

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 42795 B1**
(51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; C07D 401/14; A61P 31/18**
(43) Date de publication : **30.08.2019**

(21) N° Dépôt : **42795**

(22) Date de Dépôt : **17.08.2017**

(30) Données de Priorité : **19.08.2016 US 201662377312 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/047416 17.08.2017**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17758388.7**

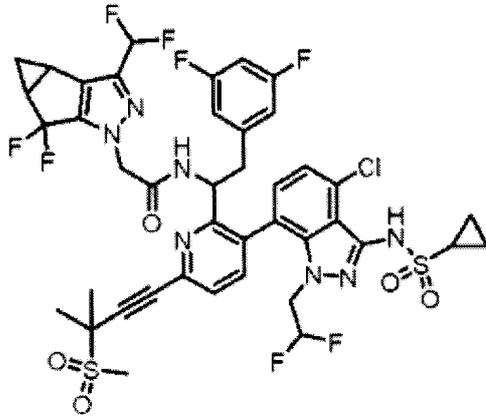
(71) Demandeur(s) : **Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 (US)**

(72) Inventeur(s) : **STEFANIDIS, Dimitrios ; LINK, John O. ; GRAUPE, Michael ; HENRY, Steven J. ; ROWE, Charles William ; SAITO, Roland D. ; SCHROEDER, Scott D. ; TSE, Winston C. ; ZHANG, Jennifer R.**

(74) Mandataire : **SABA & CO TMP**

(54) Titre : **COMPOSÉS THÉRAPEUTIQUES UTILES POUR LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE OU THÉRAPEUTIQUE D'UNE INFECTION PAR LE VIRUS DU VIH**

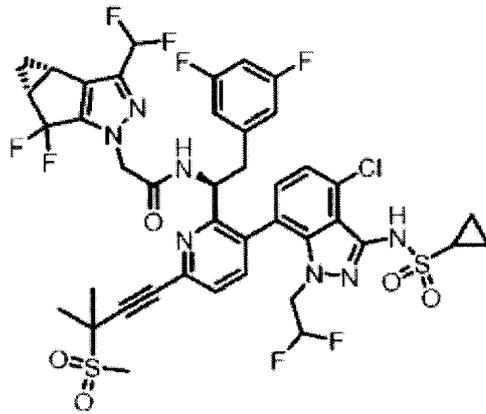
(57) Abrégé : La présente invention concerne un composé de formule (Ia), (Ib), (IIa), et (IIb) : (Ia) (Ib) (IIa) (IIb) qui sont utiles dans le traitement d'une infection virale par Retroviridae incluant une infection provoquée par le virus du VIH.



(IIa)

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

4. Composé selon la revendication 3, qui est un composé de formule (IIb) :



(IIb)

5 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un excipient pharmaceutiquement acceptable, ladite composition pharmaceutique comprenant facultativement en outre un, deux, trois, ou quatre agents thérapeutiques supplémentaires, facultativement dans laquelle les agents thérapeutiques supplémentaires sont choisis dans le groupe constitué de médicaments d'association pour le VIH, d'autres médicaments pour traiter le VIH, d'inhibiteurs de protéase de VIH, d'inhibiteurs non nucléosidiques ou non nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs

nucléosidiques ou nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs d'intégrase de VIH, d'inhibiteurs d'intégrase de site catalytique (ou allostérique) de VIH, d'inhibiteurs d'entrée de VIH, d'inhibiteurs de maturation de VIH, d'agents d'inversion de latence, de composés qui ciblent la capsid de VIH, de thérapies à base immunitaire, d'inhibiteurs de phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), d'anticorps contre le VIH, d'anticorps bispécifiques et de protéines thérapeutiques « de type anticorps », d'inhibiteurs de protéine de matrice p17 de VIH, d'antagonistes d'IL-13, de modulateurs de peptidyl-prolyle cis-trans-isomérase A, d'inhibiteurs de protéine disulfure isomérase, d'antagonistes de récepteur du complément C5a, d'inhibiteurs d'ADN méthyltransférase, de modulateurs du gène vif de VIH, d'antagonistes de dimérisation de Vif, inhibiteurs du facteur d'infectivité virale de VIH-1, d'inhibiteurs de protéine TAT, de modulateurs de Nef de VIH-1, de modulateurs de tyrosine kinase Hck, d'inhibiteurs de kinase 3 de lignage mixte (MLK-3), d'inhibiteurs d'épissage de VIH-1, d'inhibiteurs de protéine Rev, d'antagonistes d'intégrine, d'inhibiteurs de nucléoprotéine, de modulateurs de facteur d'épissage, de modulateurs de protéine 1 contenant le domaine COMM, d'inhibiteurs de ribonucléase H de VIH, de modulateurs de rétrocycline, d'inhibiteurs de CDK-9, d'inhibiteurs de non-intégrine 1 de capture d'ICAM-3 dendritique, d'inhibiteurs de protéine GAG de VIH, d'inhibiteurs de protéine POL de VIH, de modulateurs de facteur H du complément, d'inhibiteurs d'ubiquitine ligase, d'inhibiteurs de désoxycytidine kinase, d'inhibiteurs de kinase dépendante des cyclines, de stimulateurs de proprotéine convertase PC9, d'inhibiteurs d'ARN hélicase ATP-dépendante DDX3X, d'inhibiteurs de complexe d'amorçage de transcriptase inverse, d'inhibiteurs de G6PD et NADH-oxydase, d'adjuvants pharmacocinétiques, d'une thérapie génique contre VIH, et de vaccins contre VIH, ou des combinaisons quelconques de ceux-ci, les agents thérapeutiques supplémentaires étant facultativement choisis dans le groupe constitué de composés inhibiteurs de protéase de VIH, d'inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs non nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs d'intégrase de VIH, d'inhibiteurs de gp41, d'inhibiteurs de CXCR4, d'inhibiteurs de gp120, d'inhibiteurs de CCR5, d'inhibiteurs de polymérisation de capsid, d'adjuvants pharmacocinétiques, et d'autres médicaments pour traiter le VIH, ou des combinaisons quelconques de ceux-ci ; dans laquelle les agents thérapeutiques supplémentaires sont facultativement choisis dans le groupe constitué de composés inhibiteurs de protéase de VIH, inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse de VIH, inhibiteurs non nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse de VIH, inhibiteurs nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, inhibiteurs d'intégrase de VIH, inhibiteurs de gp41, inhibiteurs de CXCR4, inhibiteurs de gp120, inhibiteurs de CCR5, inhibiteurs de polymérisation de capsid, adjuvants pharmacocinétiques, et autres médicaments pour traiter le VIH, ou des combinaisons quelconques de ceux-ci.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle

- 5 i) la composition pharmaceutique comprend une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 et dans laquelle les agents thérapeutiques supplémentaires sont choisis dans le groupe constitué des GS-9131, GS-9148, sulfate d'abacavir, ténofovir, ténofovir disoproxil, fumarate de ténofovir disoproxil, hémifumarate de ténofovir disoproxil, ténofovir alafénamide, hémifumarate de ténofovir alafénamide, 4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine et bictégravir ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, les agents thérapeutiques supplémentaires étant facultativement choisis dans le groupe constitué des ténofovir alafénamide, fumarate de ténofovir alafénamide et hémifumarate de ténofovir alafénamide ; ou
- 10 ii) la composition pharmaceutique comprend une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon la revendication 3 ou la revendication 4 et dans laquelle les agents thérapeutiques supplémentaires sont choisis dans le groupe constitué des GS-9131, GS-9148, 4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine, bictégravir ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, sulfate d'abacavir, ténofovir, ténofovir disoproxil, fumarate de ténofovir disoproxil, hémifumarate de ténofovir disoproxil, ténofovir alafénamide, et hémifumarate de ténofovir alafénamide, les agents thérapeutiques supplémentaires étant facultativement choisis dans le groupe constitué des 4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine, bictégravir ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ténofovir alafénamide, fumarate de ténofovir alafénamide et hémifumarate de ténofovir alafénamide.
- 15
- 20 7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour utilisation en thérapie.
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour utilisation dans un procédé de traitement ou prévention d'une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) comprenant l'administration d'une
- 25 quantité thérapeutiquement efficace dudit composé à un sujet en ayant besoin.
9. Composé pour utilisation selon la revendication 8, ledit procédé comprenant l'administration d'un, deux, trois ou quatre agents thérapeutiques supplémentaires, où facultativement
- 30 i) les agents thérapeutiques supplémentaires sont administrés simultanément avec le composé de formule (Ia), (Ib), (IIa) ou (IIb) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, le composé de formule (Ia), (Ib), (IIa) ou (IIb) étant facultativement combiné avec les agents thérapeutiques supplémentaires dans une forme pharmaceutique unitaire pour administration simultanée ; ou
- ii) le composé de formule (Ia), (Ib), (IIa) ou (IIb) est administré et les agents thérapeutiques supplémentaires sont administrés séquentiellement.
- 35 10. Composé pour utilisation selon la revendication 9, le composé étant un composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 et les agents thérapeutiques supplémentaires étant choisis

