

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43960 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/56; A61K 31/575; C12N 9/50; A61P 31/18; C07J 63/00; A61K 31/58**
- (43) Date de publication : **26.02.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **43960**
- (22) Date de Dépôt : **02.02.2017**
- (30) Données de Priorité : **04.02.2016 US 201662291298 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2017/050568 02.02.2017**
- (71) Demandeur(s) : **VIIV Healthcare UK (No.5) Limited, 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **SIT, Sing-Yuen ; CHEN, Yan ; CHEN, Jie ; SWIDORSKI, Jacob ; VENABLES, Brian Lee ; SIN, Ny ; REGUEIRO-REN, Alicia ; DICKER, Ira B. ; HARTZ, Richard A ; MEANWELL, Nicholas A**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17704093.8**
-
- (54) Titre : **TRITERPÉNOÏDES MODIFIÉS EN C-3 ET C-17 UTILISÉS COMME INHIBITEURS DU VIH-1**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés ayant des propriétés thérapeutiques et bioactives, leurs compositions pharmaceutiques et leurs procédés d'utilisation. L'invention concerne, en particulier, des dérivés de l'acide bétulinique ayant une activité antivirale unique, qui sont utilisés comme inhibiteurs de maturation du VIH, tels que représentés par des composés de formule I : Ces composés s'avèrent utiles dans le traitement du VIH et du SIDA.

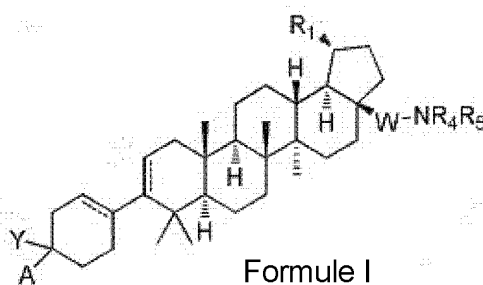
Numéro de publication européen : EP 3 411 381

Numéro de demande : 17 704 093.8

5

Revendications

1. Composé de formule I, incluant des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci :



dans lequel R_1 est isopropényle ou isopropyle ;

10

A est -alkyle en C_{1-6} -OR₀ ;

dans lequel R₀ est hétéroaryle-Q₀ ;

Q₀ est sélectionné à partir du groupe de -H, -CN, -alkyle en C_{1-6} , -COOH, -Ph, -O-alkyle en C_{1-6} , -halogéno, -CF₃,

15

Y est sélectionné à partir du groupe de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tétrazole et -CONHOH,

dans lequel n= 1 à 6 ;

R₂ est -H, -alkyle en C_{1-6} , -alkyle en C_{1-6} substitué par un alkyle ou -alkyle en C_{1-6} substitué par un aryle ;

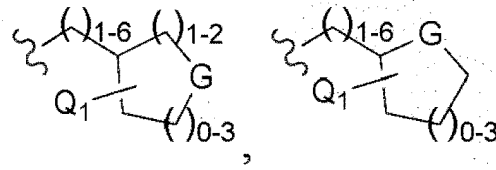
20

W est absent, ou est -CH₂- ou -CO- ;

R₃ est -H, -alkyle en C_{1-6} ou -alkyle en C_{1-6} substitué par un alkyle ;

R₄ est sélectionné à partir du groupe de -H, -alkyle en C_{1-6} , -alkyle en C_{1-6} -cycloalkyle en C_{3-6} , -alkyle en C_{1-6} substitué en C_{1-6} , -alkyle en C_{1-6} -Q₁, -alkyle en C_{1-6} -cycloalkyle en C_{3-6} -Q₁, aryle, hétéroaryle, hétéroaryle substitué, -COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂, et

25



dans lequel G est sélectionné à partir du groupe de -O-, -SO₂- et -NR₁₂- ;

dans lequel Q₁ est sélectionné à partir du groupe de -alkyle en C₁₋₆, -fluoroalkyle en C₁₋₆, hétéroaryle, hétéroaryle substitué, halogène, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ et -SO₂R₇ ;

R₅ est sélectionné à partir du groupe de -H, -alkyle en C₁₋₆, -cycloalkyle en C₃₋₆, -alkyle substitué par un alkyle en C₁₋₆, -alkyle en C₁₋₆-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ et -SO₂NR₂R₂ ;

à la condition que R₄ ou R₅ ne soit pas -COR₆ lorsque W est -CO- ;

à la condition supplémentaire que seul l'un de R₄ ou R₅ soit sélectionné à partir du groupe de -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ et -SO₂NR₂R₂ ;

R₆ est sélectionné à partir du groupe de -H, -alkyle en C₁₋₆, -alkyle substitué par un alkyle en C₁₋₆, -cycloalkyle en C₃₋₆, -cycloalkyle substitué en C₃₋₆-Q₂, -alkyle en C₁₋₆-Q₂, -alkyle substitué par un alkyle en C₁₋₆-Q₂, -cycloalkyle en C₃₋₆-Q₂, aryle-Q₂, -NR₁₃R₁₄ et -OR₁₅ ;

dans lequel Q₂ est sélectionné à partir du groupe d'aryle, hétéroaryle, hétéroaryle substitué, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃ et -CONHSO₂NR₂R₂ ;

R₇ est sélectionné à partir du groupe de -H, -alkyle en C₁₋₆, -alkyle substitué en C₁₋₆, -cycloalkyle en C₃₋₆, -CF₃, aryle et hétéroaryle ;

R₈ et R₉ sont sélectionnés indépendamment à partir du groupe de -H, -alkyle en C₁₋₆, -alkyle substitué en C₁₋₆, aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué, -alkyle en C₁₋₆-Q₂ et -COOR₃, ou R₈ et R₉ sont pris conjointement avec le N adjacent pour former un cycle sélectionné à partir du groupe de :

Q_3 est sélectionné à partir du groupe d'hétéroaryle, hétéroaryle substitué, $-NR_2R_{12}$, $-CONR_2R_2$, $-COOR_2$, $-OR_2$ et $-SO_2R_3$;

R_{15} est sélectionné à partir du groupe de -alkyle en C_{1-6} , -cycloalkyle en C_{3-6} , -alkyle substitué en C_{1-6} , -alkyle en C_{1-6-Q_3} , -alkyle en C_{1-6} -cycloalkyle en C_{3-6-Q_3} et -alkyle substitué en C_{1-6-Q_3} ;

