

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 52219 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4155; A61K 31/437; A61P 17/10; A61K 45/06; A61K 31/519**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**

-
- (21) N° Dépôt : **52219**
- (22) Date de Dépôt : **29.03.2019**
- (30) Données de Priorité : **30.03.2018 US 201862650600 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/024998 29.03.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off Wilmington, DE 19803 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **HOWELL, Michael D. ; SMITH, Paul**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :19722308.4

-
- (54) Titre : **TRAITEMENT DE L'HIDRADÉNITE SUPPURÉE À L'AIDE D'INHIBITEURS DE JAK**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des méthodes de traitement de l'hidradénite suppurée chez un patient qui en a besoin, consistant à administrer au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé qui inhibe la JAK1 et/ou la JAK2, et/ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

Revendications

1. Composé qui inhibe JAK1 et/ou JAK2, ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée, le composé étant :
- 5 ruxolitinib ;
ruxolitinib, un ou plusieurs atomes d'hydrogène étant remplacés par des atomes de deutérium ;
- 10 {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-
- 15 (trifluorométhyl)phényl]pipéridin-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 ;
- 20 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 ;
- ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-1H-imidazo[4,5-d]thiéno[3,2-b]pyridin-1-yl}tétrahydro-2H-pyran-2-
- 25 yl)acétonitrile ;
- 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 ;
5 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 ;
10 [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 ;
15 {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 ;
20 {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 ;
25 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 ;
30 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-
35 [(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 ;

{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 ;

15 {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 ;

20 {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-

25 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 ;

30 {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 ;

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 ;

ou sel pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque des composés mentionnés précédemment.

2. Composé pour une utilisation selon la revendication 1, le composé ou sel étant sélectif pour JAK1 et JAK2 par rapport à JAK3 et TYK2.
- 5
3. Composé pour une utilisation selon la revendication 2, le composé étant du ruxolitinib, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
- 10
4. Composé pour une utilisation selon la revendication 3, le composé étant du ruxolitinib, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, ou un ou plusieurs atomes d'hydrogène étant remplacés par des atomes de deutérium.
- 15
5. Composé pour une utilisation selon la revendication 3, le sel étant du phosphate de ruxolitinib.
6. Composé pour une utilisation selon la revendication 20 1, le composé ou le sel étant sélectif pour JAK1 par rapport à JAK2, JAK3 et TYK2.
7. Composé pour une utilisation selon la revendication 6, le composé étant {1-{1-[3-fluoro-2-
25 (trifluorométhyl)isonicotinoyl]pipéridin-4-yl}-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azétidin-3-yl}acétonitrile, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.
- 30
8. Composé pour une utilisation selon la revendication 7, le sel étant le sel avec l'acide adipique 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.
- 35
9. Composé pour une utilisation selon la revendication 6, le composé étant 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 un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

10. Composé pour une utilisation selon la revendication
5 9, le sel étant le sel avec l'acide phosphorique de 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.
- 10 11. Composé pour une utilisation selon la revendication
6, le composé étant ((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 correspondant.
- 15 12. Composé pour une utilisation selon la revendication
6, le composé étant le monohydrate de ((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.
- 20 13. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque
des revendications 7-12, le composé ou le sel étant administré à un dosage de 15, 30, 60 ou 90 mg sur une base de base libre.
- 25 14. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque
des revendications 1-13, le composé étant administré en combinaison avec un agent thérapeutique supplémentaire.
- 30 15. Composé pour une utilisation selon la revendication
14, l'agent thérapeutique supplémentaire étant un antibiotique, un rétinoïde, un corticostéroïde, un agent anti-TNF-alpha ou un immunosuppresseur.
- 35 16. Composé pour une utilisation selon la revendication
15, dans lequel
(a) l'antibiotique est la clindamycine, la doxycycline, la minocycline, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, l'érythromycine, le métronidazole, la rifampine, la

- moxifloxacine, la dapsonsone ou une combinaison correspondante, ou
- (b) le rétinoïde est l'étrétinate, l'acitrétine ou l'isotrétinoïne, ou
- 5 (c) le corticostéroïde est le triamcinolone, la dexaméthasone, la fluocinolone, la cortisone, la prednisone, la prednisolone ou la flumétolone, ou
- (d) l'agent anti-TNF-alpha est l'infliximab, l'éta nercept ou l'adalimumab, ou
- 10 (e) l'immunosuppresseur est le méthotrexate, la cyclosporine A, le mycophénolate mofétil ou le mycophénolate sodique.

17. Composé pour une utilisation selon la revendication
15 14, l'agent thérapeutique supplémentaire étant le finastéride, la metformine, l'adapalène ou l'acide azélaïque.

18. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque
20 des revendications 1-17, le composé ou le sel étant administré :

(a) de manière topique ; ou

(b) par voie orale.