



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3953330 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 207/267 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 497/04 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.12.12
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.10.12
(86)	European Application Nr.	21758144.6
(86)	European Filing Date	2021.08.06
(87)	The European Application's Publication Date	2022.02.16
(30)	Priority	2020.09.03, US, 202063073982 P 2021.01.29, US, 202163143435 P 2021.04.02, US, 202163170158 P 2021.05.28, US, 202163194241 P
(84)	Designated Contracting States:	AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR
	Designated Extension States:	BA; ME
	Designated Validation States:	MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	OWEN, Dafydd Rhys, Cambridge, Massachusetts 02139, USA PETTERSSON, Martin Youngjin, Littleton, Massachusetts 01460, USA REESE, Matthew Richard, Groton, Connecticut 06340, USA SAMMONS, Matthew Forrest, Cambridge, Massachusetts 02139, USA TUTTLE, Jamison Bryce, Cambridge, Massachusetts 02139, USA VERHOEST, Patrick Robert, Cambridge, Massachusetts 02139, USA WEI, Liuqing, Groton, Connecticut 06340, USA YANG, Qingyi, Cambridge, Massachusetts 02139, USA YANG, Xiaojing, Groton, Connecticut 06340, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **NITRILE-CONTAINING COMPOUNDS USEFUL AS ANTIVIRAL AGENTS FOR THE
TREATMENT OF A CORONAVIRUS INFECTION**

(56) References
Cited: WO-A1-2005/113580
Halford Bethany: "To conquer COVID-19, create the perfect pill", Chemical & Engineering News
(2021), 99(19), 20 May 2021 (2021-05-20), pages 28-31, XP055847761, Retrieved from the
Internet: URL:<https://cen.acs.org/pharmaceuticals/drug-discovery/covid-19-oral-antiviral-pill-candidates/99/i19> [retrieved on 2021-10-05]

ZHAI YANGYANG ET AL: "Cyanohydrin as an Anchoring Group for Potent and Selective Inhibitors of Enterovirus 71 3C Protease", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 23, 10 December 2015 (2015-12-10), pages 9414-9420, XP055841288, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01013 Retrieved from the Internet:
URL:<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jmedchem.5b01013>>
WANG YAXIN ET AL: "Inhibition of enterovirus 71 replication by an [alpha]-hydroxy-nitrile derivative NK-1.9k", ANTIVIRAL RESEARCH, ELSEVIER BV, NL, vol. 141, 5 January 2017 (2017-01-05), pages 91-100, XP029949620, ISSN: 0166-3542, DOI: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2017.01.002

