

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40032 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/7068; A61K 31/7072; A61P 31/14; A61K 31/708; A61K 31/7076**
- (43) Date de publication : **26.02.2021**

- 
- (21) N° Dépôt : **40032**
- (22) Date de Dépôt : **22.06.2015**
- (30) Données de Priorité : **24.06.2014 US 201462016232 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/037001 22.06.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen BioPharma, Inc., 260 E. Grand Avenue, 2nd Floor South San Francisco, CA 94080 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **BEIGELMAN, Leonid ; BLATT, Lawrence M. ; SYMONS, Julian Alexander ; SMITH, David Bernard**
- (74) Mandataire : Atlas Intellectual Property
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15812231.7

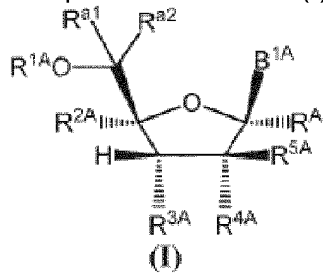
---

(54) Titre : **NUCLÉOSIDES SUBSTITUÉS, NUCLÉOTIDES ET ANALOGUES DE CEUX-CI POUR TRAITER LES INFECTIONS VIRALES**

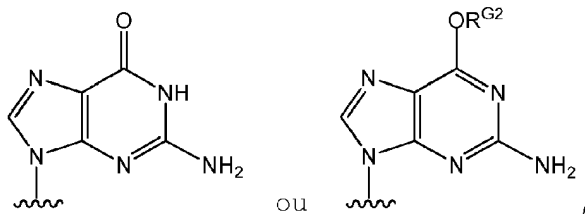
- (57) Abrégé : L'invention concerne des nucléosides, des nucléotides et des analogues de nucléotides, des procédés de synthèse de ceux-ci et des procédés de traitement de maladies et/ou d'états pathologiques, tels qu'une infection virale par les Coronaviridae, les Togaviridae, les Hepeviridae et/ou les Bunyaviridae, avec un ou plusieurs nucléosides, nucléotides et analogues de nucléotides.

## Revendications

1. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, pour une utilisation dans l'amélioration ou le traitement d'une infection virale, le composé de formule (I) possédant la structure :



B<sup>1A</sup> étant



R<sup>G2</sup> étant un C<sub>1-6</sub> alkyle non substitué ;

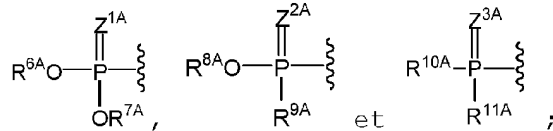
R<sup>3A</sup> étant choisi dans le groupe constitué par halogéno, OH, -OC(=O)R<sup>4A</sup> et un acide α-aminé O-lié éventuellement substitué ;

R<sup>4A</sup> étant choisi dans le groupe constitué par OH et halogéno ;

R<sup>a1</sup> et R<sup>a2</sup> étant indépendamment hydrogène ou deutérium ;

R<sup>A</sup> étant hydrogène ou deutérium ;

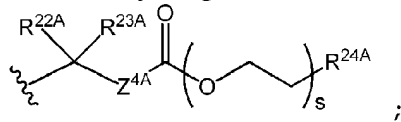
R<sup>1A</sup> étant choisi dans le groupe constitué par hydrogène,



R<sup>2A</sup> étant halogéno ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub> halogène ;

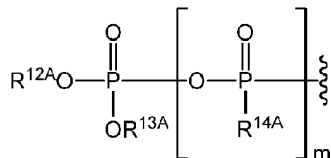
R<sup>5A</sup> étant choisi dans le groupe constitué par un C<sub>1-6</sub> alkyle non substitué, un C<sub>2-6</sub> alcényle non substitué et un C<sub>2-6</sub> alcynyle non substitué ;

R<sup>6A</sup> et R<sup>7A</sup> étant indépendamment choisis dans le groupe constitué par absent, hydrogène et



ou

R<sup>6A</sup> étant



et R<sup>7A</sup> étant absent ou hydrogène ;

R<sup>8A</sup> étant absent, hydrogène, un phényle éventuellement substitué ou un naphthyle éventuellement substitué ;

