



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3507276 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 239/95 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

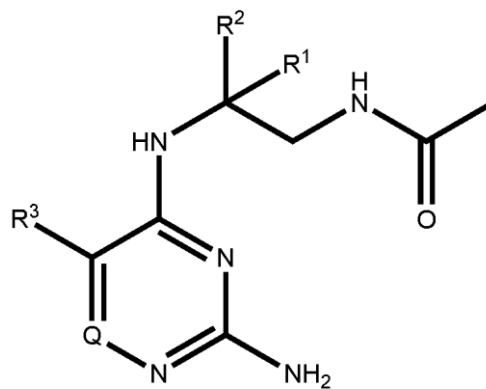
(45)	Translation Published	2022.01.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.03
(86)	European Application Nr.	17765010.8
(86)	European Filing Date	2017.08.31
(87)	The European Application's Publication Date	2019.07.10
(30)	Priority	2016.09.02, US, 201662383162 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
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	CHIN, Gregory, Foster City, CA 94404, USA MACKMAN, Richard L., Foster City, CA 94404, USA MISH, Michael R., Foster City, CA 94404, USA ZABLOCKI, Jeff, Los Altos, California 94022, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	TOLL LIKE RECEPTOR MODULATOR COMPOUNDS
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/117615, WO-A1-2017/048727, WO-A1-2012/156498 WO-A1-2016/141092

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



Formel I

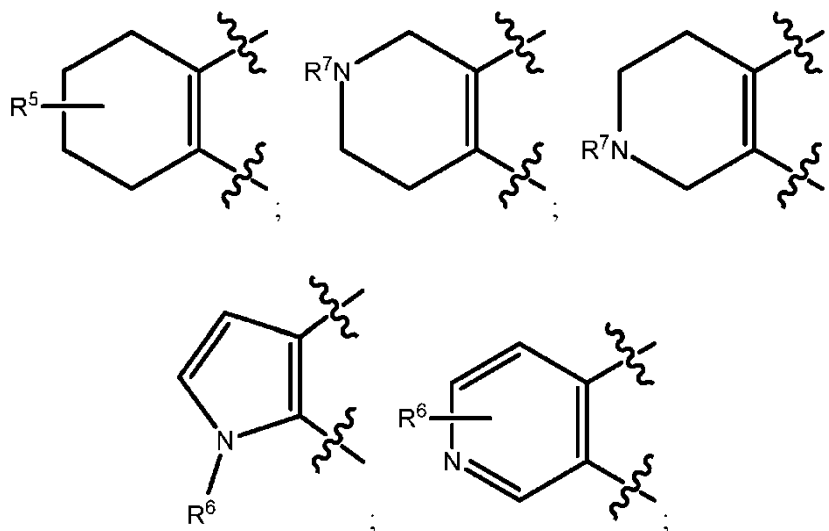
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

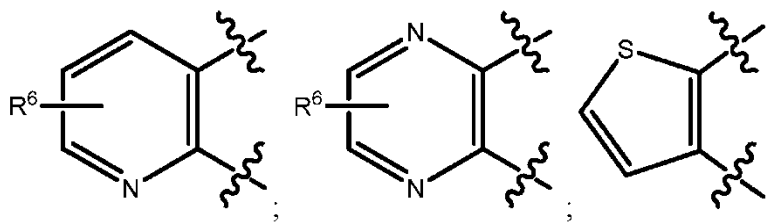
5 R¹ er -H, C₁₋₄-alkyl eller C₁₋₄-halogenalkyl;

R² er C₁₋₆-alkyl eller C₁₋₆-halogenalkyl;

Q er CR⁴;