dans le groupe constitué de médicaments d'association pour le VIH, d'autres médicaments pour traiter le VIH, d'inhibiteurs de protéase de VIH, d'inhibiteurs non nucléosidiques ou non nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs d'intégrase de VIH, d'inhibiteurs d'intégrase de site catalytique (ou allostérique) de VIH, d'inhibiteurs d'entrée de VIH, d'inhibiteurs de maturation de VIH, d'agents d'inversion de latence, de composés qui ciblent la capsid de VIH, de thérapies à base immunitaire, d'inhibiteurs de phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), d'anticorps contre le VIH, d'anticorps bispécifiques et de protéines thérapeutiques « de type anticorps », d'inhibiteurs de protéine de matrice p17 de VIH, d'antagonistes d'IL-13, de modulateurs de peptidylprolyle cis-trans-isomérase A, d'inhibiteurs de protéine disulfure isomérase, d'antagonistes de récepteur du complément C5a, d'inhibiteurs d'ADN méthyltransférase, de modulateurs du gène vif de VIH, d'antagonistes de dimérisation de Vif, inhibiteurs du facteur d'infectivité virale de VIH-1, d'inhibiteurs de protéine TAT, de modulateurs de Nef de VIH-1, de modulateurs de tyrosine kinase Hck, d'inhibiteurs de kinase 3 de lignage mixte (MLK-3), d'inhibiteurs d'épissage de VIH-1, d'inhibiteurs de protéine Rev, d'antagonistes d'intégrine, d'inhibiteurs de nucléoprotéine, de modulateurs de facteur d'épissage, de modulateurs de protéine 1 contenant le domaine COMM, d'inhibiteurs de ribonucléase H de VIH, de modulateurs de rétrocycline, d'inhibiteurs de CDK-9, d'inhibiteurs de non-intégrine 1 de capture d'ICAM-3 dendritique, d'inhibiteurs de protéine GAG de VIH, d'inhibiteurs de protéine POL de VIH, de modulateurs de facteur H du complément, d'inhibiteurs d'ubiquitine ligase, d'inhibiteurs de désoxycytidine kinase, d'inhibiteurs de kinase dépendante des cyclines, de stimulateurs de proprotéine convertase PC9, d'inhibiteurs d'ARN hélicase ATP-dépendante DDX3X, d'inhibiteurs de complexe d'amorçage de transcriptase inverse, d'inhibiteurs de G6PD et NADH-oxydase, d'adjuvants pharmacocinétiques, d'une thérapie génique contre VIH, et de vaccins contre VIH, ou des combinaisons quelconques de ceux-ci, les agents thérapeutiques supplémentaires étant facultativement choisis dans le groupe constitué de composés inhibiteurs de protéase de VIH, d'inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs non nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs d'intégrase de VIH, d'inhibiteurs de gp41, d'inhibiteurs de CXCR4, d'inhibiteurs de gp120, d'inhibiteurs de CCR5, d'inhibiteurs de polymérisation de capsid, d'adjuvants pharmacocinétiques, et d'autres médicaments pour traiter le VIH, ou des combinaisons quelconques de ceux-ci,

ledit composé étant facultativement combiné avec les

35 i) sulfate d'abacavir, ténofovir, ténofovir disoproxil, fumarate de ténofovir disoproxil, hémifumarate de ténofovir disoproxil, ténofovir alafénamide, ou hémifumarate de ténofovir alafénamide ; ou