$R^{9A}$  étant un acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué choisi dans le groupe constitué par alanine N-liée, asparagine N-liée, aspartate N-lié, cystéine N-liée, glutamate N-lié, glutamine N-liée, glycine N-liée, proline N-liée, sérine N-liée, tyrosine N-liée, arginine N-liée, histidine N-liée, isoleucine N-liée, leucine N-liée, lysine N-liée, méthionine N-liée, phénylalanine N-liée, thréonine N-liée, tryptophane N-lié et valine N-liée, ou un dérivé d'ester d'acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué, le dérivé d'ester d'acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué étant un ester de  $C_{1-6}$  alkyle non substitué, un ester de  $C_{3-6}$  cycloalkyle éventuellement substitué, un ester de  $C_6$  aryle éventuellement substitué, un ester de  $C_{10}$  aryle éventuellement substitué ou un ester de benzyle éventuellement substitué d'un acide  $\alpha$ -aminé N-lié choisi dans le groupe constitué par alanine N-liée, asparagine N-liée, aspartate N-lié, cystéine N-liée, glutamate N-lié, glutamine N-liée, glycine N-liée, proline N-liée, sérine N-liée, tyrosine N-liée, arginine N-liée, histidine N-liée, isoleucine N-liée, leucine N-liée, lysine N-liée, méthionine N-liée, phénylalanine N-liée, thréonine N-liée, tryptophane N-lié et valine N-liée ;

$R^{10A}$  et  $R^{11A}$  étant indépendamment un acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué choisi dans le groupe constitué par alanine N-liée, asparagine N-liée, aspartate N-lié, cystéine N-liée, glutamate N-lié, glutamine N-liée, glycine N-liée, proline N-liée, sérine N-liée, tyrosine N-liée, arginine N-liée, histidine N-liée, isoleucine N-liée, leucine N-liée, lysine N-liée, méthionine N-liée, phénylalanine N-liée, thréonine N-liée, tryptophane N-lié et valine N-liée, ou un dérivé d'ester d'acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué, le dérivé d'ester d'acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué étant un ester de  $C_{1-6}$  alkyle non substitué, un ester de  $C_{3-6}$  cycloalkyle éventuellement substitué, un ester de  $C_6$  aryle éventuellement substitué, un ester de  $C_{10}$  aryle éventuellement substitué ou un ester de benzyle éventuellement substitué d'un acide  $\alpha$ -aminé N-lié choisi dans le groupe constitué par alanine N-liée, asparagine N-liée, aspartate N-lié, cystéine N-liée, glutamate N-lié, glutamine N-liée, glycine N-liée, proline N-liée, sérine N-liée, tyrosine N-liée, arginine N-liée, histidine N-liée, isoleucine N-liée, leucine N-liée, lysine N-liée, méthionine N-liée, phénylalanine N-liée, thréonine N-liée, tryptophane N-lié et valine N-liée ;

$R^{12A}$  et  $R^{13A}$  étant indépendamment absents ou hydrogène ;

$R^{14A}$  étant O-, OH ou méthyle ;

$R^{22A}$  et  $R^{23A}$  étant chacun hydrogène ;

$R^{24A}$  étant choisi dans le groupe constitué par hydrogène, un  $C_{1-24}$  alkyle non substitué et un  $-OC_{1-24}$  alkyle non substitué ;

$R'^A$  étant un  $C_{1-24}$  alkyle non substitué ;

$m$  étant 0 ou 1 ;

$s$  étant 0 ; et

$Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$ ,  $Z^{3A}$  et  $Z^{4A}$  étant chacun O ;

l'infection virale étant causée par un virus choisi dans le groupe constitué par un virus Coronaviridae, un virus Togaviridae, un virus Hepeviridae et un virus Bunyaviridae ; et lorsqu'un groupe est décrit comme étant éventuellement substitué, ce groupe peut être non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes indépendamment choisis parmi alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, aryle, hétéroaryle, hétérocyclyle, aryl(alkyle), hétéroaryl(alkyle), (hétérocyclyl)alkyle, hydroxy, alcoxy, acyle, cyano, halogène, thiocarbonyle, O-carbamyle, N-carbamyle, O-thiocarbamyle, N-

thiocarbamyle, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxy, O-carboxy, isocyanato, thiocyanato, isothiocyanato, nitro, azido, silyle, sulfényle, sulfinyle, sulfonyle, halogénoalkyle, halogénoalcoxy, trihalogénométhanesulfonyle, trihalogénométhanesulfonamido, un amino, un groupe amino mono-substitué et un groupe amino di-substitué.

**2.** Composé pour une utilisation selon la revendication 1, le virus étant un membre de la famille du virus Coronaviridae ; préférablement le virus Coronaviridae étant un Bêtacoronavirus ; préférablement le Bêtacoronavirus étant le MERS-CoV ; ou le virus étant un membre de la famille du virus Togaviridae ; préférablement le virus Togaviridae étant un Alphavirus ; préférablement l'Alphavirus étant un virus de l'encéphalite équine vénézuélienne ou un virus Chikungunya.

**3.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, R<sup>2A</sup> étant halogéno ; préférablement fluoro.

**4.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, R<sup>2A</sup> étant - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub> halogène ; préférablement -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>F.

**5.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, R<sup>4A</sup> étant OH.

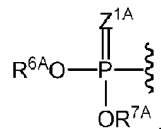
**6.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, R<sup>4A</sup> étant halogéno ; préférablement F ou Cl.

**7.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, R<sup>5A</sup> étant un C<sub>2-6</sub> alcynyle non substitué, préférablement éthynyle.