R³ og R⁴ er tatt sammen for å danne:





eller fenyl valgfritt substituert med 1 til 3 R^5 , hvor hver R^5 , R^6 og R^7 foreligger valgfritt;

hver R^5 er uavhengig halogen, -OH, -NH₂, -CN, C₁₋₄-alkyl valgfritt substituert med 1
 5 til 3 R^Z , C₁₋₄-halogenalkyl, C₁₋₄-alkoksy, -C(O)OH, -C(O)C₁₋₄-alkyl, -C(O)OC₁₋₄-alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄-alkyl), -C(O)N(C₁₋₄-alkyl)₂, -N(H)C(O)C₁₋₄-alkyl, -S(O)₂C₁₋₄-alkyl eller 5- til 6-leddet heteroaryl som har 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen og svovel valgfritt substituert med 1 til 3 R^Z ;

hver R^6 er uavhengig halogen, -OH, -NH₂, -CN, C₁₋₄-alkyl valgfritt substituert med 1
 10 fenyl valgfritt substituert med 1 til 3 R^Z ; C₁₋₄-halogenalkyl, C₁₋₄-alkoksy, -S(O)₂C₁₋₄-alkyl; 5- til 6-leddet heterocyklyl som har 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen og svovel valgfritt substituert med 1 til 3 R^Z ; fenyl valgfritt substituert med 1 til 3 R^Z ; eller 5- til 6-leddet heteroaryl som har 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen og svovel valgfritt substituert med 1 til 3 R^Z ;

15 R^7 er halogen, -OH, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy eller -C(O) R^8 ;

hver R^8 er uavhengig C₁₋₄-alkyl valgfritt substituert med -CN eller -NH₂; C₁₋₄-halogenalkyl; C₅₋₆-cykloalkyl, 5- til 6-leddet heterocyklyl som har 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen og svovel valgfritt substituert med 1 til 3 R^Z ; eller 5- til 10-leddet heteroaryl som har 1 til 3 heteroatomer valgt fra
 20 oksygen, nitrogen og svovel valgfritt substituert med 1 til 3 R^Z ; og

hver R^Z er uavhengig -NH₂, C₁₋₄-alkyl, halogen, -CN, -OC₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-halogenalkyl eller -C(O)NH₂.

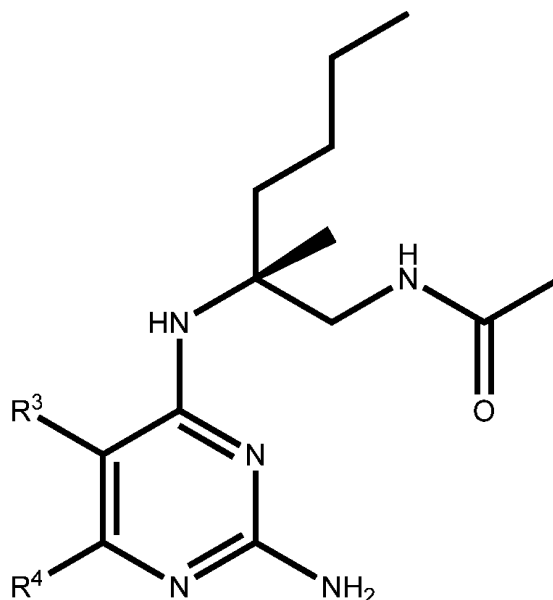
2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^1 er -H eller C₁₋₄-yl.

25

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

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er C_{3-6} -alkyl.

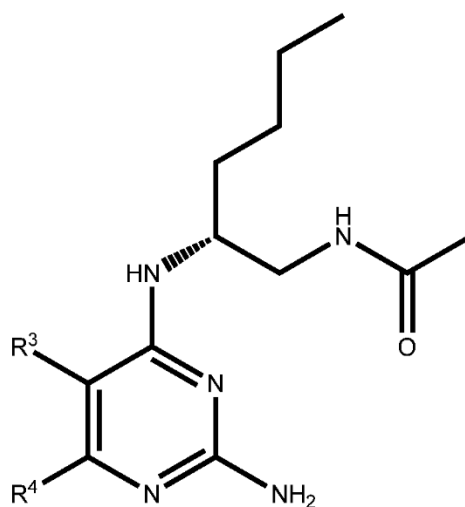
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor formel I er representert ved formel II



