



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3068405 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
C07H 7/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

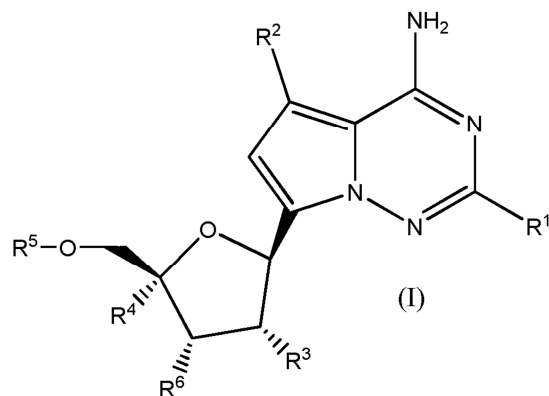
(21)	Translation Published	2019.10.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.01
(86)	European Application Nr.	14806123.7
(86)	European Filing Date	2014.11.06
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.21
(30)	Priority	2013.11.11, US, 201361902544 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
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	CLARKE, Michael O'neil, Hanrahan, C/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA DOERFFLER, Edward, C/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA MACKMAN, Richard, L., C/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA SIEGEL, Dustin, C/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	PYRROLO [1,2,F][1,2,4]TRIAZINES USEFUL FOR TREATING RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/138236 WO-A1-2012/037038 WO-A1-2012/012776 WO-A2-02/32920

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 av formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



hvor:

5 R^1 er H eller F;

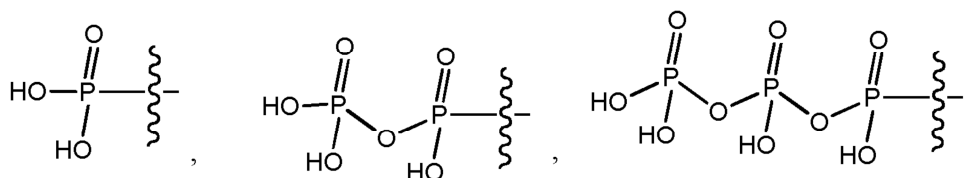
R^2 er H eller F;

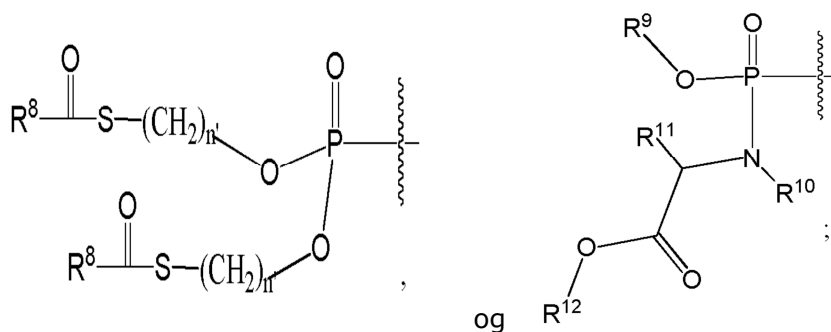
R^3 er OH eller F;

R^4 er CN, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_3 - C_4 cykloalkyl, azido, halogen eller C_1 - C_2 haloalkyl;

10 R^6 er OH;

R^5 er valgt fra gruppen H og:



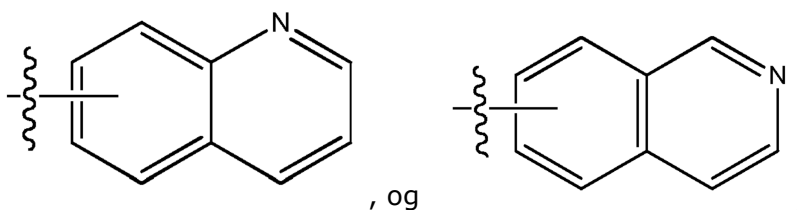


hvor:

n' er valgt fra 1, 2, 3 og 4;

R^8 er valgt fra C_1 - C_8 alkyl, - O - C_1 - C_8 alkyl, benzyl, - O -benzyl, - CH_2 - C_3 - C_6 cykloalkyl, - O - CH_2 - C_3 - C_6 cykloalkyl og CF_3 ;

R^9 er valgt fra fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl,



R^{10} er valgt fra H og CH_3 ;

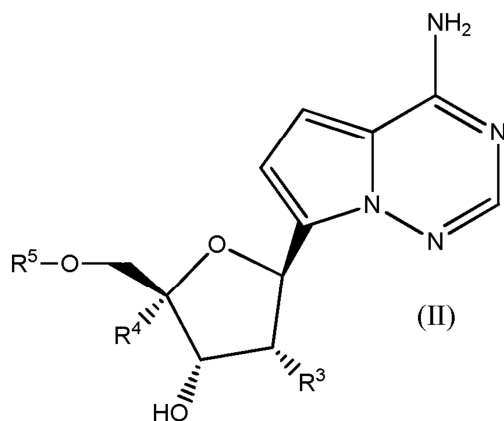
R^{11} er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl;

