



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3321265 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

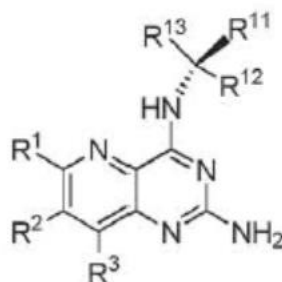
(45)	Translation Published	2020.08.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.06
(86)	European Application Nr.	17196596.5
(86)	European Filing Date	2016.03.02
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.16
(30)	Priority	2015.03.04, US, 201562128397 P 2015.11.03, US, 201562250403 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
(62)	Divided application	EP3097102, 2016.03.02
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	PYUN, Hyung-jung, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City CA 94404, USA ZABLOCKI, Jeff, 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 MISH, Michael R., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City CA 94404, USA AKTOUDIANAKIS, Evangelos, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City CA 94404, USA CHIN, Gregory, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City CA 94404, USA METOBO, Samuel, E., 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 **4,6-DIAMINO-PYRIDO[3,2-D]PYRIMIDINE COMPOUNDS AND THEIR UTILISATION AS MODULATORS OF TOLL-LIKE RECEPTORS**
- (56) References
Cited: WO-A1-2012/156498
 WO-A1-2014/076221
 US-A1- 2013 029 982
 WO-A1-2008/077649

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 (IVa)



Formel (IVa)

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen og C_{1-3} -alkyl, hvor C_{1-3} -alkyl eventuelt er substituert med 1 til 5 halogengrupper;

R^2 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, C_{1-3} -alkyl, CN og OR^a , hvor C_{1-3} -alkyl eventuelt er substituert med 1 til 5 halogengrupper og

10 R^a er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C_{1-3} -alkyl;

R^3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen og C_{1-3} -alkyl;

R^{11} er valgt fra gruppen bestående av C_{1-2} -alkyl og C_{1-2} -halogenalkyl;

R^{12} er C_{1-2} -alkyl, eventuelt substituert med 1 til 3 substituenten uavhengig

valgt fra halogen, -OH, -NH₂, -NHC(O)- C_{1-3} -alkyl, -NHS(O)₂- C_{1-3} -alkyl, og C_{1-3} -halogenalkyl; og

15

R^{13} er C_{3-6} -alkyl, eventuelt substituert med 1 til 2 substituenten uavhengig valgt fra halogen og -OH.

2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

20 R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, fluor, klor og CF₃;

R^2 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, fluor, klor, brom, CF₃, CN, OH, OMe og OEt; og

R^3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, fluor og klor, eller hvor:

25 R^1 er hydrogen;

R^2 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og fluor; og

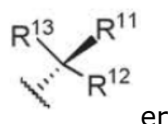
R^3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og metyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{11} er metyl.

