



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34285 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/00; A61K 31/137; A61K 31/661; A61P 37/06**
- (43) Date de publication : **01.06.2013**

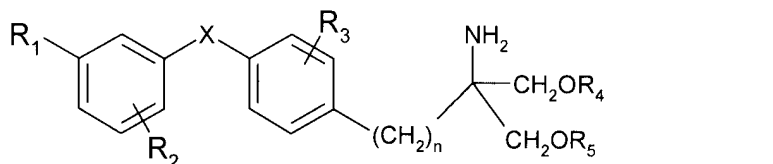
- 
- (21) N° Dépôt : **35416**
- (22) Date de Dépôt : **03.12.2012**
- (30) Données de Priorité : **06.05.2010 EP 10162079.7**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2011/057203 05.05.2011**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **GERGELY, Peter ; WALLSTROEM, Erik**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**

- 
- (54) Titre : **TRAITEMENT DE MALADIES AUTOIMMUNES**
- (57) Abrégé : L'INVENTION PORTE SUR L'UTILISATION D'UN COMPOSÉ DE FORMULE I DANS LAQUELLE X REPRÉSENTE O, S, SO OU SO<sub>2</sub> ; R<sub>1</sub> REPRÉSENTE UN HALOGÈNE OU UN GROUPE TRIHALOGÉNOMÉTHYLE, -OH, ALKYLE EN C1-7, ALCOXY EN C1-4, TRIFLUOROMÉTHOXY, PHÉNOXY, CYCLOHEXYLMÉTHYLOXY, PYRIDYLMÉTHOXY, CINNAMYLOXY, NAPHTYLMÉTHOXY, PHÉNOXYMÉTHYLE, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, ALKYLTHIO EN C1-4, ALKYL-SULFINYLE EN C1-4, ALKYL-SULFONYLE EN C1-4, BENZYLTHIO, ACÉTYLE, NITRO OU CYANO OU UN GROUPE PHÉNYLE, PHÉNYL(ALKYLE EN C1-4) OU PHÉNYL(ALCOXY EN C1-4), DONT CHAQUE GROUPE PHÉNYLE EST ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ PAR UN HALOGÈNE OU UN GROUPE CF<sub>3</sub>, ALKYLE EN C1-4 OU ALCOXY EN C1-4 ; R<sub>2</sub> REPRÉSENTE H, UN HALOGÈNE OU UN GROUPE TRIHALOGÉNOMÉTHYLE, ALCOXY EN C1-4, ALKYLE EN C1-7, PHÉNYLÉTHYLE OU BENZYLOXY ; R<sub>3</sub> REPRÉSENTE H, UN HALOGÈNE OU UN GROUPE CF<sub>3</sub>, OH, ALKYLE EN C1-7, ALCOXY EN C1-4, BENZYLOXY, PHÉNYLE OU (ALCOXY EN C1-4)MÉTHYLE ; CHACUN DE R<sub>4</sub> ET R<sub>5</sub> REPRÉSENTE INDÉPENDAMMENT H OU UN RÉSIDU DE FORMULE (A) DANS LAQUELLE CHACUN DE R<sub>8</sub> ET R<sub>9</sub> REPRÉSENTE, INDÉPENDAMMENT, H OU

UN GROUPE ALKYLE EN C1-4 ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ PAR UN HALOGÈNE ; ET N REPRÉSENTE UN ENTIER DE 1 À 4 ; OU D'UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE, HYDRATE, SOLVATE, ISOMÈRE OU PROMÉDICAMENT DE CELUI-CI ; OU D'UN COMPOSÉ DE FORMULE II DANS LAQUELLE R1A REPRÉSENTE UN HALOGÈNE OU UN GROUPE TRIHALOGÉNOMÉTHYLE, ALKYLE EN C1-4, ALCOXY EN C1-4, ALKYLTHIO EN C1-4, ALKYL SULFINYLE EN C1-4, ALKYL SULFONYLE EN C1-4, ARALKYLE, PHÉNOXY ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ OU ARALKYLOXY ; R2A REPRÉSENTE H, UN HALOGÈNE OU UN GROUPE TRIHALOGÉNOMÉTHYLE, ALKYLE EN C1-4, ALCOXY EN C1-4, ARALKYLE OU ARALKYLOXY ; R3A REPRÉSENTE H, UN HALOGÈNE OU UN GROUPE CF<sub>3</sub>, ALKYLE EN C1-4, ALCOXY EN C1-4, ALKYLTHIO EN C1-4 OU BENZYLOXY ; R4A REPRÉSENTE H OU UN GROUPE ALKYLE EN C1-4, PHÉNYLE, BENZYLE OU BENZOYLE ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ OU ACYLE EN C1-5 ALIPHATIQUE INFÉRIEUR ; R5A REPRÉSENTE H OU UN GROUPE MONOHALOGÉNOMÉTHYLE, ALKYLE EN C1-4, (ALCOXY EN C1-4)MÉTHYLE, (ALKYL EN C1-4)THIOMÉTHYLE, HYDROXYMÉTHYLE, HYDROXYPROPYLE, PHÉNYLE, ARALKYLE, ALCÉNYLE EN C2-4 OU ALCYNYLE EN C2-4 ; R6A REPRÉSENTE H OU UN GROUPE ALKYLE EN C1-4 ; R7A REPRÉSENTE H, UN GROUPE ALKYLE EN C1-4 OU UN RÉSIDU DE FORMULE (A) TEL QUE DÉFINI CI-DESSUS ; XA REPRÉSENTE O, S, SO OU SO<sub>2</sub> ; ET NA REPRÉSENTE UN ENTIER DE 1 À 4 ; OU D'UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE, HYDRATE, SOLVATE, ISOMÈRE OU PROMÉDICAMENT DE CELUI-CI ; DANS LA FABRICATION D'UN MÉDICAMENT POUR LE TRAITEMENT OU LA PROPHYLAXIE DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX CUTANÉ SUBAIGU (SCLE) ET D'AFFECTIONS CUTANÉES AUTOIMMUNES APPARENTÉES.

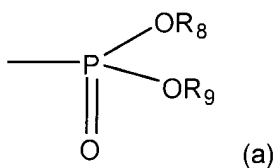
**Abrégé**

La présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule I :



dans laquelle X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub> ;

- 5 R<sub>1</sub> est halogène, trihalogénométhyle, -OH, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, trifluorométhoxy, phénoxy, cyclohexylméthyloxy, pyridylméthoxy, cinnamyloxy, naphthylméthoxy, phénoxyméthyle, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, alkylthio en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfinyloxy en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfonyloxy en C<sub>1-4</sub>, benzylthio, acétyle, nitro ou cyano, ou phényle, phényl-(alkyle en C<sub>1-4</sub>) ou phényl-(alcoxy en C<sub>1-4</sub>), chaque groupe phényle de ceux-ci étant facultativement substitué
- 10 par halogène, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1-4</sub> ou alcoxy en C<sub>1-4</sub> ;
- R<sub>2</sub> est H, halogène, trihalogénométhyle, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkyle en C<sub>1-7</sub>, phénéthyle ou benzyloxy ;
- R<sub>3</sub> H, halogène, CF<sub>3</sub>, OH, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, benzyloxy, phényle ou (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-méthyle ;
- 15 chacun de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, est indépendamment H ou un résidu de formule (a)

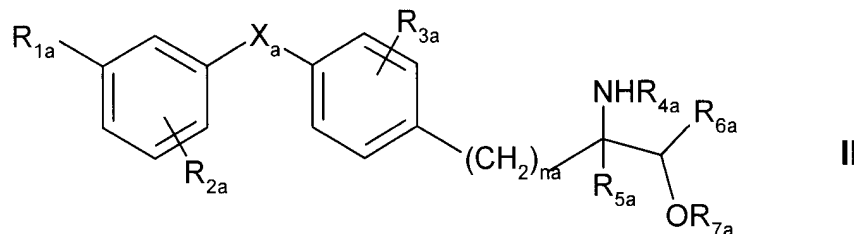


dans laquelle chacun de R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, indépendamment, est H ou alkyle en C<sub>1-4</sub> facultativement substitué par halogène ;

et n est un entier de 1 à 4 ;

- 20 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci ;

ou un composé de formule II



dans laquelle

- R<sub>1a</sub> est halogène, trihalogénométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkylthio en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfinyne en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfonyle en C<sub>1-4</sub>, aralkyle, phénoxy ou aralkyloxy  
 5 facultativement substitué ;
- R<sub>2a</sub> est H, halogène, trihalogénométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, aralkyle ou aralkyloxy ;
- R<sub>3a</sub> est H, halogène, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkylthio en C<sub>1-4</sub> ou benzyloxy ;
- R<sub>4a</sub> est H, alkyle en C<sub>1-4</sub>, phényle, facultativement substitué benzyle ou benzoyle, ou acyle en  
 10 C<sub>1-5</sub> aliphatique inférieur ;
- R<sub>5a</sub> est H, monohalogénométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub>, (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-méthyle, (alkyle en C<sub>1-4</sub>)-thiométhyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, phényle, aralkyle, alcényle ou alcynyle en C<sub>2-4</sub> ;
- R<sub>6a</sub> est H ou alkyle en C<sub>1-4</sub> ;
- 15 R<sub>7a</sub> est H, alkyle en C<sub>1-4</sub> ou un résidu de formule (a) tel que défini ci-dessus,
- X<sub>a</sub> est O, S, SO ou SO<sub>2</sub> ; et
- n<sub>a</sub> est un entier de 1 à 4 ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci ;
- 20 dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie de sclE et d'affections cutanées auto-immunes associées.

