



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2268642 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07H 19/23 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

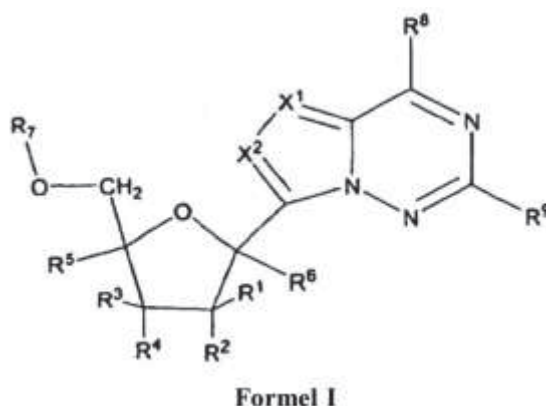
(21)	Translation Published	2015.07.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.02.25
(86)	European Application Nr.	09734175.4
(86)	European Filing Date	2009.04.22
(87)	The European Application's Publication Date	2011.01.05
(30)	Priority	2008.04.23, US, 47263 P 2008.12.19, US, 139449 P
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK TR
	Designated Extension States:	AL BA RS
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US-USA
(72)	Inventor	BUTLER, Thomas, 601 Baltic Circle 605, Redwood CityCA 94065, US-USA CHO, Aesop, 1656 Notre Dame Drive, Mountain ViewCA 94040, US-USA KIM, Choung, U., 1750 Elizabeth Street, San CarlosCA 94070, US-USA SAUNDERS, Oliver, L., 615 Port Drive 202, San MateoCA 94404, US-USA ZHANG, Lijun, 12525 Minorca Ct., Los Altos HillsCA 94022, US-USA PARRISH, Jay, 760 Bair Island Rd., 100, Redwood City, California 94063, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	1' -SUBSTITUTED CARBA-NUCLEOSIDE ANALOGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT
(56)	References Cited:	WO-A-00/56734 WO-A-02/057287 WO-A-2008/005542 WO-A-2008/089105 WO-A-2008/141079

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/>

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, derav;

hvor:

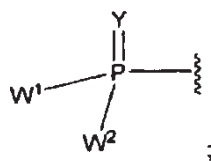
hver R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 er uavhengig H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, (C_1-C_8) -substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) -substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) -substituert alkynyl, eller aryl (C_1-C_8) alkyl; eller hvilke som helst to R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 på tilstøtende karbonatomer når tatt sammen, er $-O(CO)O-$, eller når tatt sammen med ringkarbonatomene som de er bundet til, danner en dobbeltbinding;

R^6 er OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, (C_1-C_8) -substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) -substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) -substituert alkynyl, eller aryl (C_1-C_8) alkyl eller R^6 og enten R^1 eller R^2 når tatt sammen, er $-O(CO)O-$;

hver n er uavhengig 0, 1, eller 2;

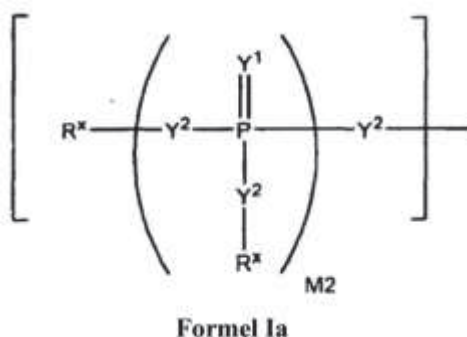
hver R^a er uavhengig H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ eller $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 er H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$ eller



hver Y eller Y¹ er uavhengig O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) eller N-NR₂;

W¹ og W², når tatt sammen, er -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-; eller en av W¹ eller W² sammen med enten R³ eller R⁴, er -Y³- og den andre av W¹ eller W² er formel Ia; eller W¹ og W² er hver uavhengig en gruppe med formel Ia:



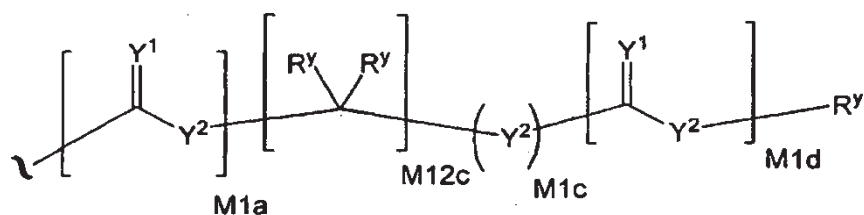
hvor:

hver Y² er uavhengig en binding, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O) eller S(O)₂;

hver Y³ er uavhengig O, S eller NR;

