

(12) BREVET D'INVENTION

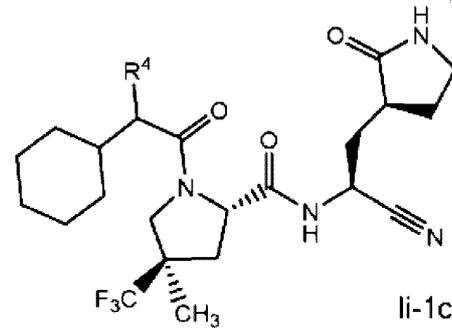
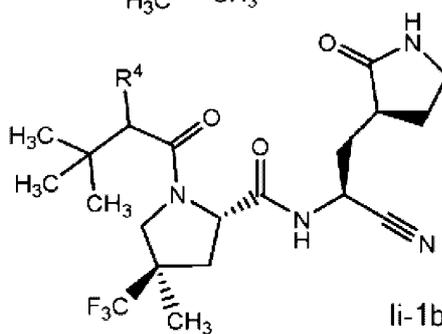
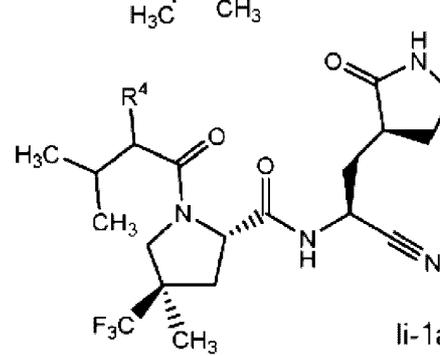
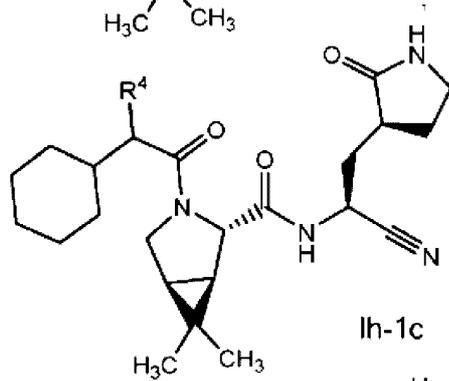
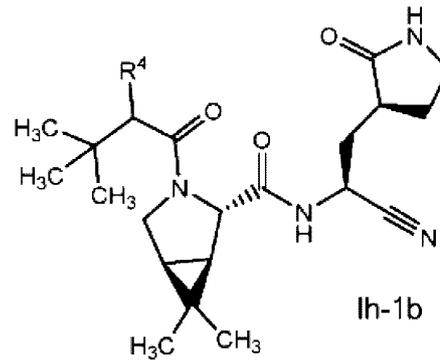
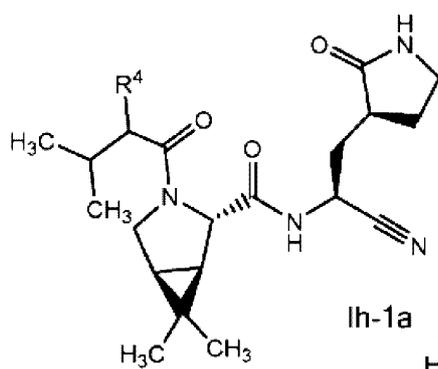
- (11) N° de publication : **MA 63032 B1**
- (43) Date de publication : **31.12.2024**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4015; A61K 31/4025; A61P 31/14; C07D 497/04; C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 403/14; C07D 207/267**

