ADN
 15 <213> *mus musculus*
 <400> 27
 ggtattcat tctactgacta cacc 24

<210> 28
 <211> 24
 <212> ADN
 20 <213> *mus musculus*
 <400> 28
 attaatcctt acaatggtgg tact 24

25 <210> 29
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 30 <400> 29
 gcaagagagg aaattacgaa ggacttggat ttc 33

<210> 30
 <211> 24
 <212> ADN
 35 <213> *mus musculus*
 <400> 30
 ggatacacat tctactgacta caac 24

40 <210> 31
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 31
 45 attaatccta acaatggtgg tact 24

<210> 32
 <211> 42
 <212> ADN
 50 <213> *mus musculus*
 <400> 32
 gcaagagggga ggtatgtgg ttactactat gctatggact ac 42

<210> 33
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 33
 60 gaaagtgttg atagtatgc caatagtttt 30

<210> 34
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 65 <400> 34
 cgtgcatcc 9

ES 2 668 970 T3

<210> 35
 <211> 27
 <212> ADN
 5 <213> *mus musculus*
 <400> 35
 cagcaaagta aggaggatcc tctcacg 27

<210> 36
 10 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 36
 gaaagtattg atacttatgg caatagtttt 30

<210> 37
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 20 <400> 37
 cagcaaagta atgaggatcc attcacg 27

<210> 38
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 38
 gagaatattt acagtaat 18

<210> 39
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 39
 35 gctgcaaca 9

<210> 40
 <211> 27
 <212> ADN
 40 <213> *mus musculus*
 <400> 40
 caacattttt ggggtcctcc gtacacg 27

<210> 41
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 41
 gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
 tcttgcaaga cttctggata catattcact gcatacacca tgcactgggt gaggcagagc 120
 cttggagaga gccttgactg gattggaggt attaaaccaa acaatggtct tgctaactac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggacctcc gcagcctgac atctgaggat tctgcagtct attactgtgc aagatctgag 300
 attacgacgg aatttgacta ctggggccaa ggcaccgctc tcacagtctc ctca 354

50 <210> 42
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 55 <400> 42

ES 2 668 970 T3

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 60
 tcctgcaagg cttctggtta ttattcact gactacaccc tgaactgggt gaagcagagc 120
 catggaaga ccottgagtg gattggactt attaatcctt acaatgggtg tactacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240
 atggagctcc tcagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagaggaa 300
 attacgaagg actttgattt ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 43
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 43

5 gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
 ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120
 catggaatga gcottgagtg gattggagat attaatccta acaatgggtg tactatcttc 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagggagg 300
 tatgttggtt actactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

10 tca 363

<210> 44
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 44

15 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atatcctgca gagccagtga aagtgtgat agttatgcca atagttttat gcactggtac 120
 cagcagaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180
 gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat 240
 cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaagga ggatcctctc 300
 acgttcggct cggggacaaa attggaatg aaa 333

<210> 45
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 45

20 ggcattgtgt tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggaca gagggccacc 60
 atatcctgca gagtccagtga aagtattgat acttatggca atagttttat aactggtac 120
 cagcagaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180
 gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat 240
 cctgtggagg ctgatgattc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccattc 300
 acgttcggct cggggacaaa gttggaatg aaa 333

25 <210> 46
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*

ES 2 668 970 T3

```

<400> 46
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc      60
atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtaatttag catggtatca gcagaaacag      120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagtagatgg tgtgccatca      180
aggttcagtg gcagtggtatc aggcacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct      240
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggtc ctccgtacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggagataaa g                                          321
5
<210> 47
<211> 8
<212> PRT
<213> mus musculus
10 <400> 47
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1           5

<210> 48
<211> 8
15 <212> PRT
<213> mus musculus
<400> 48
Ile Asn Pro Thr Thr Gly Ser Thr
1           5

20 <210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> mus musculus
<400> 49
Ala Ile Gly Gly Tyr Gly Ser Trp Phe Ala Tyr
25 1           5           10

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
30 <213> mus musculus
<400> 50
Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr
1           5

<210> 51
<211> 3
<212> PRT
<213> mus musculus
<400> 51
Thr Thr Ser
35 1

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> mus musculus
40 <400> 52
His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
45 1           5

<210> 53
<211> 118
50 <212> PRT
<213> mus musculus
<400> 53

```

ES 2 668 970 T3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Leu
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ile Gly Gly Tyr Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 54
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *mus musculus*
 <400> 54

5

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr
 20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

Ile Tyr Thr Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

Thr Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
 100 105

10

<210> 55
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 55
 ggctacactt ttacttcta ctgg 24