M₂ er 0, 1 eller 2;

hver R^x er uavhengig R^y eller formelen:



hvor:

hver M_{1a}, M_{1c} og M_{1d} er uavhengig 0 eller 1;

M_{12c} er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12;

hver R^y er uavhengig H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R,

-SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR eller W³; eller når tatt sammen, danner to R^y på det samme karbonatomet en karbocyklisk ring av 3 til 7 karbonatomer;

hver R er uavhengig H, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)-substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)-substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl, C₆-C₂₀-aryl, C₆-C₂₀-substituert aryl, C₂-C₂₀-heterocyklyl, C₂-C₂₀-substituert heterocyklyl, arylalkyl eller substituert arylalkyl;

W³ er W⁴ eller W⁵; W⁴ er R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, eller -SO₂W⁵; og W⁵ er en karbocyklus eller en heterocyklus hvori W⁵ er uavhengig substituert med 0 til 3 R^y-grupper;

hver X¹ eller X² er uavhengig C-R¹⁰ eller N;

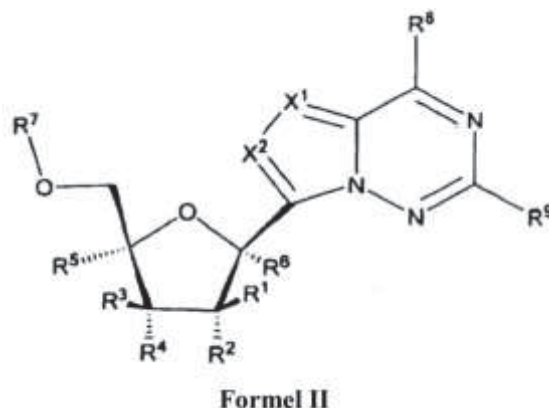
hver R⁸ er halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₄-C₈)karbocyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl, aryl(C₁-C₈)alkyl, OR¹¹ eller SR¹¹;

hver R⁹ eller R¹⁰ er uavhengig H, halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ eller SR¹¹;

hver R¹¹ eller R¹² er uavhengig H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₄-C₈)karbocyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl; eller R¹¹ og R¹² tatt sammen med et nitrogen som de begge er bundet til, danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvori hvilket som helst karbonatom av nevnte heterocykliske ring eventuelt kan være erstattet med -O-, -S- eller -NR^a-;

hvor i hver (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl av hver R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ eller R¹² er uavhengig eventuelt substituert med ett eller flere halogen, hydroksy, CN, N₃, N(R^a)₂ eller OR^a; og hvori ett eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hvert nevnte (C₁-C₈)alkyl er eventuelt erstattet med -O-, -S- eller -NR^a-.

2. Forbindelse ifølge krav 1, representert av formel II

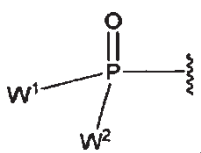


hvor X^2 er $C-R^{10}$ og hver Y og Y^1 er O .

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor R^8 er halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} eller SR^{11} .

4. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-3, hvor R^9 er H eller $NR^{11}R^{12}$.

5. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-4, hvor R^7 er H eller

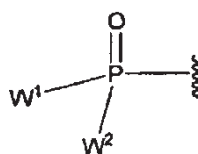


6. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-5, hvor R^6 er OR^a , N_3 , halogen, CN , metyl, hydroksymetyl, substituert metyl, etenyl, substituert etenyl, etynyl eller substituert etynyl.

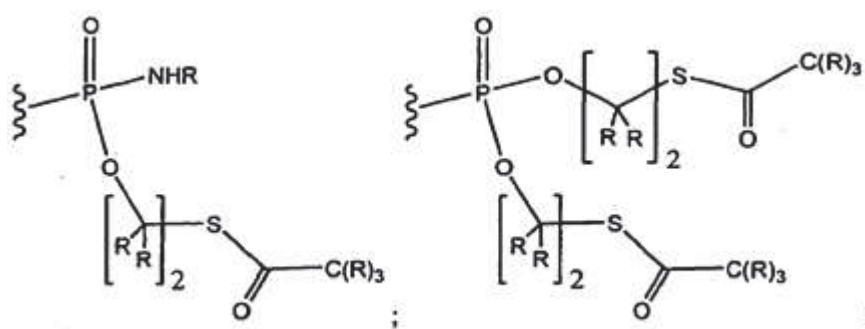
7. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-6, hvor X^2 er $C-H$ og R^3 og R^5 er hver H .