Formel II

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

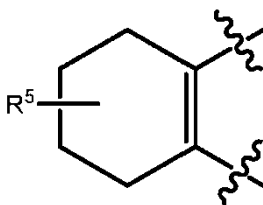
6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 4, hvor formel I er representert ved formel III



Formel III

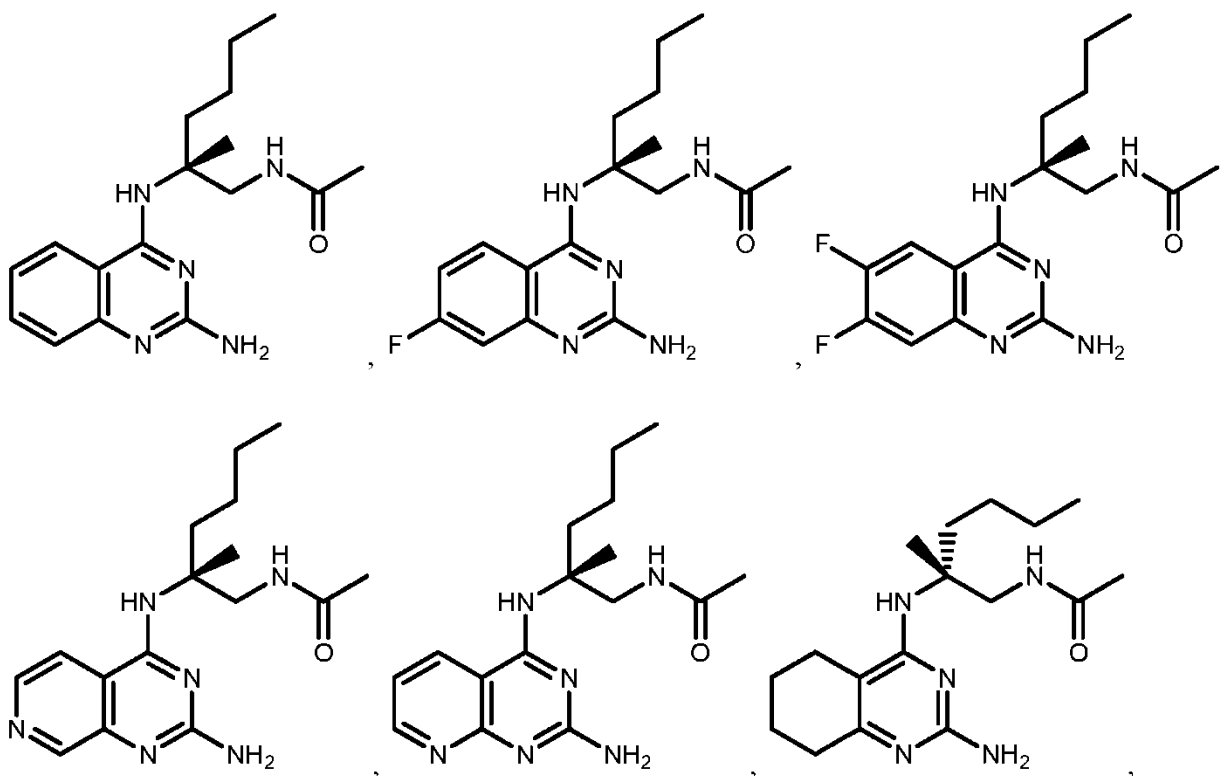
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