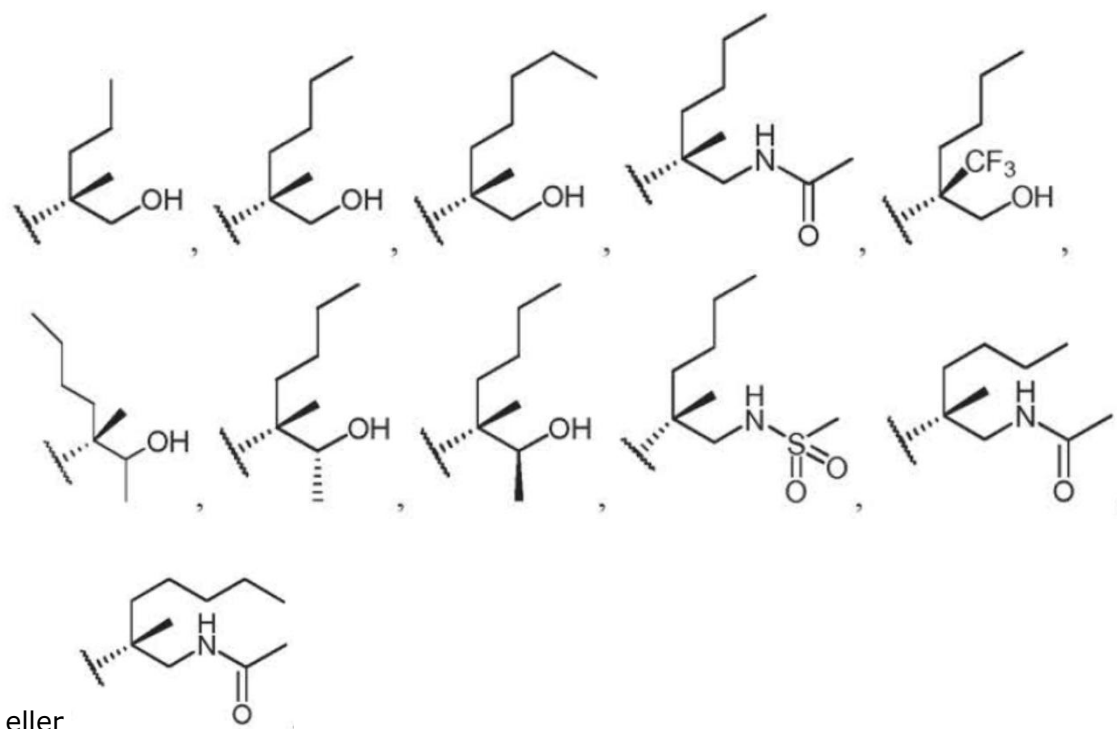
30

4. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^{12} er metyl eller etyl, hver eventuelt substituert med -OH eller -NHC(O)CH₃, eller hvor R_{12} er valgt fra gruppen bestående av CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH(Me)OH, CH(CH₂F)OH, CH(CHF₂)OH, CH(CF₃)OH, CF₃, CH₂NH₂, CH₂NHC(O)Me, 5 CH(CH₂F)NHC(O)Me, CH₂NHS(O)₂Me, eller hvor R^{12} er valgt fra gruppen bestående av CH₂OH, CH₂(Me)OH, CH(CH₂F)OH og CH₂NHC(O)Me, eller hvor R^{12} er -CH₂OH eller -CH₂NHC(O)CH₃, eller hvor R^{11} er metyl eller CF₃; 10 R^{12} er -CH₂OH, -CH(Me)OH eller -CH₂NHC(O)CH₃; og R^{13} er valgt fra gruppen bestående av propyl, butyl og pentyl.

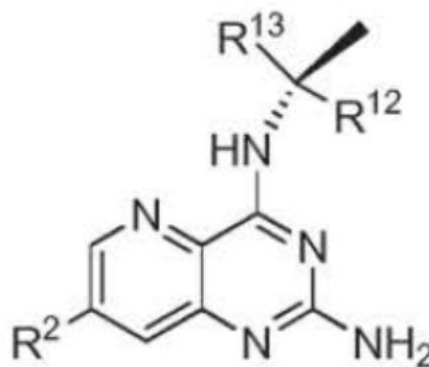
5. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor gruppen



15



- 20 6. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor forbindelsen er en forbindelse med formel (IVc)



Formel (IVc)

hvor

R² er hydrogen eller fluor;

5 R¹² er metylsubstituert med 1 eller 2 substituenten uavhengig valgt fra -OH og -NHC(O)Me; og

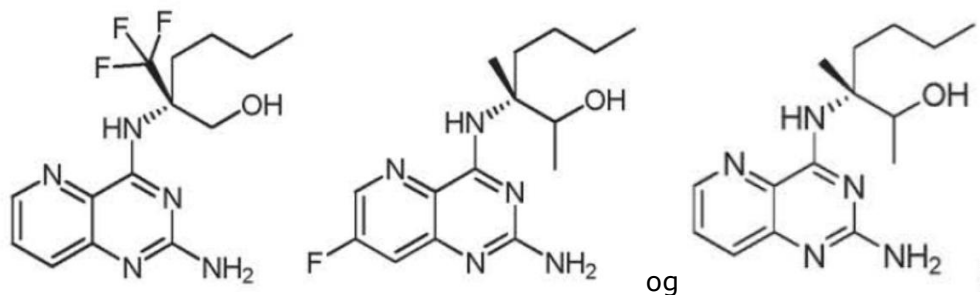
R¹³ er valgt fra gruppen bestående av propyl og butyl.

7. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor
10 R¹ er hydrogen, Cl, CH₃ eller CF₃.

8. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R² er hydrogen, CH₃, -OH, -CF₃, -CH₂CH₃, F, Br, Cl eller CN.

15 9. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R³ er hydrogen, Cl eller CH₃.

10. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra



20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle eller forhindre en hepatitt B-virusinfeksjon ved administrasjon til et
25 individ.

12. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvor fremgangsmåten videre omfatter administrasjon av én, to, tre eller fire ytterligere terapeutiske midler valgt fra gruppen bestående av HBV DNA-polymerase hemmere, toll-lik reseptor 7-modulatorer, toll-lik reseptor 8-modulatorer, toll-lik reseptor 7 og 8-modulatorer, toll-lik reseptor 3-modulatorer, interferon-alfa-ligander, HBsAg-hemmere, forbindelser rettet mot HbcAg, syklofilinhemmere, HBV terapeutiske vaksiner, HBV profylaktiske vaksiner, HBV virale inngangshemmere, NTCP-hemmere, antisense oligonukleotid målrettet mot viralt mRNA, korte interfererende RNAs (siRNA), hepatitt B-virus E-antigenhemmere, HBx-hemmere, cccDNA-hemmere, HBV-antistoffer inkludert HBV-antistoffer rettet mot overflateantigenene til hepatitt B-viruset, tymosinagonister, cytokiner, nukleoproteininhitorer (HBV-kjerne eller kapsidproteininhitorer), stimulatorer av retinsyre-induserbar gen 1, stimulatorer av NOD2, rekombinant tymosin alfa-1 og hepatitt B virus replikasjonshe-
 5 mmere, hepatitt B overflate antigen (HBsAg) sekresjon eller monteringshe-
 10 mmere, og kombinasjoner derav, valgt fra gruppen bestående av adefovir (Hepsera®), tenofovirdisoproksilfumarat + emtricitabin (Truvada®), tenofovirdisoproksilfumarat (Viread®), entecavir (Baraclude®), lamivudin (EpivirHBV®), tenofovir alafenamid, tenofovir, tenofovir disoproksil, tenofovir alafenamid fumarat, tenofovir alafenamid hemifumarat, telbivudin (Tyzeka®),
 20 Clevudine®, emtricitabin (Emtriva®), peginterferon alfa-2b (PEG-Intron®), Multiferon®, interferon alfa 1b (Hapgen®), interferon alfa-2b (Intron A®), pegylert interferon alfa-2a (Pegasys®), interferon alfa-n1 (Humoferon®), ribavirin, interferon beta-1a (Avonex®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotid, Zutectra, Shaferon, interferon alfa-2b (Axxo),
 25 Alfaferon, interferon alfa-2b, Feron, interferon-alpha 2 (CJ), Bevac, Laferonum, Vipeg, Blaufferon-B, Blaufferon-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, alfainterferona 2b, Kalferon, Pegnano, Feron sure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2, Reliferon, peginterferon alfa-2b, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, interferon alfa-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, interleukin-2 (IL-2),
 30 rekombinant humant interleukin-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon og celmoleukin.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for å
 35 behandle eller forhindre en HIV-infeksjon ved administrasjon til en person.

14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor fremgangsmåten omfatter administrasjon av ett, to, tre eller fire ytterligere terapeutiske midler valgt fra

gruppen bestående av HIV-proteasehemmende forbindelser, HIV ikke-nukleosidhemmere av revers transkriptase, HIV-nukleosidhemmere av revers transkriptase, HIV-nukleotidhemmere av revers transkriptase, HIV-integrasehemmere, gp41-hemmere, CXCR4-hemmere, gp120-hemmere, CCR5-hemmere, kapsidpolymerisasjonshemmere, og andre medisiner for behandling eller forebygging av HIV, og kombinasjoner derav, valgt fra Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudin), dolutegravir + abacavir sulfat + lamivudin, raltegravir, Truvada® (tenofovir disoproksil fumarat + emtricitabin, TDF + FTC), maraviroc, enfuvirtide, Epzicom® (Livexa®, abacavirsulfat + lamivudin, ABC + 3TC), Trizivir® (abacavirsulfat + zidovudin + lamivudin, ABC + AZT + 3TC), adefovir, adefovirdipivoksil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproksil fumarat + emtricitabin), rilpivirin, rilpivirinhydroklorid, Complera® (Eviplera®, rilpivirin + tenofovir disoproksil fumarat + emtricitabin), cobicistat, Atripla® (efavirenz + tenofovir disoproksil fumarat + emtricitabin), atazanavir, atazanavir sulfat, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabin, atazanavir sulfat + ritonavir, darunavir, lamivudine, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavir kalsium, efavirenz, Combivir®, (zidovudin + lamivudin, AZT + 3TC), etravirin, nelfinavir, nelfinavir mesylat, interferon, didanosin, stavudin, indinavir, indinavir sulfat, tenofovir + lamivudine, zidovudine, nevirapin, saquinavir, saquinavir mesylat, aldesleukin, zalcitabin, tipranavir, amprenavir, delavirdine, delavirdine mesylat, Radha-108 (Receptol), H1viral, lamivudine + tenofovir disoproksil fumarat, efavirenz + lamivudine + tenofovir disoproksil fumarat, fosfazid, lamivudin + nevirapin + zidovudin, (2R, 5S, 13aR)-N-(2,4-difluorbenzyl)-8-hydroksy-7,9-diokso-2,3,4,5,7,9,13,13a-oktahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazepin-10-karboksamid, (2S,5R,13aS)-N-(2,4-difluorbenzyl)-8-hydroksy-7,9-diokso-2,3,4,5,7,9,13,13a-oktahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazepin-10-karboksamid, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorbenzyl)-7-hydroksy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-oktahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-carboksamid, (1R,4S,12aR)-7-hydroksy-6,8-diokso-N-(2,4,6-trifluorbenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-oktahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-karboksamid, (2R,5S,13aR)-8-hydroksy-7,9-diokso-N-(2,4,6-trifluorbenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-oktahydro-2,5-metanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oksazepin-10-karboksamid, og (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorbenzyl)-7-hydroksy-6,8-diokso-1,2,3,4,6,8,12,12a-oktahydro-1,4-metanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-karboksamid, abacavir, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproksil, tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid og tenofovir alafenamid hemifumarat.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en hyperproliferativ sykdom ved administrasjon til et individ.