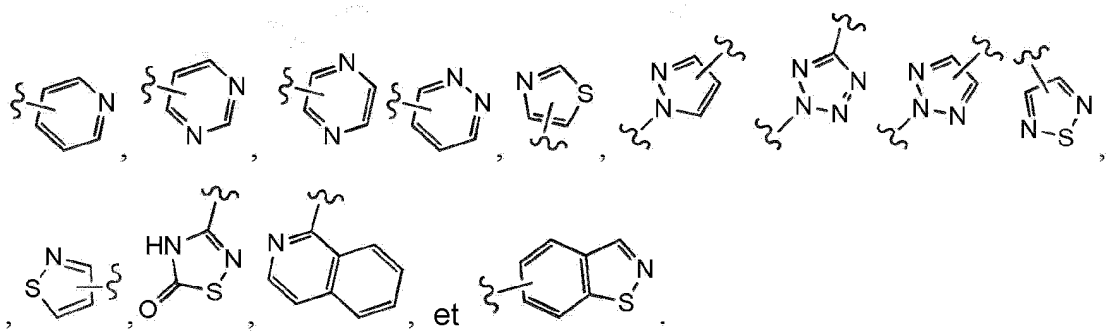
R_{16} est sélectionné à partir du groupe de -H, -alkyle en C_{1-6} , - NR_2R_2 et $-COOR_2$;

à la condition que lorsque V est $-NR_{12}$; R_{16} ne soit pas $-NR_2R_2$;

et

R_{17} est sélectionné à partir du groupe de -H, -alkyle en C_{1-6} , - $COOR_3$ et aryle.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel dans le groupe R_0 la fraction hétéroaryle est sélectionnée à partir du groupe de



3. Composé selon la revendication 2, dans lequel R_1 est isopropényle.

4. Composé selon la revendication 3, dans lequel Y est $-COOR_2$.

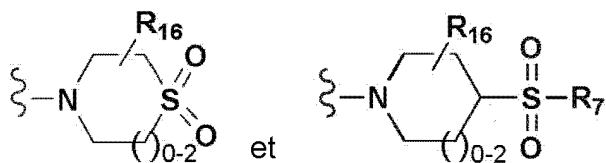
5. Composé selon la revendication 4, dans lequel R_2 est -H.

6. Composé selon la revendication 1, dans lequel R_4 est -alkyle en

C_{1-6-Q_1} .

7. Composé selon la revendication 6, dans lequel Q_1 est $-NR_8R_9$.

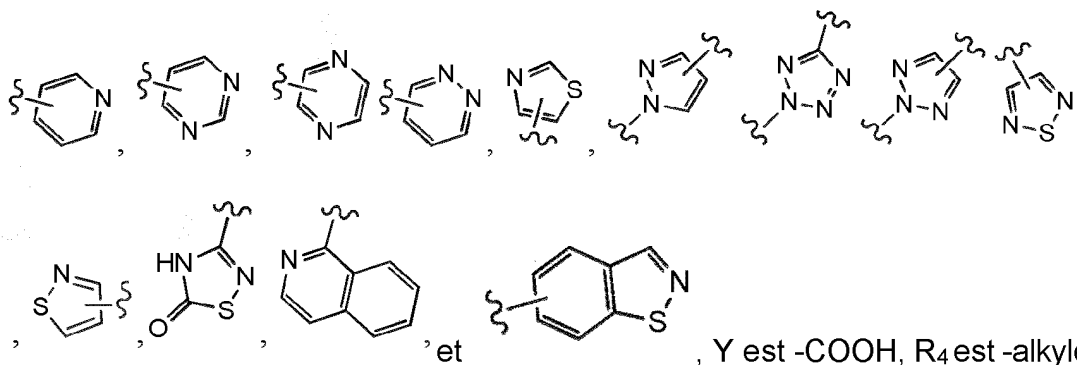
8. Composé selon la revendication 7, dans lequel lorsque R_8 et R_9 sont pris conjointement avec le -N adjacent pour former un cycle, le cycle est sélectionné à partir du groupe de :



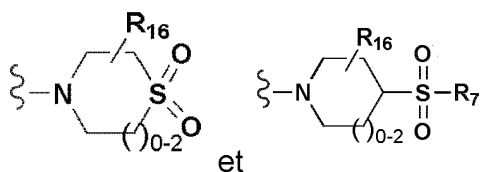
9. Composé selon la revendication 8, dans lequel R₇ et R₁₆ sont chacun sélectionnés à partir du groupe de -H et -alkyle en C₁₋₆.

10. Composé selon la revendication 1, dans lequel Q₀ est -CN.

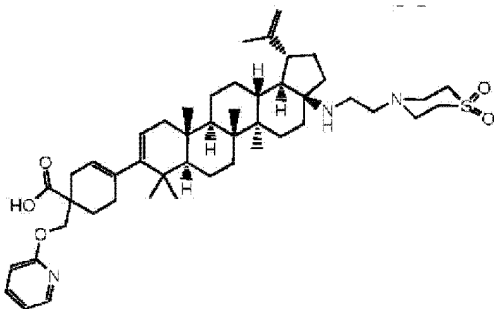
5 11. Composé selon la revendication 1, dans lequel R₁ est isopropényle, dans le groupe R₀ la fraction « hétéroaryle » est sélectionnée à partir du groupe de :