R^{12} er valgt fra H, C_1 - C_8 alkyl, benzyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, og - CH_2 - C_3 - C_6 cykloalkyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^1 er H.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er H.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, av Formel (II):

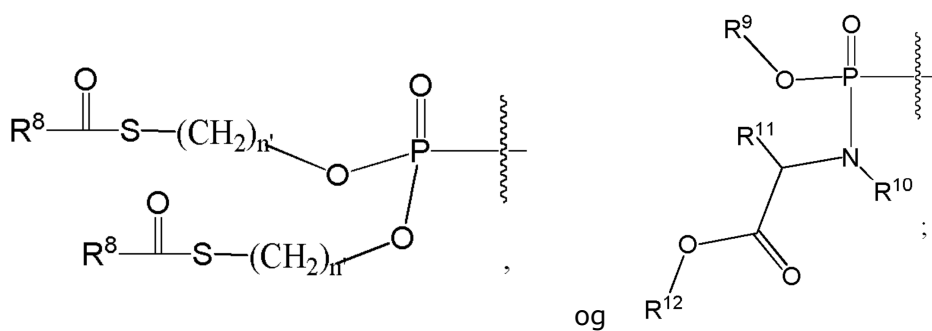
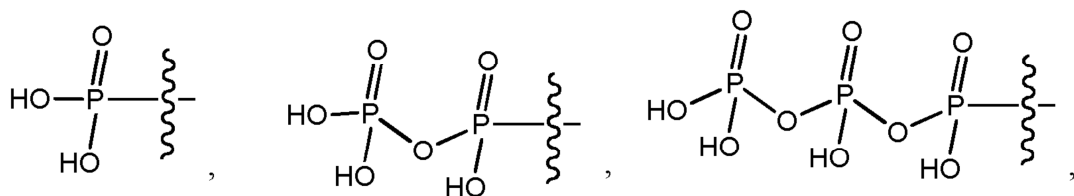


hvor:

R^3 er OH eller F;

R^4 er CN, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_3 - C_4 cykloalkyl, azido,
5 halogen eller C_1 - C_2 haloalkyl;

R^5 er valgt fra gruppen H og:



hvor:

10 n' er valgt fra 1, 2, 3 og 4;

R^8 er valgt fra C_1 - C_8 alkyl, $-O$ - C_1 - C_8 alkyl, benzyl, $-O$ -benzyl, $-CH_2$ - C_3 - C_6 cykloalkyl, $-O$ - CH_2 - C_3 - C_6 cykloalkyl og CF_3 ;

R^9 er fenyl;

R^{10} er valgt fra H og CH_3 ;

5 R^{11} er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl;

R^{12} er valgt fra H, C_1 - C_8 alkyl, benzyl, C_3 - C_6 cykloalkyl og $-CH_2$ - C_3 - C_6 cykloalkyl.

10 **5.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1- 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^4 er CN, metyl, etyl, etenyl, etynyl, azido, F, Cl, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, CHF_2 eller $-CF_3$.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 er F.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 er OH.

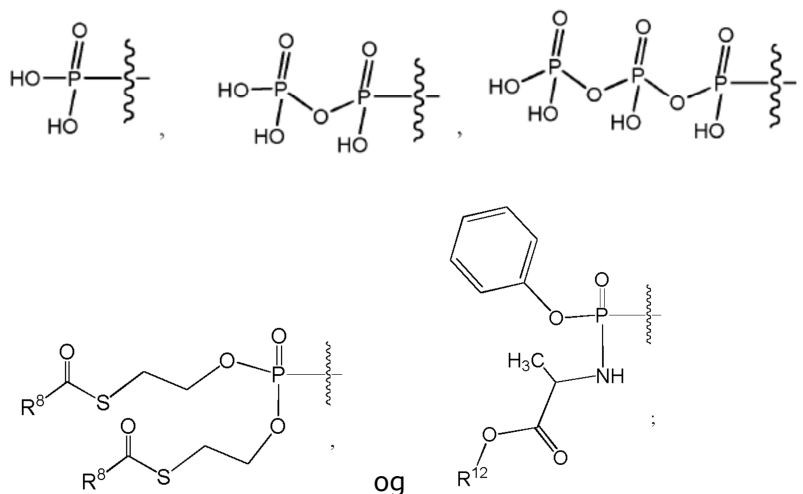
15 **8.** Forbindelse ifølge krav 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^4 er CN.

9. Forbindelse ifølge krav 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^4 er metyl, etyl, vinyl eller etynyl.

20 **10.** Forbindelse ifølge krav 6 eller 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^4 er halometyl.

