

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

- (10) **FI/EP4196479 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **17.01.2024**
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **01.11.2023**
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification
C07D 471/18 (2006 . 01)
A61P 31/18 (2006 . 01)
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP22704452.6**
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.01.2022**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulospäivä - Patentansökans **21.06.2023**
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **18.01.2022 PCT/US2022012773**
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority
19.01.2021 US US202163139237 P 19.05.2021 US US202163190461 P

(73) Haltija - Innehavare - Holder
1 • GILEAD SCIENCES, INC., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor
1 • CHU, Hang, Foster City, California 94404, (US)
2 • GONZALEZ BUENROSTRO, Ana Z., Foster City, California 94404, (US)
3 • GUO, Hongyan, Foster City, California 94404, (US)
4 • HAN, Xiaochun, Foster City, California 94404, (US)
5 • HURTLEY, Anna E., Foster City, California 94404, (US)
6 • JIANG, Lan, Foster City, California 94404, (US)
7 • LI, Jiayao, Foster City, California 94404, (US)
8 • LIN, David W., Foster City, California 94404, (US)
9 • MITCHELL, Michael L., Foster City, California 94404, (US)
10 • NADUTHAMBI, Devan, Foster City, California 94404, (US)
11 • SCHWARZWALDER, Gregg M., Foster City, California 94404, (US)
12 • SZEWCZYK, Suzanne M., San Mateo, California 94402, (US)
13 • VON BARGEN, Matthew J., Redwood City, California 94065, (US)
14 • WU, Qiaoyin, Foster City, California 94404, (US)
15 • YANG, Hong, Foster City, California 94404, (US)
16 • ZHANG, Jennifer R., Foster City, California 94404, (US)

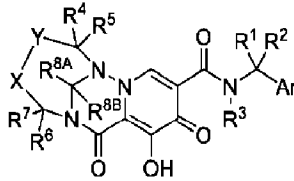
(74) Asiamies - Ombud - Agent
Boco IP Oy Ab, Kansakoulukatu 3, 00100 Helsinki, (FI)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
SUBSTITUOITUJA PYRIDOTRIATSIINIYHDISTEITÄ JA NIIDEN KÄYTTÖJÄ
SUBSTITUTED PYRIDOTRIAZINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

SUBSTITUOITUJA PYRIDOTRIATSIINIYHDISTEITÄ JA NIIDEN KÄYTTÖJÄ

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdiste, jolla on kaava I:



5

Kaava I

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

Ar on C₆-C₁₀-aryyli tai 6–10-jäseninen heteroaryyli, joka sisältää yhden, kaksi tai kolme heteroatomia, joka (jotka) on valittu N:stä, O:sta ja S:stä; jossa C₆-C₁₀-aryyli tai 6–10-jäseninen heteroaryyli on valinnaisesti substituoitu 1 - 4 substituentilla, joka (jotka) on itsenäisesti valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, C₁-C₆-alkyylista, C₁-C₆-haloalkyylista ja C₁-C₆-alkyylioksista;

R¹ on H, C₁-C₃-alkyyli tai fenyyli;

R² on H tai C₁-C₃-alkyyli;

R³ on H tai C₁-C₃-alkyyli;

15 R⁴ ja R⁵ on kukin itsenäisesti H, halogeeni, syaani, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkyylioksi, C₆-C₁₀-aryyli tai 6–10-jäseninen heteroaryyli, joka sisältää yhden, kaksi tai kolme heteroatomia, joka (jotka) on valittu N:stä, O:sta ja S:stä; jossa C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkyylioksi, C₆-C₁₀-aryyli tai 6–10-jäseninen heteroaryyli on valinnaisesti substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella ryhmällä, joka (jotka) on itsenäisesti valittu halogeenista, C₁-C₃-alkyylioksista tai C₁-C₃-haloalkyylioksista; tai

20 R⁴ ja R⁵ ovat liittyneet yhteen muodostaen 3–6-jäsenisen karbosyklisen renkaan tai 4–6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, joka käsittää yhden heteroatomin, joka on valittu N:stä, O:sta ja S:stä;

R⁶ on H, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkyylioksi tai C₁-C₆-haloalkyyli;

R⁷ on H, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkyylioksi tai C₁-C₆-haloalkyyli;

R^{8A} ja R^{8B} ovat itsenäisesti H, C₁-C₃-alkyyli tai bentsyyli; ja

-X-Y- on $-(CR^{13A}R^{13B})_p-CR^9=CR^{10}-$; jossa

R^9 on H, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli, C_1-C_6 -haloalkyyli tai C_1-C_6 -alkyylioksi;

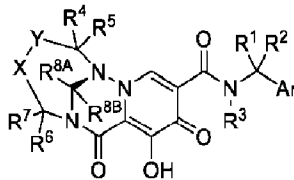
R^{10} on H, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli, C_1-C_6 -haloalkyyli tai C_1-C_6 -alkyylioksi; ja

R^{13A} ja R^{13B} on kukin itsenäisesti H, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli, C_1-C_6 -alkyylioksi tai C_1-C_6 -haloalkyyli;

5 ja

p on 0 tai 1.

