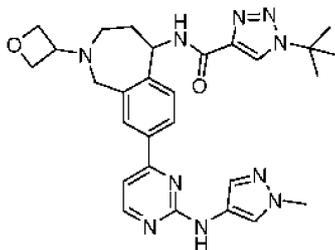


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50013 B1**
- (43) Date de publication : **31.05.2024**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/44; A61K 31/443; A61K 31/506; C07D 471/04; A61P 35/00; C07D 403/14; C07D 413/14; A61P 25/02**
-
- (21) N° Dépôt : **50013**
- (22) Date de Dépôt : **13.04.2018**
- (30) Données de Priorité : **14.04.2017 US 201762485745 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/027415 13.04.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Biogen MA Inc., 225 Binney Street Cambridge, MA 02142 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **ZHENG, Fengmei ; HOPKINS, Brian, T. ; MA, Bin ; PRINCE, Robin ; MARX, Isaac ; LYSSIKATOS, Joseph, P. ; PETERSON, Matthew ; PATIENCE, Daniel, B.**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 18721632.0
-
- (54) Titre : **ANALOGUES DE BENZOAZÉPINE UTILISÉS EN TANT QU'AGENTS INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE DE BRUTON**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I), ou des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, et leurs procédés de production ainsi que leur utilisation dans le traitement d'une maladie sensible à l'inhibition de la tyrosine de Bruton.

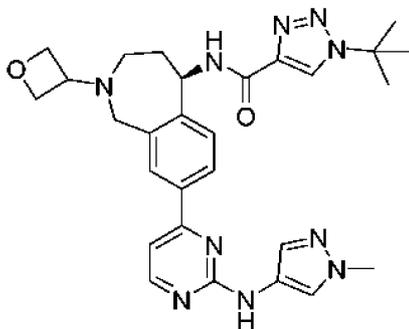
Revendications

1. Composé représenté par la formule suivante :



ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant représenté par la formule suivante :



ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

3. Forme cristalline A du (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxétan-3-yl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide selon la revendication 2, ladite forme cristalline étant caractérisée par au moins trois pics de diffraction des rayons X sur poudre (PXRD) aux angles 2θ choisis parmi $5,7^\circ$, $7,9^\circ$, $9,7^\circ$, $18,2^\circ$, $19,0^\circ$ et $22,4^\circ$.

4. Forme cristalline A selon la revendication 3 :

ladite forme cristalline étant caractérisée par au moins quatre pics de PXRD aux angles 2θ choisis parmi $5,7^\circ$, $7,9^\circ$, $9,7^\circ$, $18,2^\circ$, $19,0^\circ$ et $22,4^\circ$.

5. Forme cristalline A selon la revendication 3, ladite forme cristalline étant caractérisée par des pics de PXRD aux angles 2θ de $5,7^\circ$, $7,9^\circ$, $9,7^\circ$, $18,2^\circ$, $19,0^\circ$ et $22,4^\circ$.

6. Forme cristalline A selon la revendication 3, ladite forme cristalline étant caractérisée par des pics de PXRD aux angles 2θ de $4,3^\circ$, $5,7^\circ$, $7,9^\circ$, $8,7^\circ$, $9,7^\circ$, $11,9^\circ$, $13,1^\circ$, $14,8^\circ$, $15,2^\circ$, $16,1^\circ$,

17,0°, 17,8°, 18,2°, 19,0°, 20,5°, 21,2°, 22,4°, 22,8°, 23,8° et 25,6°.

7. Forme cristalline A selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, ladite forme cristalline A étant caractérisée par une température de fusion de $186,0^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ déterminée par une analyse par calorimétrie différentielle à balayage (DSC).

8. Forme cristalline A selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, ladite forme cristalline comportant un profil de DSC qui est sensiblement le même que le profil de DSC représenté à la FIG. 2.

9. Forme cristalline A selon l'une quelconque des revendications 3 à 8, ladite forme cristalline A étant un hydrate.

10. Forme cristalline G du (R)-1-(tert-butyl)-N-(8-(2-((1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(oxétan-3-yl)-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[c]azépin-5-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide selon la revendication 2, ladite forme cristalline étant caractérisée par au moins trois pics de PXRD aux angles 2θ choisis parmi $3,6^{\circ}$, $8,9^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $12,6^{\circ}$, $20,2^{\circ}$ et $21,8^{\circ}$.

11. Forme cristalline G selon la revendication 10 :

ladite forme cristalline étant caractérisée par au moins quatre pics de PXRD aux angles 2θ choisis parmi $3,6^{\circ}$, $8,9^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $12,6^{\circ}$, $20,2^{\circ}$ et $21,8^{\circ}$.

12. Forme cristalline G selon la revendication 10, ladite forme cristalline étant caractérisée par des pics de PXRD aux angles 2θ de $3,6^{\circ}$, $8,9^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $12,6^{\circ}$, $20,2^{\circ}$ et $21,8^{\circ}$.

13. Forme cristalline G selon la revendication 10, ladite forme cristalline étant caractérisée par des pics de PXRD aux angles 2θ de $3,6^{\circ}$, $8,9^{\circ}$, $11,0^{\circ}$, $12,6^{\circ}$, $14,5^{\circ}$, $15,4^{\circ}$, $16,3^{\circ}$, $18,4^{\circ}$, $20,2^{\circ}$, $21,8^{\circ}$, $23,4^{\circ}$, $25,4^{\circ}$, $26,8^{\circ}$ et $34,2^{\circ}$.

14. Forme cristalline G selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, ladite forme cristalline G comportant une température de fusion de $217,3^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ déterminée par une analyse par calorimétrie différentielle à balayage (DSC).

15. Forme cristalline G selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, ladite forme cristalline G comportant un profil de DSC qui est sensiblement le même que le profil de DSC

représenté à la FIG. 5.

16. Forme cristalline G selon l'une quelconque des revendications 10 à 15, ladite forme cristalline G étant un hydrate.

17. Forme cristalline A ou forme cristalline G selon l'une quelconque des revendications 3 à 16, ladite forme cristalline A ou ladite forme cristalline G étant pure à au moins 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 %, 99,5 % ou 99,9 %.

18. Composition pharmaceutique comprenant (i) un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, (ii) une forme cristalline A selon l'une quelconque des revendications 3 à 9 et 17, ou (iii) une forme cristalline G selon l'une quelconque des revendications 10 à 17, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

19. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, forme cristalline A selon l'une quelconque des revendications 3 à 9 et 17, ou forme cristalline G selon l'une quelconque des revendications 10 à 17 destiné à être utilisé dans une méthode de traitement d'un trouble sensible à l'inhibition de la tyrosine kinase de Bruton chez un sujet.

20. Composé, forme cristalline A ou forme cristalline G destiné à être utilisé selon la revendication 19, ledit trouble étant un trouble auto-immun.

21. Composé, forme cristalline A ou forme cristalline G destiné à être utilisé selon la revendication 19, ledit trouble auto-immun étant la sclérose en plaques.