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^5 er H.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^5 er valgt fra gruppen:



hvor:

- 5 R^8 er valgt fra C_1 - C_8 alkyl, $-O$ - C_1 - C_8 alkyl, benzyl og $-CH_2$ - C_3 - C_6 cykloalkyl;
og

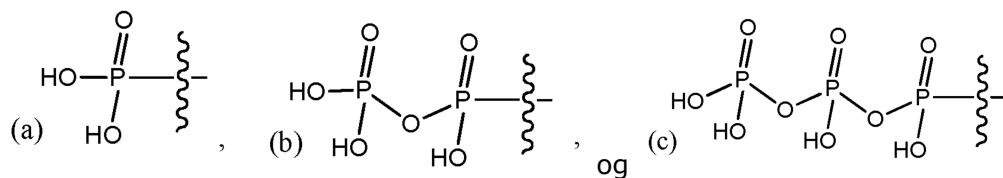
R^{12} er valgt fra C_1 - C_8 alkyl, benzyl, C_3 - C_6 cykloalkyl og $-CH_2$ - C_3 - C_6 cykloalkyl.

- 10 **13.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor enten:

- (A) R^8 er valgt fra C_1 - C_8 alkyl; eller
(B) R^8 er valgt fra C_1 - C_6 alkyl; eller
(C) R^8 er valgt fra C_1 - C_5 alkyl; eller
(D) R^8 er valgt fra C_1 - C_4 alkyl; eller
15 (E) R^{12} er valgt fra C_1 - C_8 alkyl; eller
(F) R^{12} er valgt fra C_1 - C_4 alkyl.

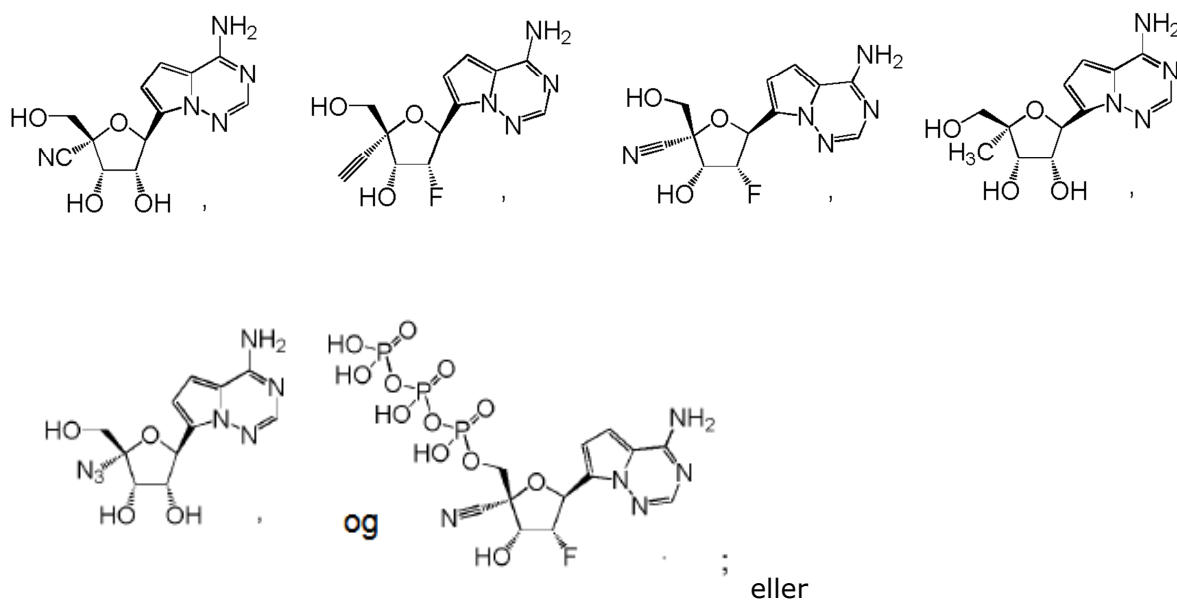
14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ytterligere omfattende det forbehold at når R^3 er F, så er R^4 ikke metyl.

- 20 **15.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 14, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^5 er valgt fra gruppen H og:

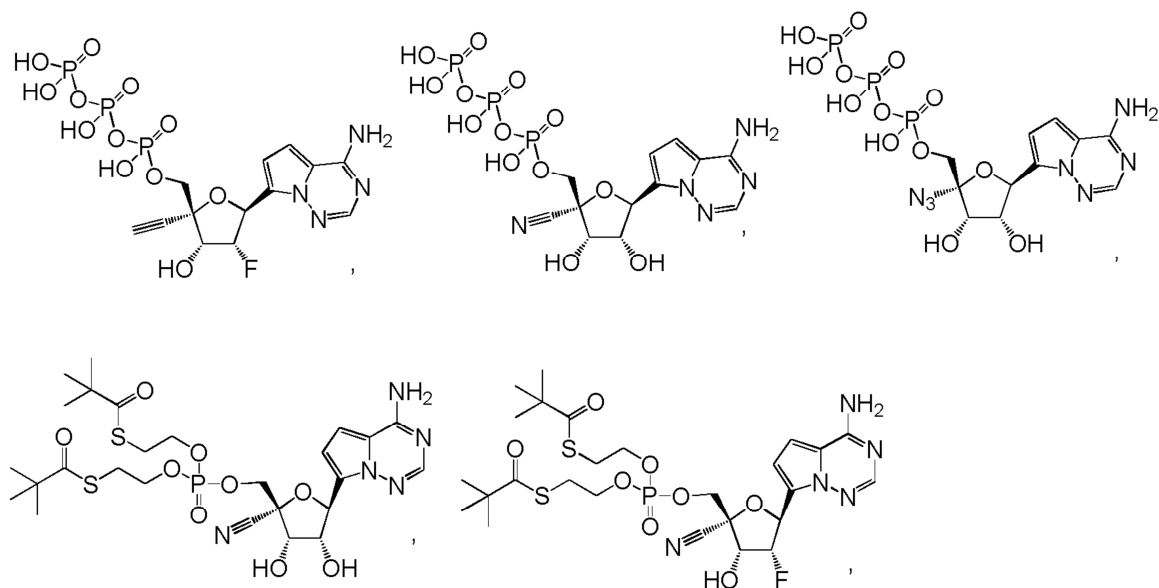


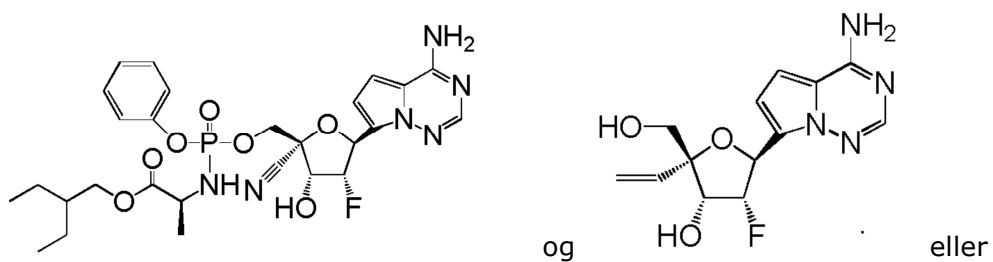
16. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra gruppen:

(A)

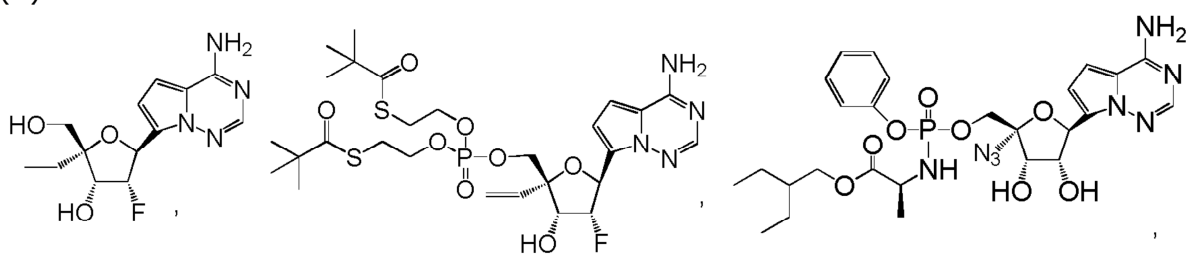


(B)

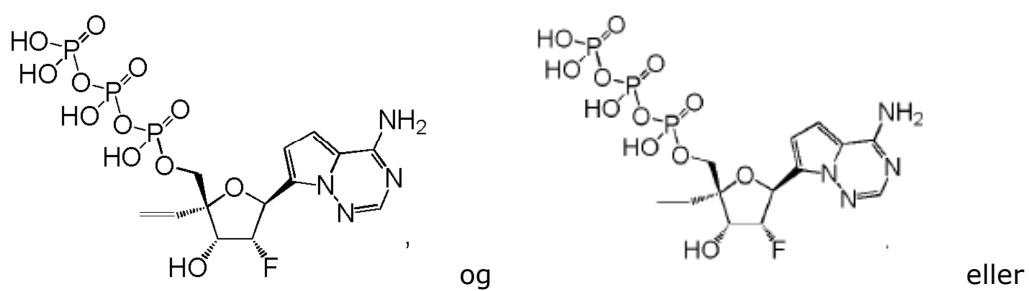




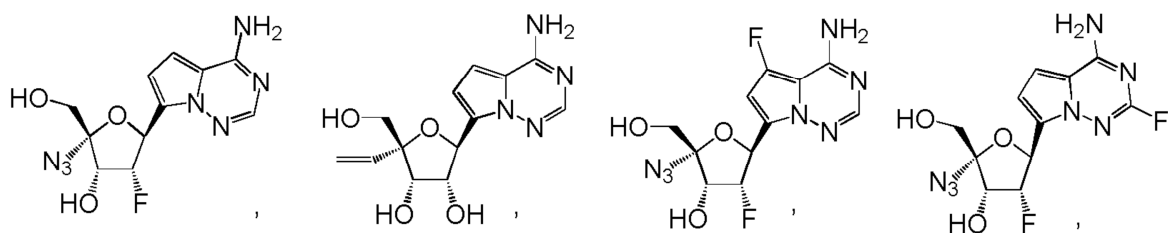
(C)