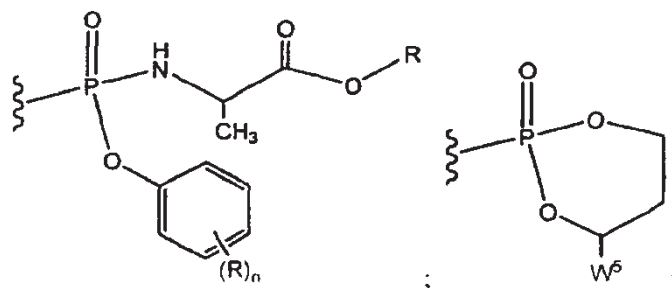
8. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-7, hvor minst én av R^2 eller R^4 er OR^a .

9. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-8, hvori X^1 er N eller C- R^{10} hvori R^{10} er H, halogen, CN eller eventuelt substituert heteroaryl.
10. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-9, hvori R^2 og R^4 er hver OR^a .
11. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-10, hvori R^2 og R^4 er OH.
12. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-11, hvori X^1 er N.
13. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-11, hvori X^1 er C-H.
14. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-13, hvori R^1 er H, metyl, CH_2OH , CH_2F , etenyl eller etynyl.
15. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-14, hvori W^1 og W^2 er hver uavhengig en gruppe med formel Ia.
16. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-14, hvori