15

<210> 56
 <211> 24

20

ES 2 668 970 T3

<212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 56
 5 attaacccta ccactgggtc tact 24

 <210> 57
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 10 <400> 57
 gcaataggag gatatgggtc ctggttgct tac 33

 <210> 58
 <211> 21
 15 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 58
 tcaagtgtaa gttccaccta c 21

 20 <210> 59
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 25 <400> 59
 accacatcc 9

 <210> 60
 <211> 27
 <212> ADN
 30 <213> *mus musculus*
 <400> 60
 catcagtgga gtagttacc attcacg 27

 <210> 61
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 <400> 61
 35 cagggtccagc ttcagcagtc tggggctgaa ctggcaaac ctggggcctc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg ctctctggcta cacttttact tcctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
 cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaacccta ccactgggtc tactgactac 180
 aatcagaagt taaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctcaa cacagcctac 240
 atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aataggagga 300
 tatgggtect ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgca 354
 40

 <210> 62
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *mus musculus*
 45 <400> 62
 caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctctggga gaaggtcacc 60
 ttgacctgca gtgccagctc aagtgtaatg tccacctact tgtactggta ccagcagaag 120
 ccaggatcct cccccaaact ctggatttat accacatcca tcctggcttc tggagtcct 180
 gctcgettca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
 actgaagatg ctgcctctta tttctgccat cagtggagta gttaccatt cacgttcggc 300
 tcggggacaa agttggacat aaaa 324

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende un anticuerpo antagonista respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, y un compuesto aminoheteroarilo,

5 en la que dicho anticuerpo antagonista respecto a c-Met, o dicho fragmento antagonista de c-Met del mismo, es seleccionado de entre el grupo que consiste en:

10 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 1, 2 y 3; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 10, 11 y 12;

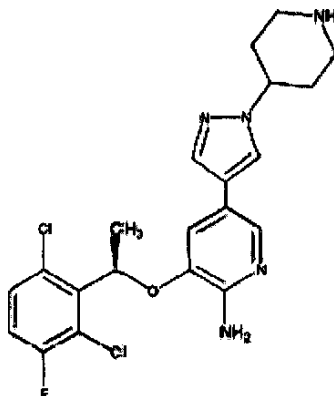
15 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 4, 5 y 6; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 13, 11 y 14;

20 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 7, 8 y 9; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 15, 16 y 17; y

25 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 47, 48 y 49; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 50, 51 y 52,

y

35 en la que dicho compuesto aminoheteroarilo es el compuesto de fórmula Ib:



fórmula Ib

40 2. Kit de partes que comprende por lo menos:

i) una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo antagonista respecto a c-Met, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo; y

45 ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto aminoheteroarilo,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o secuencial,

en el que dicho anticuerpo antagonista respecto a c-Met, o dicho fragmento antagonista de c-Met del mismo, es seleccionado de entre el grupo que consiste en:

50 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden

respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 1, 2 y 3; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 10, 11 y 12;

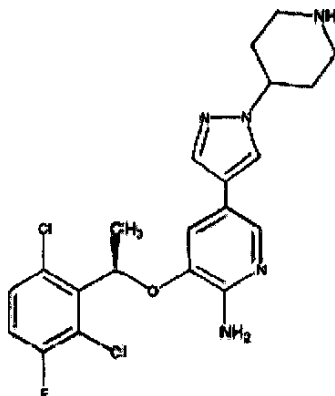
5 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 4, 5 y 6; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 13, 11 y 14;

10 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 7, 8 y 9; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 15, 16 y 17; y

15 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que contiene CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 47, 48 y 49; y una cadena ligera que contiene CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 que comprenden respectivamente las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 50, 51 y 52,

y

25 en el que dicho compuesto aminoheteroarilo es el compuesto de fórmula Ib:



fórmula Ib

30 3. Composición o kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho anticuerpo antagonista respecto a c-Met, o fragmento antagonista de c-Met del mismo, es seleccionado de entre el grupo que consiste en:

35 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 18 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21;

40 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 19 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 22;

- un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 20 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 23; y

45 - un anticuerpo, o un fragmento antagonista de c-Met del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 53 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 54.

50 4. Composición o kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho anticuerpo antagonista respecto a c-Met es seleccionado de entre el grupo que consiste en anticuerpos monoclonales segregados por los hibridomas depositados en la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM,

Institut Pasteur, Rue du Docteur Roux, París, Francia) el 14 de marzo de 2007 con los números I-3724, I-3731, I-3732, y el 6 de julio de 2007 con el número I-3786.