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

EP3953330

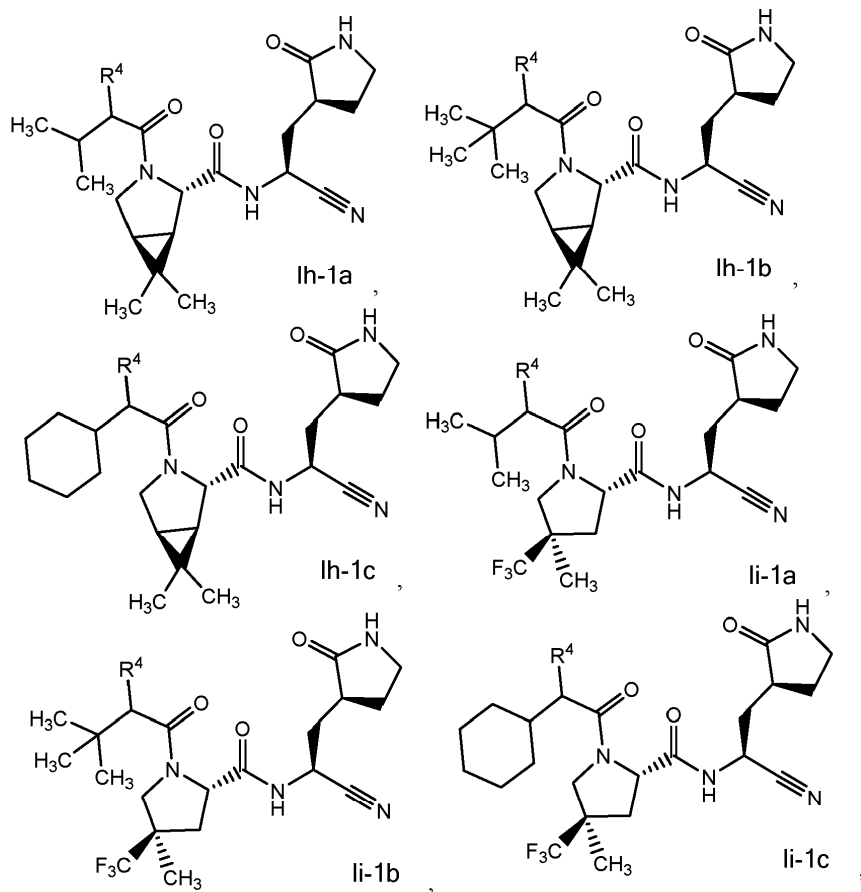
1

Patentkrav

1. Forbindelse med en hvilken som helst av formlene Ih-1a, Ih-1b, Ih-1c, Ii-1a, Ii-1b, Ii-1c, Ij-1a, Ij-1b, Ij-1c, Ik-a, Ik-b og Ik-c:

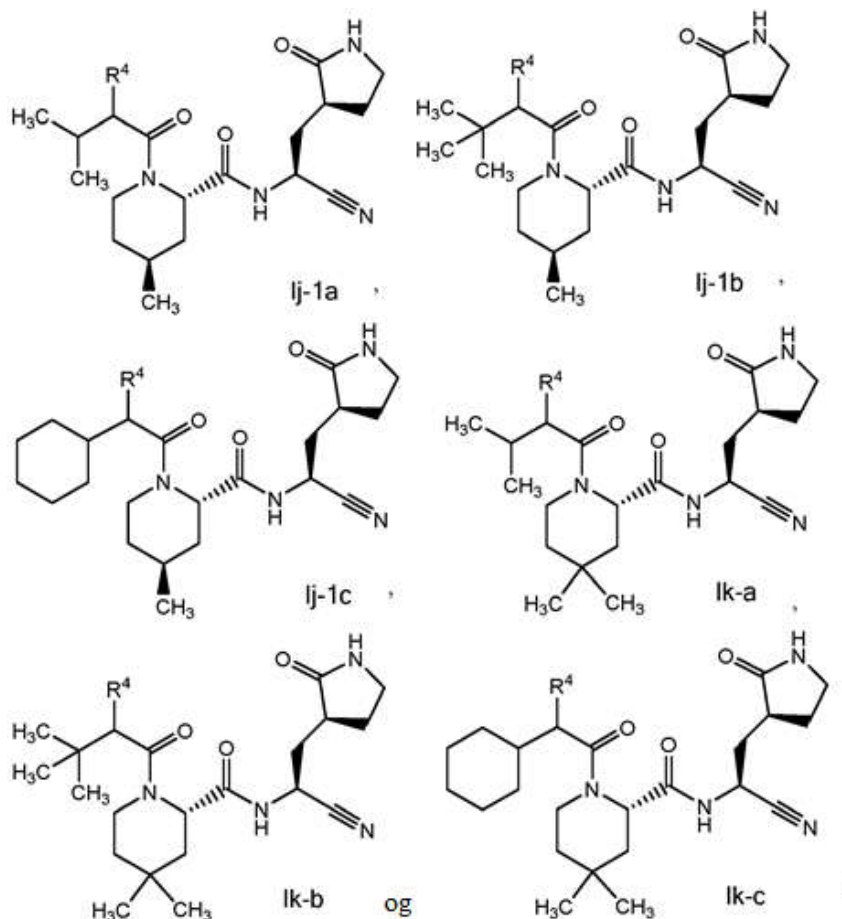
EP3953330

2



EP3953330

3



hvor R^4 er valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₆-alkyl)amino eventuelt substituert med én til tre fluor, C₁-C₆-alkyl-C(O)NH- eventuelt substituert med én til fem fluor, og C₁-C₆-alkyl-S(O)₂NH- eventuelt substituert med én til fem fluor; eller et solvat eller hydrat derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen, solvatet eller hydratet.

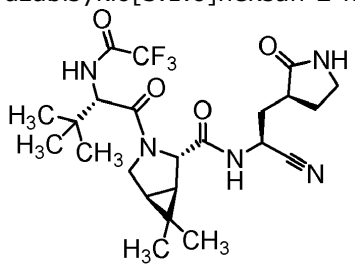
2.Forbindelsen ifølge krav 1, hvor R^4 er valgt fra gruppen bestående av CF₃C(O)NH-, CF₃S(O)₂NH-, CH₃C(O)NH-, CH₃CH₂C(O)NH- og CF₃CH₂NH-; eller et solvat eller hydrat derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen, solvatet eller hydratet.