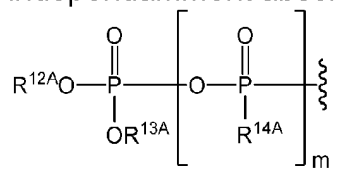
**8.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, R<sup>5A</sup> étant un C<sub>1-6</sub> alkyle non substitué, préférablement méthyle.

**9.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, R<sup>1A</sup> étant hydrogène.

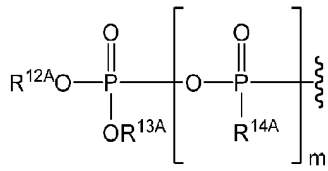
**10.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, R<sup>1A</sup> étant



**11.** Composé pour une utilisation selon la revendication 10, R<sup>6A</sup> et R<sup>7A</sup> étant indépendamment absents ou hydrogène ; ou R<sup>6A</sup> étant

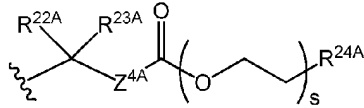


R<sup>7A</sup> étant absent ou hydrogène et m étant 0 ; ou R<sup>6A</sup> étant



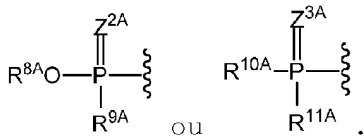
$\text{R}^{7\text{A}}$  étant absent ou hydrogène et  $m$  étant 1.

**12.** Composé pour une utilisation selon la revendication 10,  $\text{R}^{6\text{A}}$  et  $\text{R}^{7\text{A}}$  étant chacun

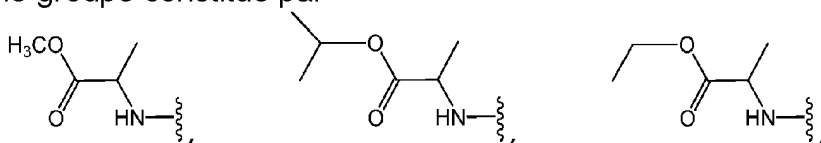


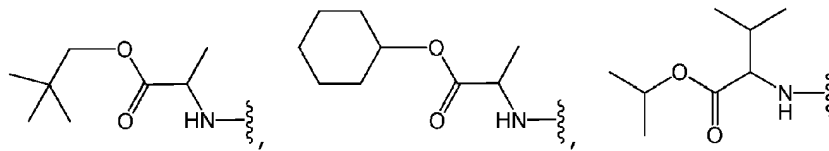
**13.** Composé pour une utilisation selon la revendication 10,  $\text{R}^{6\text{A}}$  et  $\text{R}^{7\text{A}}$  étant chacun isopropoxyloxycarbonyloxyméthyle.

**14.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8,  $\text{R}^{9\text{A}}$  étant

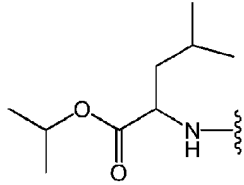


**15.** Composé pour une utilisation selon la revendication 14,  $\text{R}^{8\text{A}}$  étant un aryle éventuellement substitué ; et  $\text{R}^{9\text{A}}$  étant un acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué choisi dans le groupe constitué par alanine N-liée, asparagine N-liée, aspartate N-lié, cystéine N-liée, glutamate N-lié, glutamine N-liée, glycine N-liée, proline N-liée, sérine N-liée, tyrosine N-liée, arginine N-liée, histidine N-liée, isoleucine N-liée, leucine N-liée, lysine N-liée, méthionine N-liée, phénylalanine N-liée, thréonine N-liée, tryptophane N-lié et valine N-liée, ou un dérivé d'ester d'acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué, le dérivé d'ester d'acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué étant un ester de  $\text{C}_{1-6}$  alkyle non substitué, un ester de  $\text{C}_{3-6}$  cycloalkyle éventuellement substitué, un ester de  $\text{C}_6$  aryle éventuellement substitué, un ester de  $\text{C}_{10}$  aryle éventuellement substitué ou un ester de benzyle éventuellement substitué d'un acide  $\alpha$ -aminé N-lié choisi dans le groupe constitué par alanine N-liée, asparagine N-liée, aspartate N-lié, cystéine N-liée, glutamate N-lié, glutamine N-liée, glycine N-liée, proline N-liée, sérine N-liée, tyrosine N-liée, arginine N-liée, histidine N-liée, isoleucine N-liée, leucine N-liée, lysine N-liée, méthionine N-liée, phénylalanine N-liée, thréonine N-liée, tryptophane N-lié et valine N-liée ; préférablement  $\text{R}^{8\text{A}}$  étant un phényle non substitué ; et  $\text{R}^{9\text{A}}$  étant choisi dans le groupe constitué par