- ii) 4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine, bictégravir, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ; ou iii) ténofovir alafénamide, fumarate de ténofovir alafénamide ou hémifumarate de ténofovir alafénamide ; ou
- iv) ténofovir disoproxil, hémifumarate de ténofovir disoproxil ou fumarate de ténofovir disoproxil ; ou
- 5 v) un premier agent thérapeutique supplémentaire choisi dans le groupe constitué des sulfate d'abacavir, ténofovir, ténofovir disoproxil, fumarate de ténofovir disoproxil, ténofovir alafénamide et hémifumarate de ténofovir alafénamide, et un deuxième agent thérapeutique supplémentaire choisi dans le groupe constitué des emtricitabine et lamivudine ; ou
- 10 vi) un premier agent thérapeutique supplémentaire choisi dans le groupe constitué des fumarate de ténofovir alafénamide, ténofovir alafénamide et hémifumarate de ténofovir alafénamide, et un deuxième agent thérapeutique supplémentaire, le deuxième agent thérapeutique supplémentaire étant l'emtricitabine ; ou
- viii) un premier agent thérapeutique supplémentaire choisi dans le groupe constitué des fumarate de ténofovir disoproxil, ténofovir disoproxil et hémifumarate de ténofovir disoproxil, et un deuxième agent thérapeutique supplémentaire, le deuxième agent thérapeutique supplémentaire étant l'emtricitabine.
- 15
11. Composé pour utilisation selon la revendication 9, le composé étant un composé selon la revendication 3 ou la revendication 4, et les agents thérapeutiques supplémentaires étant
- 20 choisis dans le groupe constitué de médicaments d'association pour le VIH, d'autres médicaments pour traiter le VIH, d'inhibiteurs de protéase de VIH, d'inhibiteurs non nucléosidiques ou non nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs d'intégrase de VIH, d'inhibiteurs d'intégrase de site catalytique (ou allostérique) de VIH, d'inhibiteurs d'entrée
- 25 de VIH, d'inhibiteurs de maturation de VIH, d'agents d'inversion de latence, de composés qui ciblent la capsid de VIH, de thérapies à base immunitaire, d'inhibiteurs de phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), d'anticorps contre le VIH, d'anticorps bispécifiques et de protéines thérapeutiques « de type anticorps », d'inhibiteurs de protéine de matrice p17 de VIH, d'antagonistes d'IL-13, de modulateurs de peptidyl-prolyle cis-trans-isomérase A, d'inhibiteurs
- 30 de protéine disulfure isomérase, d'antagonistes de récepteur du complément C5a, d'inhibiteurs d'ADN méthyltransférase, de modulateurs du gène vif de VIH, d'antagonistes de dimérisation de Vif, inhibiteurs du facteur d'infectivité virale de VIH-1, d'inhibiteurs de protéine TAT, de modulateurs de Nef de VIH-1, de modulateurs de tyrosine kinase Hck, d'inhibiteurs de kinase 3 de lignage mixte (MLK-3), d'inhibiteurs d'épissage de VIH-1, d'inhibiteurs de protéine Rev,
- 35 d'antagonistes d'intégrine, d'inhibiteurs de nucléoprotéine, de modulateurs de facteur d'épissage, de modulateurs de protéine 1 contenant le domaine COMM, d'inhibiteurs de ribonucléase H de VIH, de modulateurs de rétrocycline, d'inhibiteurs de CDK-9, d'inhibiteurs de

non-intégrine 1 de capture d'ICAM-3 dendritique, d'inhibiteurs de protéine GAG de VIH, d'inhibiteurs de protéine POL de VIH, de modulateurs de facteur H du complément, d'inhibiteurs d'ubiquitine ligase, d'inhibiteurs de désoxycytidine kinase, d'inhibiteurs de kinase dépendante des cyclines, de stimulateurs de proprotéine convertase PC9, d'inhibiteurs d'ARN hélicase ATP-dépendante DDX3X, d'inhibiteurs de complexe d'amorçage de transcriptase inverse, d'inhibiteurs de G6PD et NADH-oxydase, d'adjuvants pharmacocinétiques, d'une thérapie génique contre VIH, et de vaccins contre VIH, ou des combinaisons quelconques de ceux-ci, les agents thérapeutiques supplémentaires étant facultativement choisis dans le groupe constitué de composés inhibiteurs de protéase de VIH, d'inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs non nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs nucléosidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs nucléotidiques de transcriptase inverse de VIH, d'inhibiteurs d'intégrase de VIH, d'inhibiteurs de gp41, d'inhibiteurs de CXCR4, d'inhibiteurs de gp120, d'inhibiteurs de CCR5, d'inhibiteurs de polymérisation de capsid, d'adjuvants pharmacocinétiques, et d'autres médicaments pour traiter le VIH, ou des combinaisons quelconques de ceux-ci,

ledit composé étant facultativement combiné avec les

i) 4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine, bictégravir ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, sulfate d'abacavir, ténofovir, ténofovir disoproxil, fumarate de ténofovir disoproxil, hémifumarate de ténofovir disoproxil, ténofovir alafénamide, ou hémifumarate de ténofovir alafénamide ; ou

ii) 4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine, bictégravir ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ténofovir alafénamide, fumarate de ténofovir alafénamide ou hémifumarate de ténofovir alafénamide ; ou

iii) 4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine, bictégravir ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ténofovir disoproxil, hémifumarate de ténofovir disoproxil ou fumarate de ténofovir disoproxil ; ou