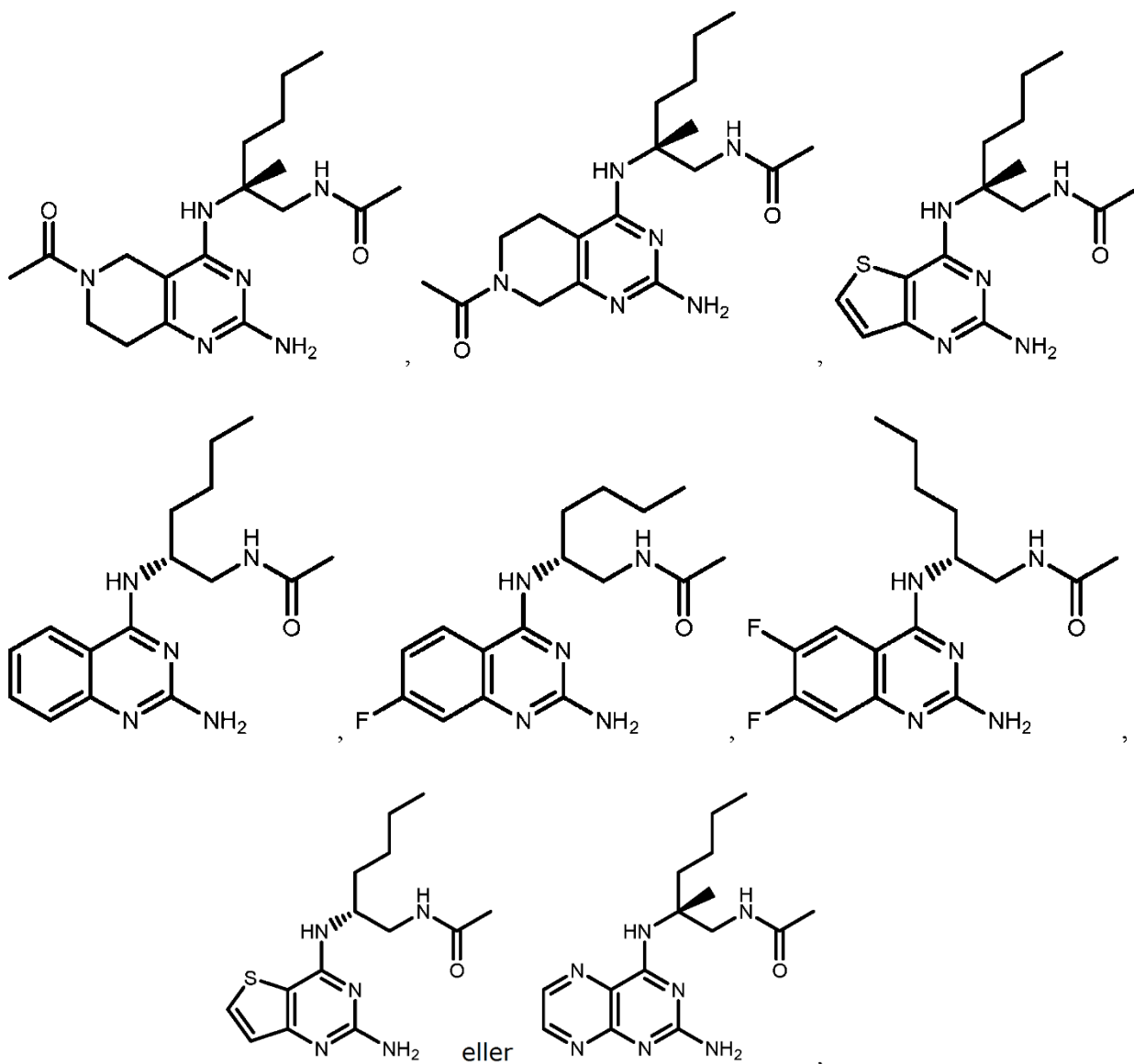
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 og R^4 er tatt sammen for å danne



5 hvor R^5 foreligger valgfritt.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, eller 4, valgt fra





eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 9. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