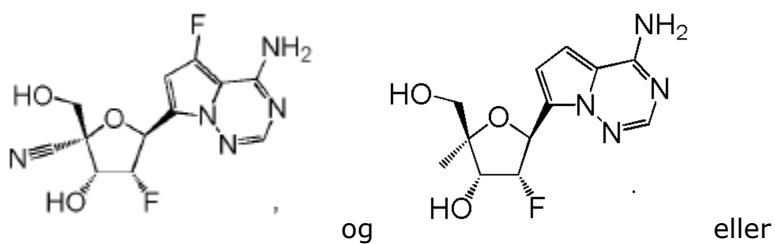
5



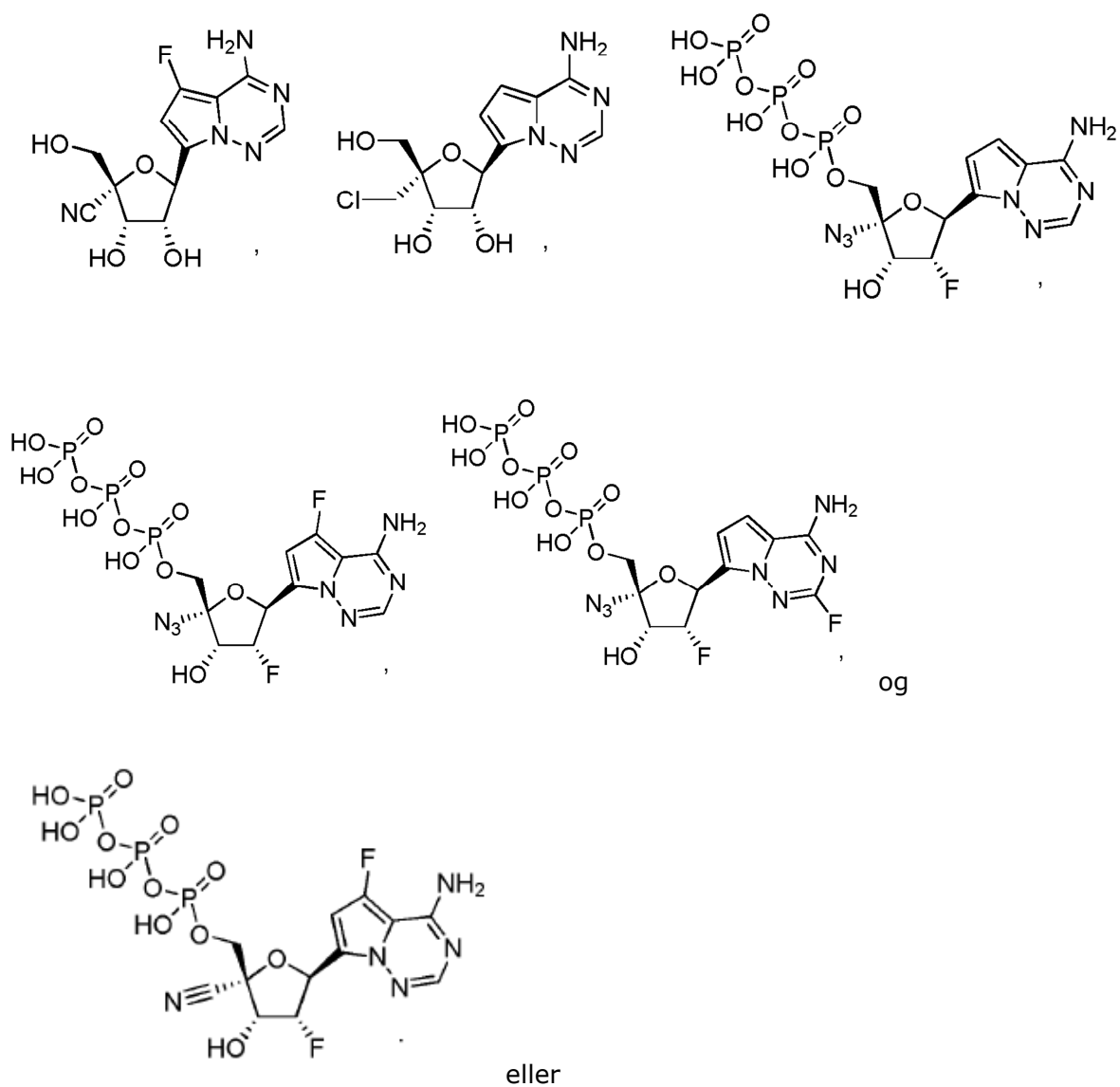
(D)