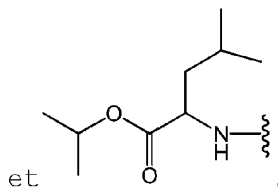
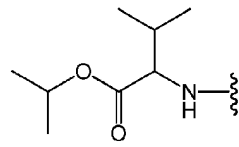
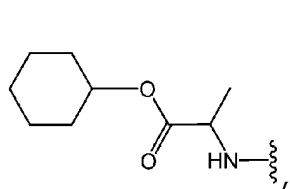
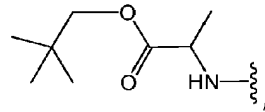
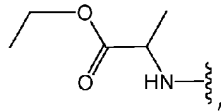
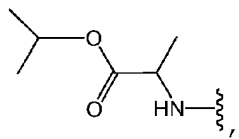
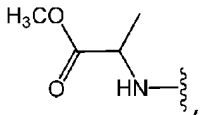




et



**16.** Composé pour une utilisation selon la revendication 14,  $R^{10A}$  et  $R^{11A}$  étant indépendamment un acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué choisi dans le groupe constitué par alanine N-liée, asparagine N-liée, aspartate N-lié, cystéine N-liée, glutamate N-lié, glutamine N-liée, glycine N-liée, proline N-liée, sérine N-liée, tyrosine N-liée, arginine N-liée, histidine N-liée, isoleucine N-liée, leucine N-liée, lysine N-liée, méthionine N-liée, phénylalanine N-liée, thréonine N-liée, tryptophane N-lié et valine N-liée, ou un dérivé d'ester d'acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué, le dérivé d'ester d'acide  $\alpha$ -aminé N-lié éventuellement substitué étant un ester de  $C_{1-6}$  alkyle non substitué, un ester de  $C_{3-6}$  cycloalkyle éventuellement substitué, un ester de  $C_6$  aryle éventuellement substitué, un ester de  $C_{10}$  aryle éventuellement substitué ou un ester de benzyle éventuellement substitué d'un acide  $\alpha$ -aminé N-lié choisi dans le groupe constitué par alanine N-liée, asparagine N-liée, aspartate N-lié, cystéine N-liée, glutamate N-lié, glutamine N-liée, glycine N-liée, proline N-liée, sérine N-liée, tyrosine N-liée, arginine N-liée, histidine N-liée, isoleucine N-liée, leucine N-liée, lysine N-liée, méthionine N-liée, phénylalanine N-liée, thréonine N-liée, tryptophane N-lié et valine N-liée ; préférablement  $R^{10A}$  et  $R^{11A}$  étant indépendamment choisis dans le groupe constitué par



et

**17.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 16,  $R^{3A}$  étant OH.

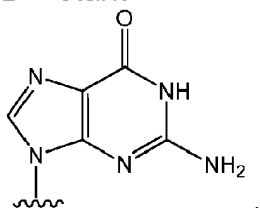
18. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 16,  $R^{3A}$  étant  $-OC(=O)R^{4A}$  ou un acide  $\alpha$ -aminé O-lié éventuellement substitué.

19. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 16,  $R^{3A}$  étant halogéno ; préférablement fluoro ou chloro.

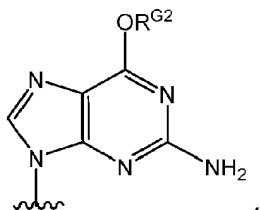
20. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 19,  $R^A$  étant hydrogène.

21. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 20,  $R^{a1}$  et  $R^{a2}$  étant tous deux hydrogène.

22. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 21,  $B^{1A}$  étant

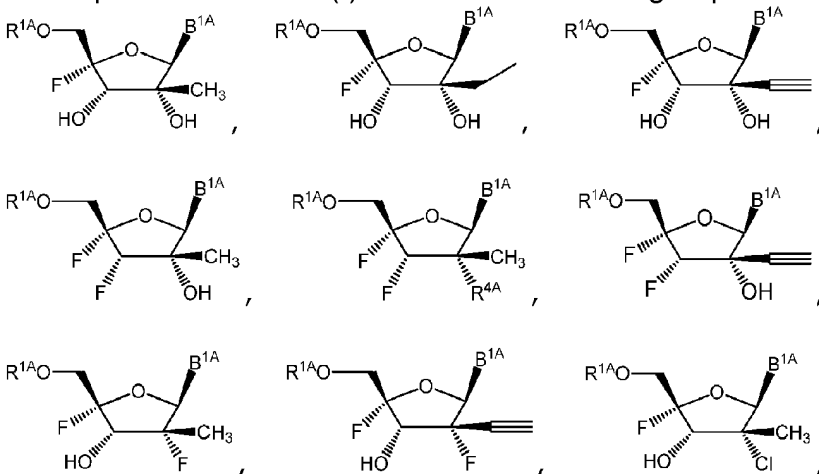


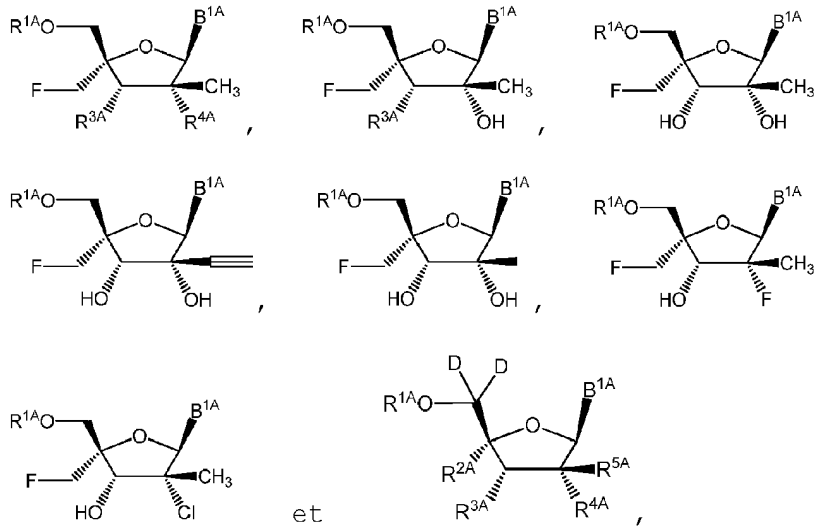
23. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 21,  $B^{1A}$  étant



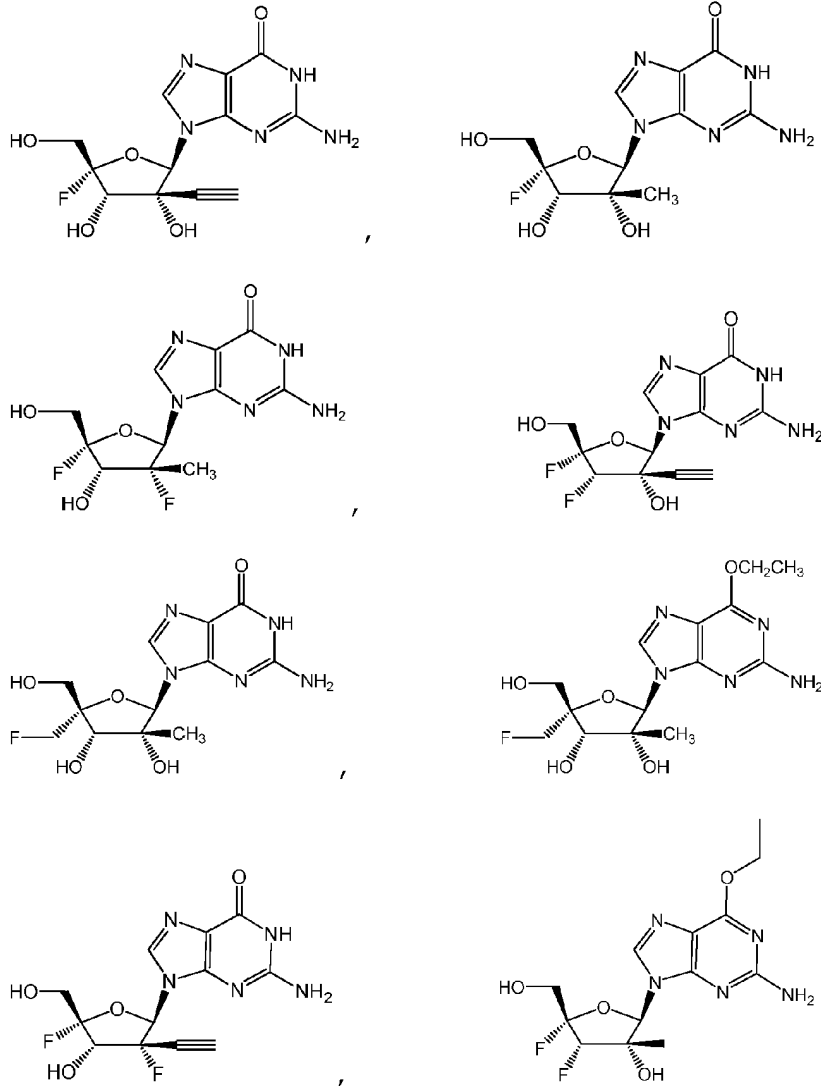
$R^{G2}$  étant  $-CH_2CH_3$ .

24. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, le composé de formule (I) étant choisi dans le groupe constitué par :





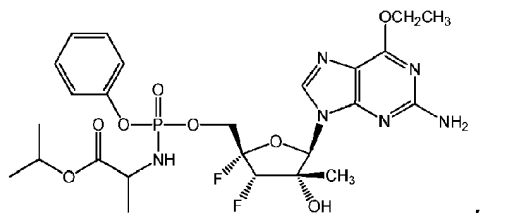
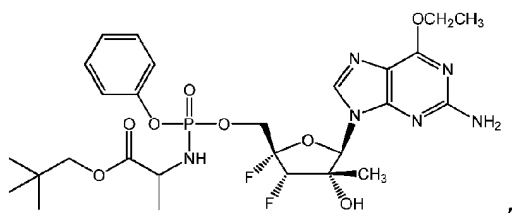
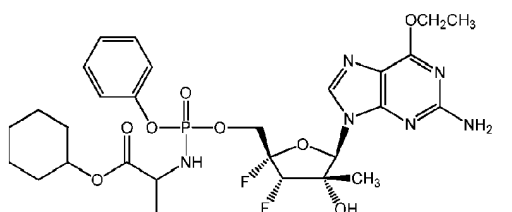
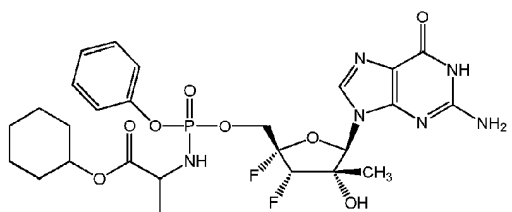
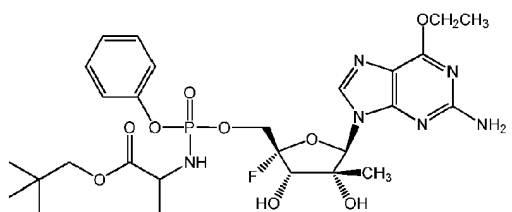
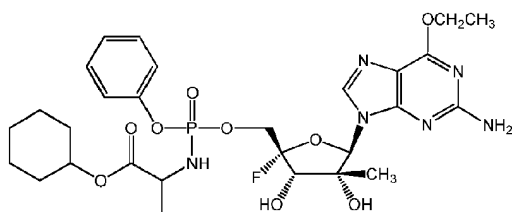
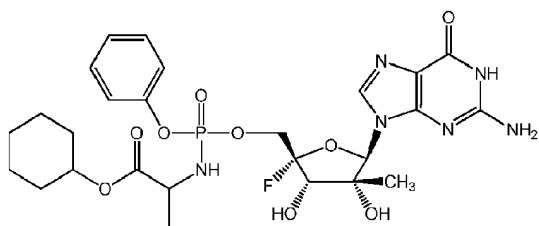
ou sel pharmaceutiquement acceptable d'un quelconque parmi les composés précédents ; préférablement le composé étant choisi dans le groupe constitué par :





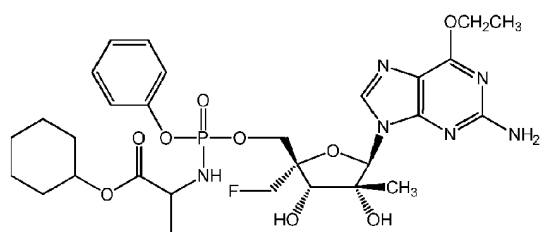
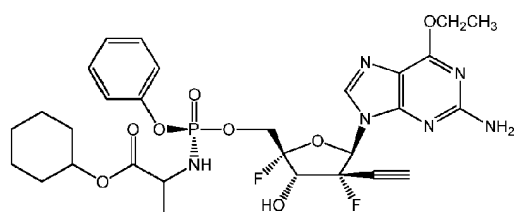
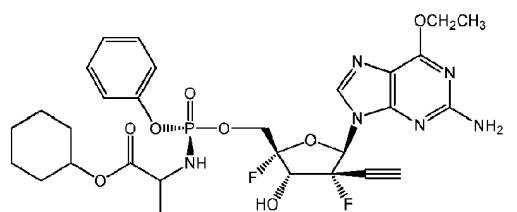
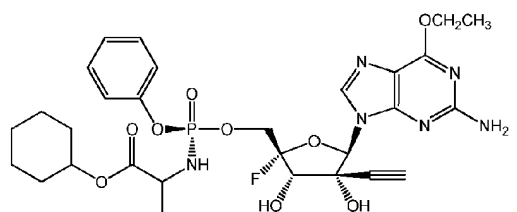
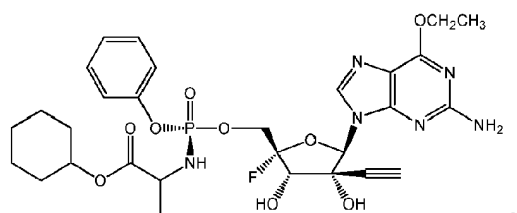
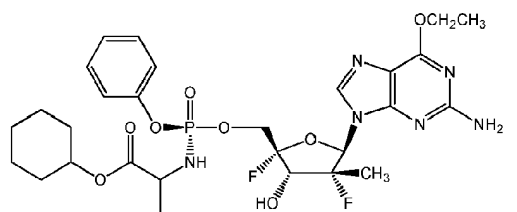
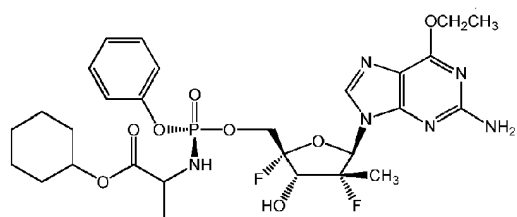
MA