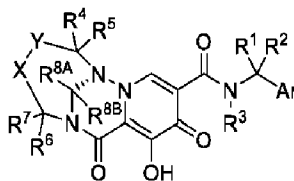
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdiste on yhdiste, jolla on kaava Ia:



10

Kaava Ia; tai

jossa yhdiste on yhdiste, jolla on kaava Ib:



15

Kaava Ib.

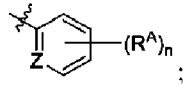
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa Ar on C_6-C_{10} -aryyli tai 6–10-jäseninen heteroaryyli, joka sisältää yhden heteroatomin, joka on valittu N:stä, O:sta ja S:stä; jossa C_6-C_{10} -aryyli tai 6–10-jäseninen heteroaryyli on valinnaisesti substituoitu

20 (a) 1 - 4 substituentilla, joka (jotka) on itsenäisesti valittu ryhmästä, joka koostuu halogeenista, C_1-C_6 -alkyylistä ja C_1-C_6 -alkyylioksista; tai

(b) 1 - 4 halogeenilla; tai

(c) 1 - 3 substituentilla, joka (jotka) on itsenäisesti valittu Cl:sta ja F:stä.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa Ar on ryhmä, jolla on kaava:



5

jossa Z on N tai CR^A; n on 0, 1, 2, 3 tai 4; ja kukin R^A on itsenäisesti halogeeni, C₁-C₆-alkyyli ja C₁-C₆-alkyylioksi, valinnaisesti jossa Z on CH tai N.

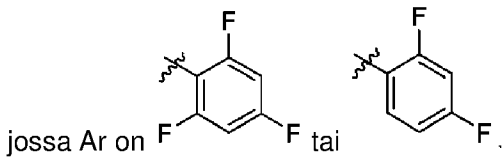
5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

10 jossa Ar on ; n on 1, 2, 3 tai 4; ja kukin R^A on

(a) itsenäisesti valittu halogeenista ja C₁-C₆-alkyylioksista; tai

(b) itsenäisesti halogeeni tai -O-C₁₋₄-alkyyli.

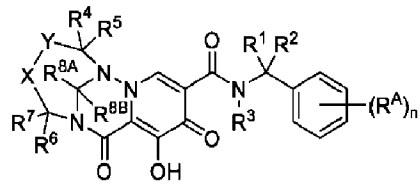
6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,



15 7. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

jossa Ar on · n on 1, 2 tai 3 ja kukin R^A on itsenäisesti fluori tai kloori.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdisteellä on kaava II:



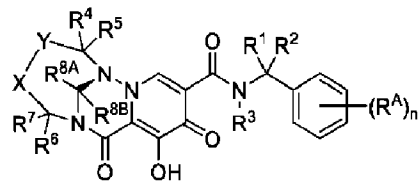
Kaava II,

jossa

5 n on 0, 1, 2, 3 tai 4; ja

kukin R^A on itsenäisesti halogeeni, C₁-C₆-alkyyli ja C₁-C₆-alkyylioksi.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 ja 8 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdisteellä on kaava IIa:



10

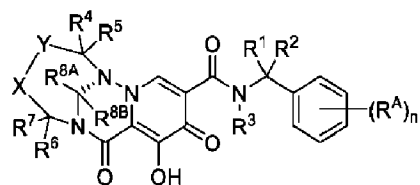
Kaava IIa,

jossa

n on 0, 1, 2, 3 tai 4; ja

kukin R^A on itsenäisesti halogeeni, C₁-C₆-alkyyli ja C₁-C₆-alkyylioksi; tai

15 jossa yhdisteellä on kaava IIb:



Kaava IIb,

jossa

n on 0, 1, 2, 3 tai 4; ja

kukin R^A on itsenäisesti halogeeni, C_1 - C_6 -alkyyli ja C_1 - C_6 -alkyylioksi.