8

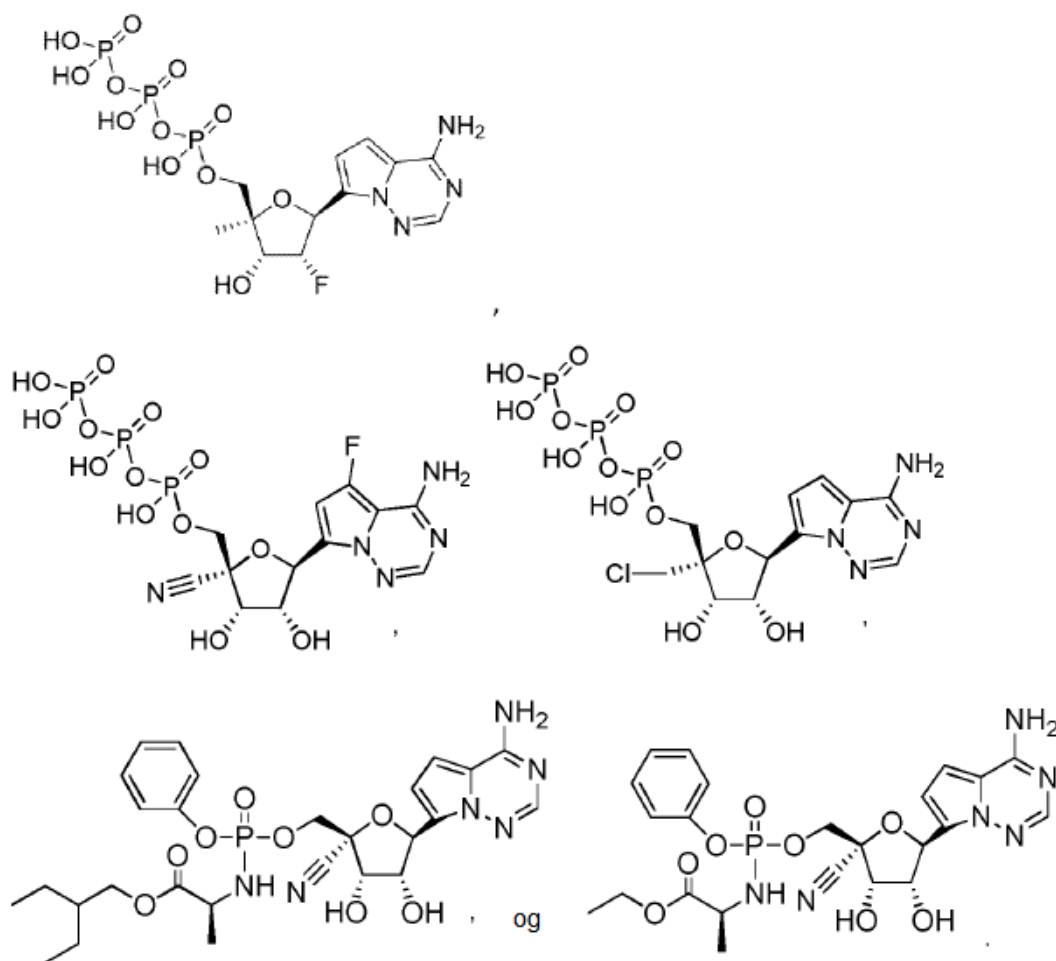


(E)



5

(F)