3620  
01 JUN 2013

D/35416

WO 2011/138393

PCT/EP2011/057203

- 1 -

**TRAITEMENT DE MALADIES AUTO-IMMUNES****Domaine de l'invention**

La présente invention concerne le traitement du lupus érythémateux cutané subaigu (scLE)  
5 et d'affections auto-immunes cutanées associées.

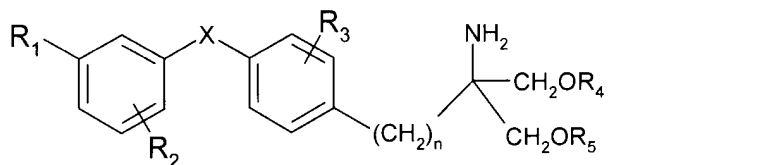
**Contexte de l'invention**

ScLE est une affection auto-immune affectant la peau dont les symptômes comprennent des lésions symétriques, non cicatricielles, érythémateuses, papulo-squameuses ou annulaires.

- 10 La pathologie de scLE et des affections cutanées auto-immunes associées n'est pas bien comprise. Les symptômes peuvent être induits ou aggravés par exposition à la lumière UV ou en tant qu'effet secondaire de la prise de médicament pour d'autres affections. Des agents de première intention conventionnels pour le traitement de scLE comprennent des antipaludéens et des stéroïdes appliqués localement ou de façon systémique.
- 15 Cependant, certains patients ne répondent pas à certains ou tous les traitements conventionnels ci-dessus. Dans des cas dans lesquels les patients ne répondent pas aux traitements de première intention et/ou souffrent d'effets secondaires indésirables, des agents immunosuppresseurs tels que le méthotrexate ou l'azathioprine sont parfois prescrits en tant que thérapie de deuxième intention. Les autres traitements de deuxième/troisième
- 20 intention comprennent du thalidomide. Cependant, l'utilisation de ces médicaments ne connaît également pas un succès universel et est souvent associée à des effets secondaires tels qu'une susceptibilité augmentée d'infections opportunistes. Le thalidomide présente également un effet secondaire de neurotoxicité. Par conséquent, il existe un besoin de traitements améliorés et/ou alternatifs pour scLE et les affections auto-immunes cutanées
- 25 associées afin d'étendre la gamme de thérapies disponibles, en particulier pour le traitement de patients qui sont non répondeurs à un ou plusieurs des traitements de première et deuxième intention conventionnels ou qui subissent des effets indésirables de ces traitements.

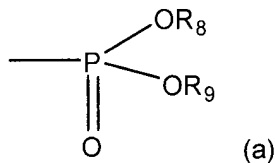
**Brève description de l'invention**

Dans un **premier aspect** de l'invention, il est décrit l'utilisation d'un composé de formule I :



dans laquelle X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub> ;

- 5 R<sub>1</sub> est halogène, trihalogénométhyle, -OH, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, trifluorométhoxy, phénoxy, cyclohexylméthoxy, pyridylméthoxy, cinnamyloxy, naphthylméthoxy, phénoxyméthyle, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, alkylthio en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfinyloxy en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfonyloxy en C<sub>1-4</sub>, benzylthio, acétyloxy, nitro ou cyano, ou phényle, phényl-(alkyle en C<sub>1-4</sub>) ou phényl-(alcoxy en C<sub>1-4</sub>), chaque groupe phényle de celui-ci étant facultativement substitué
- 10 par halogène, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1-4</sub> ou alcoxy en C<sub>1-4</sub> ;
- R<sub>2</sub> est H, halogène, trihalogénométhyle, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkyle en C<sub>1-7</sub>, phénéthyle ou benzyloxy ;
- R<sub>3</sub> H, halogène, CF<sub>3</sub>, OH, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, benzyloxy, phényle ou (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-méthyle ;
- 15 chacun de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, est indépendamment H ou un résidu de formule (a)



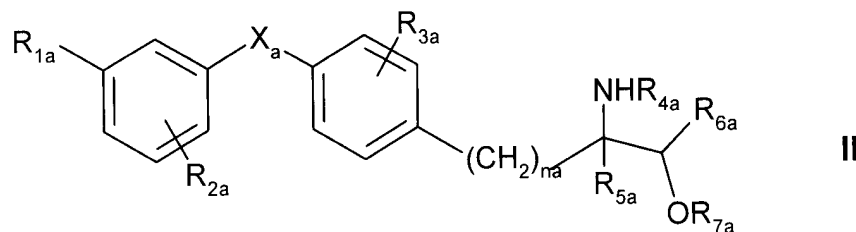
dans laquelle chacun de R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, indépendamment, est H ou alkyle en C<sub>1-4</sub> facultativement substitué par halogène ;

et n est un entier de 1 à 4 ;

- 20 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci ;
- ou un composé de formule II



- 3 -



dans laquelle

5  $R_{1a}$  est halogène, trihalogénométhyle, alkyle en  $C_{1-4}$ , alcoxy en  $C_{1-4}$ , alkylthio en  $C_{1-4}$ , alkylsulfinyle en  $C_{1-4}$ , alkylsulfonyle en  $C_{1-4}$ , aralkyle, phénoxy ou aralkyloxy facultativement substitué ;

$R_{2a}$  est H, halogène, trihalogénométhyle, alkyle en  $C_{1-4}$ , alcoxy en  $C_{1-4}$ , aralkyle ou aralkyloxy ;

$R_{3a}$  est H, halogène,  $CF_3$ , alkyle en  $C_{1-4}$ , alcoxy en  $C_{1-4}$ , alkylthio en  $C_{1-4}$  ou benzyloxy ;

10  $R_{4a}$  est H, alkyle en  $C_{1-4}$ , phényle, facultativement substitué benzyle ou benzoyle, ou acyle en  $C_{1-5}$  aliphatique inférieur ;

$R_{5a}$  est H, monohalogénométhyle, alkyle en  $C_{1-4}$ , (alcoxy en  $C_{1-4}$ )-méthyle, (alkyle en  $C_{1-4}$ )-thiométhyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, phényle, aralkyle, alcényle ou alcynyle en  $C_{2-4}$  ;

$R_{6a}$  est H ou alkyle en  $C_{1-4}$  ;

15  $R_{7a}$  est H, alkyle en  $C_{1-4}$  ou un résidu de formule (a) tel que défini ci-dessus,

$X_a$  est O, S, SO ou  $SO_2$  ; et

$n_a$  est un entier de 1 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci ;

20 dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie de sclE et des affections cutanées auto-immunes associées.

Dans un **deuxième aspect** de l'invention, il est décrit un composé de formule I ou II tel que défini dans le premier aspect de l'invention ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci, pour utilisation dans un procédé

- 4 -

pour le traitement ou la prophylaxie de scLE et des affections cutanées auto-immunes associées.

Dans un **troisième aspect** de l'invention, il est décrit un procédé de traitement ou de prévention de scLE et des affections cutanées auto-immunes associées comprenant  
5 l'administration à un sujet nécessitant celle-ci d'une dose thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I ou II tel que défini dans le premier aspect de l'invention ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci.

### Description détaillée de l'invention

#### Affections cutanées auto-immunes

10 Les affections cutanées auto-immunes associées à scLE comprennent le lupus érythémateux cutané aigu (acLE), le lupus érythémateux bulleux (bLE), le lupus érythémateux cutané chronique (ccLE), le lupus érythémateux hypertrophique (hLE), la panniculite lupique (LEp) et le lupus érythémateux tumide (LEt).

