

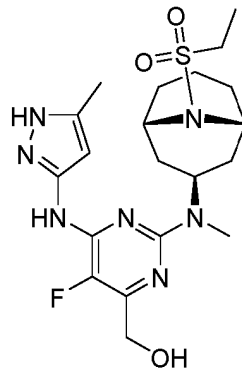
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 49956 B1**
- (43) Date de publication : **30.11.2022**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61K 45/06; A61P 17/00; C07D 451/14; A61P 37/06; C07D 403/12; C07D 451/04; A61P 17/14**
-
- (21) N° Dépôt : **49956**
- (22) Date de Dépôt : **26.10.2018**
- (30) Données de Priorité : **27.10.2017 US 201762577852 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/057682 26.10.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Theravance Biopharma R&D IP, LLC, 901 Gateway Boulevard South San Francisco, CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **DABROS, Marta ; MCKINNEL, Robert Murray ; NZEREM, Jerry ; KOZAK, Jennifer ; HUDSON, Ryan ; BRANDT, Gary E.L.**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18801171.2**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS DE PYRIMIDINE UTILISÉS EN TANT QU'INHIBITEURS DE KINASE JAK**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un composé de formule (I) : (formule (I)) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, qui est utile en tant qu'inhibiteur de kinases JAK. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, une forme cristalline, des procédés d'utilisation de ces composés pour traiter des maladies cutanées inflammatoires et d'autres maladies, et des procédés et intermédiaires utiles dans la préparation de tels composés.

Revendications modifiées - au propre

REVENDICATIONS :

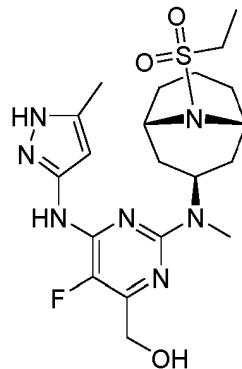
1. Composé de la formule (I) :



(I)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Forme libre du composé selon la revendication 1.
3. Forme cristalline du composé de la formule (I) :



(I)

la forme cristalline étant caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics de diffraction à des valeurs 2θ de $11,4\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $16,6\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$ et $21,9\pm 0,2$.

4. Forme cristalline selon la revendication 3, dans laquelle le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est en outre caractérisé par la présence de pics de diffraction supplémentaires à des valeurs 2θ de $8,9\pm 0,2$, $9,5\pm 0,2$ et $10,2\pm 0,2$.

5. Forme cristalline selon la revendication 4, dans laquelle le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est en outre caractérisé par la présence d'au moins deux pics de diffraction supplémentaires à des valeurs 2θ choisies parmi $14,4\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $25,9\pm 0,2$, $30,1\pm 0,2$, $30,5\pm 0,2$, $30,9\pm 0,2$, $32,6\pm 0,2$ et $33,8\pm 0,2$.

6. Forme cristalline selon la revendication 3, la forme cristalline étant caractérisée par une trace de calorimétrie à balayage différentiel enregistrée à une vitesse de chauffage de 10 °C par minute qui montre un maximum de flux de chaleur endothermique avec une température maximale de $238,1\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

7. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 et un support pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique comprenant une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 3 à 6 et un support pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 comprenant en outre un ou plusieurs agents thérapeutiques supplémentaires.

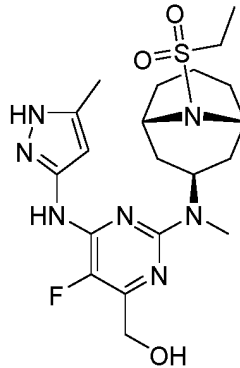
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, la composition pharmaceutique étant une pommade ou une crème.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle le composé (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, est présent dans une quantité comprise entre 0,1 et 10 % en poids.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle le composé (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, est présent dans une quantité comprise entre 0,25 et 5% en poids.

13. Composé pharmaceutique selon la revendication 7, dans laquelle le composé (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, est présent dans une quantité comprise entre 0,05 et 0,5% en poids.
14. Composé selon la revendication 1 ou 2, destiné à être utilisé dans le traitement d'une maladie inflammatoire ou auto-immune de la peau chez un mammifère.
15. Composé selon la revendication 14, destiné à être utilisé dans le traitement d'une maladie inflammatoire de la peau chez un mammifère.
16. Composé selon la revendication 15, destiné à être utilisé dans le traitement de la dermatite atopique.
17. Composé selon la revendication 16, dans lequel la dermatite atopique est une dermatite atopique modérée à sévère.
18. Composé selon la revendication 16, dans lequel la dermatite atopique est une dermatite atopique légère à modérée.
19. Composé selon la revendication 14, destiné à être utilisé dans le traitement de l'alopecie areata.
20. Composé selon la revendication 14, destiné à être utilisé dans le traitement d'une maladie inflammatoire ou auto-immune de la peau choisie dans le groupe constitué par : le vitiligo, le prurigo nodulaire, le lichen plan, la dermatite de contact, les manifestations cutanées de la maladie du greffon contre l'hôte, la pemphigoïde, le lupus discoïde, le lichen scléreux, le lichen planopilaris, le psoriasis et la folliculite décalvante.
21. Composé selon la revendication 14, destiné à être utilisé dans le traitement du psoriasis.

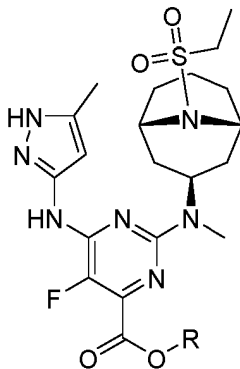
22. Processus de préparation d'un composé de la formule (I) :



(I)

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, comprenant :

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



(II)

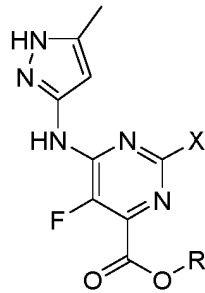
dans lequel R représente un groupe alkyle en C₁₋₁₂, avec un agent réducteur et

(b) éventuellement la formation d'un sel pharmaceutiquement acceptable pour fournir un composé de la formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

23. Processus selon la revendication 22, dans lequel l'agent réducteur est choisi dans le groupe constitué par LiAlH₄, NaBH₄ et LiBH₄.

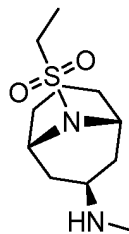
24. Processus selon la revendication 22, dans lequel R représente un éthyle.

25. Processus selon la revendication 22, dans lequel le composé de la formule (II) est obtenu par couplage d'un composé de la formule (III)



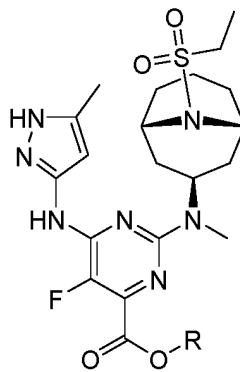
(III)

dans lequel X est un halogène, avec un composé de la formule 1-9



1-9

26. Composé de la formule (II) :



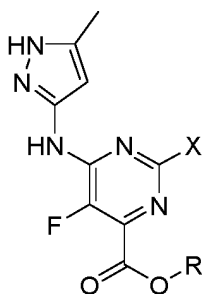
(II)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R représente un groupe alkyle en C₁.

12.

27. Composé selon la revendication 26, dans lequel R représente un éthyle.

28. Composé de la formule (III) :



(III)

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

dans lequel R représente un groupe alkyle en C₁₋₁₂ et X représente un halogène.

29. Composé selon la revendication 28, dans lequel R représente un éthyle et X représente un chloro.