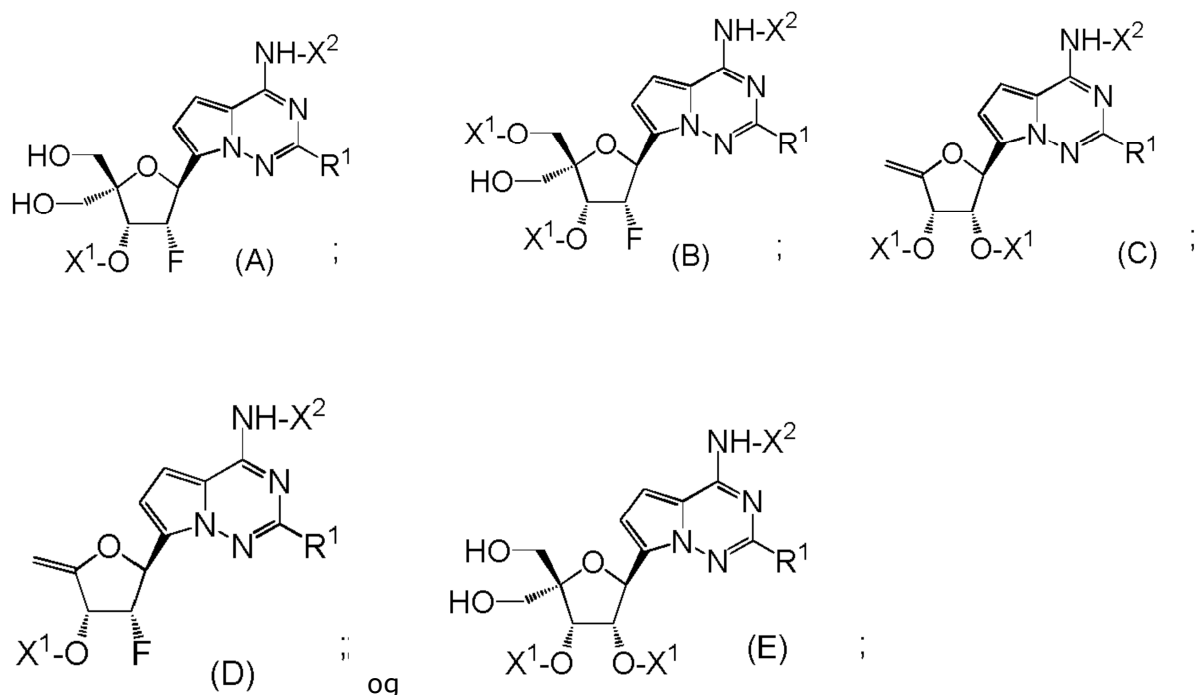


17. Farmasøytisk formulering omfattende en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 16, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel eller eksipient.

18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 16, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved behandling av en *Pneumovirinae* virusinfeksjon eller en respiratorisk syncytial-virusinfeksjon i et menneske.

19. Forbindelse valgt fra

(i) Formel A, Formel (B), Formel (C), Formel (D) og Formel (E):



hvor X^1 er en oksygenbeskyttende gruppe som er

en silyleter-beskyttende gruppe valgt fra trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl
 5 (TES), dimetylisopropylsilyl (IPDMS), dietylisopropylsilyl (DEIPS), dimetylheksylsilyl
 (TDS), *t*-butyldimetylsilyl (TBS eller TBDMS), *t*-butyldifenylsilyl (TBDPS),
 tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triisopropylsilyl (TIPS), difenylmetylsilyl (DPMS), di-*t*-
 butylmetylsilyl (DTBMS), trifenylsilyl (TPS), metyldifenylsilyl (MDPS), *t*-
 butylmetoksyfenylsilyl, tris(trimetylsilyl)silyl (sisyl), 2-hydroksystyryl)dimetylsilyl
 10 (HSDMS), (2-hydroksystyryl)diisopropylsilyl (HSDIS), *t*-butylmetoksyfenylsilyl
 (TBMPS) og *t*-butoksydifenylsilyl (DPTBOS); eller

en benzyl-type beskyttende gruppe valgt fra benzyl, halogenert benzyl, *p*-
 metoksybenzyl, benzyloksymetyl, 2,4-dometoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, 2,6-
 dimetoksybenzyl, *p*-CF₃-benzyl, *p*-metylbenzyl, *p*-metoksybenzyl, 3,5-
 15 dimetylbenzyl, *p*-tert-butylbenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-halobenzyl
 innbefattende *p*-Br-benzyl, 2,6-diklorbenzyl, *p*-cyanobenzyl, *p*-fenylbenzyl, 2,6-
 difluorbenzyl, *p*-acylaminobenzyl (PAB), *p*-azidobenzyl (Azb), 4-azido-3-klorbenzyl,
 2-trifluormetylbenzyl, *p*-(metylsulfinyl)benzyl, 2-picolyl, 4-picolyl, 3-metyl-2-picolyl
 N-oksido, 2-quinolinylmetyl, difenylmetyl (DPM), *p,p'*-dinitrobenzhydryl,
 20 trifenylmetyl, alfa-naftyldifenylmetyl, *p*-metoksyfenyldifenylmetyl, di(*p*-
 metoksyfenyl)fenylmetyl, tri(*p*-metoksyfenyl)metyl, 4,4',4''-
 tris(benzoyloksyfenyl)metyl og 2-naftylmetyl;

og X er en aminbeskyttende gruppe som er

valgt fra *p*-metoksybenzyl karbonyl (Moz eller MeOZ), acetyl (Ac), benzoyl (Bz), *p*-metoksybenzyl (PMB), 3,4-dimetoksybenzyl (DMPM), *p*-metoksyfenyl (PMP), tosyl (Ts eller Tos), trifluoracetamid og trityl; eller

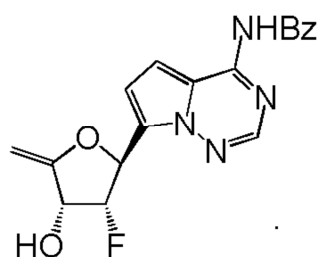
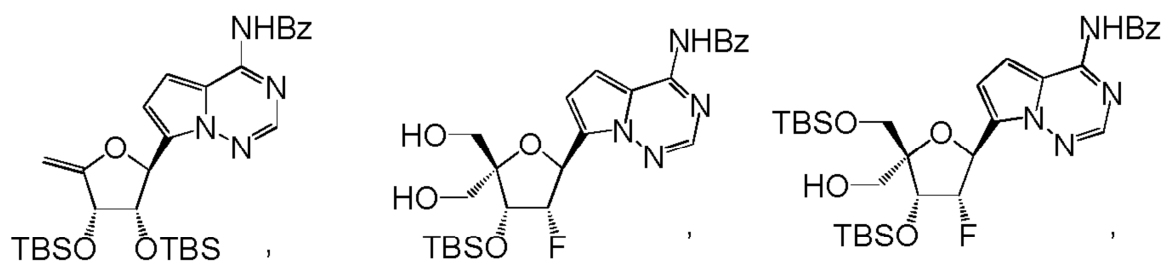
5 en karbamatbeskyttende gruppe valgt fra 9-fluorenylmetyloksykarbonyl (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenylmetyl, 9-(2,7-dibrom)fluorenylmetyl, 17-tetrabenzo[*a,c,g,i*]fluorenylmetyl (Tbfmoc), 2-klor-3-indenylmetyl (Climoc), benz[*f*]inden-3-ylmetyl (Bimoc), 2,7-di-*t*-butyl[9-(10,10-diokso-10,10,10,10-tetrahydrotioksanyl)]metyl (DBD-Tmoc), [2-(1,3-ditianyl)metyl (Dmoc), 1,1-
10 dioksobenzo[*b*]tiofen-2-ylmetyl (Bsmoc), 1,1-dimetyl-2-cyanoetyl, 2-fosfonioetyl (Peoc), 2-metyltioetyl, 2-(*p*-toluensulfonyl)etyl, 2,2,2-trikloreetyl (Troc), 2-(trimetylsilyl)etyl (Teoc), 2-fenyleetyl (hZ), 1-(1-adamantyl)-1-metyletyl (Adpoc), 1,1-dimetyl-2-brometyl, 1,1-dimetyl-2-kloreetyl, 1,1-dimetyl-2,2-dibrometyl (DB-*t*-BOC), 1,1-dimetyl-2,2,2-trikloreetyl (TCBOC), 1-metyl-1-(4-bifenylyl)etyl (Bpoc), 1-
15 (3,5-di-*t*-butylfenyl)-1-metyletyl (*t*-Bumeoc), 2-(2'-pyridyl)etyl, 2-(4'-pyridyl)etyl, 2,2-bis(4'-nitrofenyl)etyl (Bnpeoc), *N*-(2-pivaloylamino)-1,1-dimetyletyl, 2-[(2-nitrofenyl)ditio]-1-fenyleetyl (NpSSPeoc), 2-(*N,N*-dicykloheksylkarboksamido)etyl, *t*-butyl (Boc eller BOC), 1-adamantyl (1-Adoc), 2-adamantyl (2-Adoc), vinyl (Voc), allyl (Aloc eller alloc), 1-isopropylallyl (Ipaoc), cinnamyl (Coc), 4-nitrocinnamyl
20 (Noc), 3-(3'-pyridyl)prop-2-enyl (Paloc), 8-quinolyl, *N*-hydroksypiperidiny, metylditio, etylditio, isopropylditio, *t*-butylditio, fenylitio, benzyl, *p*-metoksybenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-brombenzyl, *p*-klorbenzyl, 2,4-diklorbenzyl, 4-metylsulfinylbenzyl (MsZ), 9-antrylmetyl, 4-metyltiofenyl (Mtpc), 1-metyl-1-(trifenylfosfonio)etyl (2-trifenylfosfonioisopropyl) (Ppoc), 2-dansyleetyl (Dnseoc), 2-(4-nitrofenyl)etyl
25 (Npeoc), 4-fenylacetoksybenzyl (PhAcOZ), 4-azidobenzyl (ACBZ), 4-azidometoksybenzyl, *m*-klor-*p*-acyloksybenzyl, *p*-(dihydroksyboryl)benzyl, karbobenzyloksi (Cbz), 4-benzisoksazolylmetyl (Bic), 2-(trifluormetyl)-6-kromonylmetyl (Tcroc), fenyl, difenylmetyl, butynyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cyklopropylmetyl, 1-metylcyklobutyl, 1-metylcykloheksyl, 1,1-dimetylpropynyl og
30 1-metyl-1-cyklopropylmetyl karbamater;

eller en amidbeskyttende gruppe for aminer valgt fra *N*-formyl, *N*-acetyl, *N*-kloracetyl, *N*-trikloracetyl, *N*-trifluoracetyl (TFA), *N*-fenylacetyl, *N*-3-fenylpropionyl, *N*-4-pentenoyl, *N*-picolinoyl, *N*-3-pyridylkarboksamido, *N*-benzoylfenylalanyl, *N*-benzoyl og *N*-*p*-fenylvbenzoyl amider;

og R^1 er H eller F;

eller

(ii) en forbindelse valgt fra:



5 og

20. Anvendelse av forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 16, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament til behandling i et menneske av en *Pneumovirinae* virusinfeksjon eller en respiratorisk syncytial virusinfeksjon.