- 5 5. Composición o kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la/el que dicho anticuerpo antagonista respecto a c-Met es el anticuerpo monoclonal denominado 224G11 segregado por el hibridoma depositado en CNCM el 14 de marzo de 2007 con el número I-3731, o el anticuerpo, o fragmento antagonista de c-Met del mismo, derivado de dicho anticuerpo 224G11, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento antagonista de c-Met del mismo:
- 10 - por lo menos las 6 CDR que presentan las secuencias SEC ID nº 1, 2, 3, 10, 11 y 12; o
- por lo menos la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 18 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21.
- 15 6. Composición o kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como un medicamento.
7. Composición o kit de partes según una de las reivindicaciones 1 a 6, para su utilización en el tratamiento de
- 20 cáncer.
8. Composición o kit de partes para su utilización según la reivindicación 7, caracterizada/o por que dicho cáncer es seleccionado de entre cánceres que sobreexpresan c-Met y/o que presentan una c-Met autofosforilada.
- 25 9. Composición o kit de partes para su utilización según la reivindicación 8, caracterizada/o por que dicho cáncer es seleccionado de entre cáncer de próstata, osteosarcomas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer endometrial, glioblastoma o cáncer de colon.
10. Composición o kit de partes para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, para su
- 30 utilización en el tratamiento del cáncer en un mamífero, preferentemente humano.