40032B1



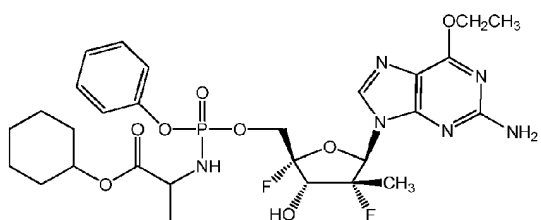
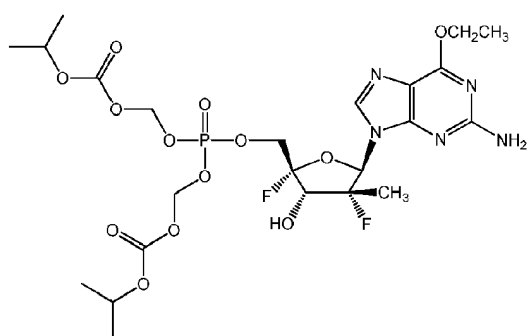
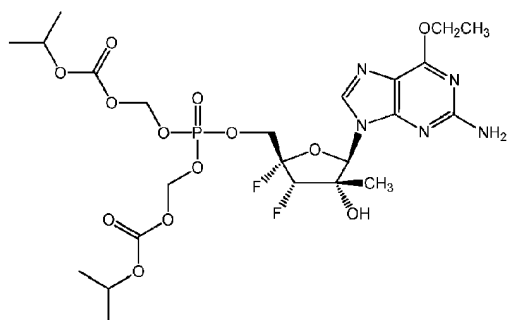
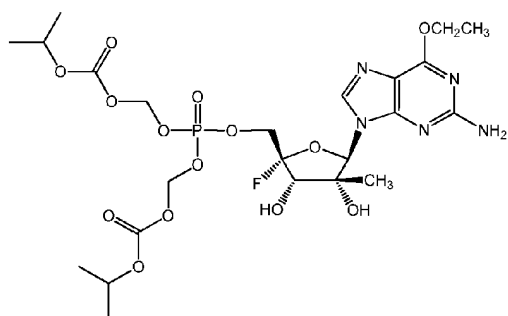
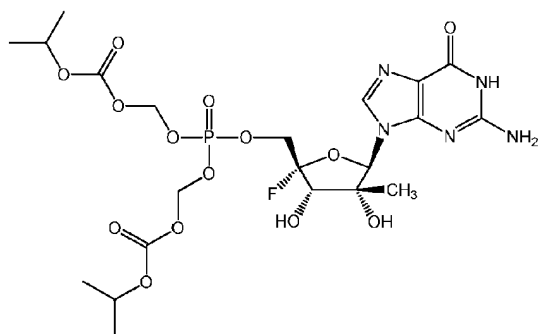
MA

40032B1



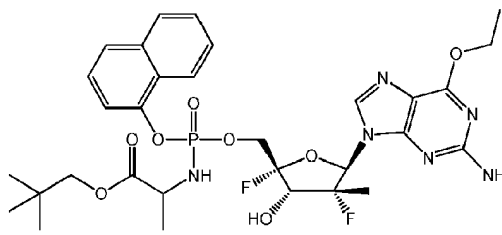
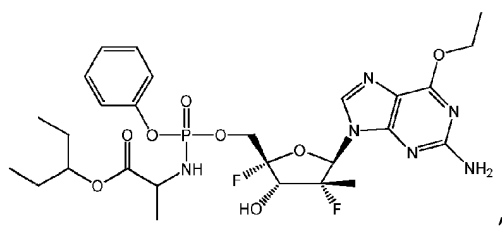
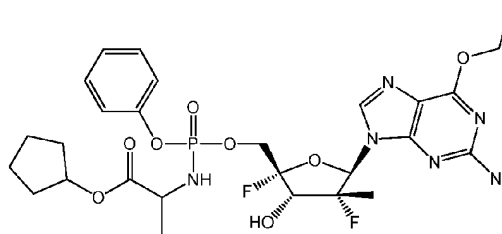
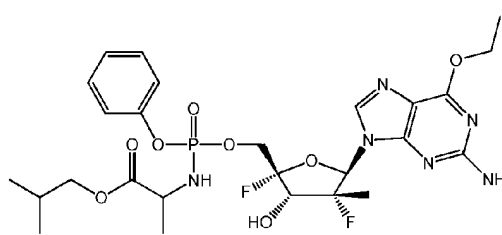
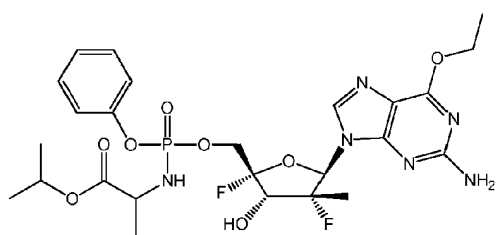
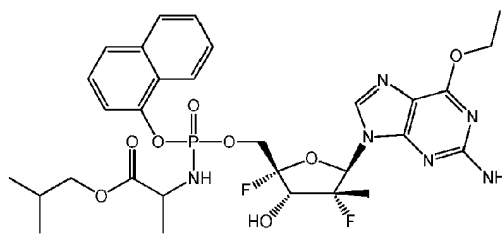
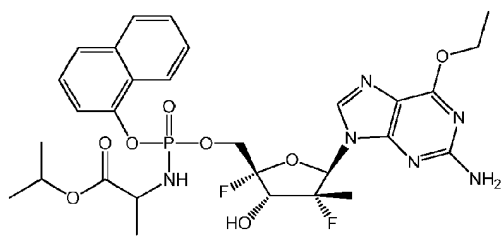
MA