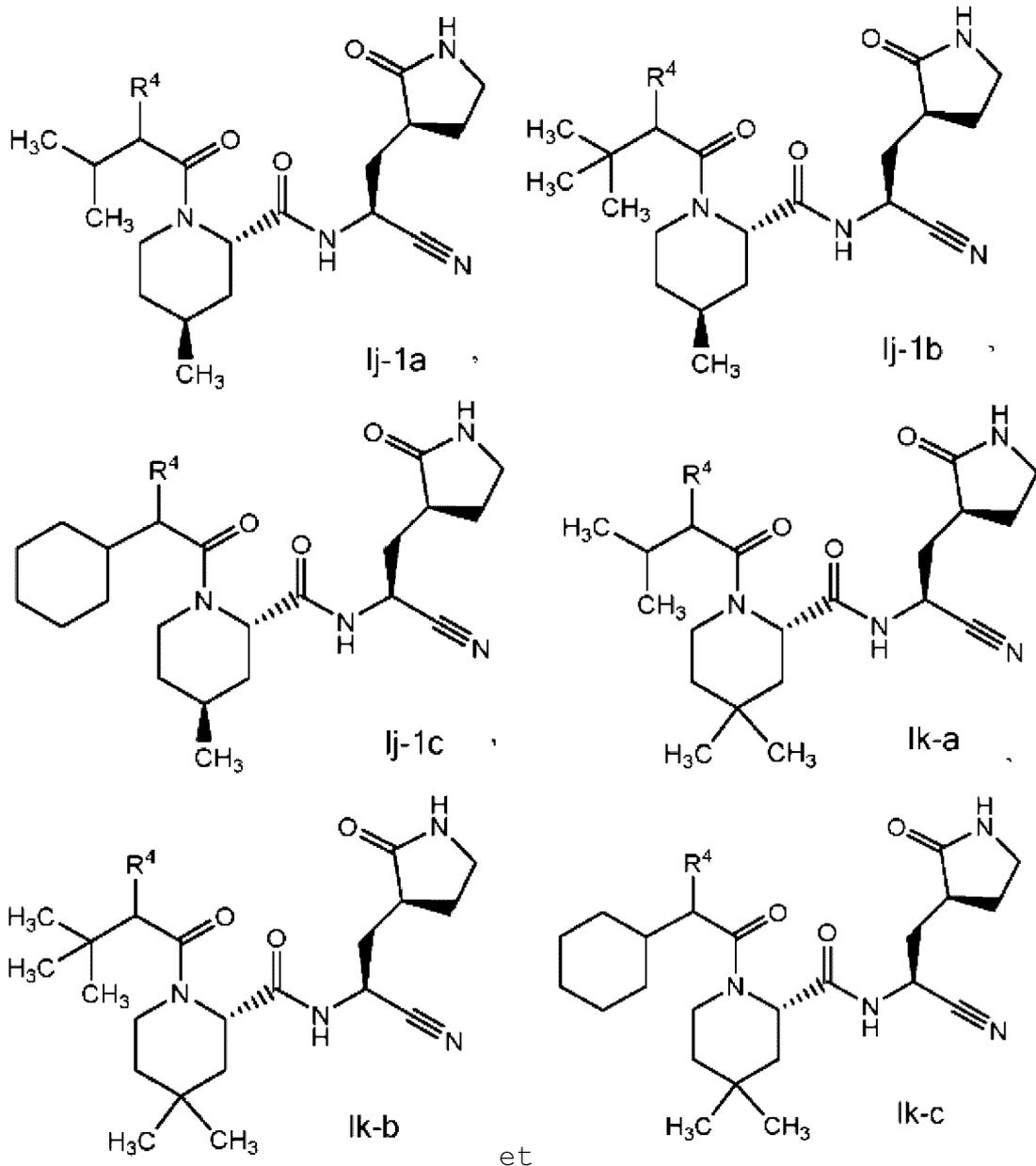
-
- (21) N° Dépôt : **63032**
- (22) Date de Dépôt : **06.08.2021**
- (30) Données de Priorité : **03.09.2020 US 202063073982 P**
- (71) Demandeur(s) : **Pfizer Inc., 66 Hudson Boulevard East New York, NY 10001-2192 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **VERHOEST, Patrick Robert ; PETERSSON, Martin Youngjin ; OWEN, Dafydd Rhys ; YANG, Xiaojing ; TUTTLE, Jamison Bryce ; REESE, Matthew Richard ; SAMMONS, Matthew Forrest ; WEI, Liuqing ; YANG, Qingyi**
- (74) Mandataire : **CABINET CHARDY - PATENTMARK**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :22198597.1

-
- (54) Titre : **COMPOSÉS CONTENANT DU NITRILE POUR UTILISATION COMME MÉDICAMENTS**
- (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.