- 10 10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, ytterligere omfattende ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, hvor det eller de ytterligere midler er valgt fra:

a) gruppen bestående av HBV-DNA-polymerasehemmere, toll-lignende receptor 7-modulatorer, toll-lignende receptor 8-modulatorer, toll-lignende receptor 7- og 8-modulatorer, toll-lignende receptor 3-modulatorer, interferon alfa-ligander, HBsAg-hemmere, forbindelsesrettede HbcAg, cyklofilinhemmere, HBV-terapeutiske
 5 vaksiner, HBV-profylaktiske vaksiner, HBV-virus-inntengningshemmere, NTCP-hemmere, antisense-oligonukleotid-måltrettet viralt mRNA, korte forstyrrende RNAer (siRNA), hepatitt B-virus-E-antigenhemmere, HBx-hemmere, cccDNA-hemmere, HBV-antistoffer medregnet HBV-antistoffer rettet mot overflateantigener av hepatitt B-virus, tymosinagonister, cytokiner, nukleoproteinhemmere (HBV-
 10 kjerne- eller kapsidproteinhemmere), stimulatorer av retinoinsyre-induserbart gen 1, stimulatorer av NOD2, rekombinant tymosin alfa-1- og hepatitt B-virus-replikasjons-hemmere, hepatitt B-overflateantigen (HBsAg)-utsondrings- eller sammensetnings-hemmere, IDO-hemmere og kombinasjoner derav; eller:

b) gruppen bestående av entecavir, adefovir, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofoviralafenamid, tenofovir, tenofovirdisoproksil, tenofoviralafenamidfumarat, tenofoviralafenamidhemifumarat, telbivudin og lamivudin; eller:

c) HIV-protease-hemmere, HIV-olle-nukleoside eller ikke-nukleotide hemmere av revers transkriptase, HIV-nukleoside eller nukleotide hemmere av revers transkriptase, HIV-integrase-hemmere, HIV-ikke-katalytisk sete (eller allosterisk)
 20 integrase-hemmere, farmakokinetiske forsterkere og kombinasjoner derav.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling eller forebygging av en viral infeksjon, hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere en terapeutisk virksam mengde av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable
 25 salt derav, til et individ som har behov for det.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling eller forebygging av en hepatitt B-viral infeksjon, hvilken fremgangsmåte omfatter å
 30 administrere en terapeutisk virksam mengde av forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable salt derav, til et individ som har behov for det.

14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 14, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere ett, to, tre eller fire ytterligere terapeutiske midler valgt fra:

- a) gruppen bestående av HBV-DNA-polymerase-hemmere, toll-lignende receptor 7-modulatorer, toll-lignende receptor 8-modulatorer, Toll-lignende receptor 7- og 8-modulatorer, Toll-lignende receptor 3-modulatorer, interferon alfa-ligander, HBsAg-hemmere, forbindelses-rettede HbcAg, cyklofilin-hemmere, HBV-terapeutiske vaksiner, HBV-profylaktiske vaksiner, HBV-virus-inntengnings-hemmere, NTCP-hemmere, antisense oligonukleotid-rettet viralt mRNA, korte forstyrrende RNAer (siRNA), hepatitt B-virus-E-antigen-hemmere, HBx-hemmere, cccDNA-hemmere, HBV-antistoffer medregnet HBV-antistoffer rettet mot overflateantigener av hepatitt B-virus, tymosinagonister, cytokiner, nukleoprotein-hemmere (HBV-kjerne- eller kapsidprotein-hemmere), stimulatorer av retinoinsyre-induserbart gen 1, stimulatorer av NOD2, rekombinant tymosin alfa-1 og hepatitt B-virus-replikasjons-hemmere, hepatitt B-overflateantigen (HBsAg)-utsondrings- eller sammensetnings-hemmere, IDO-hemmere og kombinasjoner derav; eller:

b) adefovir (HEPSERA®), tenofovirdisoproksilfumarat (VIREAD®), tenofoviralafenamid, tenofovir, tenofovirdisoproksil, tenofoviralafenamidfumarat, tenofoviralafenamidhemifumarat, entecavir (BARACLUDE®), telbivudin (TYZEKA®) eller lamivudin (EPIVIR-HBV®).