10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 9 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

5 jossa

(a) -X-Y- on $-CR^{13A}R^{13B}-CR^9=CR^{10}-$; tai

(b) -X-Y- on $-CH_2-CR^9=CR^{10}-$; tai

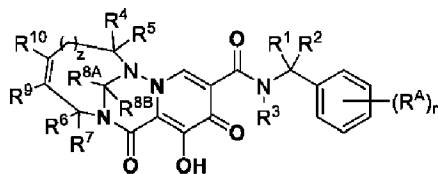
(c) -X-Y- on $-CR^9=CR^{10}-$.

11. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 10 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suo-

10 la, jossa R^9 on H tai halogeeni; ja R^{10} on H tai halogeeni.

12. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 11 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suo-

la, jossa yhdisteellä on kaava IV:



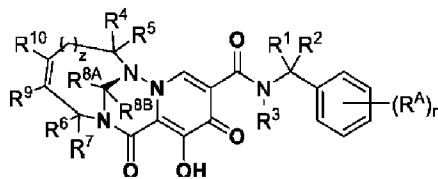
15

Kaava IV,

jossa z on 0 tai 1.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suo-

la, jossa yhdisteellä on kaava IVa:

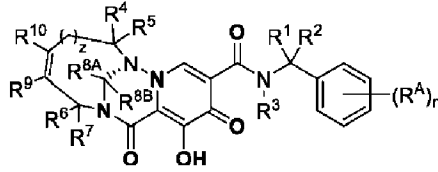


20

Kaava IVa;

jossa z on 0 tai 1; tai

jossa yhdisteellä on kaava IVb:



5

Kaava IVb;

jossa z on 0 tai 1.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 13 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa kukin R⁹ ja R¹⁰ on itsenäisesti H, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli tai C₁-C₆-haloalkyyli.

15. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa:

10 z on 0;

R¹, R² ja R³ on kukin H;

R⁴ ja R⁵ on itsenäisesti H, halogeeni, syaani, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkyylioksi, C₆-C₁₀-aryyli tai 6–10-jäseninen heteroaryyli, joka sisältää yhden, kaksi tai kolme heteroatomia, joka (jotka) on valittu N:stä, O:sta ja S:stä;

15 R⁶ ja R⁷ on itsenäisesti H, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkyylioksi tai C₁-C₆-haloalkyyli;

R^{8A} ja R^{8B} ovat molemmat H;

R⁹ ja R¹⁰ on kukin itsenäisesti H, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli tai C₁-C₆-haloalkyyli;

kukin R^A on itsenäisesti fluori tai kloori; ja

n on 1, 2 tai 3.

20 16. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa:

z on 0;

R¹, R² ja R³ ovat kukin H;

R^4 ja R^5 ovat itsenäisesti H, halogeeni, syaani, C_1 - C_6 -alkyyli tai C_1 - C_6 -alkyylioksi;

R^6 ja R^7 ovat itsenäisesti H, halogeeni, C_1 - C_6 -alkyyli, C_1 - C_6 -alkyylioksi tai C_1 - C_6 -haloalkyyli;

R^{8A} ja R^{8B} ovat molemmat H;

R^9 ja R^{10} on kukin itsenäisesti H, halogeeni, C_1 - C_6 -alkyyli tai C_1 - C_6 -haloalkyyli;

5 kukin R^A on itsenäisesti fluori tai kloori; ja

n on 1, 2 tai 3.

17. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa:

z on 0;

R^1 , R^2 ja R^3 ovat kukin H;

10 R^4 ja R^5 ovat itsenäisesti H, halogeeni tai C_1 - C_6 -alkyyli;

R^6 ja R^7 ovat itsenäisesti H, halogeeni tai C_1 - C_6 -alkyyli;

R^{8A} ja R^{8B} ovat molemmat H;

R^9 ja R^{10} on kukin itsenäisesti H, halogeeni tai C_1 - C_6 -alkyyli;

kukin R^A on itsenäisesti fluori tai kloori; ja

15 n on 1, 2 tai 3.

18. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 17 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R^{8B} on H.

19. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 18 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R^{8A} on H.

20 20. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 19 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R^3 on H.

21. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 19 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R^1 ja R^2 ovat molemmat H.

