

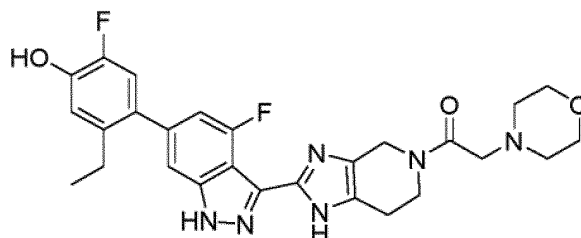
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 47970 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/437; A61P 11/00; C07D 471/04; A61P 27/02; A61P 17/00**
- (43) Date de publication : **31.03.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **47970**
- (22) Date de Dépôt : **30.04.2018**
- (30) Données de Priorité : **01.05.2017 US 201762492574 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/030148 30.04.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Theravance Biopharma R&D IP, LLC, 901 Gateway Boulevard South San Francisco, CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **DABROS, Marta ; FATHEREE, Paul R. ; JIANG, Lan ; MCKINNELL, Robert Murray ; THALLADI, Venkat R. ; ZHANG, Hao ; NZEREM, Jerry ; BENJAMIN, Noah ; KLEINSCHEK, Melanie A. ; CRATER, Glenn D.**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18724754.9**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉ INHIBITEUR DE JAK À BASE D'IMIDAZO-PIPÉRIDINE FUSIONNÉE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un composé de formule 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, qui est utile en tant qu'inhibiteur de JAK. L'invention concerne également des formes cristallines du composé, des compositions pharmaceutiques comprenant le composé, des procédés d'utilisation de ce dernier pour traiter des maladies sensibles à un inhibiteur de JAK, et des procédés ainsi que des intermédiaires utiles pour préparer ledit composé.

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule:

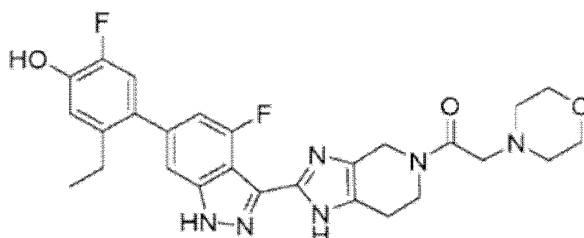
5



10 ou un sel pharmaceutiquement acceptable en dérivant.

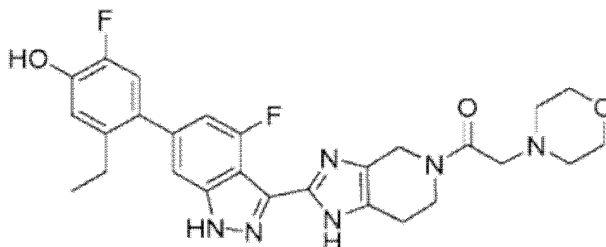
2. Un composé selon la revendication 1 de formule :

15



20 3. Une forme cristalline du composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule :

25



dans laquelle la forme cristalline est caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics de diffraction à des valeurs 2θ de

30 $10,61 \pm 0,20$, $11,84 \pm 0,20$, $14,94 \pm 0,20$, $18,26 \pm 0,20$ et $19,06 \pm 0,20$.

4. La forme cristalline selon la revendication 3, dans laquelle le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est en outre caractérisé en ce qu'il présente des pics de diffraction supplémentaires à des valeurs 2θ de:

$13,32 \pm 0,20$, $17,69 \pm 0,20$ et $21,10 \pm 0,20$.

35 5. La forme cristalline selon la revendication 4, dans laquelle le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est en outre caractérisé en ce qu'il présente au moins deux pics de diffraction supplémentaires à des valeurs 2θ choisies parmi :

$10,85 \pm 0,20$, $16,14 \pm 0,20$, $16,35 \pm 0,20$, $18,43 \pm 0,20$, $19,20 \pm 0,20$, $19,49 \pm 0,20$,
 $20,72 \pm 0,20$, $21,94 \pm 0,20$, $22,64 \pm 0,20$, $23,64 \pm 0,20$, $25,19 \pm 0,20$ et $28,08 \pm 0,20$.

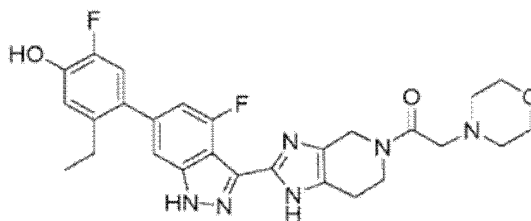
6. La forme cristalline selon la revendication 4, dans laquelle le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est en outre caractérisé en ce qu'il présente des pics de diffraction supplémentaires à des valeurs 2θ choisies parmi :

10,85 \pm 0,20, 16,14 \pm 0,20, 16,35 \pm 0,20, 18,43 \pm 0,20, 19,20 \pm 0,20, 19,49 \pm 0,20,
5 20,72 \pm 0,20, 21,94 \pm 0,20, 22,64 \pm 0,20, 23,64 \pm 0,20, 25,19 \pm 0,20 et 28,08 \pm 0,20.

7. La forme cristalline selon la revendication 3, dans laquelle la forme cristalline est caractérisée par un tracé calorimétrique à balayage différentiel, enregistré à une vitesse de chauffage de 10°C par minute, qui montre un maximum de flux de chaleur endothermique à une température comprise entre 268°C et 277°C.

10 8. La forme cristalline selon la revendication 3, dans laquelle la forme cristalline est caractérisée par un tracé calorimétrique à balayage différentiel, enregistré à une vitesse de chauffage de 10°C par minute, qui montre un maximum de flux de chaleur endothermique pour un pic de 272,6 \pm 2°C.

15 9. Une forme cristalline du composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule:



dans lequel la forme cristalline est caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics de diffraction à des valeurs 2θ de

8,16 \pm 0,20, 8,97 \pm 0,20, 15,29 \pm 0,20, 16,70 \pm 0,20, 18,00 \pm 0,20 et 20,18 \pm 0,20.

25 10. La forme cristalline selon la revendication 9, dans laquelle le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est en outre caractérisé en ce qu'il comporte au moins deux pics de diffraction supplémentaires à des valeurs 2θ choisies parmi

7,69 \pm 0,20, 10,66 \pm 0,20, 11,46 \pm 0,20, 11,91 \pm 0,20, 15,80 \pm 0,20,
17,02 \pm 0,20, 18,83 \pm 0,20, 22,39 \pm 0,20, 22,98 \pm 0,20, 24,89 \pm 0,20 et 26,54 \pm 0,20.

30 11. La forme cristalline selon la revendication 9, dans laquelle le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est en outre caractérisé en ce qu'il présente des pics de diffraction supplémentaires à des valeurs 2θ choisies parmi :

7,69 \pm 0,20, 10,66 \pm 0,20, 11,46 \pm 0,20, 11,91 \pm 0,20, 15,80 \pm 0,20,
17,02 \pm 0,20, 18,83 \pm 0,20, 22,39 \pm 0,20, 22,98 \pm 0,20, 24,89 \pm 0,20 et 26,54 \pm 0,20.

35 12. La forme cristalline selon la revendication 9, dans laquelle la forme cristalline est caractérisée par un tracé calorimétrique à balayage différentiel enregistré à une vitesse de chauffage de 10°C par minute qui montre un maximum de flux de chaleur endothermique à une température comprise entre 215°C et 229°C.

13. La forme cristalline selon la revendication 9, dans laquelle la forme cristalline est caractérisée par un tracé calorimétrique à balayage différentiel enregistré à une vitesse de chauffage de 10°C par minute qui montre un maximum de flux de chaleur endothermique à un pic à $221,7 \pm 3^\circ\text{C}$.

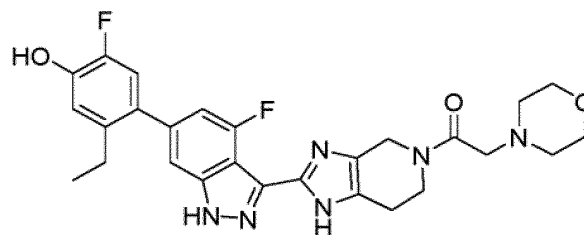
5 14. Une composition pharmaceutique comprenant le composé selon la revendication 1 ou 2 ou la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 3 à 13 et un support pharmaceutiquement acceptable.

15 15. La composition pharmaceutique selon la revendication 14, dans laquelle la composition est appropriée pour une application oculaire.

10 16. La composition pharmaceutique selon la revendication 15, dans laquelle la composition est appropriée pour une injection intravitréenne.

17. La composition pharmaceutique selon la revendication 16, dans laquelle la composition est une suspension.

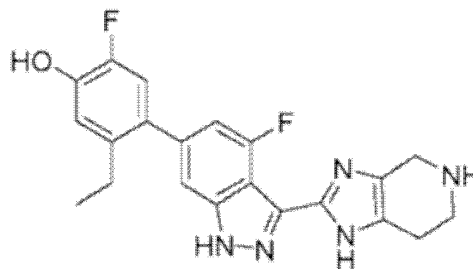
15 18. Un procédé de préparation d'un composé de formule 1 :



1

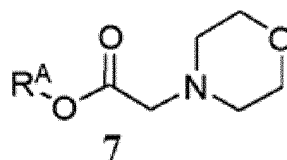
ou un sel pharmaceutiquement acceptable en dérivant, le procédé comprenant:

