

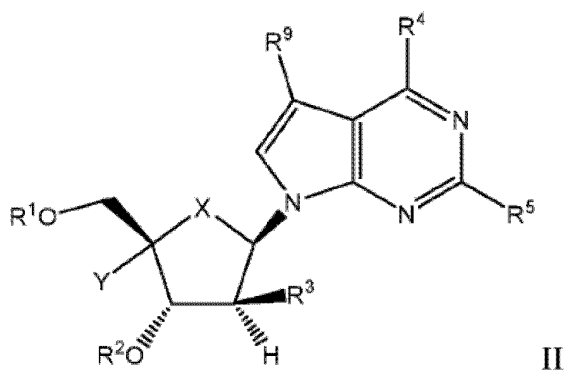
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39809 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/7064; A61K 31/7076; C07H 19/14; C07D 487/04; C07H 19/06; A61P 1/16**
- (43) Date de publication : **29.10.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **39809**
- (22) Date de Dépôt : **26.03.2015**
- (30) Données de Priorité : **28.03.2014 WO PCT/CN2014/074294**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/022621 26.03.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065-0907 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **GIRIJAVALLABHAN, Vinay, M. ; OLSEN, David, B. ; ZHANG, Zhibo ; TANG, Bing-Yu ; FU, Jianmin**
- (74) Mandataire : **BOUTAHAR OMAR**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15715934.4**
-
- (54) Titre : **DERIVES DE NUCLEOSIDE SUBSTITUES EN 4' EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE DU VIH**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés nucléosidiques 4'-substitués de Formule I (Formule I) et leur utilisation pour l'inhibition de la transcriptase inverse du VIH, la prévention d'une infection par le VIH, le traitement d'une infection par le VIH et la prévention, le traitement et le retardement de l'apparition ou de la progression du sida et/ ou du complexe lié au sida.

RevendicationsDERIVES DE NUCLEOSIDE SUBSTITUES EN 4' EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE DU VIH.

5

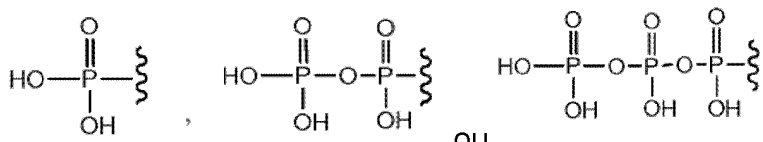
1. Composé de Formule développée II



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel:

X est O ;

10

Y est $-C\equiv CH$;R¹ est -H,

ou une modification deprotonnée du monophosphate, diphosphate ou triphosphate ;

R² est -H ;

15

R³ est -H ;R⁴ est $-NH_2$;R⁵ est -H, -Cl, -F ou $-NH_2$, et

R⁹ est -H, -F, -Cl, -I, -Br ou -CH₃.

2. Composé selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel:

R¹ est -H.

5 3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 qui est du:

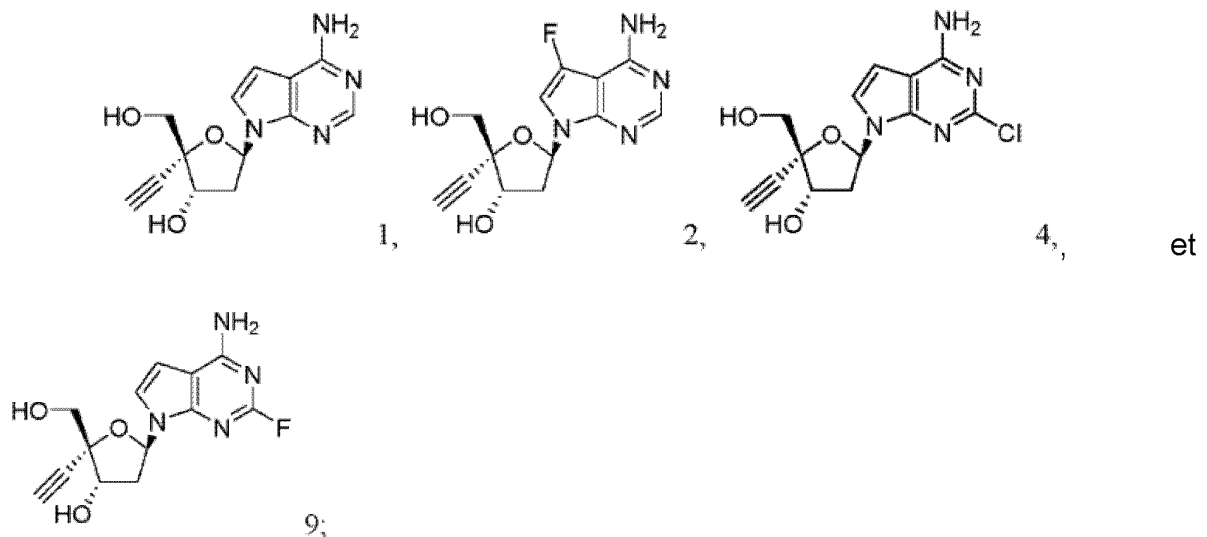
1)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-ol ;
2)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-fluoro-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-ol ;
3)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-ol ;
4)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-chloro-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-ol ;
5)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-bromo-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-ol ;
6)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-chloro-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-ol ;
7)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-iodo-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-ol ;
8)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,4-diamino-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-ol ;
9)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-fluoro-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-2-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-3-ol ;
13)	triphosphate tétrahydrogéné de ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytétrahydrofuran-2-yl)méthyle ;
14)	triphosphate tétrahydrogéné de ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-fluoro-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytétrahydrofuran-2-yl)méthyle ;
15)	triphosphate tétrahydrogéné de ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-méthyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytétrahydrofuran-2-yl)méthyle ;