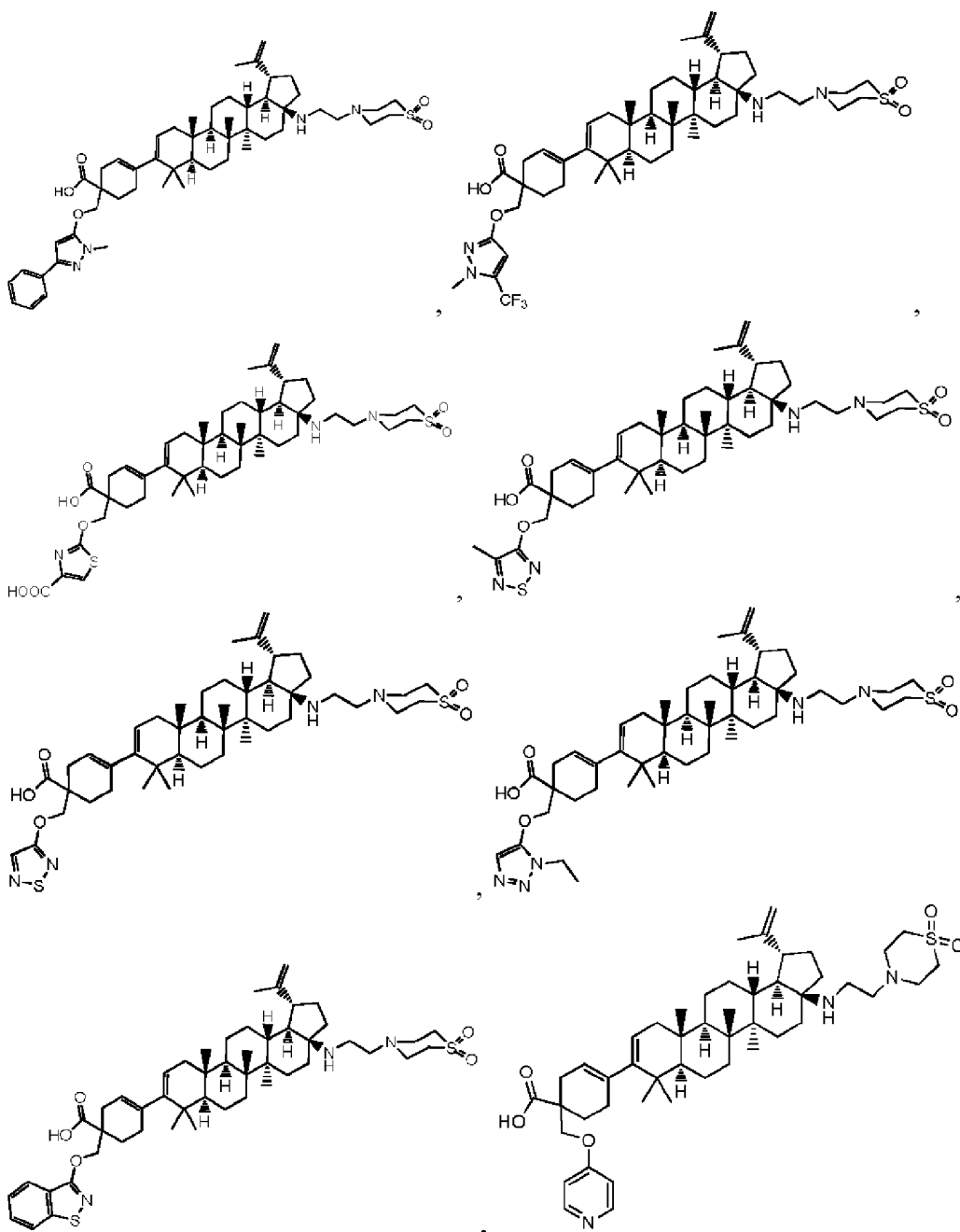


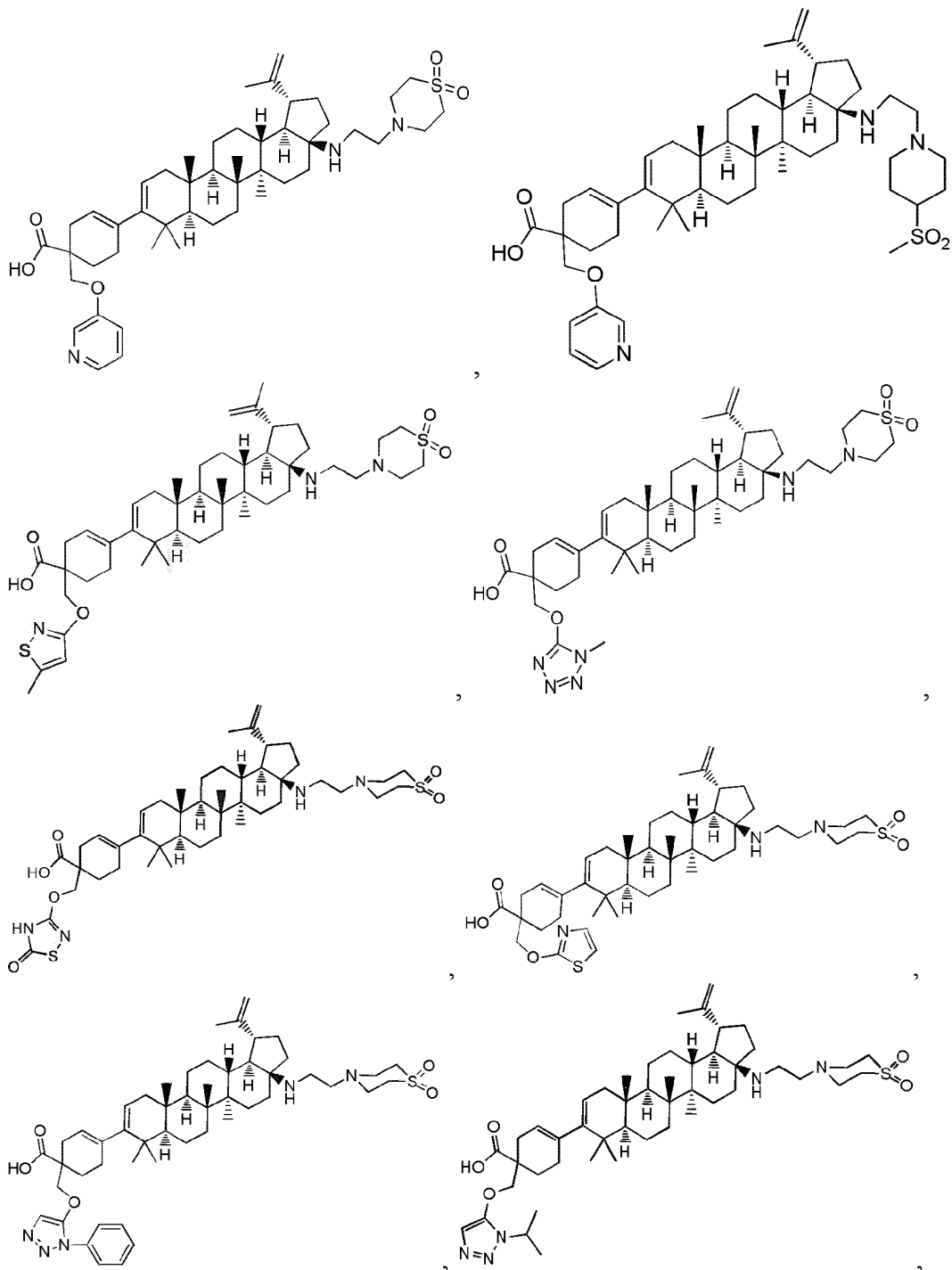
10 en C₁₋₆-Q₁, Q₁ est -NR₈R₉, et R₈ et R₉ sont pris conjointement avec le -N adjacent pour former un cycle qui est sélectionné à partir du groupe de :