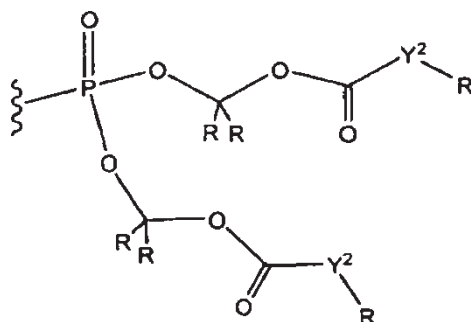


er valgt fra





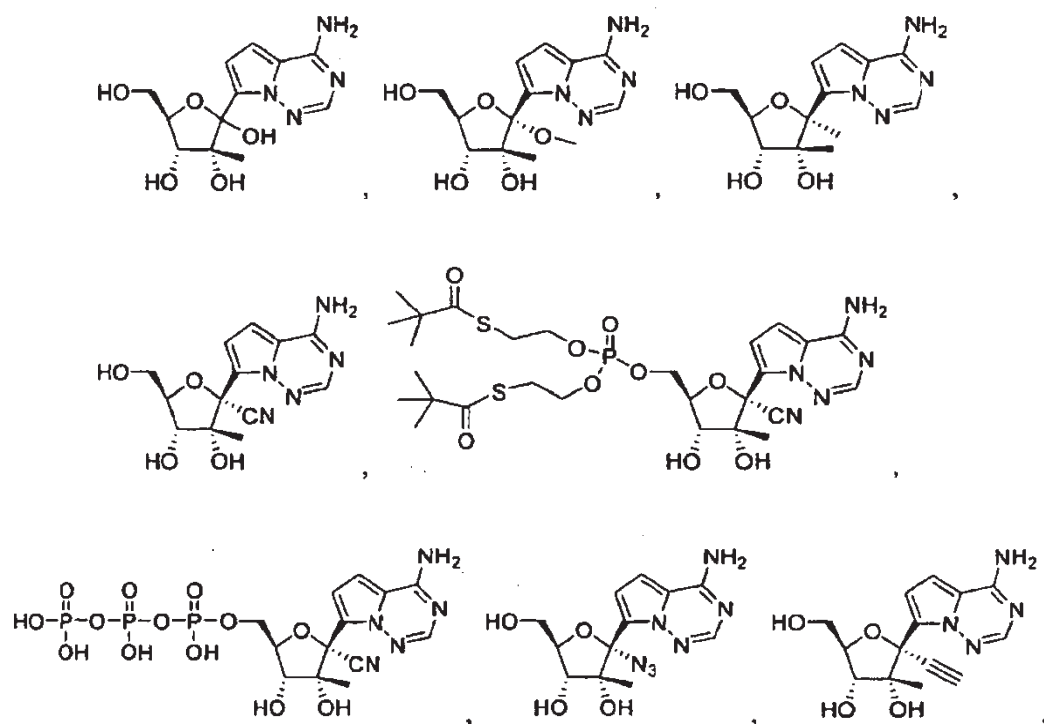
eller

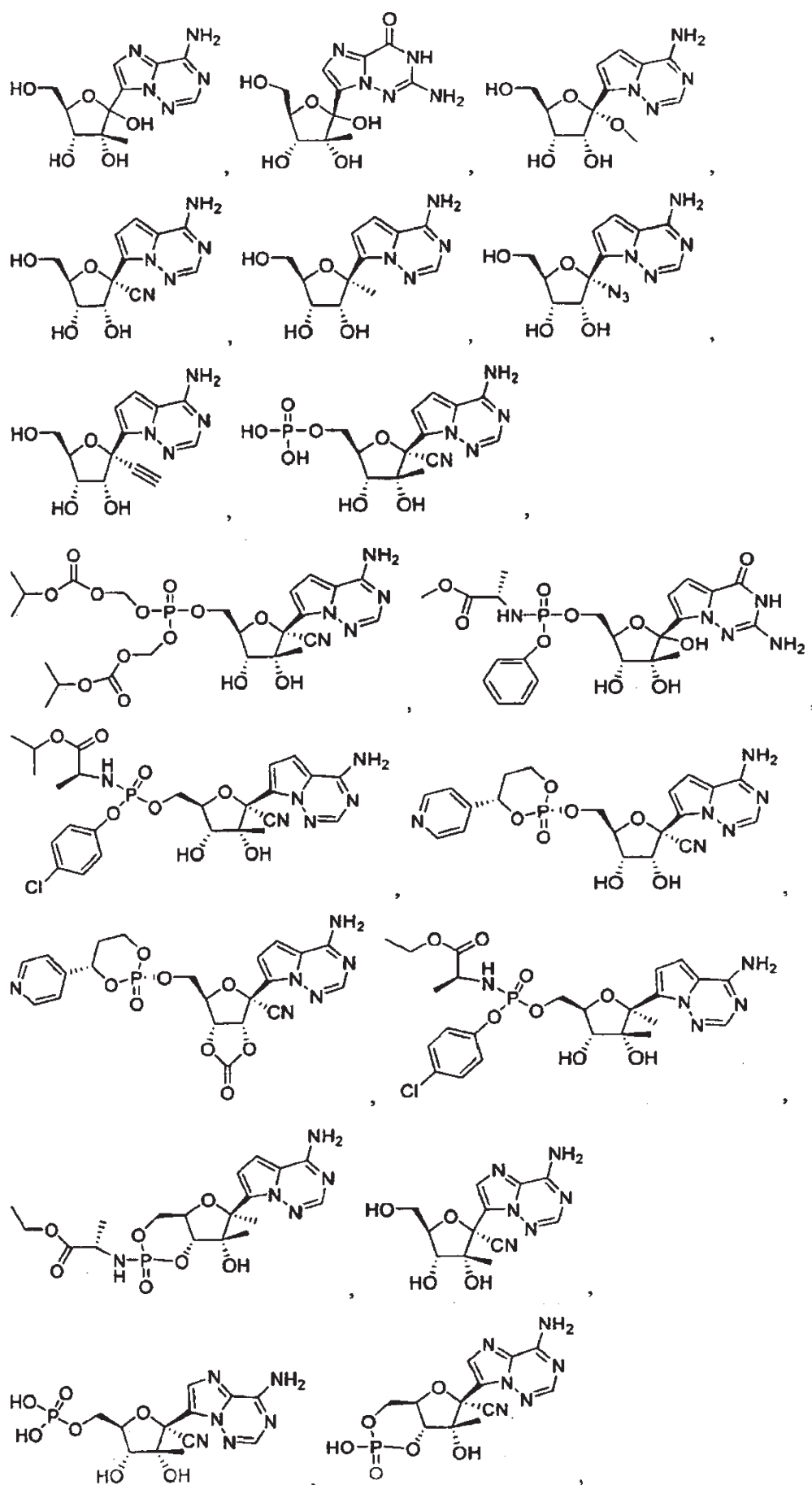


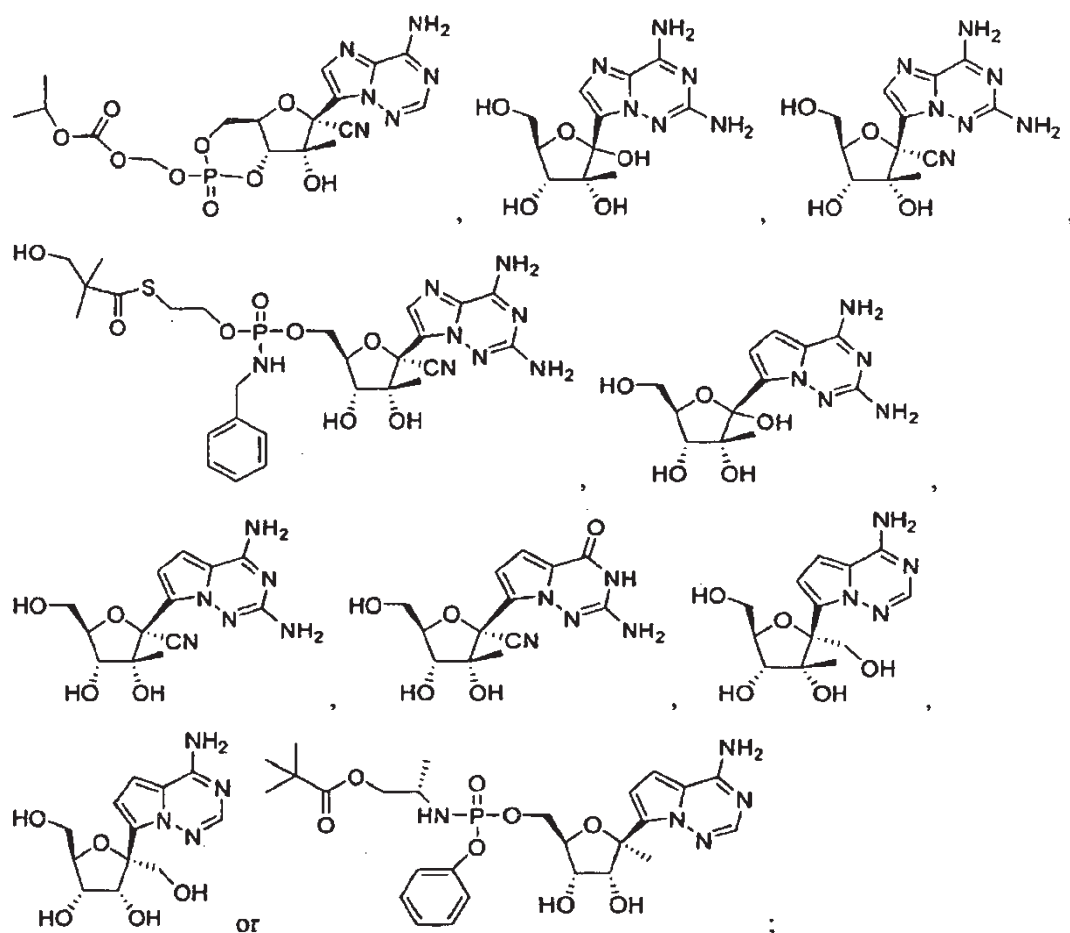
hvor Y^2 er uavhengig en binding, O eller CR_2 .

17. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-14, hvor R^7 er H.

18. Forbindelse ifølge krav 1, som er







eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

19. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-18, som er i en form av et racemat, enantiomer, diastereomer, tautomer, polymorf, pseudopolymorf eller amorf form.

20. Farmasøytisk preparat omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som i hvilke som helst av kravene 1 til 19, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

21. Farmasøytisk preparat ifølge krav 20, som videre omfatter minst ett ytterligere terapeutisk middel.

22. Farmasøytisk preparat ifølge krav 21, hvori nevnte ytterligere terapeutiske middel er valgt fra gruppen bestående av interferoner, ribavirin-analoger, NS3-protease-inhibitorer, NS5a-inhibitorer, NS5b-polymeraseinhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, cyklofilin inhibitorer, hepato-beskyttelsesmidler, ikke-nukleosid-