#### Population de patients

15 Les composés pour utilisation dans l'invention peuvent être administrés à des patients en tant que thérapie de première ou deuxième/troisième intention. Dans un aspect de l'invention, les composés de l'invention sont administrés à des patients en tant que thérapie de première intention. Dans un autre aspect de l'invention, les composés de l'invention sont administrés à des patients réfractaires à, ou affectés de façon indésirable par, des  
20 traitements de première intention conventionnels, par exemple des antipaludéens et/ou des stéroïdes appliqués localement ou de façon systémique. Dans un aspect de l'invention, les composés de l'invention sont administrés à des patients réfractaires à, ou affectés de façon indésirable par, des traitements de deuxième intention conventionnels, par exemple, des agents immunosuppresseurs tels que le méthotrexate ou l'azathioprine ou d'autres  
25 traitements de deuxième intention tels que le thalidomide.

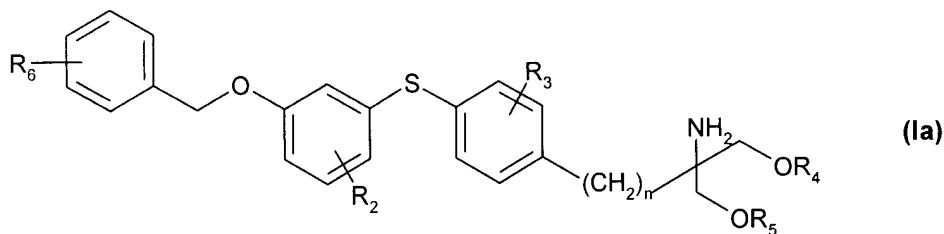
#### Composés pour utilisation dans l'invention

En ce qui concerne les composés de formules (I) et (II), le terme « halogène » comprend le fluor, le chlore, le brome et l'iode. Le terme « trihalogénométhyle » comprend le



trifluorométhyle et le trichlorométhyle. « alkyle en C<sub>1-7</sub> » comprend un alkyle à chaîne linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, *t*-butyle, pentyle, hexyle ou heptyle. L'expression « phénoxy facultativement substitué » comprend des groupes phénoxy non substitués et ceux qui ont, à une position quelconque de leur cycle benzénique, un atome d'halogène, tel que fluor, chlore, brome et iode, trifluorométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub> ou alcoxy en C<sub>1-4</sub>. Le terme « aralkyle » comme dans « groupe aralkyle » ou « groupe aralkyloxy » comprend benzyle, diphénylméthyle, phénéthyle et phénylpropyle. Un fragment alkyle en C<sub>1-4</sub> quelconque, par exemple, tel qu'il est présent dans un « alcoxy en C<sub>1-4</sub> », « alkythio en C<sub>1-4</sub> », « alkylsulfinyle en C<sub>1-4</sub> » ou « alkylsulfonyle en C<sub>1-4</sub> » comprend un alkyle en C<sub>1-4</sub> à chaîne linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle. L'expression « groupe aralkyle facultativement substitué » comprend des groupes aralkyle non substitués et ceux qui ont, à une position quelconque de son cycle benzénique, un atome d'halogène, tel que fluor, chlore, brome et iode, trifluorométhyle, alkyle inférieur ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou alcoxy inférieur ayant 1 à 4 atomes de carbone.

Les composés de formule I préférés sont des composés de formule Ia



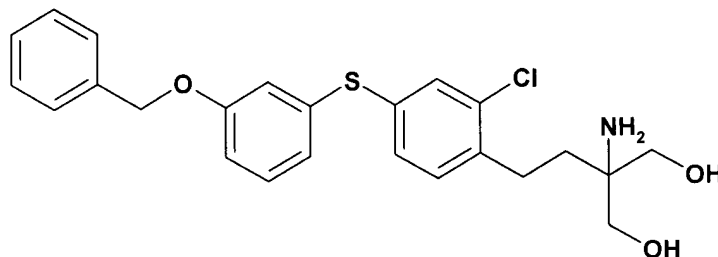
dans laquelle

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et n sont tels que défini ci-dessus ; et

R<sub>6</sub> est hydrogène, halogène, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub> ou trifluorométhyle.

D'autres composés de formule (Ia) préférés sont ceux dans lesquels R<sub>3</sub> est chlore, par exemple

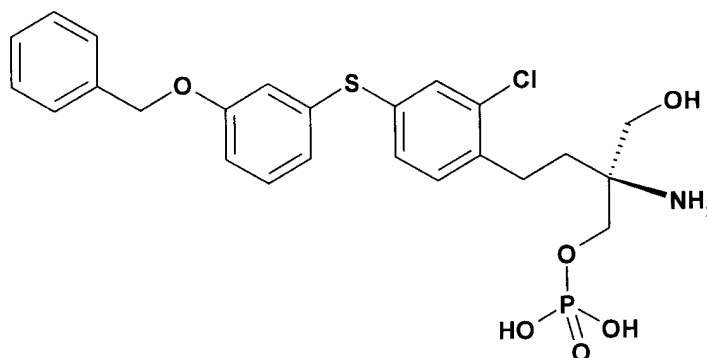
- 6 -



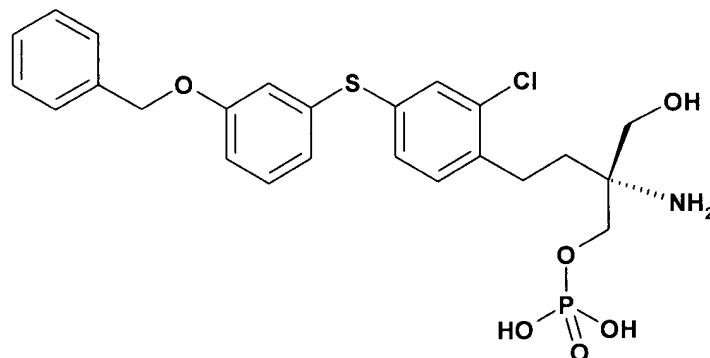
2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propane-1,3-diol

et son dérivé phosphate correspondant, l'ester mono-2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propylique] d'acide phosphorique.

- 5 L'ester mono-2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propylique] d'acide phosphorique peut être préparé sous forme d'énantiomère pur par les procédures décrites dans WO 2005/021503 pour obtenir :

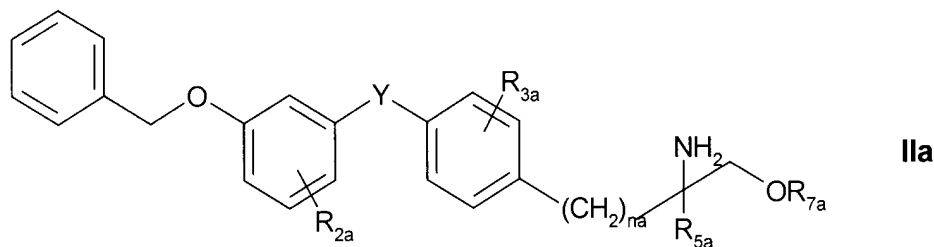


- 10 Ester mono-{(S)-2-amino-4-[4-(3-benzyloxy-phénylsulfanyl)-2-chloro-phényl]-2-hydroxyméthyl-butylque} d'acide phosphorique  
ou



Ester mono-((R)-2-amino-4-[4-(3-benzyloxy-phénylsulfany)-2-chloro-phényl]-2-hydroxyméthyl-butyl) d'acide phosphorique

Les composés de formule II préférés sont les composés de formule (IIa)



5

dans laquelle

Y est O ou S ; et

R<sub>2a</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>5a</sub>, R<sub>7a</sub> et n<sub>a</sub> sont tels que définis ci-dessus.

Les composés de formule (IIa) préférés sont ceux dans lesquels R<sub>3</sub> est chlore, par exemple, 2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]-2-méthylbutane-1-ol ; l'ester mono-2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]-2-méthylbutyl) d'acide phosphorique correspondant ; 2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]-2-éthylbutane-1-ol ; et l'ester mono-2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]-2-éthylbutyl) d'acide phosphorique correspondant.