REVENDICATIONS

1. Composé de l'une quelconque des formules Ih-1a, Ih-1b, Ih-1c, Ii-1a, Ii-1b, Ii-1c, Ij-1a, Ij-1b, Ij-1c, Ik-a, Ik-b et Ik-c :





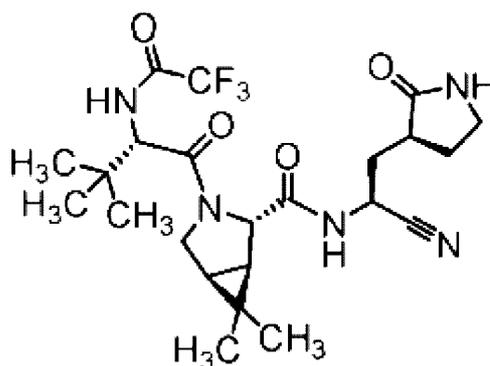
dans lequel R^4 est sélectionné dans le groupe consistant
 5 en un (alkyle en C_1-C_6) amino facultativement substitué avec
 un à cinq fluoro, un alkyle en $C_1-C_6-C(O)NH-$ facultativement
 substitué avec un à cinq fluoro, et un alkyle en C_1-C_6-
 $S(O)_2NH-$ facultativement substitué avec un à cinq fluoro ;
 ou un solvate ou hydrate de celui-ci, ou un sel
 10 pharmaceutiquement acceptable dudit composé, solvate ou
 hydrate ;
 pour utilisation comme médicament.

2. Composé pour une utilisation comme médicament selon la revendication 1, dans lequel R⁴ est sélectionné dans le groupe consistant en CF₃C(O)NH-, CF₃S(O)₂NH-, CH₃C(O)NH-, CH₃CH₂C(O)NH- et CF₃CH₂NH- ; ou un solvate ou hydrate de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé, solvate ou hydrate.

3. Composé pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 2, dans lequel R⁴ est CF₃C(O)NH- ou CF₃S(O)₂NH- ; ou un solvate ou hydrate de celui-ci.

4. Composé pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 1, dans lequel le composé est le (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide ayant la structure

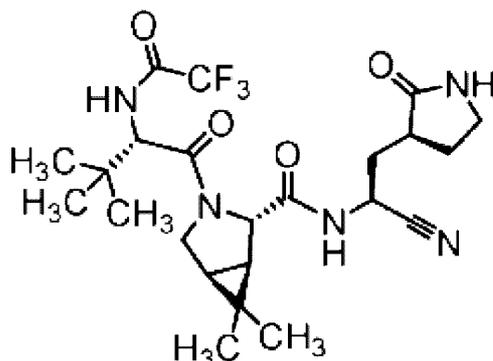
15



ou un solvate ou hydrate celui-ci.

5. Composé pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 4, dans lequel le composé est le (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-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 pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 4, dans lequel le composé est le (1*R*,2*S*,5*S*)-
 5 *N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide cristallin.

7. Composé pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 6, dans lequel le composé est le (1*R*,2*S*,5*S*)-
 10 *N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide, Forme solide 1 caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (source de rayonnement Cu, moyenne K- α) contenant
 15 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 pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 6, dans lequel le composé est le (1*R*,2*S*,5*S*)-
 20 *N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide, Forme solide 4 caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre (source de rayonnement Cu, moyenne K- α) contenant
 25 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,

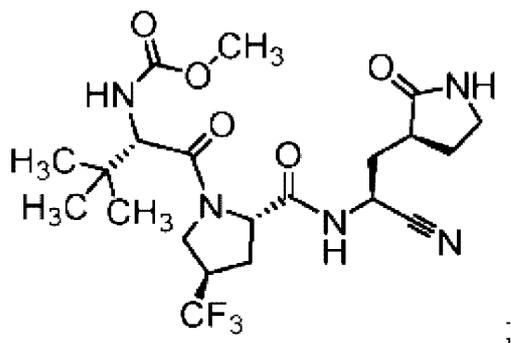
29,8, 30,0, 30,6, 30,8, 31,3, 31,8, 32,5, 32,8, 33,2, 34,4, 35,5, 35,6, 35,6, 36,0, 36,4, 37,1, 38,7, 39,4, 39,5 et 39,8 °2-thêta +/- 0,2°.

9. Composé pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 4, dans lequel le composé est le (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide amorphe.

10. Composé pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 4, dans lequel le composé est le (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]éthyl}-6,6-diméthyl-3-[3-méthyl-*N*-(trifluoroacétyl)-*L*-valyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxamide, solvate avec le méthyl-*tert*-butyléther.

11. Composé pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 10, dans lequel le composé est cristallin.

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



ou un solvate ou hydrate de celui-ci, pour une utilisation comme médicament.

13. Composé pour une utilisation comme médicament, selon la revendication 12, qui est le *N*-(méthoxycarbonyl)-3-méthyl-*L*-valyl-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oxopyrrolidin-3-yl]éthyl}-4-(trifluorométhyl)-*L*-prolinamide.