inhibitorer av HCV, og andre medikamenter for behandling av HCV.

23. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 19, for anvendelse ved inhibering av HCV-polymerase eller for behandling av en viral infeksjon forårsaket av et virus fra *Flaviviridae*-familien.

24. Forbindelse ifølge krav 23, hvori den virale infeksjonen er forårsaket av et virus valgt fra gruppen bestående av dengue-virus, gul feber-virus, Vest-Nilen-virus, Japansk encefalitt-virus, flåttbåret encefalitt-virus, Kunjin-virus, Murray Valley-encefalitt-virus, St. Louis encefalitt-virus, omsk hemoragisk febvirus, bovint viralt diaré-virus, Zika-virus og hepatitt C-virus.

25. Forbindelse ifølge krav 24, hvori den virale infeksjonen er forårsaket av hepatitt C-virus.

26. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 24-25, videre omfattende å administrere minst ett terapeutisk middel.

27. Forbindelse ifølge krav 26, hvori nevnte minst ene ytterligere terapeutiske middel er valgt fra gruppen bestående av interferoner, ribavirin-analoger, NS3-protease-inhibitorer, NS5b-polymerase-inhibitorer, NS5a-inhibitorer, alfa-glucosidase 1-inhibitorer, cyklofilin-inhibitorer, hepato-beskyttelsesmidler, ikke-nukleosid-inhibitorer av HCV, og andre medikamenter for behandling av HCV.