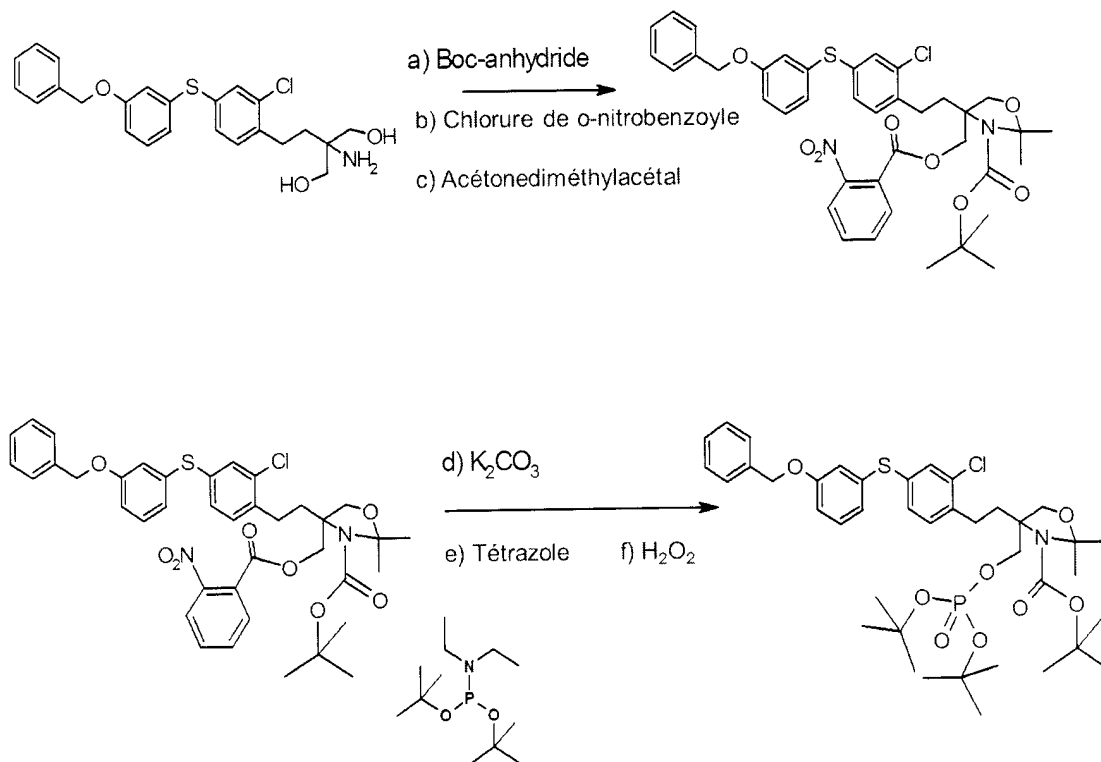
15 Les composés de formules I et II sont connus et sont décrits, par exemple, dans WO03/029205, WO03/029184 et WO04/026817, respectivement, les dérivés phosphorylé étant décrits, par exemple, dans WO04/074297, dont le contenu est présentement incorporé



en référence dans son intégralité. Les composés de formules I et II peuvent être préparés comme décrit dans les références citées ci-dessus.

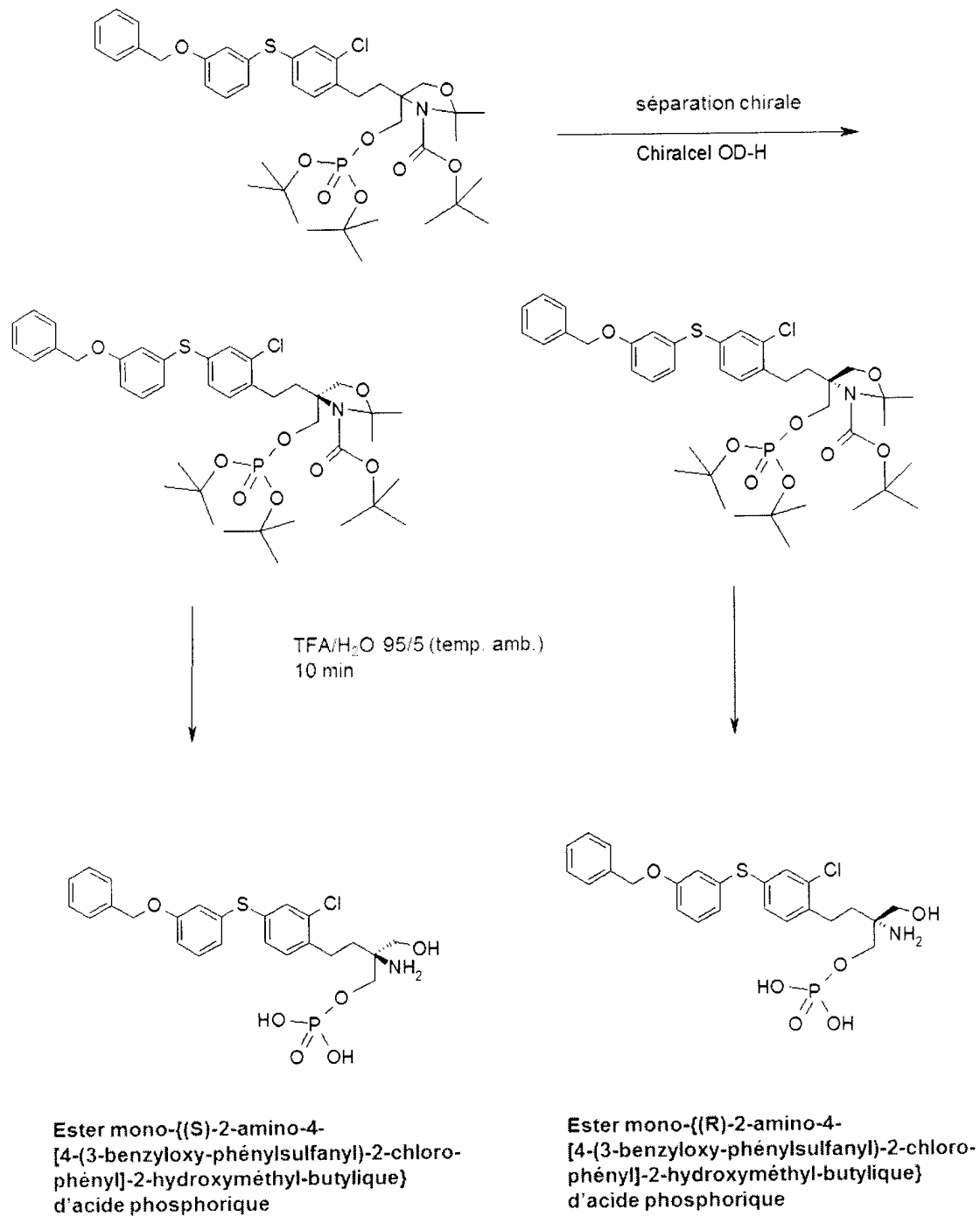
Les dérivés phosphorylés de composés de formule (I), par exemple, l'ester mono-2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propylique] d'acide phosphorique, peuvent être préparés en utilisant les procédures pour synthétiser des composés phosphorylés décrits, par exemple, dans WO 2005/021503 (voir, par exemple, pages 11 et 12). Les composés optiquement actifs de formule structurale (I) et les dérivés phosphorylés de ceux-ci, en particulier de formule (Ia) peuvent être préparés avec une pureté élevée en utilisant la procédure décrite, par exemple, dans Hinterding et al., *Synthesis*, vol. 11, p. 1667-1670 (2003). À titre d'exemple, un composé optiquement actif de formule structurale (Ia), l'ester mono-2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propylique] d'acide phosphorique, peut être préparé comme décrit dans le schéma ci-dessous en utilisant les procédures de Hinterding et al. (2003) *supra*.

- 9 -



- a) 1 équivalent de composé 1 et 1,2 équivalent de Boc-anhydride dans du dioxane/acétonitrile ou du DMF/eau (suivant la solubilité) + 1,2 équivalent de NaOH 1 M dans de l'eau (RT, pendant une nuit).
- 5 b) 1 équivalent de l'étape a), 1,5 équivalent de chlorure de 2-nitrobenzoyle et 1,6 équivalent de pyridine dans du  $CH_2Cl_2$  (RT, pendant une nuit).
- c) 1 équivalent de l'étape b), 3 équivalents d'acétonediméthylacétal et 0,1 équivalent de p-TsOH·H<sub>2</sub>O dans du toluène (95 °C, 3 heures).
- d) 1 équivalent de l'étape c) et 0,075 équivalent de  $K_2CO_3$  (poudre) dans du MeOH/THF (1/1) (RT, 4 heures).
- 10 e) 1 équivalent de l'étape a), 6 équivalents de tétrazole (recristallisé dans du toluène ou 0,45 M dans du  $CH_3CN$ ) et 2 équivalents de di-*t*-butyldiéthylphosphoramidite dans du THF anhydre (RT, 3 heures).
- f) 5 équivalents de  $H_2O_2$  (30 %) directement dans le mélange de réaction de l'étape e) (0 °C, 15 1 heure).