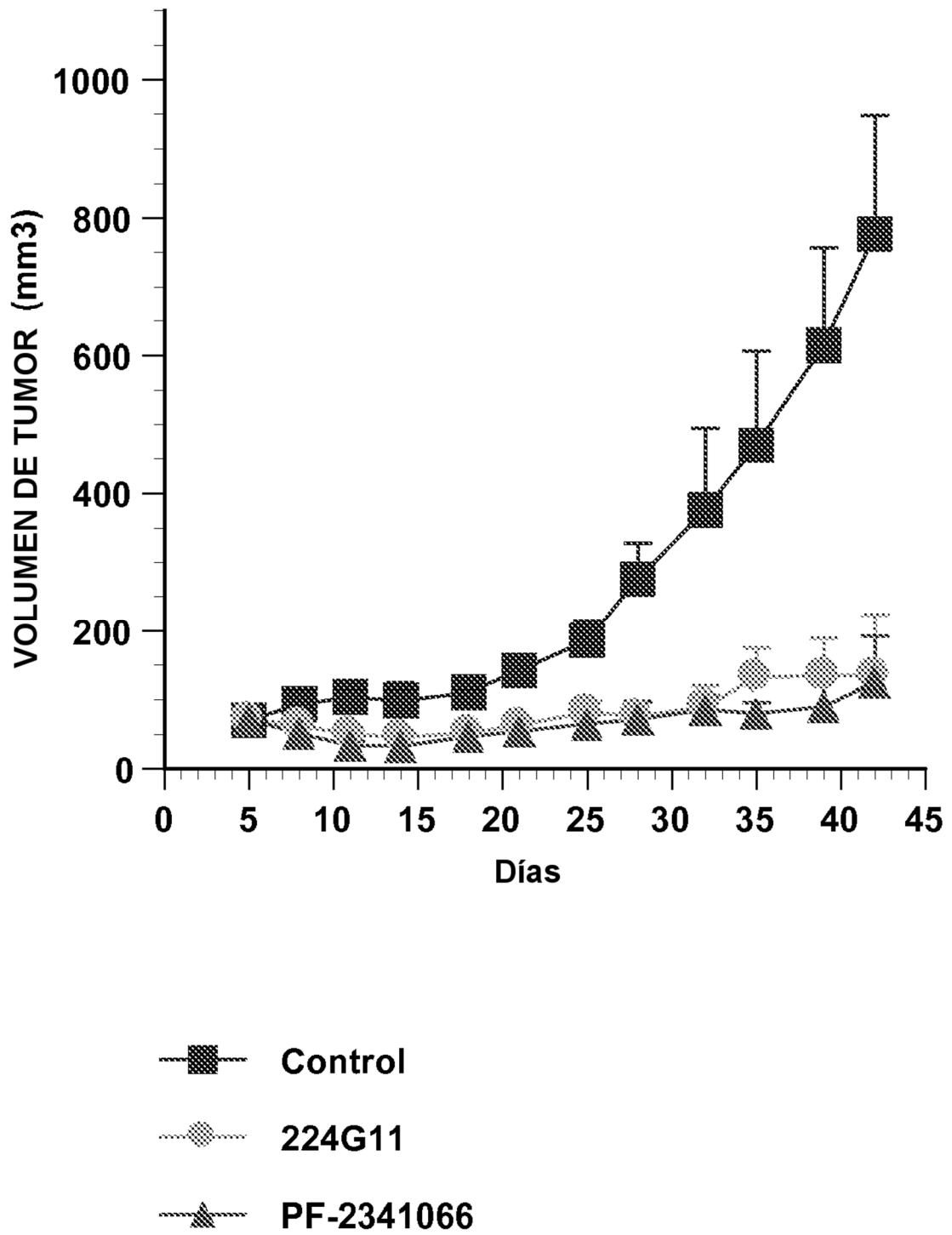


FIGURA 1

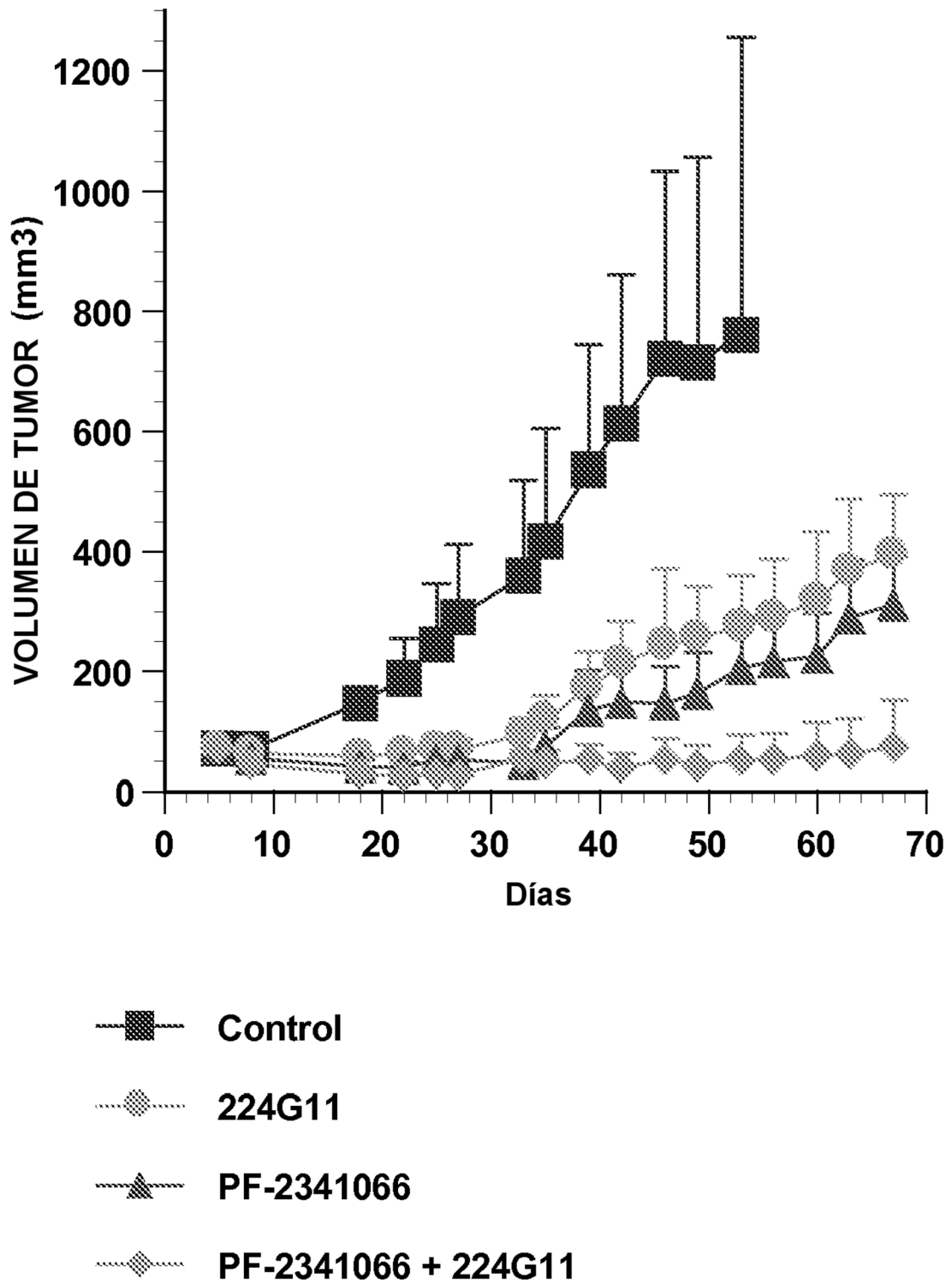


FIGURA 2