



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3212175 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

<i>A61K 31/00 (2006.01)</i>	<i>A61K 31/7056 (2006.01)</i>	<i>C07D 519/00 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/53 (2006.01)</i>	<i>A61K 31/706 (2006.01)</i>	<i>C07H 1/00 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/6615 (2006.01)</i>	<i>A61P 31/00 (2006.01)</i>	<i>C07H 1/02 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/665 (2006.01)</i>	<i>A61P 31/12 (2006.01)</i>	<i>C07H 11/00 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/675 (2006.01)</i>	<i>A61P 31/14 (2006.01)</i>	<i>C07H 15/18 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/683 (2006.01)</i>	<i>A61P 43/00 (2006.01)</i>	
<i>A61K 31/685 (2006.01)</i>	<i>C07D 487/04 (2006.01)</i>	

Norwegian Industrial Property Office

- | | | |
|------|--|--|
| (45) | Translation Published | 2022.03.07 |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2021.11.24 |
| (86) | European Application Nr. | 15801008.2 |
| (86) | European Filing Date | 2015.10.29 |
| (87) | The European Application's Publication Date | 2017.09.06 |
| (30) | Priority | 2014.10.29, US, 201462072331 P
2015.01.20, US, 201562105619 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 |
| (73) | Proprietor | Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA |
| (72) | Inventor | AXT, Steven, Donald, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
BADALOV, Pavel, Robertovich, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
BRAK, Katrien, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
CAMPAGNA, Silvio, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
CHTCHEMELININE, Andrei, 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
FRICK, Morin, Mae, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
GAO, Detian, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
HEUMANN, Lars, V., c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
HOANG, Brittanie, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
LEW, Willard, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA |

MILBURN, Robert, Ronald, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 NEVILLE, Sean, Timothy, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 ROSS, Bruce, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 RUEDEN, Erick, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 SCOTT, Robert William, 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
 STEVENS, Andrew, C., c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 TADEUS, Clarissa, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 VIEIRA, Tiago, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 WALTMAN, Andrew W., c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 WANG, Xianghong, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 WHITCOMB, Mark Charles, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 WOLFE, Lydia, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 YU, Chia-Yun, 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 **METHODS FOR THE PREPARATION OF RIBOSIDES**

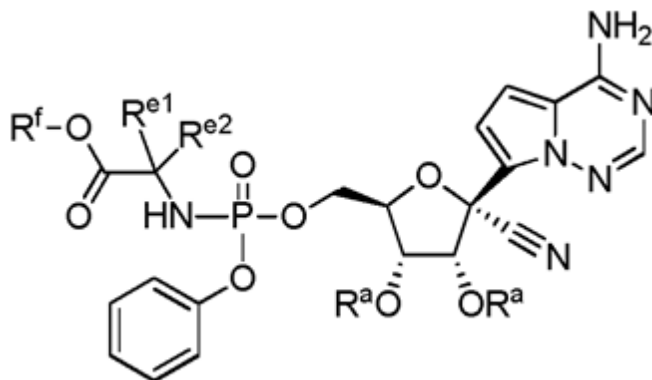
(56) References

Cited: WO-A2-2014/042433, WO-A1-2013/084165, WO-A1-2015/069939, WO-A1-2011/035250, WO-A1-2012/012776, WO-A1-2009/132135, WO-A1-2012/012465,
 AESOP CHO ET AL: "Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted 4-aza-7,9-dideazaadenosine C-nucleosides", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 22, no. 8, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 2705-2707, XP055238769, AMSTERDAM, NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.02.105
 AESOP CHO ET AL: "Discovery of the First C -Nucleoside HCV Polymerase Inhibitor (GS-6620) with Demonstrated Antiviral Response in HCV Infected Patients", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 5, 13 March 2014 (2014-03-13) , pages 1812-1825, XP055257191, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm400201a
 SAMMY E METOBO ET AL: "Practical synthesis of 1-substituted Tubercidin C-nucleoside analogs", TETRAHEDRON LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 53, no. 5, 11 November 2011 (2011-11-11), pages 484-486, XP028346649, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2011.11.055 [retrieved on 2011-11-18]

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

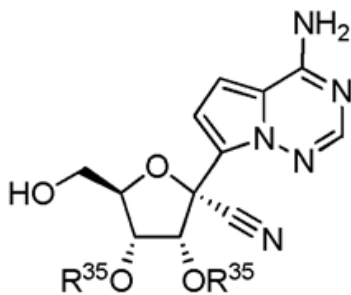
1. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel VIII:



Formel (VIII)

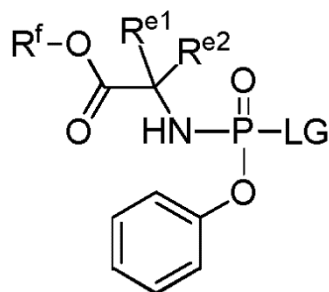
hvilken fremgangsmåte omfatter å:

- 5 danne en reaksjonsblanding omfattende et koblingsmiddel, en ikke-nukleofil base, en forbindelse med formel IX-a:



Formel (IX-a)

og en forbindelse med formel X:



Formel (X)

- 10 under betingelser som er egnet for å danne forbindelsen med formel VIII, hvor

hver R^a er tert-butyldimetylsilyl (TBS), eller begge R^a -gruppene er slått sammen for å danne $-C(R^{19})_2-$;

hver R^{35} er tert-butyldimetylsilyl (TBS), eller begge R^{35} -gruppene er slått sammen for å danne $-C(R^{19})_2-$;

5 R^{e1} og R^{e2} er hver uavhengig H, C_1 - C_6 -alkyl eller benzyl;

R^f er H, C_1 - C_8 -alkyl, benzyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl eller $-CH_2$ - C_3 - C_6 -cykloalkyl;

R^{19} er H, C_1 - C_8 -alkyl, fenyl eller substituert fenyl; og

LG er en utgående gruppe, hvor den utgående gruppe er 4-nitrofenoksy eller pentafluorfenoksy;

10 valgfritt hvor:

hver R^{35} er slått sammen for å danne $-C(R^{19})_2-$;

R^f er C_1 - C_8 -alkyl; og

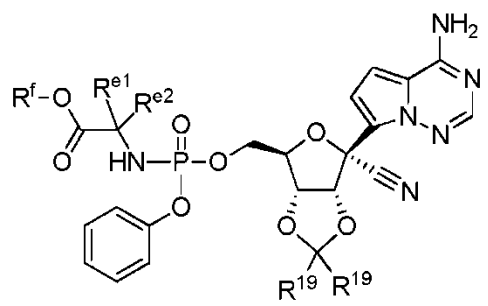
R^{19} er C_1 - C_8 -alkyl.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor

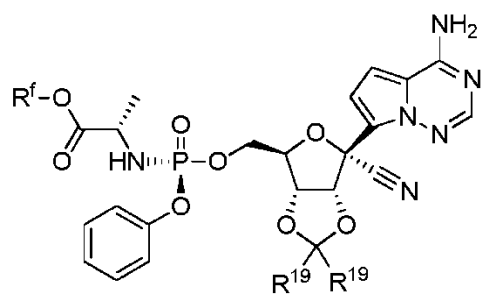
15 koblingsmidlet er $MgCl_2$; og

den ikke-nukleofile base er di-isopropyletylamin.

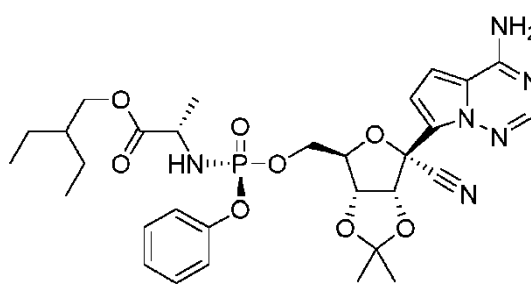
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel VIII er



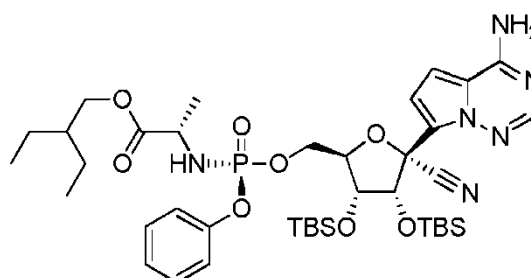
eller



eller

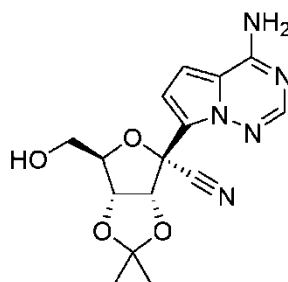


5 eller

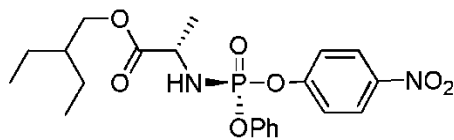


4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor fremgangsmåten omfatter å:

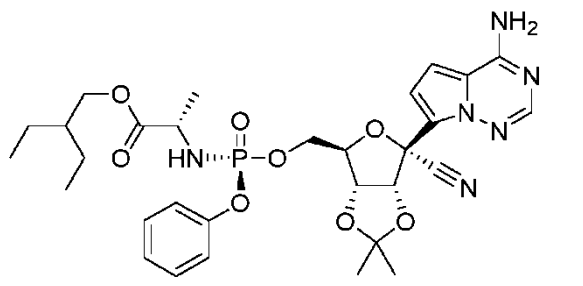
(i) danne en reaksjonsblanding omfattende MgCl₂, DIPEA, en forbindelse med formel IX:



og en forbindelse med formel X:

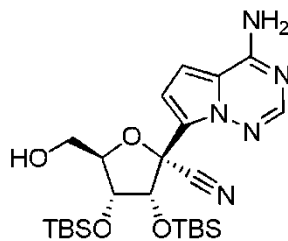


under betingelser som er egnet for å danne forbindelsen med formel VIII:

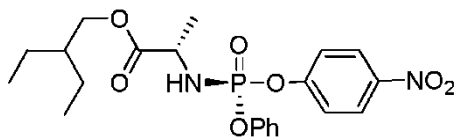


5 eller

(ii) danne en reaksjonsblanding omfattende MgCl_2 , DIPEA, en forbindelsen med formel XI-a²:

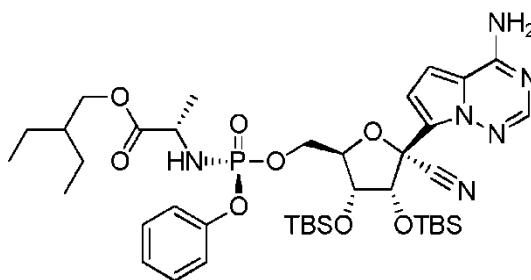


og en forbindelse med formel X:

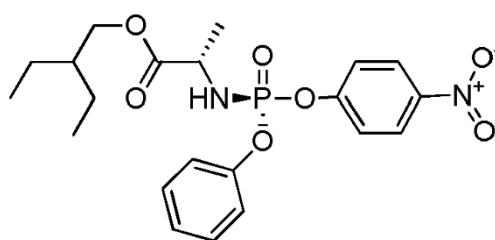


10

under betingelser som er egnet for å danne forbindelsen med formel VIII:



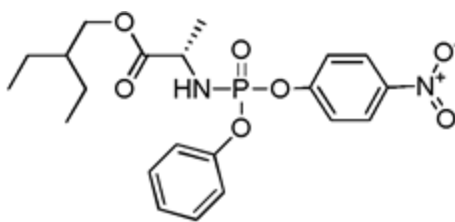
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel X er en forbindelse med formel X-b, ytterligere omfattende å fremstille en forbindelse med formel X-b:



Formel X-b
(diastereomert ren)

hvilken fremgangsmåte omfatter å:

10 danne en reaksjonsblanding omfattende et egnet løsningsmiddel, en egnet base og en forbindelse med formel X-a:

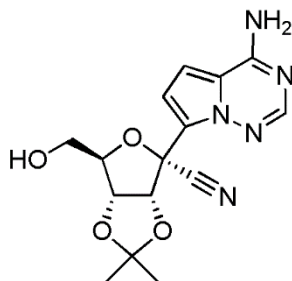


Formel X-a
(blanding av diastereomerer)

15 og valgfritt én eller flere pokedrystaller med formel X-b, under betingelser som er egnet for å danne forbindelsen med formel X-b;

valgfritt hvor det egnede løsningsmiddel er acetonitril; og den egnede base er DBU.

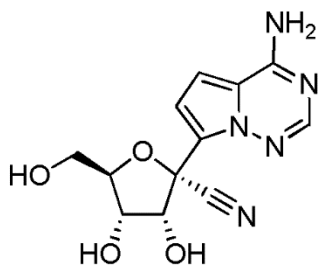
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel (IX-a) er en forbindelse med formel (XI-c), hvilken fremgangsmåte ytterligere omfatter å fremstille en forbindelse med formel XI-c



Formel (XI-c)

5 hvilken fremgangsmåte omfatter å:

danne en reaksjonsblanding omfattende løsningsmiddel, et reagensmiddel, en syre og en forbindelse med formel XI-b:

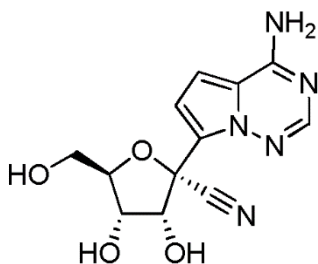


Formel (XI-b)

under betingelser som er egnet for å fremstille forbindelsen med formel XI-c;

10 valgfritt hvor løsningsmidlet er aceton; reagensmidlet er 2,2-dimetoksypropan; og syren er svovelsyre.