Isolement : le mélange de réaction est inactivé avec du thiosulfate de sodium (saturé dans de l'eau) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (3x).



- 11 -

Les composés de formules II et IIa, par exemple, 2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]-2-méthylbutane-1-ol et 2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]-2-éthylbutane-1-ol peuvent être préparés comme décrit, par exemple, dans EP 1 548 003 A1. La préparation de tels composés de formules II et IIa à une pureté optique élevée, peut être effectuée par les procédures décrites, par exemple, dans Hinterding et al. (2003), *supra*; et Hinterding et al., *Tetra Lett*, vol. 43, n° 45, p. 8095-8097 (2002). Des dérivés de phosphate optiquement actifs de composés de formules structurales II et IIa, par exemple, l'ester mono-2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]-2-méthylbutylique] d'acide phosphorique et l'ester mono-2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]-2-éthylbutylique] d'acide phosphorique peut être préparé avec une pureté élevée comme décrit dans Hinterding et al. (2003), *supra*.

Les composés de formules I et II peuvent exister sous forme libre ou sous forme de sel, ou sous forme de promédicament, solvate ou hydrate.

Des exemples de sels pharmaceutiquement acceptables des composés des formules I et II comprennent des sels avec des acides inorganiques, tels que les sels de chlorhydrate et de bromhydrate et les sels avec des acides organiques, tels que les sels d'acétate, trifluoroacétate, citrate, tartrate et méthanesulfonate.

Lorsque les composés de formule I et II ont un ou plusieurs centres asymétriques dans la molécule, différents isomères optiques sont obtenus. La présente invention concerne des énantiomères, des racémates, des diastéréoisomères et des mélanges de ceux-ci. De plus, lorsque les composés de formule I et II comprennent des isomères géométriques, la présente invention concerne des composés cis, des composés trans et des mélanges de ceux-ci.

L'invention concerne des formes du composé qui ont un groupe hydroxyle ou amine présent sous une forme protégée; celles-ci fonctionnent comme des promédicaments. Les promédicaments sont des composés qui sont convertis en une forme pharmaceutique active après administration, par une ou plusieurs transformations chimiques ou biochimiques. Les formes des composés de la présente invention qui sont aisément converties en composé revendiqué dans des conditions physiologiques sont des promédicaments des composés revendiqués et sont dans la portée de la présente invention. Des exemples de

- 12 -

promédicaments comprennent des formes dans lesquelles un groupe hydroxyle est acylé pour former un ester relativement labile tel qu'un ester d'acétate, et des formes dans lesquelles un groupe amine est acylé avec le groupe carboxylate de glycine ou un acide aminé L tel que la sérine, en formant une liaison amide qui est particulièrement sensible à  
5 l'hydrolyse par des enzymes métaboliques communes.

Le terme « quantité efficace » désigne une quantité d'un composé de formule I ou II qui, lorsqu'il est administré au patient, est efficace pour traiter sclE ou une affection auto-immune cutanée associée. Un « traitement » comprend une réduction de symptômes de la maladie et/ou leur gravité. L'efficacité du traitement peut être évaluée en utilisant des  
10 indicateurs connus dans l'art dans la capacité de l'homme du métier (par exemple, une réduction de la valeur de test d'indice de surface et de gravité de maladie LE cutanée (CLASI), par exemple la diminution de  $CLASI \geq 50\%$  (ou  $\Delta CLASI \geq 5$ ) dans une maladie modérément active (critères CLASI décrits dans Bonilla-Martinez et al. Arch Dermatol. 2008 ; 144:173).

15 L'évaluation de la sécurité et des effets secondaires est dans la capacité de l'homme du métier et peut comprendre, par exemple, des examens physiques, un examen dermatologique, des électrocardiogrammes (ECG), la télémétrie ambulatoire mobile cardiaque (MCOT), des examens ophtalmiques, des signes vitaux, des évaluations de laboratoire cliniques standard, l'hématologie, la chimie sanguine, l'analyse d'urine, la  
20 surveillance des effets indésirables et des effets indésirables graves.

La « prophylaxie » comprend la prévention d'une maladie ou une réduction de la récurrence d'une maladie.

Les doses journalières requises dans la pratique du procédé de la présente invention varient suivant, par exemple, le composé utilisé, l'hôte, le mode d'administration et la gravité de  
25 l'affection à traiter. Une plage de dose journalière préférée est d'environ 0,1 à 100 mg sous la forme d'une dose unique ou en doses divisées. Les doses journalières adaptées pour des patients sont de l'ordre de, par exemple, 0,1 à 50 mg p.o. Le composé peut être administré par une voie conventionnelle, en particulier entérale, par exemple par voie orale, par exemple sous la forme de comprimés, capsules, solutions buvables, par voie nasale, par  
30 voie pulmonaire (par inhalation) ou par voie parentérale, par exemple sous la forme de



- 13 -

solutions ou suspensions injectables. Des formes pharmaceutiques unitaires adaptées pour administration orale comprennent d'environ 0,1 à 30 mg, généralement de 0,25 à 30 mg de substance active, par exemple d'environ 0,1 à 5 mg, conjointement avec un ou plusieurs diluants ou véhicules pharmaceutiquement acceptable pour celles-ci.

- 5 Des composés de formule I ou II peuvent être administrés par une voie conventionnelle, en particulier, par voie entérale, par exemple, par voie orale, par exemple, sous la forme de comprimés ou capsules, ou par voie parentérale, par exemple, sous la forme de solutions ou suspensions injectables, par voie topique, par exemple, sous la forme de lotions, gels, pommades ou crèmes, ou sous une forme nasale ou de suppositoire. Les dérivés de
- 10 phosphate des composés de formule I ou II sont de préférence administrés par voie parentérale. Des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés sous forme libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable en association avec au moins un véhicule ou diluant pharmaceutique acceptable peuvent être fabriquées de manière conventionnelle par mélange avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.
- 15 Les composés de formule I ou II peuvent être administrés sous forme libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable ou de promédicament, par exemple, comme indiqué ci-dessus. De tels sels peuvent être préparés de manière conventionnelle et présentent le même ordre d'activité en tant que composés libres.

Les composés de l'invention présentent des avantages significatifs par rapport à certains ou

20 tous les procédés de traitement de l'art antérieur. Par exemple, les composés ne présentent pas la même activité immunosuppressive générale que les agents de traitement de deuxième intention conventionnels tels que le méthotrexate ou l'azathioprine de manière à réduire le risque d'infection opportuniste en cours de traitement. De plus, aucune neurotoxicité, un effet indésirable relativement commun du thalidomide, un autre agent de

25 deuxième/troisième intention dans le sclérose systémique réfractaire, n'est attendu avec l'utilisation des composés présentement revendiqués. De plus, les composés de l'invention sont généralement bien tolérés par les patients et peuvent présenter un profil de sécurité favorable par rapport à certains ou tous les procédés de traitement de l'art antérieur comprenant, par exemple, la sécurité cardiaque (par exemple, réduction de la fréquence

30 cardiaque et/ou blocs AV absents ou moins prononcés), la sécurité rénale (par exemple,

- 14 -

telle que mesurée par élévation asymptotique des enzymes hépatiques) ou la sécurité pulmonaire. De plus, un traitement utilisant les composés de l'invention peut induire une réduction d'autres effets secondaires observés dans des procédés de l'art antérieur (par exemple, somnolence, tératogénicité, nausée, fatigue, anémie, neuropénie, vomissement, 5 risque accru d'ecchymose, perte des cheveux, constipation, thrombose veineuse profonde, atélectasie, hypotension réfractaire, amincissement de la peau, dilatation permanente de certains vaisseaux sanguins, marques de brûlure sur la peau, lésions hépatiques et rénales et système immunitaire affaibli) par rapport à certains ou tous les procédés de l'art antérieur.

L'utilité des composés de formules I et II dans le traitement des maladies, troubles ou 10 affections tels que présentement spécifiés ci-dessus, peut être démontrée dans des essais cliniques, par exemple selon les procédés décrits ci-après.

### **Essai clinique**

#### **Description de l'essai**

L'efficacité des composés de formule I et II, (par exemple 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propane-1,3-diol) dans le traitement de sclE et 15 d'affections auto-immunes cutanées associées peut être testée dans un essai randomisé comme suit.

Jusqu'à 24 patients âgés de 18 à 75 ans avec sclE actif peuvent être testés en utilisant le 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propane-1,3-diol.