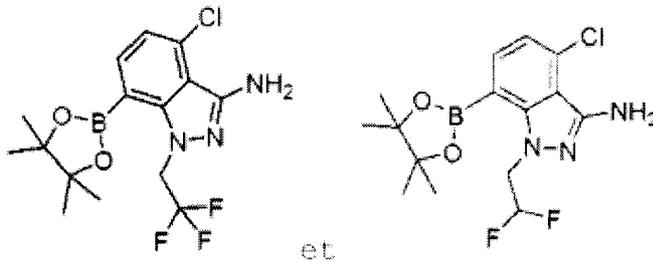
iv) un premier agent thérapeutique supplémentaire choisi dans le groupe constitué des 4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine, sulfate d'abacavir, ténofovir, ténofovir disoproxil, fumarate de ténofovir disoproxil, ténofovir alafénamide, et hémifumarate de ténofovir alafénamide, et un deuxième agent thérapeutique supplémentaire choisi dans le groupe constitué de emtricitabine et lamivudine ; ou

v) un premier agent thérapeutique supplémentaire choisi dans le groupe constitué de 4'-éthynyl-2-fluoro-2'-désoxyadénosine, fumarate de ténofovir alafénamide, ténofovir alafénamide, et hémifumarate de ténofovir alafénamide, et un deuxième agent thérapeutique supplémentaire, le deuxième agent thérapeutique supplémentaire étant l'emtricitabine ; ou

vi) un premier agent thérapeutique supplémentaire choisi dans le groupe constitué de 4'-éthyny l-2-fluoro-2'- désoxyadénosine, fumarate de ténofovir disoproxil, ténofovir disoproxil, et hémifumarate de ténofovir disoproxil, et un deuxième agent thérapeutique supplémentaire, le deuxième agent thérapeutique supplémentaire étant l'emtricitabine.

- 5 12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 6, la composition étant une formulation orale ou une formulation parentérale, la formulation parentérale étant administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire à un sujet en ayant besoin.

13. Composé choisi dans le groupe constitué de :



14. Formulation parentérale selon la revendication 12, la formulation comprenant

- i) une solution saline et comprenant facultativement en outre un poloxamère, ledit poloxamère étant facultativement le poloxamère 338 ou le poloxamère 188, dans laquelle, facultativement, lorsque ledit poloxamère est le poloxamère 188, la concentration de poloxamère 188 dans la solution saline est d'environ 1 % à environ 10 %, facultativement d'environ 1 % à environ 3 %, facultativement d'environ 2 % ; ou

- ii) de la N-méthyl-2-pyrrolidone, la formulation étant facultativement constituée essentiellement de N-méthyl-2- pyrrolidone ; ou iii) du diméthylsulfoxyde, la formulation étant facultativement constituée essentiellement de diméthylsulfoxyde ; ou

iv) de l'eau et/ou un alcool, ledit alcool étant facultativement l'éthanol, et/ou du polyéthylène glycol, le polyéthylène glycol ayant facultativement un poids moléculaire moyen d'environ 200 g/mol, et/ou une base inorganique, ladite base inorganique étant facultativement l'hydroxyde de sodium.

- 15 15. Formulation parentale selon les revendications 12 et 14, partie iv), la formulation comprenant environ 5 % à environ 20 % d'éthanol, environ 5 % à environ 20 % d'eau, et environ 60 % à environ 90 % de polyéthylène glycol 200 ; comprenant facultativement environ 10 % à environ 15 % d'éthanol, environ 10 % à environ 15 % d'eau, et environ 70 % à environ 80 % de

polyéthylène glycol 200 ; comprenant facultativement environ 10 % d'éthanol, environ 12 % d'eau et environ 78 % de polyéthylène glycol 200.

16. Formulation selon l'une quelconque des revendications 12, 14 et 16, dans laquelle le composé est présent sous forme de sel de sodium.