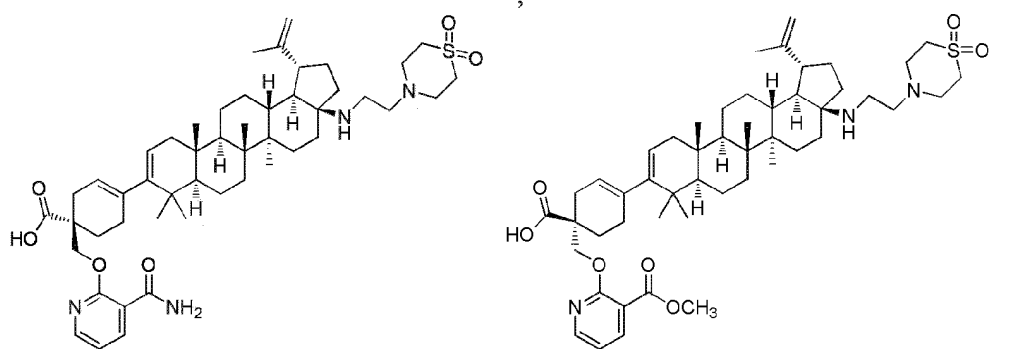
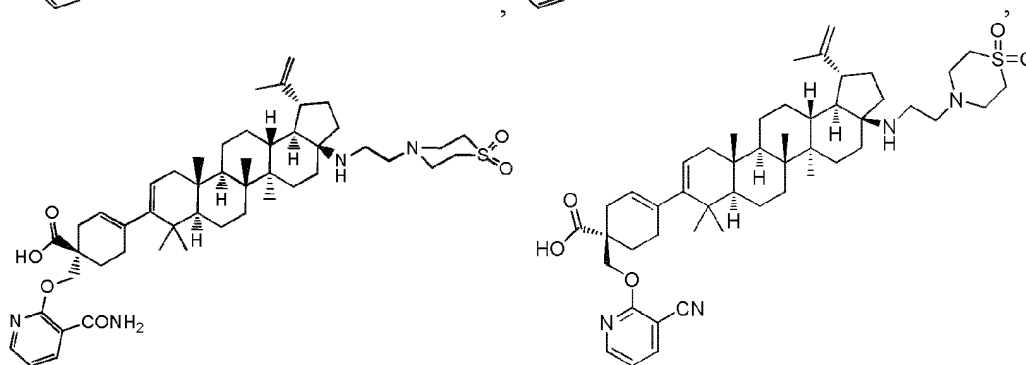
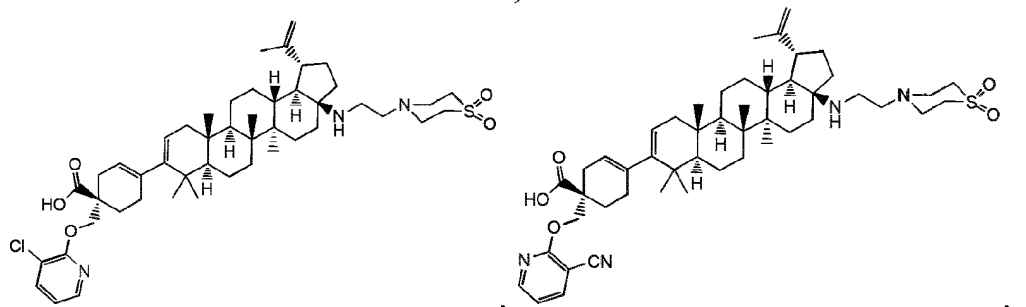
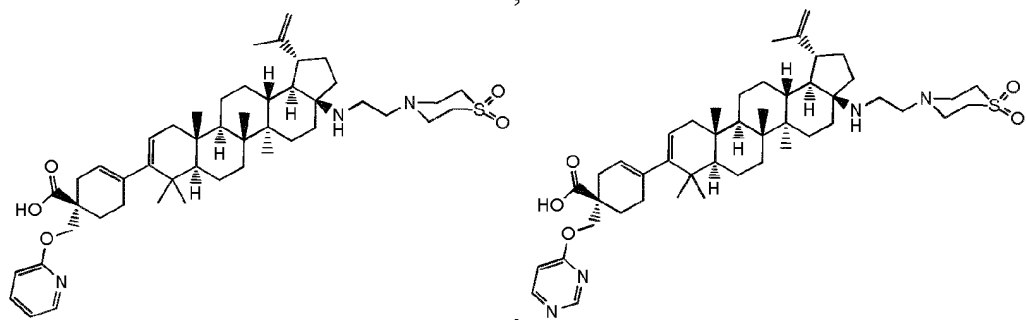
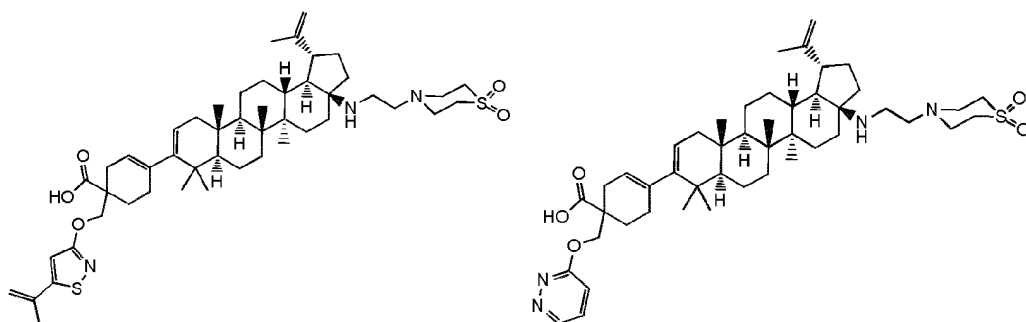


