

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39984 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/397; A61K 31/437; A61P 35/02; A61K 31/519; A61P 35/00; A61K 31/502**
- (43) Date de publication : **31.12.2020**

- 
- (21) N° Dépôt : **39984**
- (22) Date de Dépôt : **07.04.2015**
- (30) Données de Priorité : **08.04.2014 US 201461976815 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/024676 07.04.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off Wilmington, DE 19803 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **SCHERLE, Peggy A. ; LIU, Xuesong**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15717381.6

- 
- (54) Titre : **TRAITEMENT D'AFFECTIONS MALIGNES PAR LYMPHOCYTES B PAR UN INHIBITEUR JAK ET PI3K COMBINÉ**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des méthodes de traitement d'affections malignes par lymphocytes B à l'aide d'une combinaison d'inhibiteurs de JAK1 et/ou JAK2 et des inhibiteurs de PI3Kd.

## Revendications

1. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ, pour utilisation dans une méthode de traitement d'une maladie choisie parmi le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome diffus à grandes cellules B de type lymphocytes B activés (ABC) (LDGCB-ABC) et le lymphome diffus à grandes cellules B de type lymphocytes B du centre germinatif (GCB) (LDGCB-GCB) chez un patient le nécessitant, dans lequel la méthode comprend l'administration audit patient : (a) d'un inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 ; et (b) d'un inhibiteur de PI3Kα ; dans lequel :
- (a) ledit inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 est choisi parmi :
- 3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile ;
- 3-[1-(6-chloropyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile ;
- 3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile ;
- 4-[(4-{3-cyano-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}pipérazin-1-yl)carbonyl]-3-fluorobenzonitrile ;
- 4-[(4-{3-cyano-2-[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl]propyl}pipérazin-1-yl)carbonyl]-3-fluorobenzonitrile ;

{1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)isonicotinoyl]pipéridin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;

5 4-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-N-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine-1-carboxamide ;

[3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-(1-{2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-

10 yl}carbonyl]pipéridin-4-yl)azétidin-3-yl]acétonitrile ;

[*trans*-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(4-{2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-yl}carbonyl]pipérazin-1-yl)cyclobutyl]acétonitrile ;

{*trans*-3-(4-{[4-(3-hydroxyazétidin-1-yl)méthyl]-6-

15 (trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;

{*trans*-3-(4-{[4-{[(2S)-2-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-

20 yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;

{*trans*-3-(4-{[4-{[(2R)-2-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-

25 yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;

4-(4-{3-[(diméthylamino)méthyl]-5-fluorophénoxy}pipéridin-1-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-

30 d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanenitrile ;

5-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-N-isopropylpyrazine-2-carboxamide ;

4-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-

35 yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyléthyl]benzamide ;

5-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-N-isopropylpyrazine-2-carboxamide ;

- {1-(*cis*-4-{[6-(2-hydroxyéthyl)-2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;
- 5 {1-(*cis*-4-{[4-(éthylamino)méthyl]-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;
- 10 {1-(*cis*-4-{[4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;
- 15 {1-(*cis*-4-{[4-{[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]méthyl}-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;
- 20 {1-(*cis*-4-{[4-{[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]méthyl}-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;
- 25 {*trans*-3-(4-{[4-({[(1S)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]amino)méthyl}-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;
- 30 {*trans*-3-(4-{[4-({[(2R)-2-hydroxypropyl]amino)méthyl}-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;
- 35 {*trans*-3-(4-{[4-(2-hydroxyéthyl)-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;

((2R, 5S)-5-{2-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-1H-imidazo[4,5-d]thiéno[3,2-b]pyridin-1-yl}tétrahydro-2H-pyran-2-yl)acétonitrile ;

4-[3-(cyanométhyl)-3-(3',5'-diméthyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azétidin-1-yl]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyléthyl]benzamide ;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de n'importe lequel des composés susmentionnés ; et

(b) ledit inhibiteur de PI3K $\delta$  est choisi parmi :

7-(1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl)-6-(3-fluorophényl)-3-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one ;

(S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl)-6-(3-fluorophényl)-3-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one ;

4-[1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl]-6-chloro-2-{1-[(2S)-2-hydroxypropyl]azétidin-3-yl}-3-méthoxybenzonitrile ;

4-[1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl]-6-chloro-2-[1-(2-hydroxyéthyl)azétidin-3-yl]-3-méthoxybenzonitrile ;

5-{3-[1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl]-6-cyano-2-éthoxy-5-méthylphényl}-N,N-diméthylpyridine-2-carboxamide ;

4-{3-[1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl]-5-chloro-2-éthoxy-6-

fluorophényl}pyrrolidin-2-one ; et

N-{1-[5-chloro-8-(3-fluorophényl)cinnolin-7-yl]éthyl}-9H-purin-6-amine ;

4-chloro-3'-fluoro-3-méthyl-6-[1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl]biphényl-2-carbonitrile ;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de n'importe lequel des composés susmentionnés.

2. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3K $\delta$  pour utilisation selon la revendication 1 dans lequel ledit inhibiteur de JAK1 est le {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)isonicotinoyl]pipéridin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci ; et ledit

inhibiteur de PI3K $\delta$  est la 7-(1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl)-6-(3-fluorophényl)-3-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.

5

3. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3K $\delta$  pour utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel ledit inhibiteur de JAK1 est le sel d'acide adipique du {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)isonicotinoyl]pipéridin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile.

10

4. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3K $\delta$  pour utilisation selon la revendication 1, dans lequel ledit inhibiteur de JAK1 est le 4-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyléthyl]benzamide, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

15

20

5. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3K $\delta$  pour utilisation selon la revendication 1, dans lequel ledit inhibiteur de PI3K $\delta$  est choisi parmi :

25

(S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-fluorophényl)pyrrolidin-2-one ;

(R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-

30

fluorophényl)pyrrolidin-2-one ;

(S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-fluorophényl)pyrrolidin-2-one ;

35

(R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-fluorophényl)pyrrolidin-2-one ;

(N-((1S)-1-[5-chloro-8-(3-fluorophényl)cinnolin-7-yl]éthyl)-9H-purin-6-amine ;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de n'importe lequel des composés susmentionnés.

5 6. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel ledit inhibiteur de PI3Kδ est la (S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl)-6-(3-fluorophényl)-3-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de  
10 celle-ci.

7. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel ladite maladie est le  
15 lymphome diffus à grandes cellules B.

8. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel ladite maladie est le  
20 lymphome diffus à grandes cellules B de type lymphocytes B activés (ABC) (LDGCB-ABC) ou le lymphome diffus à grandes cellules B de type lymphocytes B du centre germinatif (GCB) (LDGCB-GCB).

25 9. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel ledit inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et ledit inhibiteur de PI3Kδ sont administrés simultanément.

30

10. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel ledit inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et ledit inhibiteur de PI3Kδ sont  
35 administrés séquentiellement.

11. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation dans une méthode de traitement du lymphome diffus à grandes cellules B selon la

revendication 1, dans lequel la méthode comprend l'administration audit patient de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)isonicotinoyl]pipéridin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile, ou de l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci ; et de (S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl)-6-(3-fluorophényl)-3-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one, ou de l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.

10

12. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation dans une méthode de traitement du lymphome diffus à grandes cellules B selon la revendication 1, comprenant l'administration audit patient de 4-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyléthyl]benzamide, ou de l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci ; et de 7-(1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl)-6-(3-fluorophényl)-3-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one, ou de l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.

15

20

25

13. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1, dans lequel ledit inhibiteur de JAK1 est le ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-1H-imidazo[4,5-d]thiéno[3,2-b]pyridin-1-yl}tétrahydro-2H-pyran-2-yl)acétonitrile, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

30

14. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1, dans lequel ledit inhibiteur de JAK1 est le 4-[3-(cyanométhyl)-3-(3',5'-diméthyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azétidin-1-yl]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyléthyl]benzamide, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

35



15. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1, dans lequel ledit inhibiteur de PI3Kδ est la (S)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-fluorophényl)pyrrolidin-2-one, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.
16. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1, dans lequel ledit inhibiteur de PI3Kδ est la (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-fluorophényl)pyrrolidin-2-one, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.
17. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1, dans lequel ledit inhibiteur de PI3Kδ est la (S)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-fluorophényl)pyrrolidin-2-one, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.
18. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 1, dans lequel ledit inhibiteur de PI3Kδ est la (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-fluorophényl)pyrrolidin-2-one, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.
19. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 et inhibiteur de PI3Kδ pour utilisation selon la revendication 18, dans lequel ledit inhibiteur de PI3Kδ est la (S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl)-6-(3-fluorophényl)-3-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one, ou l'un des sels pharmaceutiquement acceptables de celle-ci.

20. Inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2, pour utilisation en association avec un inhibiteur de PI3Kδ dans une méthode de traitement d'une maladie choisie parmi le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome diffus à grandes cellules B de type lymphocytes B activés (ABC) (LDGCB-ABC) et le lymphome diffus à grandes cellules B de type lymphocytes B du centre germinatif (GCB) (LDGCB-GCB) chez un patient le nécessitant, dans lequel la méthode comprend l'administration audit patient : (a) d'un inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 ; et (b) d'un inhibiteur de PI3Kδ ; dans lequel :

(a) ledit inhibiteur de JAK1 et/ou de JAK2 est choisi parmi :

3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile ;

3-[1-(6-chloropyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile ;

3-(1-[1,3]oxazolo[5,4-b]pyridin-2-ylpyrrolidin-3-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propanenitrile ;

4-[(4-{3-cyano-2-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propyl}pipérazin-1-yl)carbonyl]-3-fluorobenzonitrile ;

4-[(4-{3-cyano-2-[3-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrol-1-yl]propyl}pipérazin-1-yl)carbonyl]-3-fluorobenzonitrile ;

{1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)isonicotinoyl]pipéridin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;

4-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-N-[4-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine-1-carboxamide ;

[3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-(1-{[2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}pipéridin-4-yl)azétidin-3-yl]acétonitrile ;

[*trans*-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-3-(4-{[2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-yl]carbonyl}pipérazin-1-yl)cyclobutyl]acétonitrile ;  
{*trans*-3-(4-{[4-[(3-hydroxyazétidin-1-yl)méthyl]-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;  
{*trans*-3-(4-{[4-[(2S)-2-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;  
{*trans*-3-(4-{[4-[(2R)-2-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;  
4-(4-{3-[(diméthylamino)méthyl]-5-fluorophénoxy}pipéridin-1-yl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]butanenitrile ;  
5-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-N-isopropylpyrazine-2-carboxamide ;  
4-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyl éthyl]benzamide ;  
5-{3-(cyanométhyl)-3-[4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-1-yl}-N-isopropylpyrazine-2-carboxamide ;  
{1-(*cis*-4-{[6-(2-hydroxyéthyl)-2-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;  
{1-(*cis*-4-{[4-(éthylamino)méthyl]-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;  
{1-(*cis*-4-{[4-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-(7H-

pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;  
{1-(*cis*-4-{[4-{[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]méthyl}-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-  
5 (7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;  
{1-(*cis*-4-{[4-{[(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]méthyl}-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}cyclohexyl)-3-[4-  
10 (7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile ;  
{*trans*-3-(4-{[4-({[(1S)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]amino}méthyl)-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-  
15 d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;  
{*trans*-3-(4-{[4-({[(2R)-2-hydroxypropyl]amino}méthyl)-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;  
20 {*trans*-3-(4-{[4-({[(2S)-2-hydroxypropyl]amino}méthyl)-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;  
{*trans*-3-(4-{[4-(2-hydroxyéthyl)-6-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy}pipéridin-1-yl)-1-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]cyclobutyl}acétonitrile ;  
25 ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-1H-imidazo[4,5-d]thiéno[3,2-b]pyridin-1-yl}tétrahydro-2H-pyran-2-yl)acétonitrile ; et  
30 4-[3-(cyanométhyl)-3-(3',5'-diméthyl-1H,1'H-4,4'-bipyrazol-1-yl)azétidin-1-yl]-2,5-difluoro-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-méthyléthyl]benzamide ;  
et les sels pharmaceutiquement acceptables de n'importe lequel des composés susmentionnés ; et  
35 (b) ledit inhibiteur de PI3Kδ est choisi parmi :  
7-(1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl)-6-(3-fluorophényl)-3-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one ;

(S)-7-(1-(9H-purin-6-ylamino)éthyl)-6-(3-fluorophényl)-  
3-méthyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one ;  
4-[1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-  
yl)éthyl]-6-chloro-2-{1-[(2S)-2-hydroxypropyl]azétidin-  
5 3-yl}-3-méthoxybenzotrile ;  
4-[1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-  
yl)éthyl]-6-chloro-2-[1-(2-hydroxyéthyl)azétidin-3-yl]-  
3-méthoxybenzotrile ;  
5-{3-[1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-  
10 1-yl)éthyl]-6-cyano-2-éthoxy-5-méthylphényl}-N,N-  
diméthylpyridine-2-carboxamide ;  
4-{3-[1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-  
1-yl)éthyl]-5-chloro-2-éthoxy-6-  
fluorophényl}pyrrolidin-2-one ;  
15 N-{1-[5-chloro-8-(3-fluorophényl)cinnolin-7-yl]éthyl}-  
9H-purin-6-amine ; et  
4-chloro-3'-fluoro-3-méthyl-6-[1-(9H-purin-6-  
ylamino)éthyl]biphényl-2-carbonitrile ;  
et les sels pharmaceutiquement acceptables de n'importe  
20 lequel des composés susmentionnés.