#### 20 **Critères d'inclusion clé :**

- Diagnostic de SCLÉ (défini par Sontheimer et al, [Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. Arch Dermatol 1979 ; 115 :1409-15] comprenant des lésions cutanées papulo-squameuses/annulaires typiques, un anticorps anti-Ro positif, une 25 photosensibilité, une atteinte systémique légère (par exemple, l'arthralgie, l'arthrite, la myalgie), la biopsie positive) ; l'incapacité de répondre à au moins une thérapie standard avec des stéroïdes (topique ou systémique) ou des antipaludéens ; lupus cutané actif (comme défini par CLASI  $\geq$  6).

Critères d'exclusion clés :

- Grossesse ou allaitement ; thérapie immunosuppressive systémique dans les 4 dernières semaines ; une thérapie topique dans les 2 dernières semaines sauf utilisation d'émollients ;
- 5 lésion significative d'organe interne (par exemple, néphrite, atteinte du SNC).

Médication concomitante pour sclE :

- Seuls les émollients sont autorisés.

Critère primaire

- Changement d'indice de surface et de gravité de maladie LE cutanée (CLASI), par
- 10 exemple diminution du CLASI  $\geq 50$  % (ou  $\Delta$ CLASI  $\geq 5$ ) dans une maladie modérément active (critères CLASI décrits dans Bonilla-Martinez et al. Arch Dermatol. 2008 ; 144 :173).

Critères secondaires

- Les analyses histologiques de biopsies cutanées avant traitement et à la fin du traitement (semaine 12) évaluent le changement d'infiltration lymphocytaire pour servir de preuve de
- 15 mécanisme.
- Colorimétrie (photographie numérique) pour quantifier le degré d'œdème périlésionnel pour confirmer les résultats sur la base des mesures de CLASI.
  - L'indice d'activité de maladie du lupus érythémateux systémique (SLEDAI) est également utilisé.

20 Période de traitement :

- 12 semaines

Dose :

- Administration une fois par jour pour obtenir une réduction de ~70 % d'ALC périphérique.

Collecte de données

- Scores cliniques et données de laboratoire : à la sélection, semaines 0 (avant traitement), 2, 4 et 8 et 12.

- Biopsie : avant traitement et semaine 12

Suivi

5 - pour les répondeurs : 12 semaines et pour les non-répondeurs : 4 semaines

Taille d'échantillon :

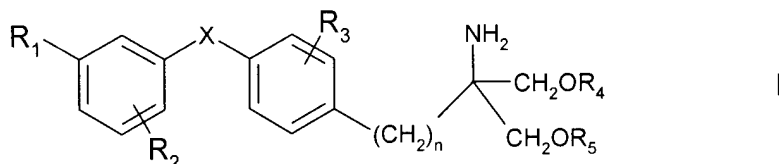
- recrutement maximal de 24 patients (pour obtenir 20 patients disponibles pour l'analyse à la fin de l'étude)

10

**RÉSUMÉ DE L'INVENTION**

Le mode de réalisation 1 concerne un composé de formule I ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci, pour utilisation dans le traitement ou la prophylaxie de scLE (Lupus érythémateux cutané subaigu) et les affections cutanées auto-immunes associées :

15



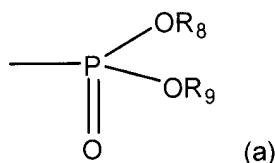
dans laquelle X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub> ;

R<sub>1</sub> est halogène, trihalogénométhyle, -OH, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, trifluorométhoxy, phénoxy, cyclohexylméthoxy, pyridylméthoxy, cinnamyloxy, naphthylméthoxy, phénoxyméthyle, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, alkylthio en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfinyle en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfonyle en C<sub>1-4</sub>, benzylthio, acétyle, nitro ou cyano, ou phényle, phényl-(alkyle en C<sub>1-4</sub>) ou phényl-(alcoxy en C<sub>1-4</sub>), chaque groupe phényle de ceux-ci étant facultativement substitué par halogène, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1-4</sub> ou alcoxy en C<sub>1-4</sub> ;

R<sub>2</sub> est H, halogène, trihalogénométhyle, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkyle en C<sub>1-7</sub>, phénéthyle ou benzyloxy ;

R<sub>3</sub> est H, halogène, CF<sub>3</sub>, OH, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, benzyloxy, phényle ou (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-méthyle ;

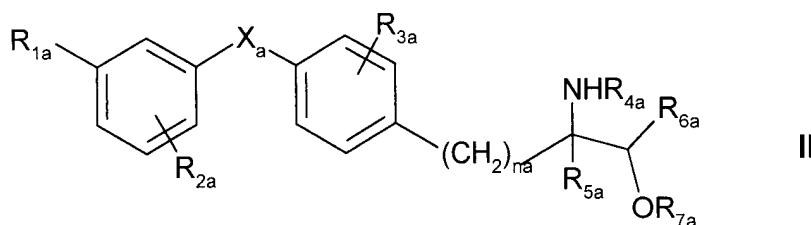
5 chacun de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, est indépendamment H ou un résidu de formule (a)



dans laquelle chacun de R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, indépendamment, est H ou alkyle en C<sub>1-4</sub> facultativement substitué par halogène ;

et n est un entier de 1 à 4 ;

10 ou un composé de formule II ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci, pour utilisation dans le traitement ou la prophylaxie de scLE et les affections cutanées auto-immunes associées :



dans laquelle

15 R<sub>1a</sub> est halogène, trihalogénométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkylthio en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfinyloxy en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfonyloxy en C<sub>1-4</sub>, aralkyle, phénoxy ou aralkyloxy facultativement substitué ;

R<sub>2a</sub> est H, halogène, trihalogénométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, aralkyle ou aralkyloxy ;

20 R<sub>3a</sub> est H, halogène, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkylthio en C<sub>1-4</sub> ou benzyloxy ;

R<sub>4a</sub> est H, alkyle en C<sub>1-4</sub>, phényle, facultativement substitué benzyle ou benzoyloxy, ou acyle en C<sub>1-5</sub> aliphatique inférieur ;

R<sub>5a</sub> est H, monohalogénométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub>, (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-méthyle, (alkyle en C<sub>1-4</sub>)-thiométhyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, phényle, aralkyle, alcényle ou alcynyle en C<sub>2-4</sub> ;

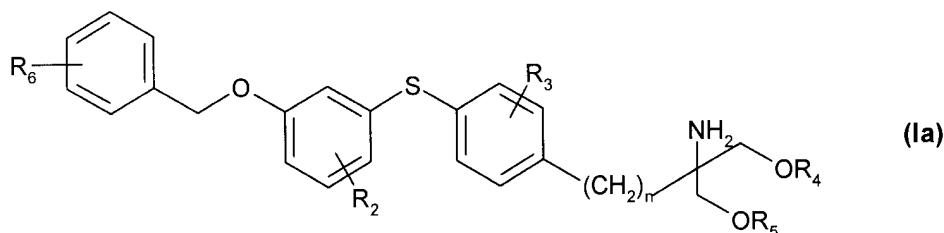
R<sub>6a</sub> est H ou alkyle en C<sub>1-4</sub> ;

5 R<sub>7a</sub> est H, alkyle en C<sub>1-4</sub> ou un résidu de formule (a) tel que défini ci-dessus,

X<sub>a</sub> est O, S, SO ou SO<sub>2</sub> ; et

n<sub>a</sub> est un entier de 1 à 4.

10 Le mode de réalisation 2 concerne un composé pour utilisation selon le mode de réalisation 1, le composé de formule I ou II étant, respectivement, un composé de formule Ia



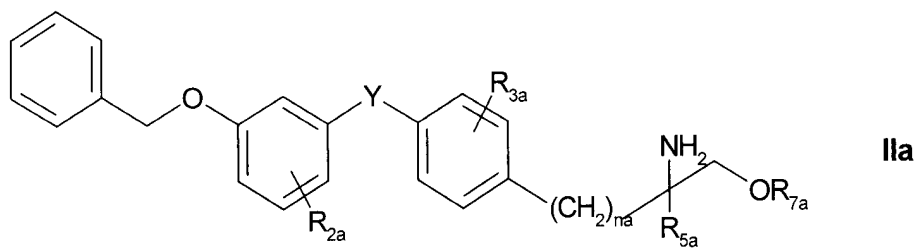
dans laquelle

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et n sont tels que définis dans la revendication 1 ; et

15 R<sub>6</sub> est hydrogène, halogène, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub> ou trifluorométhyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci,

ou un composé de formule (IIa)



dans laquelle

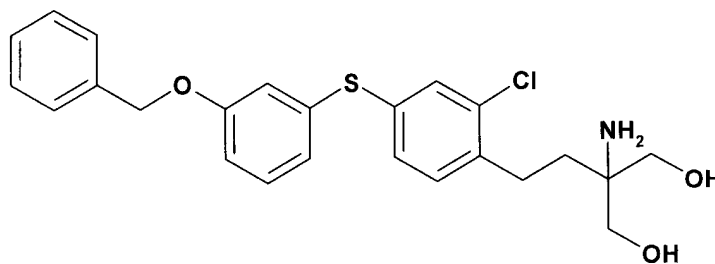
Y est O ou S ; et

R<sub>2a</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>5a</sub>, R<sub>7a</sub> et n<sub>a</sub> sont tels que définis dans la revendication 1.