40032B1



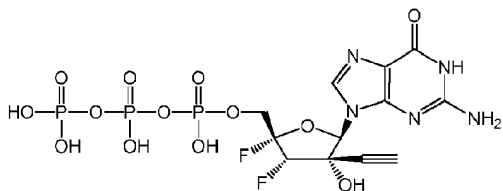
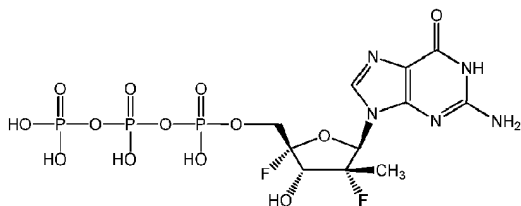
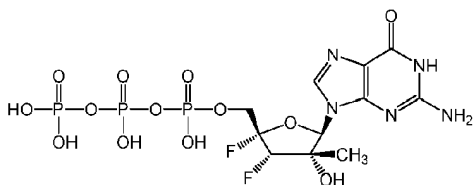
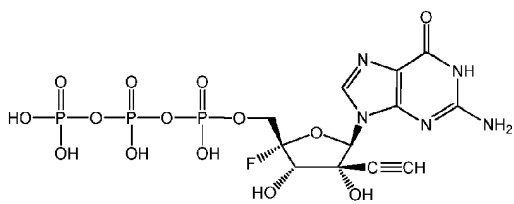
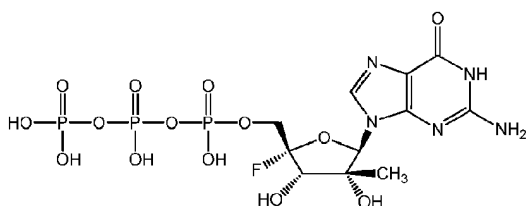
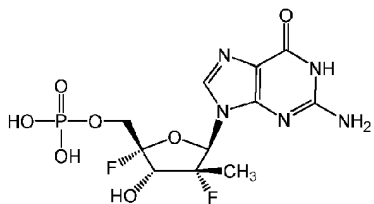
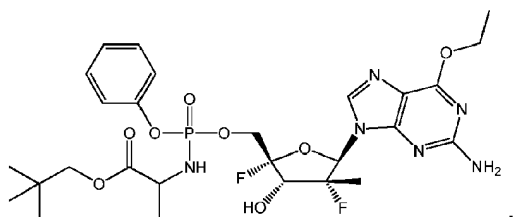
MA

40032B1



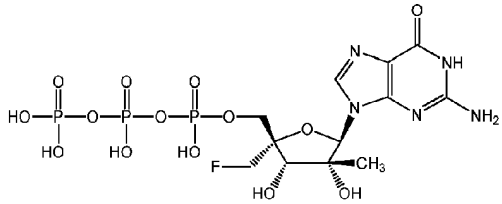
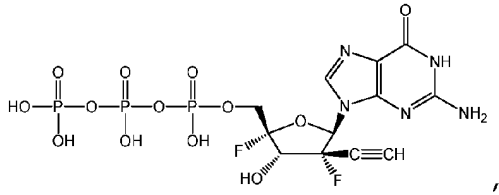
MA

40032B1

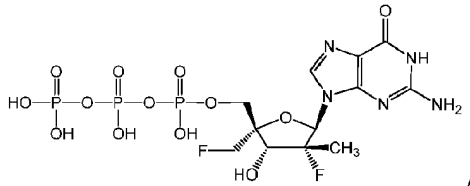


MA

40032B1



et



ou sel pharmaceutiquement acceptable d'un quelconque parmi les composés précédents.