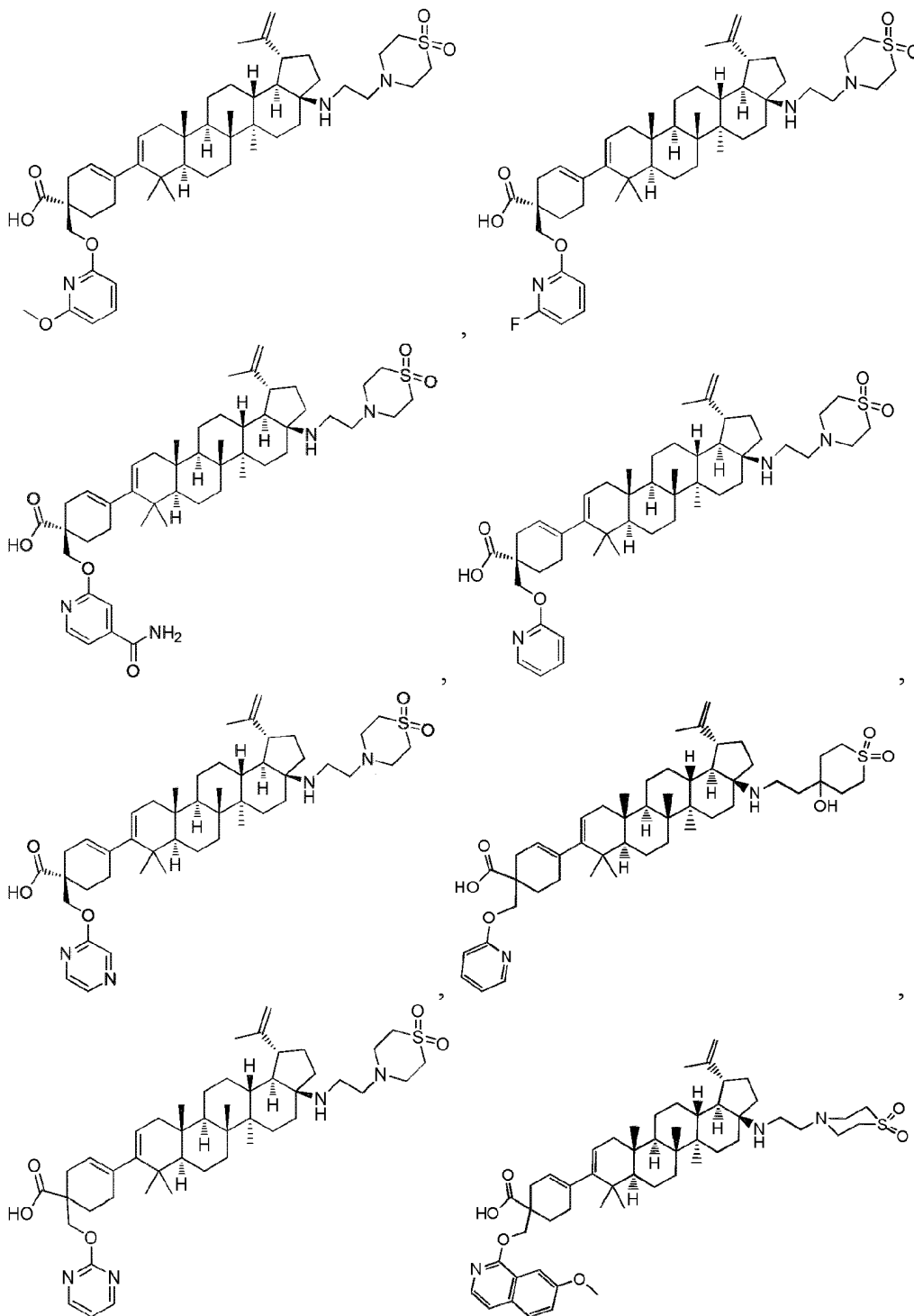
15 12. Composé selon la revendication 1, incluant des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, qui est sélectionné à partir du groupe de :

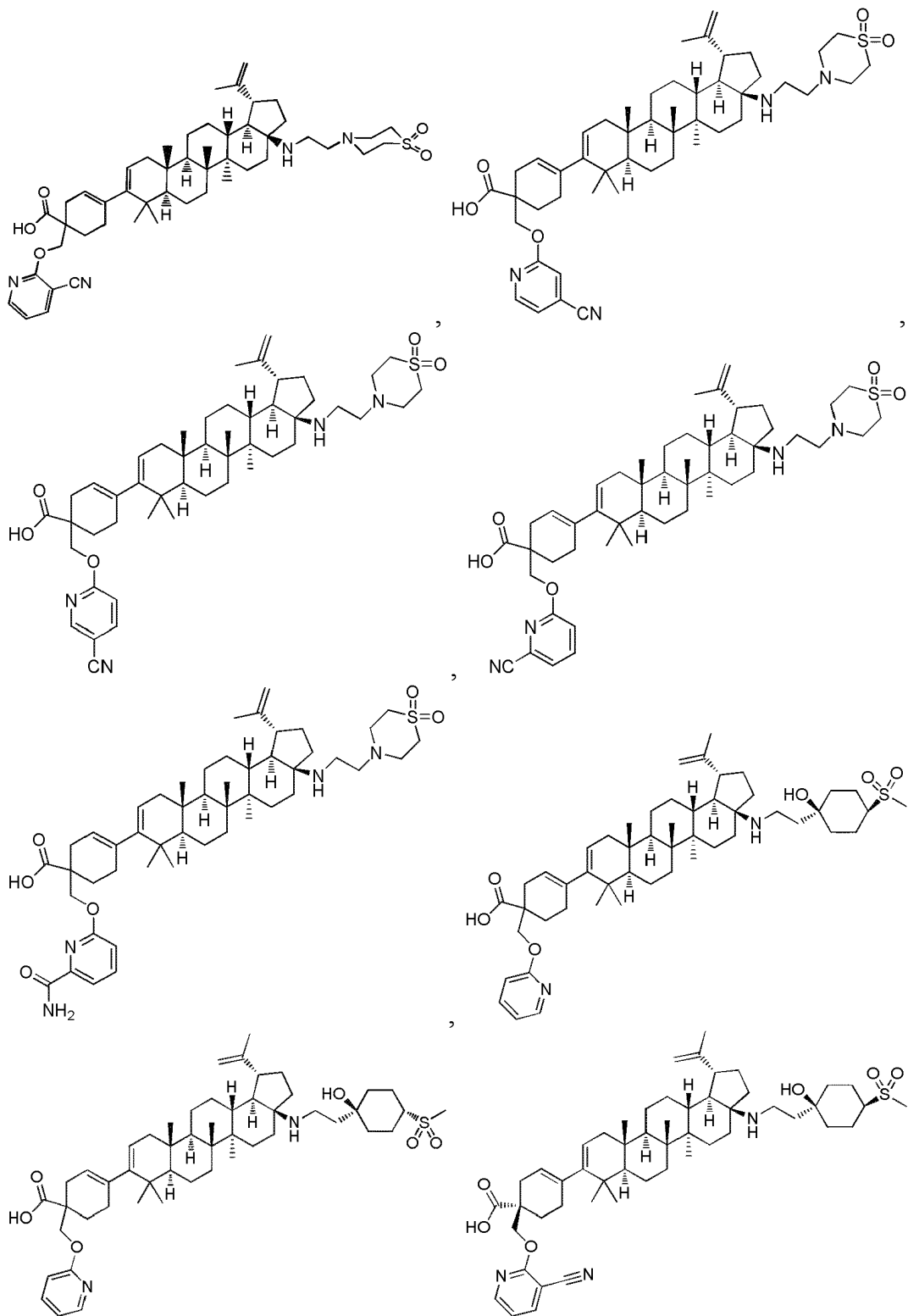


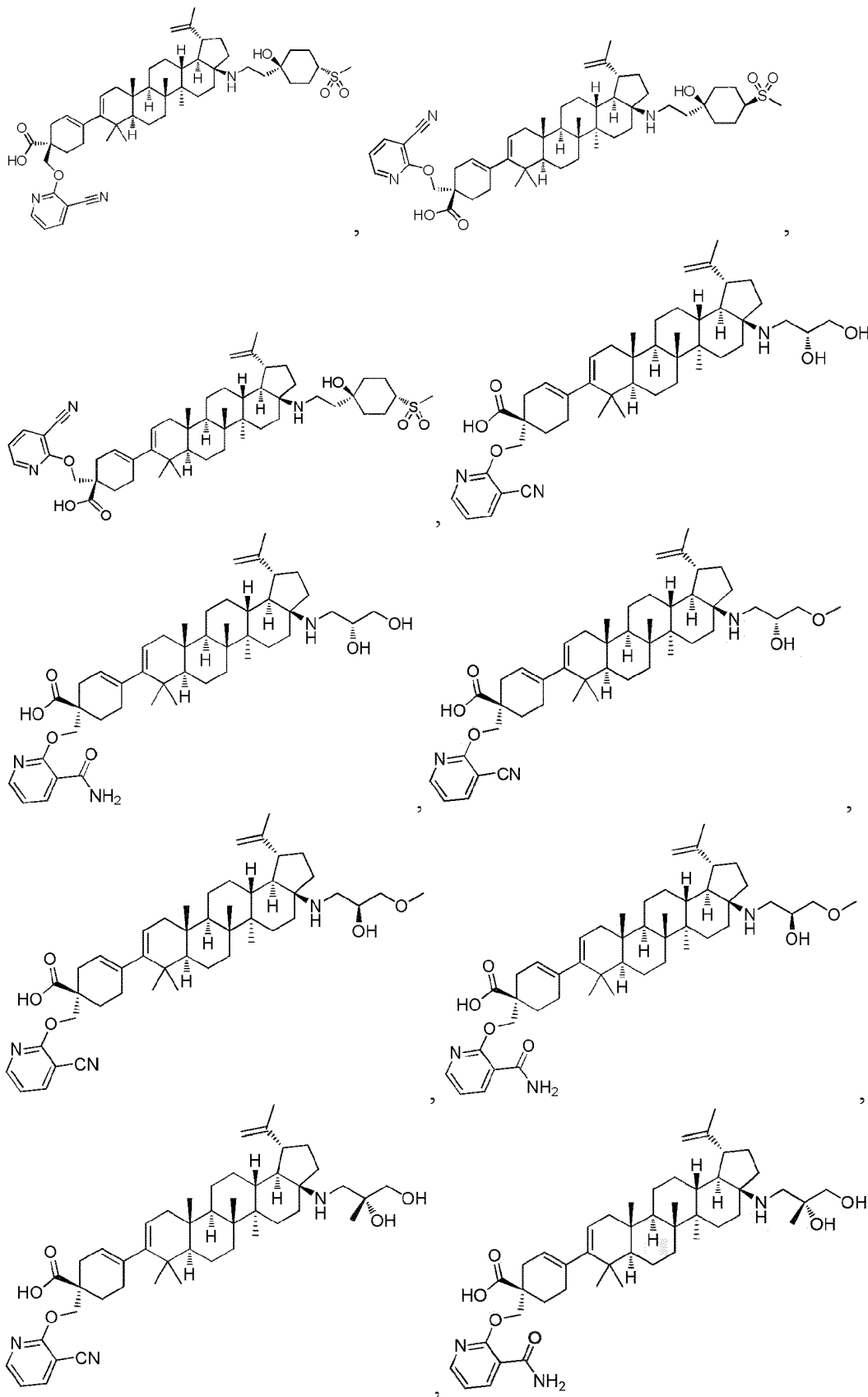


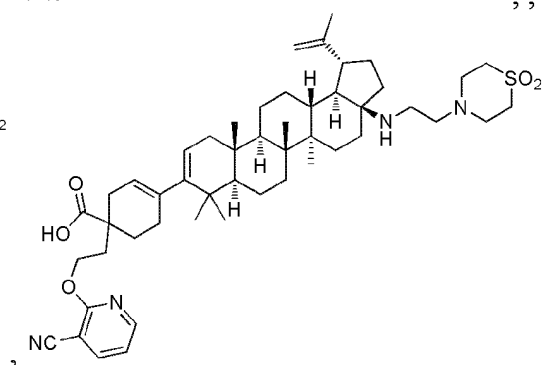
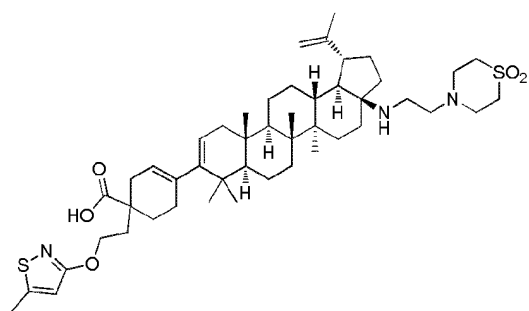
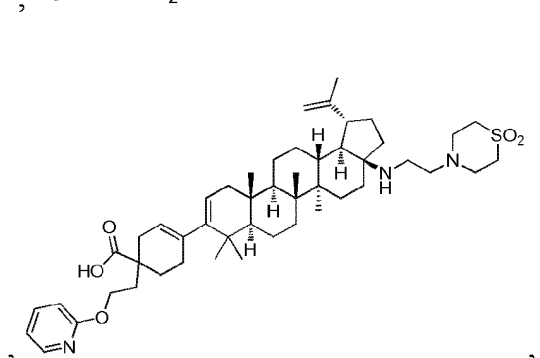
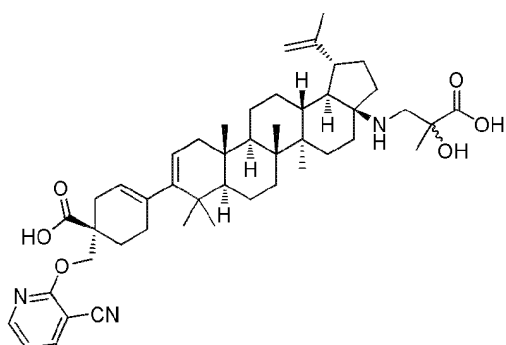
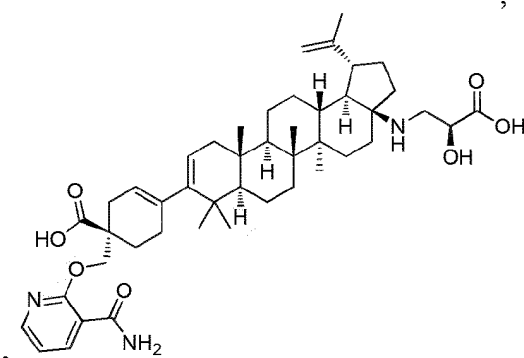
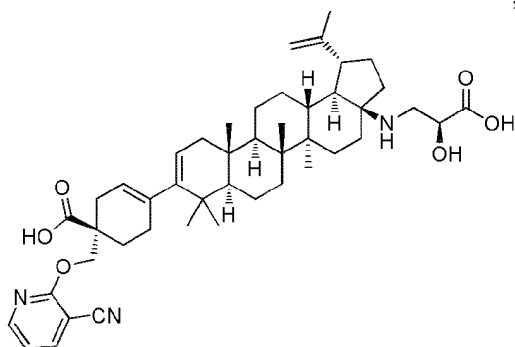
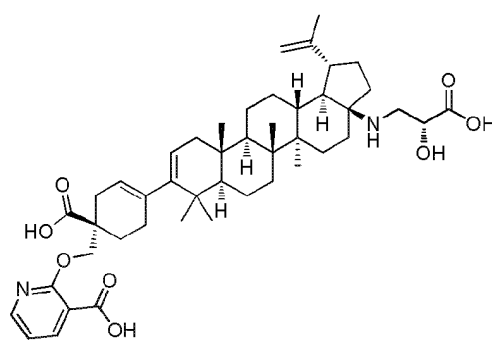
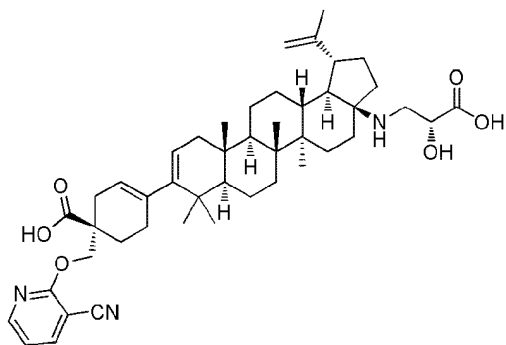


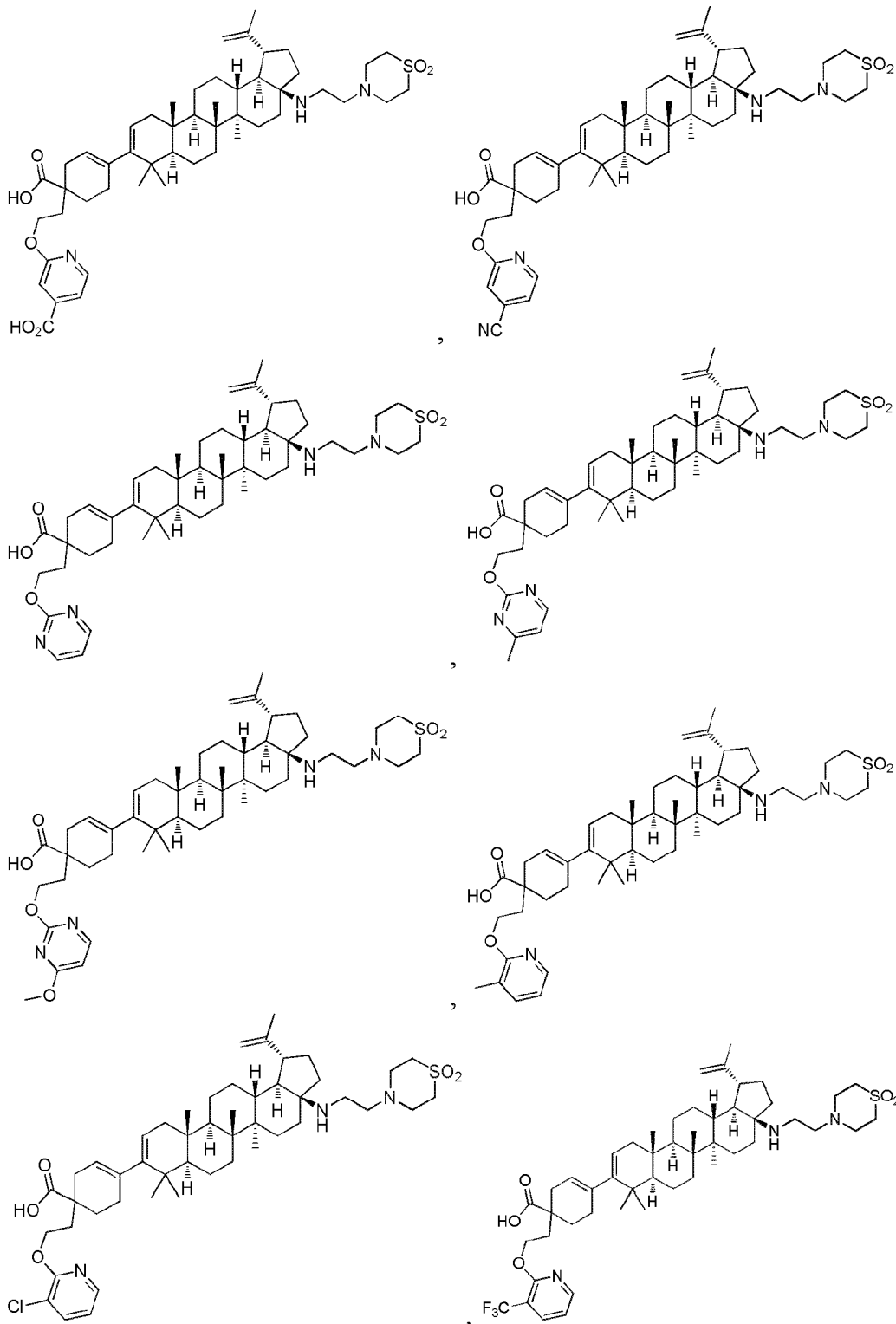


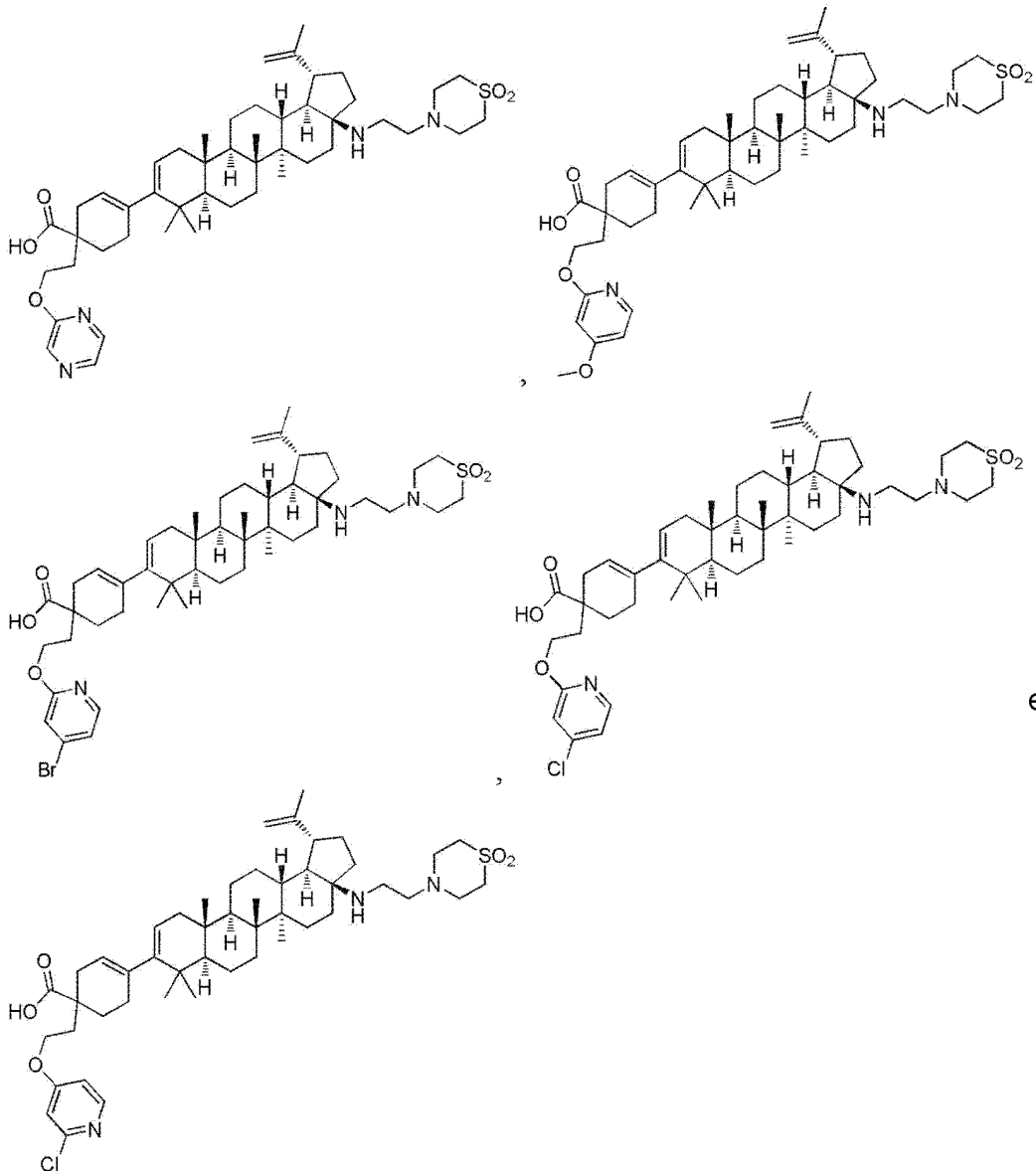




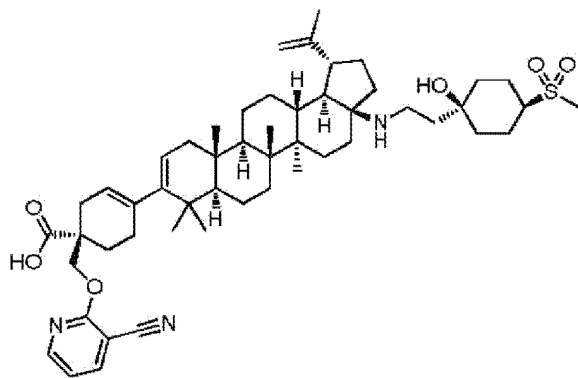
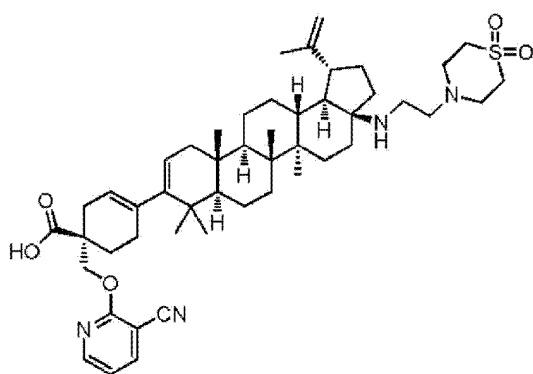
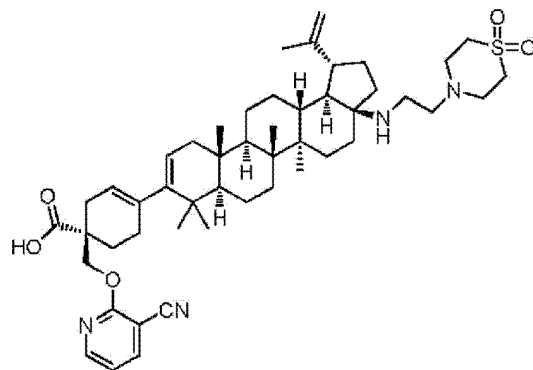




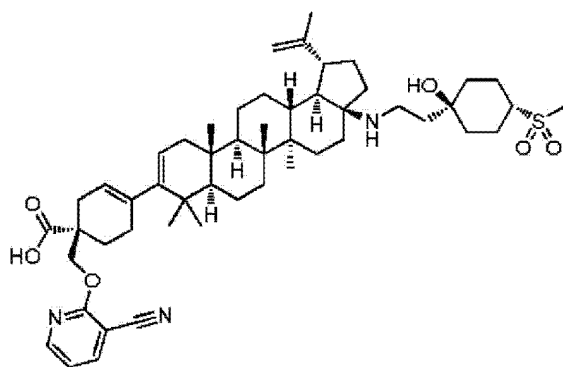




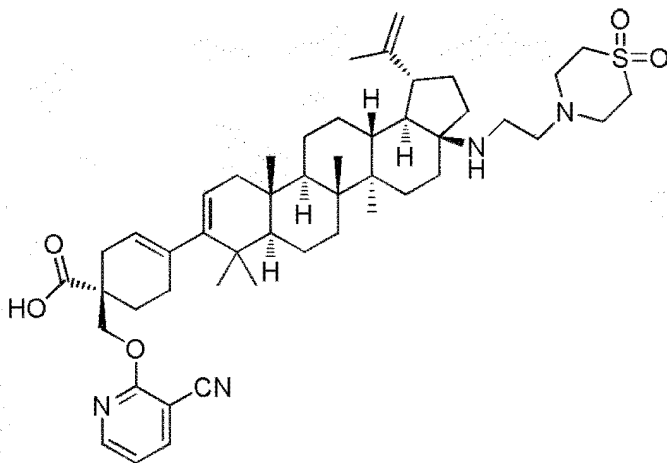
13. Composé selon la revendication 1, incluant des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, qui est sélectionné à partir du groupe de :



, et



14. Composé, incluant des sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci selon la revendication 13, qui est :



5 15. Composition qui comprend une quantité améliorant le VIH d'un ou plusieurs composés selon la revendication 1 à 14, conjointement avec un ou plusieurs véhicules, excipients et/ou diluants pharmaceutiquement acceptables.

16. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon les revendications 1 à 14 pour une utilisation dans un traitement.

10 17. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon les revendications 1 à 14 pour une utilisation dans le traitement d'un mammifère infecté par le virus du VIH.