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de  
 5 celui-ci.

Le mode de réalisation 3 concerne un composé pour utilisation selon l'un quelconque du mode de réalisation 1 ou du mode de réalisation 2, le composé de formule I étant choisi parmi :

10

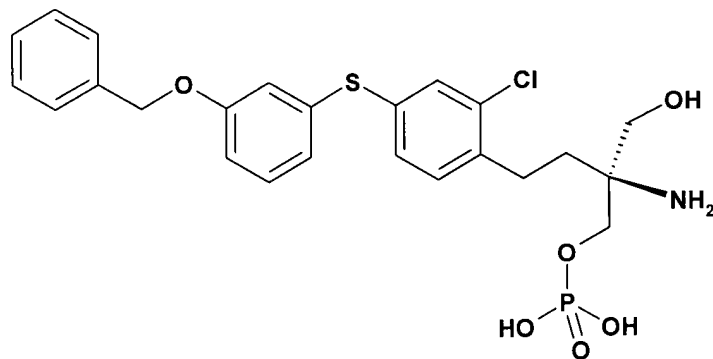


2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propane-1,3-diol

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci,

15 et ses dérivés de phosphate correspondants :

- 20 -

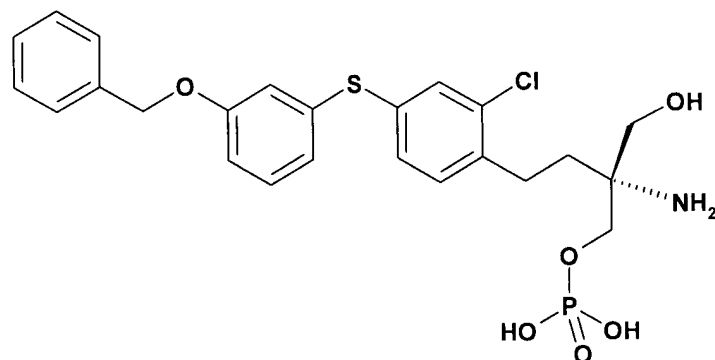


ester mono-{(S)-2-amino-4-[4-(3-benzyloxy-phénylsulfanyl)-2-chloro-phényl]-2-hydroxyméthyl-butylique} d'acide phosphorique,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de

5 celui-ci,

ou



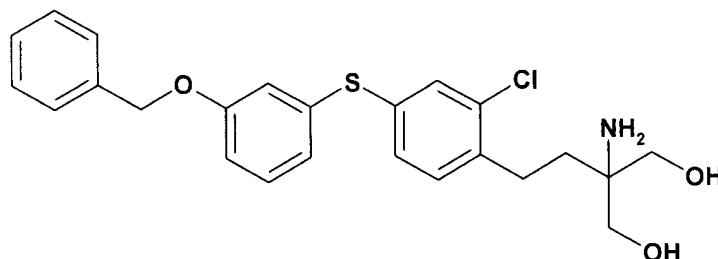
ester mono-{(R)-2-amino-4-[4-(3-benzyloxy-phénylsulfanyl)-2-chloro-phényl]-2-hydroxyméthyl-butylique} d'acide phosphorique,

10 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci.

Le mode de réalisation 4 concerne un composé pour utilisation selon l'un quelconque des modes de réalisation 1 à 3, le composé de formule I étant choisi parmi :

15





2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propane-1,3-diol

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci.

5

Le mode de réalisation 5 concerne un composé pour utilisation selon l'un quelconque des modes de réalisation 1 à 4, ledit traitement ou ladite prophylaxie étant choisis parmi scLE (Lupus érythémateux cutané subaigu), le lupus érythémateux cutané aigu (acLE), le lupus érythémateux bulleux (bLE), le lupus érythémateux cutané chronique, le lupus érythémateux hypertrophique, la panniculite lupique, le lupus érythémateux tumide et le lupus érythémateux néonatal.

Le mode de réalisation 6 concerne l'utilisation du composé de formule I ou II tel que défini dans l'un quelconque des modes de réalisation 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci, dans la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie de scLE (Lupus érythémateux cutané subaigu) et des affections cutanées auto-immunes associées.

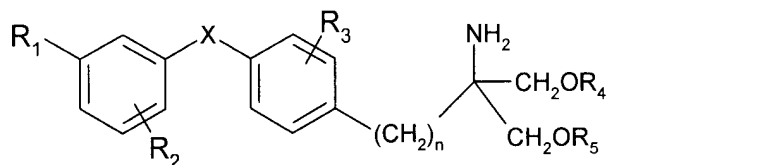
Le mode de réalisation 7 concerne un procédé de traitement ou de prévention de scLE (lupus érythémateux cutané subaigu) et des affections cutanées auto-immunes associées comprenant l'administration à un sujet nécessitant celle-ci d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I ou II tel que défini dans l'un quelconque des modes de réalisation 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci.

Le mode de réalisation 8 concerne l'utilisation, le composé ou le procédé de l'un quelconque  
des modes de réalisation 1 à 7, le patient nécessitant le traitement ou la prophylaxie est  
réfractaire à, ou de façon indésirable affectée par, les traitements de première et/ou  
5 deuxième intention conventionnels pour scLE et les affections associées.



**Revendications**

1. Composé de formule I ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci, pour utilisation dans le traitement ou la prophylaxie de sclE (Lupus érythémateux cutané subaigu) et d'affections cutanées auto-immunes associées :



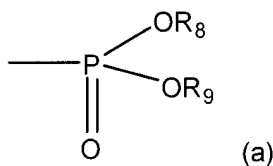
dans laquelle X est O, S, SO ou SO<sub>2</sub> ;

R<sub>1</sub> est halogène, trihalogénométhyle, -OH, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, trifluorométhoxy, phénoxy, cyclohexylméthyloxy, pyridylméthoxy, cinnamyloxy, naphthylméthoxy, phénoxyméthyle, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, alkylthio en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfinyloxy en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfonyloxy en C<sub>1-4</sub>, benzylthio, acétyle, nitro ou cyano, ou phényle, phényl-(alkyle en C<sub>1-4</sub>) ou phényl-(alcoxy en C<sub>1-4</sub>) chaque groupe phényle de celui-ci étant facultativement substitué par halogène, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1-4</sub> ou alcoxy en C<sub>1-4</sub> ;

R<sub>2</sub> est H, halogène, trihalogénométhyle, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkyle en C<sub>1-7</sub>, phénéthyle ou benzyloxy ;

R<sub>3</sub> est H, halogène, CF<sub>3</sub>, OH, alkyle en C<sub>1-7</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, benzyloxy, phényle ou (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-méthyle ;

chacun de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, est indépendamment H ou un résidu de formule (a)

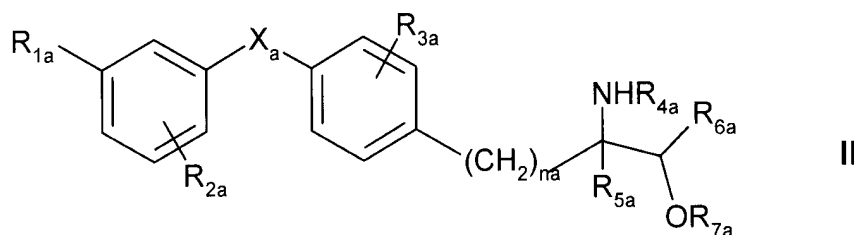


dans laquelle chacun de R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, indépendamment, est H ou alkyle en C<sub>1-4</sub> facultativement substitué par halogène ;

et n est un entier de 1 à 4 ;



ou un composé de formule II ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci, pour utilisation dans le traitement ou la prophylaxie de scLE et affections cutanées auto-immunes associées :