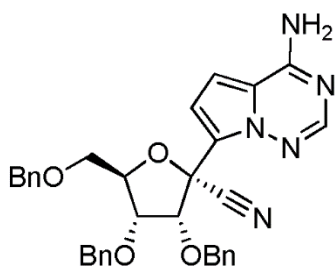
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvilken fremgangsmåte ytterligere omfatter å fremstille en forbindelse med formel (XI-b)



Formel (XI-b)

15 hvilken fremgangsmåte omfatter å:

danne en reaksjonsblanding omfattende en Lewis-syre, en base, et løsningsmiddel, et filtrasjonsmiddel og en forbindelse med formel XI-a:



Formel (XI-a)

under betingelser som er egnet for å fremstille forbindelsen med formel XI-b;

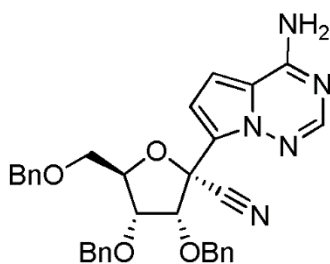
- 5 valgfritt hvor Lewis-syren er BCl_3 ;

basen er Et_3N ;

løsningsmidlet er MeOH ; og

filtrasjonsmidlet er Celite®.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, ytterligere omfattende å fremstille en
10 forbindelse med formel (XI-a)

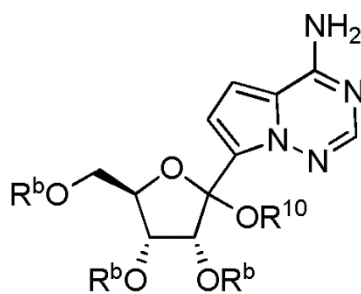


Formel (XI-a)

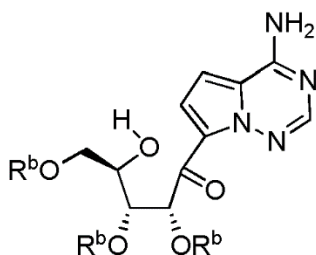
hvilken fremgangsmåte omfatter å:

danne en reaksjonsblanding omfattende et cyaneringsmiddel, en Lewis-syre, en Broenstedt-syre, et løsningsmiddel og en forbindelse med formel V-a eller V-b:

8



Formel (V-a)



Formel (V-b)

under betingelser som er egnet for å fremstille forbindelsen med formel XI-a, hvor

hver R^b er uavhengig en hydroksybeskyttende gruppe;

- 5 alternativt kan to R^b-grupper på hosliggende karboner være slått sammen for å danne en –C(R¹⁹)₂-gruppe;

R¹⁰ er H eller en silylgruppe; og

R¹⁹ er H, C₁-C₈-alkyl, fenyl eller substituert fenyl;

valgfritt hvor cyaneringsmidlet er TMSCN;

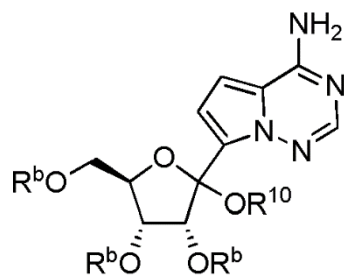
- 10 Lewis-syren er TMSOTf;

Broenstedt-syren er TFA;

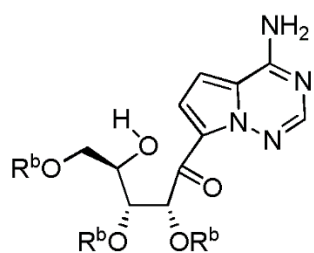
løsningsmidlet er DCM; og

den hydroksybeskyttende gruppe er benzyl.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, ytterligere omfattende å fremstille en
15 forbindelse med formel V-a eller V-b:



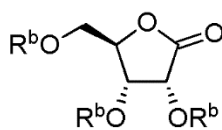
Formel (V-a)



Formel (V-b)