16)	triphosphate tétrahydrogéné de ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-chloro-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytétrahydrofuran-2-yl)méthyle ;
17)	triphosphate tétrahydrogéné de ((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-chloro-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytétrahydrofuran-2-yl)méthyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, sélectionné parmi le groupe

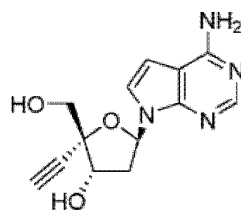
5 constitué de:



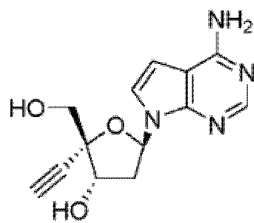
et deselspharmaceutiquement acceptables de ceux-ci.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes qui

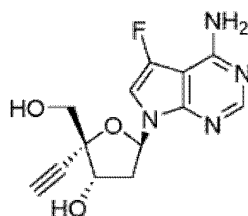
10 est du :



6. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes qui est un sel pharmaceutiquement acceptable de:

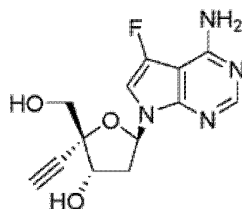


7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est du :

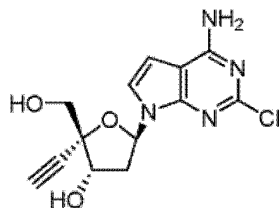


5

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est un sel pharmaceutiquement acceptable de:

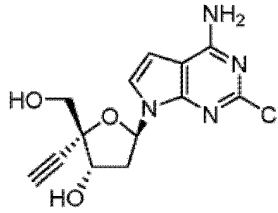


9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est du :

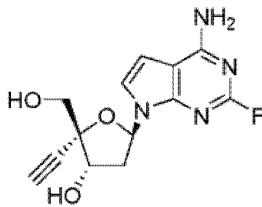


10

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est un sel pharmaceutiquement acceptable de:

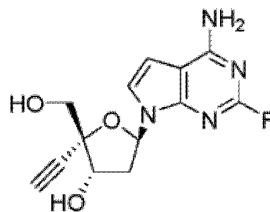


11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est du :



5

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est un sel pharmaceutiquement acceptable de:



13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 sélectionné
10 parmi le groupe constitué de:

triphosphatetetrahydrogéné de ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytétrahydrofuran-2-yl)méthyle ;

triphosphatetetrahydrogéné de ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-5-fluoro-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytétrahydrofuran-2-yl)méthyle ; et

triphosphatetetrahydrogéné de ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)méthyle.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est du :

triphosphatetetrahydrogéné de ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)méthyle.

15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est du :

triphosphatetetrahydrogéné de ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-5-fluoro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)méthyle.

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est du :

triphosphatetetrahydrogéné de ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-éthynyl-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)méthyle.

17. Composition pharmaceutique comprenant un composé, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

18. Composé, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour une utilisation en thérapie.

19. Composé, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour une utilisation dans l'inhibition de la transcriptase inverse du VIH, le traitement ou la prophylaxie d'une infection par le VIH, ou le traitement, la prophylaxie ou le retard dans la survenue du SIDA.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, comprenant en outre un ou plusieurs agents anti-VIH sélectionnés parmi le groupe constitué d'agents antiviraux contre le VIH, d'immunomodulateurs et d'agents anti-infectieux.

21. Composition pharmaceutique selon la revendication 20, dans laquelle l'agent anti-VIH est sélectionné parmi un ou plusieurs antiviraux sélectionnés parmi le groupe constitué d'inhibiteurs de la protéase du VIH, d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH, d'inhibiteurs de fusion du VIH, d'inhibiteurs d'entrée du VIH et d'inhibiteurs de maturation du VIH.

22. Combinaison comprenant un composé, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 et un ou plusieurs agents anti-VIH sélectionnés parmi des agents antiviraux contre le VIH, des agents anti-infectieux et des immunomodulateurs, pour une utilisation dans l'inhibition de la transcriptase inverse du VIH, le traitement ou la prophylaxie d'une infection par le VIH, ou le traitement, la prophylaxie ou le retard dans la survenue ou la progression du SIDA.

23. Combinaison pour une utilisation selon la revendication 22, dans laquelle l'agent anti-VIH est un antiviral sélectionné parmi le groupe constitué d'inhibiteurs de la protéase du VIH, d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH, d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH, d'inhibiteurs de fusion du VIH, d'inhibiteurs d'entrée du VIH et d'inhibiteurs de maturation du VIH.

24. Composition pharmaceutique selon la revendication 20 ou combinaison pour une utilisation selon la revendication 22, dans laquelle l'agent anti-VIH est sélectionné parmi les suivants.

Nom
abacavir, ABC, Ziagen®
abacavir + lamivudine, Epzicom®
abacavir + lamivudine + zidovudine, Trizivir®
amprénavir, Agenerase®
atazanavir, Reyataz®
AZT, zidovudine, azidothymidine, Retrovir®
capravirine
darunavir, Prezista®
ddC, zalcitabine, didésoxycytidine, Hivid®
ddl, didanosine, didésoxyinosine, Videx®
ddl (enrobage entérique), Videx EC®
délavirdine, DLV, Rescriptor®
dolutégravir, Tivicay®
doravirine, MK-1439
éfavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF, Atripla®
EFdA (4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine)
Elvitégravir
emtricitabine, FTC, Emtriva®
emtricitabine + ténofovir DF, Truvada®
emvirine, Coactinon®
enfuvirtide, Fuzeon®
didanosine à enrobage entérique, Videx EC®
étravirine, TMC-125
fosamprénavir calcique, Lexiva®

indinavir, Crixivan®
lavitidine, 3TC, EpiVir®
lavitidine + zidovudine, Combivir®
lopinavir
lopinavir + ritonavir, Kaletra®
maraviroc, Selzentry®
nelfinavir, Viracept®
névirapine, NVP, Viramune®
PPL-100 (aussi connu comme PL-462) (Ambrilia)
raltégravir, MK-0518, Isentress™
Rilpivirine
ritonavir, Norvir®
saquinavir, Invirase®, Fortovase®
stavudine, d4T, didéshydrodésoxythymidine, Zerit®
ténofovir DF, (DF = fumarate de disoproxil), TDF, Viread®
ténofovir, hexadécyloxypropyle (CMX-157)
fumarate de ténofoviralafénamide (GS-7340)
tipranavir, Aptivus®
vicriviroc

Les médicaments suivants énumérés dans la table sont sous une forme de sel ; sulfate d'abacavir, mésylate de délavirdine, sulfate d'indinavir, sulfate d'atazanavir, mésylate de nelfinavir et mésylate de saquinavir.

- 5 25. Composition pharmaceutique selon la revendication 20 ou combinaison pour une utilisation selon la revendication 22, dans laquelle l'agent anti-VIH est la doravirine.

26. Composition pharmaceutique selon la revendication 20 ou combinaison pour une utilisation selon la revendication 22, dans laquelle l'agent anti-VIH est le fumarate de ténofoviridisoproxil.

27. Composition pharmaceutique selon la revendication 20 ou combinaison
5 pour une utilisation selon la revendication 22, dans laquelle l'agent anti-VIH est le fumarate de ténofovirafénamide.