5 dans laquelle

R<sub>1a</sub> est halogène, trihalogénométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkylthio en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfinyle en C<sub>1-4</sub>, alkylsulfonyle en C<sub>1-4</sub>, aralkyle, phénoxy ou aralkyloxy facultativement substitué ;

R<sub>2a</sub> est H, halogène, trihalogénométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, aralkyle ou aralkyloxy ;

R<sub>3a</sub> est H, halogène, CF<sub>3</sub>, alkyle en C<sub>1-4</sub>, alcoxy en C<sub>1-4</sub>, alkylthio en C<sub>1-4</sub> ou benzyloxy ;

R<sub>4a</sub> est H, alkyle en C<sub>1-4</sub>, phényle, facultativement substitué benzyle ou benzoyle, ou acyle en C<sub>1-5</sub> aliphatique inférieur ;

R<sub>5a</sub> est H, monohalogénométhyle, alkyle en C<sub>1-4</sub>, (alcoxy en C<sub>1-4</sub>)-méthyle, (alkyle en C<sub>1-4</sub>)-thiométhyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, phényle, aralkyle, alcényle ou alcynyle en C<sub>2-4</sub> ;

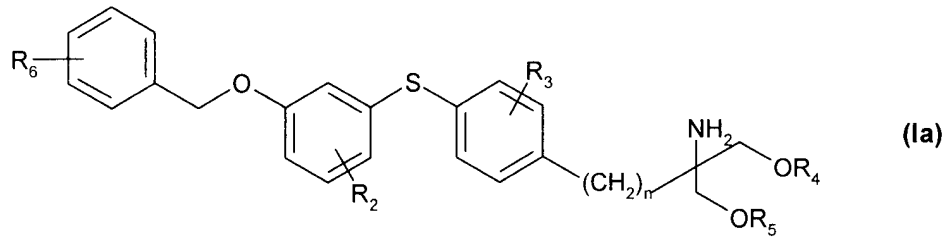
R<sub>6a</sub> est H ou alkyle en C<sub>1-4</sub> ;

R<sub>7a</sub> est H, alkyle en C<sub>1-4</sub> ou un résidu de formule (a) tel que défini ci-dessus,

X<sub>a</sub> est O, S, SO ou SO<sub>2</sub> ; et

20 n<sub>a</sub> est un entier de 1 à 4.

2. Composé pour utilisation selon la revendication 1, le composé de formule I ou II étant, respectivement, un composé de formule Ia



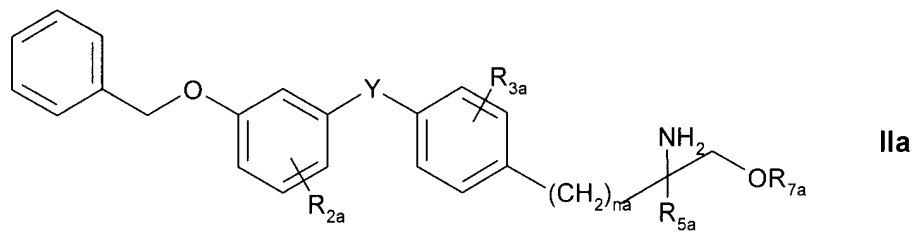
dans laquelle

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $n$  sont tels que définis dans la revendication 1 ; et

$R_6$  est hydrogène, halogène, alkyle en  $C_{1-7}$ , alcoxy en  $C_{1-4}$  ou trifluorométhyle ;

- 5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci,

ou un composé de formule (IIa)



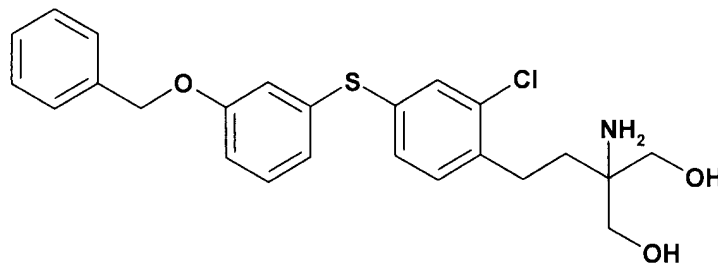
dans laquelle

- 10 Y est O ou S ; et

$R_{2a}$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{5a}$ ,  $R_{7a}$  et  $n_a$  sont tels que définis dans la revendication 1,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci.

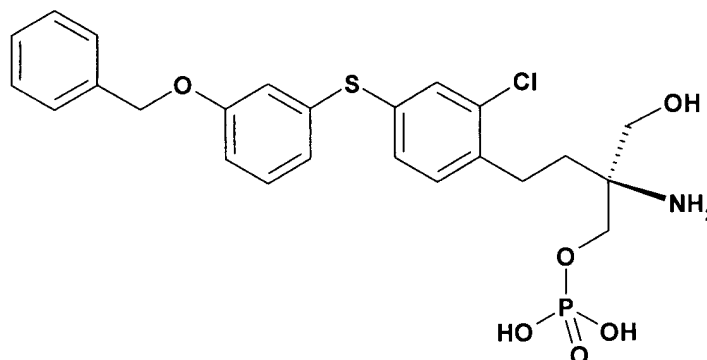
- 15 3. Composé pour utilisation selon l'une quelconque de la revendication 1 ou la revendication 2, le composé de formule I étant choisi parmi :



2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propane-1,3-diol

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci,

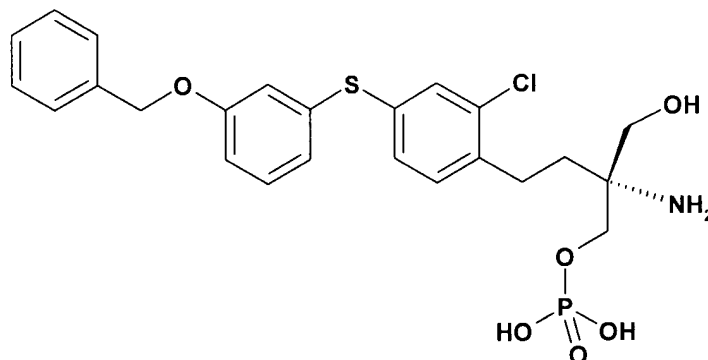
5 et ses dérivés de phosphate correspondants :



ester mono-{(S)-2-amino-4-[4-(3-benzyloxy-phénylsulfanyl)-2-chloro-phényl]-2-hydroxyméthyl-butylque} d'acide phosphorique,

10 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci,

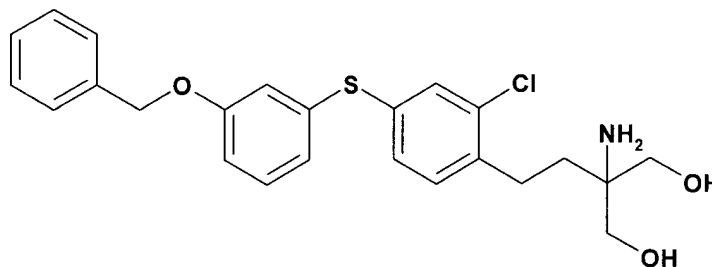
ou



ester mono-((R)-2-amino-4-[4-(3-benzyloxy-phénylsulfanyl)-2-chloro-phényl]-2-hydroxyméthyl-butyl)ique d'acide phosphorique,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci.

4. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, le composé de formule I étant choisi parmi :



2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphénylthio)-2-chlorophényl]éthyl-propane-1,3-diol

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci.

5. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ledit traitement ou ladite prophylaxie étant choisis parmi sclE (lupus érythémateux cutané subaigu), le lupus érythémateux cutané aigu, le lupus érythémateux bulleux, le lupus

érythémateux cutané chronique, le lupus érythémateux hypertrophique, la panniculite lupique, le lupus érythémateux tumide et le lupus érythémateux néonatal.

5 6. Utilisation de composé de formule I ou II tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci, dans la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie de scLE (lupus érythémateux cutané subaigu) et des affections cutanées auto-immunes associées.

10 7. Procédé de traitement ou de prévention de scLE (lupus érythémateux cutané subaigu) et d'affections cutanées auto-immunes associées comprenant l'administration à un sujet nécessitant celle-ci d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I ou II tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable, hydrate, solvate, isomère ou promédicament de celui-ci.

15

8. Utilisation, composé ou procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 7, le patient nécessitant un traitement ou une prophylaxie étant réfractaire à, ou de façon indésirable affecté par, des traitements de première et/ou deuxième intention conventionnels pour scLE et des affections associées.

20