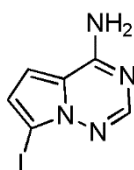
hvilken fremgangsmåte omfatter å:

- 5 danne en reaksjonsblanding omfattende et deprotoneringsmiddel, et silyleringsmiddel, et koblingsmiddel, et additiv, en forbindelse med formel VI-a:



Formel (VI-a)

og en forbindelse med formel VII:



Formel (VII)

- 10 under betingelser som er egnet for å fremstille forbindelsen med formel V-a eller V-b, hvor

hver R^b er uavhengig en hydroksybeskyttende gruppe;

alternativt kan to R^b-grupper på hosliggende karboner være slått sammen for å danne en –C(R¹⁹)₂-gruppe;

R¹⁰ er H eller en silylgruppe; og

R¹⁹ er H, C₁-C₈-alkyl, fenyl eller substituert fenyl.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor additivet er BF₃-OEt₂, Sm(OTf)₃, Sc(OTf)₃, FeCl₃, LiCl, LiBr, TiCl(OiPr)₃, ScCl₃, Bu₄NBr+LaCl₃-2LiCl, nLaCl₃+mLiCl, hvor m er 0,5 til 50, n er 1 til 100, LaCl₃+2LiCl, Sm(OTf)₃+LiCl, SmCl₃, Bis[2-(N,N-dimetyl-amino)etyl]eter, TMEDA, NdCl₃, NdCl₃+CsCl, nNdCl₃+mLiCl, hvor m er 0,5 til 50, n er 1 til 100, NdCl₃+2LiCl, NdCl₃+LiBr, NdCl₃+LiI, NdBr₃, NdBr₃+CsCl, nNdBr₃+mLiCl, hvor m er 0,5 til 50, n er 1 til 100, NdBr₃+2LiCl, NdBr₃+LiBr, NdBr₃+LiI, Nd(OTf)₃, CeCl₃, CeCl₃+CsCl, nCeCl₃+mLiCl, hvor m er 0,5 til 50, n er 1 til 100, CeCl₃+2LiCl, CeCl₃+LiBr, CeCl₃+LiI, CeBr₃, Ce(OTf)₃, YCl₃, YCl₃+CsCl, nYCl₃+mLiCl, hvor m er 0,5 til 50, n er 1 til 100, YCl₃+2LiCl, YCl₃+LiBr, YCl₃+LiI, YBr₃, YBr₃+CsCl, nYBr₃+mLiCl, hvor m er 0,5 til 50, n er 1 til 100, YBr₃+2LiCl, YBr₃+LiBr, YBr₃+LiI, Y(OTf)₃, LaCl₃, La(OTf)₃, MgCl₂, TiCl₄, SnCl₄, AlCl₃, Bu₄NCl, dietylenglykoldietyleter (DGDE), DGDE+Bu₄NCl, DGDE+Bu₄NBr, DGDE+Bu₄NI, CaCl₂, CaBr₂, CaI₂, Ca(OTf)₂, YCl₃, YCl₃-2LiCl, YCl₃-LiCl eller en kombinasjon derav.

15

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor deprotoneringsmidlet er et litiumkoblingsmiddel eller et magnesiumkoblingsmiddel; silyleringsmidlet er et klor-silan; koblingsmidlet er et magnesiumbasert koblingsmiddel; og additivet er LaCl₃-2LiCl, YCl₃, CeCl₃, NdCl₃ eller LaCl₃;

20 valgfritt hvor

deprotoneringsmidlet er PhMgCl;

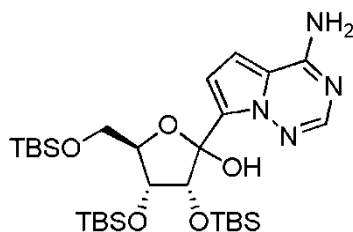
silyleringsmidlet er TMSCl;

koblingsmidlet er iPrMgCl;

additivet er LaCl₃-2LiCl, YCl₃, CeCl₃, NdCl₃ eller LaCl₃;

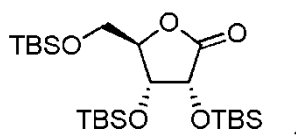
25 og den hydroksybeskyttende gruppe er benzyl.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 9, ytterligere omfattende å fremstille en forbindelse med formel V-a:



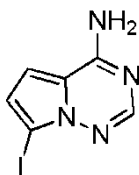
hvilken fremgangsmåte omfatter å:

danne en reaksjonsblanding omfattende TMSCl, PhMgCl, iPrMgCl-LiCl, et additiv, en forbindelse med formel VI-a:



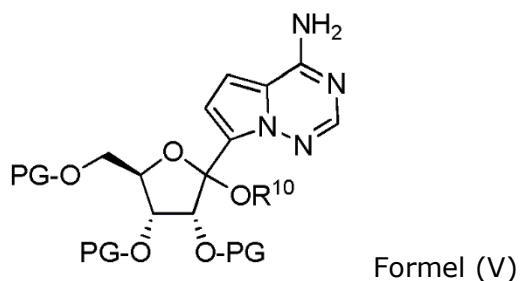
5

og en forbindelse med formel VII:



under betingelser som er egnet for å fremstille forbindelsen med formel V-a, hvor additivet er $\text{LaCl}_3\cdot 2\text{LiCl}$, LaCl_3 , CeCl_3 , NdCl_3 eller YCl_3 .

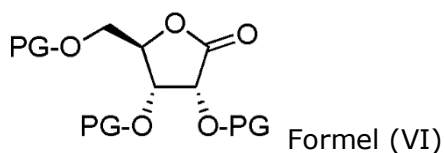
- 10 13. Fremgangsmåte ifølge krav 9 hvor forbindelsen med formel Va er en forbindelse med formel V, ytterligere omfattende å fremstille en forbindelse med formel V:



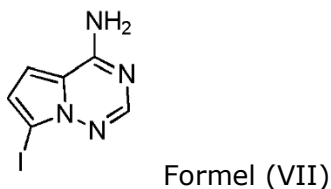
hvilken fremgangsmåte omfatter å:

- 15 danne en reaksjonsblanding omfattende et koblingsmiddel, et halogensilan, en forbindelse med formel VI:

12



og en forbindelse med formel VII:



under betingelser som er egnet for å fremstille forbindelsen med formel V, hvor

5 hver PG er uavhengig en hydroksybeskyttende gruppe;

alternativt kan to PG-grupper på hosliggende karboner være slått sammen for å danne en $-C(R^{19})_2$ -gruppe;

R^{10} er H eller en silylgruppe; og

R^{19} er H, C_1 - C_8 -alkyl, fenyl eller substituert fenyl.

10 14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor

koblingsmidlet er et litiumkoblingsmiddel eller et magnesiumkoblingsmiddel;

halogen-silanet er $Cl-Si(CH_3)_3$ eller $Cl-Si(CH_3)_2CH_2CH_2Si(CH_3)_2-Cl$; og

den hydroksybeskyttende gruppe er trimetylsilan (TMS), t-butyldimetylsilan (TBDMS), t-butyldifenylsilan (TBDPS), metyl-metoksy (MOM), tetrahydropyran
15 (THP), t-butyl, allyl, benzyl, acetyl, pivaloyl eller benzoyl;

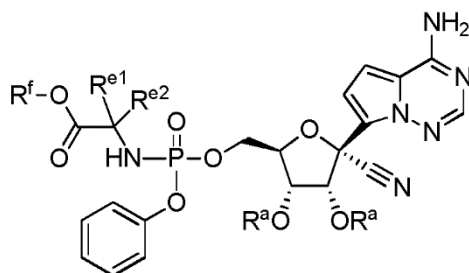
valgfritt hvor

koblingsmidlet er $PhMgCl$ og $iPrMgCl$;

halogensilanet er $TMS-Cl$; og

den hydroksybeskyttende gruppe er benzyl.

15. Fremgangsmåte ved fremstilling av en forbindelse med formel VIII-1:



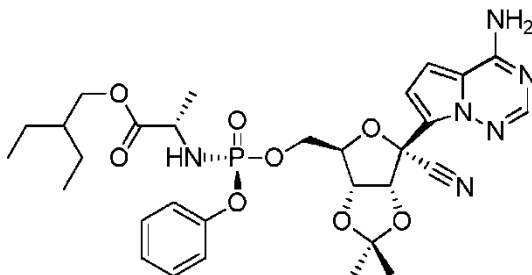
Formel (VIII-1)

hvor hver R^a er H, og R^{e1} , R^{e2} og R^f hver har betydningen angitt i krav 1, hvilken fremgangsmåte omfatter å:

- 5 utføre fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14 for å fremstille en forbindelse med formel VIII; og

danne en reaksjonsblanding omfattende et avbeskyttelsesmiddel og forbindelsen formel VIII, under egnede betingelser for å danne forbindelsen med formel VIII-1.

16. Forbindelse med formel



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.