EP3953330

4

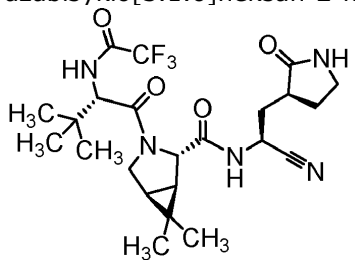
3. Forbindelsen ifølge krav 2, hvori R^4 er $CF_3C(O)NH-$ eller $CF_3S(O)_2NH-$; eller et solvat eller hydrat derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, som er (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oksopyrrolidin-3-yl]etyl}-6,6-dimetyl-3-[3-metyl-*N*-(trifluoracetyl)-*L*-valyl]-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid med strukturen



eller et solvat eller hydrat derav.

5. Forbindelsen ifølge krav 4, som er (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oksopyrrolidin-3-yl]etyl}-6,6-dimetyl-3-[3-metyl-*N*-(trifluoracetyl)-*L*-valyl]-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid med strukturen



6. Forbindelsen ifølge krav 4, som er krystallinsk (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oksopyrrolidin-3-yl]etyl}-6,6-dimetyl-3-[3-metyl-*N*-(trifluoracetyl)-*L*-valyl]-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid.

7. Forbindelsen ifølge krav 6, som er (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-oksopyrrolidin-3-yl]etyl}-6,6-dimetyl-3-[3-metyl-*N*-(trifluoracetyl)-*L*-valyl]-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid, fast form 1, **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (Cu-strålingskilde, *K*- α -middelverdi) inneholdende topper ved 7,6, 9,8, 11,4, 11,9, 12,7, 15,7, 15,8, 17,3, 17,8, 18,3,

EP3953330

5

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 og 37,0 °2-theta +/- 0,2°.

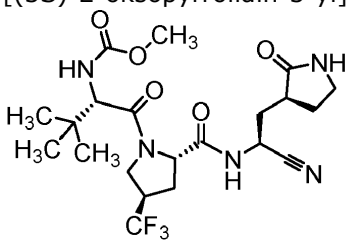
5 **8.** Forbindelsen ifølge krav 6, som er (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-okso-pyrrolidin-3-yl]etyl}-6,6-dimetyl-3-[3-metyl-*N*-(trifluoracetyl)-*L*-valyl]-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid, fast form 4, **karakterisert ved** et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (Cu-strålingskilde, *K*- α -middelverdi) inneholder topper ved 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, 10 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 og 39,8 °2-theta +/-0,2°.

15 **9.** Forbindelsen ifølge krav 4, som er amorft (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-okso-pyrrolidin-3-yl]etyl}-6,6-dimetyl-3-[3-metyl-*N*-(trifluoracetyl)-*L*-valyl]-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid.

20 **10.** Forbindelsen ifølge krav 4, som er (1*R*,2*S*,5*S*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-okso-pyrrolidin-3-yl]etyl}-6,6-dimetyl-3-[3-metyl-*N*-(trifluoracetyl)-*L*-valyl]-3-azabisyklo[3.1.0]heksan-2-karboksamid, metyl-tert-butyleter-solvat.

11. Forbindelsen ifølge krav 10, hvori forbindelsen er krystallinsk.

25 **12.** Forbindelsen *N*-(metoksykarbonyl)-3-metyl-*L*-valyl-(4*R*)-*N*-{(1*S*)-1-cyano-2-[(3*S*)-2-okso-pyrrolidin-3-yl]etyl}-4-(trifluorometyl)-*L*-prolinamid med strukturen



eller et solvat eller hydrat derav.

EP3953330

6

13. Forbindelsen ifølge krav 12, som er N-(metoksykarbonyl)-3-metyl-L-valyl-(4R)-N-{{(1S)-1-cyano-2-[(3S)-2-oksopyrrolidin-3-yl]etyl}}-4-(trifluormetyl)-L-prolinamid.

5 **14.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge krav 4 eller et solvat eller hydrat derav sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge krav 12 eller et solvat eller hydrat derav sammen med en farmasøytisk akseptabel bærer.

10

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 11 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en koronavirusinfeksjon hos en pasient.

15 **17.** Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, ifølge krav 16, hvori koronavirusinfeksjonen er COVID-19.

18. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, ifølge krav 17, hvori ritonavir er koadministreres til pasienten.

20 **19.** Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, ifølge krav 18, hvori forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 11 og ritonavir administreres oralt til pasienten.

25 **20.** Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, ifølge krav 19, hvori ca. 10 mg til ca. 1500 mg per dag av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 11 og ca. 10 mg til ca. 1000 mg per dag av ritonavir administreres.

30 **21.** Forbindelse ifølge krav 12 eller 13 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en koronavirusinfeksjon hos en pasient.

22. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling, ifølge krav 21, hvori koronavirusinfeksjonen er COVID-19.