(a) la réaction d'un composé de formule 6:



6

avec un composé de formule 7:



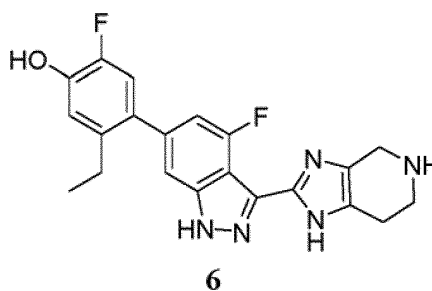
7

où R^A est hydrogène ou le 2,5-dioxopyrrolidinyle, et

(b) éventuellement la préparation d'un sel pharmaceutiquement acceptable pour fournir un composé de formule 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable en dérivant.

19. Un composé de formule 6

5



ou un sel en dérivant.

10 20. Un procédé de préparation de la forme cristalline selon la revendication 3 comprenant:

(a) la formation d'un mélange homogène de 1-{2-[6-(2-éthyl-5-fluoro-4-hydroxy-phényl)-4-fluoro-1H-indazol-3-yl]-1,4,6,7-tétrahydro-5H-imidazo [4,5-c] pyridin-5-yl} -2-morpholinoéthan-1-one dans un solvant aprotique polaire, ou dans un solvant
15 polaire miscible à l'eau, ou dans un mélange d'un solvant aprotique polaire et d'un solvant polaire miscible à l'eau, à une température comprise entre 45 et 75°C;

(b) l'ajout, d'un mélange homogène à un mélange d'un solvant miscible à l'eau et d'eau, à une température comprise entre 60 et 90°C, pour former un second mélange;

(c) l'ajout, lentement d'eau, au second mélange, à une température comprise entre
20 60 et 90°C pour former une suspension épaisse; et

(d) l'isolement de la forme cristalline de la suspension épaisse.

21. Le procédé selon la revendication 20, dans lequel

- le solvant aprotique polaire de l'étape (a) est choisi dans le groupe consistant en DMSO, DMF, NMP, DMAc et nitrométhane,

25 - le solvant polaire miscible à l'eau de l'étape (a) est choisi dans le groupe constitué par l'acétonitrile, l'acétone, le méthanol, l'éthanol et le THF,

- et le solvant miscible à l'eau de l'étape (b) est choisi dans le groupe constitué par l'acétonitrile, l'acétone, le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol, le n-butanol, THF, DMSO, DMF, NMP, DMAc et nitrométhane.

30 22. Le composé selon la revendication 1 ou 2, ou la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 3 à 13, à utiliser dans le traitement d'une maladie oculaire chez un mammifère.

23. Le composé ou la forme cristalline à utiliser selon la revendication 22, dans lequel la maladie oculaire est l'uvéite, la rétinopathie diabétique, l'œdème maculaire
35 diabétique, la sécheresse oculaire, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'occlusion veineuse rétinienne ou la kérato-conjonctivite atopique.

24. Le composé ou la forme cristalline à utiliser selon la revendication 23, dans lequel la maladie oculaire est l'uvéite.

25. Le composé ou forme cristalline à utiliser selon la revendication 23, dans lequel la maladie oculaire est un œdème maculaire diabétique.

26. Le composé selon la revendication 1 ou 2, ou la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 3 à 13, destiné à être utilisé dans le traitement
5 d'une maladie inflammatoire de la peau chez un mammifère.

27. Le composé ou la forme cristalline à utiliser selon la revendication 26, dans lequel la maladie inflammatoire de la peau est la dermatite atopique.

28. Le composé selon la revendication 1 ou 2, ou la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 3 à 13, à utiliser dans le traitement d'une maladie
10 respiratoire chez un mammifère.

29. Le composé ou forme cristalline à utiliser selon la revendication 28, dans lequel la maladie respiratoire est l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la fibrose kystique, la pneumonie, la fibrose pulmonaire idiopathique, la lésion pulmonaire aiguë, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la bronchite,
15 l'emphysème, le rejet d'une transplantation pulmonaire, le dysfonctionnement primaire de la greffe, la pneumonie organisatrice, le rejet aigu de greffe pulmonaire, la bronchiolite lymphocytaire, le dysfonctionnement chronique de l'allogreffe pulmonaire, le dysfonctionnement chronique restrictif de l'allogreffe pulmonaire, le dysfonctionnement de l'allogreffe neutrophile ou la bronchiolite oblitérante.

20 30. Le composé ou la forme cristalline à utiliser selon la revendication 29, dans lequel la maladie respiratoire est l'asthme, un dysfonctionnement d'allogreffe pulmonaire chronique ou une maladie pulmonaire obstructive chronique.