- 20 16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling eller forebygging av en HIV infeksjon, hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere en terapeutisk virksam mengde av forbindelsen, eller det farmasøytisk akseptable salt derav, til et individ som har behov for det.

25

17. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 16, hvor hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.

- 30 18. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 17, hvor hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere ett, to, tre eller fire ytterligere terapeutiske midler valgt fra:

a) gruppen bestående av HIV-protease-hemmende forbindelser, HIV-ikke-nukleoside hemmere av revers transkriptase, HIV-nukleoside hemmere av revers transkriptase, HIV-nukleotide hemmere av revers transkriptase, HIV-integrase-

hemmere, gp41-hemmere, CXCR4-hemmere, gp120-hemmere, CCR5-hemmere, kapsidpolymerisasjonshemmere og andre legemidler for behandling eller forebygging av HIV, og kombinasjoner derav; og/eller:

- b) Triumeq® (dolutegravir + abacavir + lamivudin), dolutegravir +
 5 abacavirsulfat + lamivudin, raltegravir, Truvada® (tenofoviridisoproksilfumarat + emtricitabin, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtid, Epzicom® (Livexa®, abacavirsulfat + lamivudin, ABC+3TC), Trizivir® (abacavirsulfat + zidovudin + lamivudin, ABC+AZT+3TC), adefovir, adefovirdipivoksil, Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofoviridisoproksilfumarat + emtricitabin), rilpivirin, rilpivirinhydroklorid,
 10 Complera® (Eviplera®, rilpivirin + tenofoviridisoproksilfumarat + emtricitabin), cobicistat, Atripla® (efavirenz + tenofoviridisoproksilfumarat + emtricitabin), atazanavir, atazanavirsulfat, dolutegravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir + ritonavir), ritonavir, emtricitabin, atazanavirsulfat + ritonavir, darunavir, lamivudin, Prolastin, fosamprenavir, fosamprenavirkalsium, efavirenz, Combivir®
 15 (zidovudin + lamivudin, AZT+3TC), etravirin, nelfinavir, nelfinavirmesylat, interferon, didanosin, stavudin, indinavir, indinavirsulfat, tenofovir + lamivudin, zidovudin, nevirapin, saquinavir, saquinavirmesylat, aldesleukin, zalcitabin, tipranavir, amprenavir, delavirdin, delavirdinmesylat, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudin + tenofoviridisoproksilfumarat, efavirenz + lamivudin +
 20 tenofoviridisoproksilfumarat, 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-metanpyrido[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-metanpyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]-
 25 oksazepin-10-karboksamid, (1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorbenzyl)-7-hydroksy-6,8-diokso-1,2,3,4,6,8,12,12a-oktahydro-1,4-metandipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-karboksamid, (1R,4S,12aR)-7-hydroksy-6,8-diokso-N-(2,4,6-trifluorbenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-oktahydro-1,4-metandipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-karboksamid, (2R,5S,13aR)-8-hydroksy-7,9-diokso-N-(2,4,6-trifluorbenzyl)-
 30 2,3,4,5,7,9,13,13a-oktahydro-2,5-metanpyrido[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-metandipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-9-karboksamid, abacavir, abacavirsulfat, tenofovir, tenofoviridisoproksil, tenofoviridisoproksilfumarat, tenofoviralafenamid og
 35 tenofoviralafenamidhemifumarat.

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i en fremgangsmåte ved behandling av en hyperproliferativ sykdom, hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere en terapeutisk virksom mengde av forbindelsen, eller det farmasøytisk akseptable salt
5 derav, til et individ som har behov for det.

20. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 19, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å administrere ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.

10 21. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge krav 19 eller 20, hvor den hyperproliferative sykdom er kreft.

22. Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor krefttypen er prostatakreft, brystkreft, eggstokkreft, hepatocellulært karsinom, magekreft, kolorektal kreft eller tilbakevendende eller metastatisk
15 plateepitelkarsinom.

23. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i medisinsk terapi.