25 22. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 21 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

(a) kukin R^4 ja R^5 on itsenäisesti H tai C_1-C_6 -alkyyli, jossa C_1-C_6 -alkyyli on valinnaisesti substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella ryhmällä, joka (jotka) on itsenäisesti valittu halogeenista, C_1-C_3 -alkyylioksista tai C_1-C_3 -haloalkyylioksista; tai

5 (b) R^4 on H tai C_1-C_6 -alkyyli, jossa C_1-C_6 -alkyyli on valinnaisesti substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella ryhmällä, joka (jotka) on itsenäisesti valittu halogeenista, C_1-C_3 -alkyylioksista tai C_1-C_3 -haloalkyylioksista; ja R^5 on H tai C_1-C_6 -alkyyli; tai

(c) R^4 on H tai C_1-C_6 -alkyyli, jossa C_1-C_6 -alkyyli on valinnaisesti substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella ryhmällä, joka (jotka) on itsenäisesti valittu halogeenista, C_1-C_3 -alkyylioksista tai C_1-C_3 -haloalkyylioksista; ja R^5 on H; tai

10 (d) R^4 ja R^5 ovat itsenäisesti H, Me, OMe tai $-CH_2F$; tai

(e) R^4 ja R^5 ovat liittyneet yhteen muodostaen 4–6-jäsenisen heterosyklisen renkaan, joka käsittää yhden heteroatomin, joka on valittu N:stä, O:sta ja S:stä.

23. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 21 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R^6 on

15 (a) H, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli tai C_1-C_6 -haloalkyyli;

(b) H, C_1-C_6 -alkyyli tai C_1-C_6 -haloalkyyli;

(c) H, metyyli tai CH_2F ;

(d) H, halogeeni tai C_1-C_6 -alkyyli;

(e) halogeeni tai C_1-C_6 -alkyyli;

20 (f) C_1-C_6 -alkyyli;

(g) metyyli; tai

(h) H.

24. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 23 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R^7 on

25 (a) H, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli tai C_1-C_6 -haloalkyyli;

(b) H, halogeeni tai C_1-C_6 -alkyyli;

(c) halogeeni tai C₁-C₆-alkyyli;

(d) C₁-C₆-alkyyli; tai

(e) H.

25. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 24 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R^{13A} ja R^{13B} ovat kukin itsenäisesti

(a) H, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli tai C₁-C₆-alkyylioksi; tai

(b) H, halogeeni tai C₁-C₆-alkyylioksi; tai

(c) H, halogeeni tai metoksi; tai

(d) H, fluori tai metoksi.

10 26. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdiste on (1S,2R,SS)-8-hydroksi-2,5-dimetyyli-7,9-diokso-N-(2,4,6-trifluoribentsyyli)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopyrido[1,2-b][1,2,5]triatsoniini-10-karboksamidi.

27. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdiste on (1S,2S,SS)-8-hydroksi-2,5-dimetyyli-7,9-diokso-N-(2,4,6-trifluoribentsyyli)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopyrido[1,2-b][1,2,5]triatsoniini-10-karboksamidi.

28. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdiste on (1S,2R,5S)-N-(2,4-difluoribentsyyli)-8-hydroksi-2,5-dimetyyli-7,9-diokso-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopyrido[1,2-b][1,2,5]triatsoniini-10-karboksamidi.

29. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdiste on (1S,2S,5S)-N-(2,4-difluoribentsyyli)-8-hydroksi-2,5-dimetyyli-7,9-diokso-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopyrido[1,2-b][1,2,5]triatsoniini-10-karboksamidi.

30. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdiste on (2S,5S)-N-(2,4-difluoribentsyyli)-2-(fluorimetyyli)-8-hydroksi-5-metyyli-7,9-diokso-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopyrido[1,2-b][1,2,5]triatsoniini-10-karboksamidi.

25 31. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdiste on (1S,2R,5S)-N-(3-kloori-2,4-difluoribentsyyli)-8-hydroksi-2,5-dimetyyli-7,9-diokso-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopyrido[1,2-b][1,2,5]triatsoniini-10-karboksamidi.

32. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdiste on (1S,2R,5S)-2-etyyli-8-hydroksi-5-metyyli-7,9-diokso-N-(2,4,6-trifluoribentsyyli)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopyrido[1,2-b][1,2,5]triatsoniini-10-karboksamidi.

5 33. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa yhdiste on (1S,2S,5S)-2-(fluorimetyyli)-8-hydroksi-5-metyyli-7,9-diokso-N-(2,4,6-trifluoribentsyyli)-2,5,7,9-tetrahydro-1,6-metanopyrido[1,2-b][1,2,5]triatsoniini-10-karboksamidi.

34. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää terapeuttisesti tehokkaan määrän jonkin patenttivaatimuksen 1 - 33 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta.

10 35. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 33 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 34 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi lääkehoidossa.

36. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 33 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai patenttivaatimuksen 34 mukainen farmaseuttinen koostumus käytettäväksi HIV-infektion hoidamisessa.

15 37. Yhdiste käytettäväksi patenttivaatimuksen 36 mukaisesti, jossa yhdiste on tarkoitettu käytettäväksi antamalla suun kautta, suonensisäisesti, ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti.