

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 57215 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4015; A61K 31/4025; A61P 31/14; C07D 497/04; C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 403/14; C07D 207/267**
- (43) Date de publication : **30.12.2022**

- 
- (21) N° Dépôt : **57215**
- (22) Date de Dépôt : **06.08.2021**
- (30) Données de Priorité : **03.09.2020 US 202063073982 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2021/057281 06.08.2021**
- (71) Demandeur(s) : **Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **VERHOEST, Patrick Robert ; PETERSSON, Martin Youngjin ; OWEN, Dafydd Rhys ; YANG, Xiaojing ; TUTTLE, Jamison Bryce ; REESE, Matthew Richard ; SAMMONS, Matthew Forrest ; WEI, Liuqing ; YANG, Qingyi**
- (74) Mandataire : **CHARDY - PATENTMARK**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP21758144.6**
- 
- (54) Titre : **COMPOSÉS COMPRENANT UN NITRILE COMME ANTIVIRAUX POUR LE TRAITEMENT D'UNE INFECTION À CORONAVIRUS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I") dans laquelle R, R1, R2, R3, p, q et q' sont tels que définis dans la description, des compositions pharmaceutiques comprenant les composés, des procédés de traitement d'une infection à coronavirus, telle que la COVID-19 chez un patient, par administration de quantités thérapeutiquement efficaces des composés, et des procédés d'inhibition ou de prévention de la répllication de coronavirus tels que le SARS-CoV-2 avec les composés.

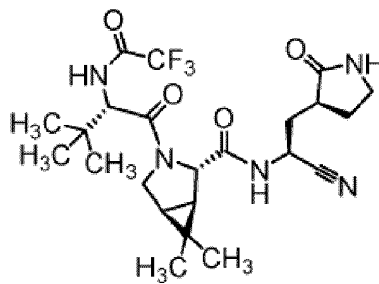




pharmaceutiquement acceptable dudit composé, solvate ou hydrate.

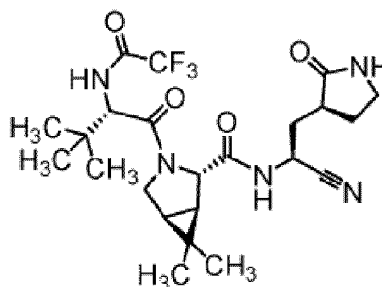
3. Composé selon la revendication 2, dans lequel R<sup>4</sup> est CF<sub>3</sub>C(O)NH- ou CF<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>NH- ; ou un solvate ou hydrate de celui-ci.

4. Composé selon la revendication 1 qui est le (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidine-3-yl]-éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-L-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide ayant la structure



ou un solvate ou hydrate de celui-ci.

5. Composé selon la revendication 4 qui est le (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidine-3-yl]-éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-L-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide ayant la structure



20

6. Composé selon la revendication 4 qui est le (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidine-3-yl]-éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-L-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide cristallin.

25 7. Composé selon la revendication 6 qui est le

(1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidine-3-yl]-éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide, forme solide 1, caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (source de rayonnement de Cu, K- $\alpha$  moyen) contenant des pics à 7,6, 9,8, 11,4, 11,9, 12,7, 15,7, 15,8, 17,3, 17,8, 18,3, 18,9, 19,7, 19,9, 20,5, 21,0, 21,7, 22,2, 22,5, 23,1, 23,6, 24,7, 25,3, 27,0, 27,2, 27,9, 28,1, 29,5, 32,6, 35,7 et 37,0°2-thêta +/- 0,2°.

8. Composé selon la revendication 6 qui est le (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidine-3-yl]-éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide, forme solide 4, caractérisé par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (source de rayonnement de Cu, K- $\alpha$  moyen) contenant des pics à 7,6, 9,8, 10,8, 11,2, 11,4, 11,4, 11,7, 12,0, 12,3, 12,7, 13,7, 14,9, 15,1, 15,9, 17,5, 18,0, 18,2, 18,5, 18,8, 20,0, 20,4, 20,7, 21,1, 21,6, 21,8, 22,3, 23,1, 23,4, 24,2, 24,9, 25,2, 26,1, 27,0, 27,2, 28,1, 28,9, 29,4, 29,5, 29,8, 30,0, 30,6, 30,8, 31,3, 31,8, 32,5, 32,8, 33,2, 34,4, 35,5, 35,6, 35,6, 36,0, 36,4, 37,1, 38,7, 39,4, 39,5 et 39,8°2-thêta +/- 0,2°.

9. Composé selon la revendication 4 qui est le (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidine-3-yl]-éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide amorphe.

10. Composé selon la revendication 4 qui est le solvate de méthyl-tert-butyléther et de (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidine-3-yl]-éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide.

11. Composé selon la revendication 10, où le composé est cristallin.

12. Composé *N*-(méthoxycarbonyl)-3-méthyl-*L*-valyl-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidine-3-yl]éthyl}-4-(trifluorométhyl)-*L*-prolinamide ayant la structure



environ 1000 mg par jour de ritonavir sont administrés.

21. Composé selon la revendication 12 ou 13 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'une infection à coronavirus chez un patient.

5 22. Composé pour une utilisation dans un procédé de traitement, selon la revendication 21, dans lequel l'infection à coronavirus est la COVID 19.