



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20191942 T1



HR P20191942 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 473/24 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 10.01.2020.

(21) Broj predmeta: P20191942T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 24.10.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2016059961
Datum podnošenja međunarodne prijave: 04.05.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16720421.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 04.05.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016180695
Datum međunarodne objave: 17.11.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3294740 A1
Datum objave europske prijave patenta: 21.03.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3294740 B1
Datum objave europskog patenta: 04.09.2019.

(31) Broj prve prijave: PCT/CN2015/078507

(32) Datum podnošenja prve prijave:

08.05.2015.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave:
PCT/CN2016/078785

WO
08.04.2016.

WO

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

F. Hoffmann - La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH
Chungen Liang, Roche R&D Center (China) Ltd., Building No. 5, Lane 720
Cailun Road, 201203 Shanghai, CN
Kun Miao, Roche R&D Center (China) Ltd., Building No. 5, Lane 720
Cailun Road, 201203 Shanghai, CN
Jianping Wang, Roche R&D Center (China) Ltd., Building No. 5, Lane 720
Cailun Road, 201203 Shanghai, CN
Hongying Yun, Roche R&D Center (China) Ltd., Building No. 5, Lane 720
Cailun Road, 201203 Shanghai, CN
Xiufang Zheng, Roche R&D Center (China) Ltd., Building No. 5, Lane 720
Cailun Road, 201203 Shanghai, CN

(74) Zastupnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.o.o., 10000 Zagreb, HR

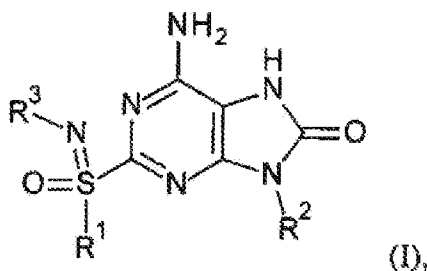
(54) Naziv izuma:

**NOVI SULFONIMIDOILPURINONSKI SPOJEVI I DERIVATI ZA LIJEČENJE I PROFILAKSU
VIRUSNE INFEKCIJE**

HR P20191942 T1

PATENTNI ZAHTEJVI

1. Spoj, **naznačen time**, da je predstavljen formulom (I),



u kojoj

R^1 je C_{1-6} alkil, halogen C_{1-6} alkil, C_{3-7} cilkoalkil C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi C_{1-6} alkil ili pirolidinil C_{1-6} alkil;

R^2 je C_{1-6} alkil, fenil C_{1-6} alkil, piridinil C_{1-6} alkil ili pirimidinil C_{1-6} alkil, gdje su spomenuti fenil C_{1-6} alkil, piridinil C_{1-6} alkil i pirimidinil C_{1-6} alkil nesupstituirani ili supstituirani s jednim, dva ili tri supstituenta, neovisno odabrana iz sljedeće skupine: halogen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, cijano, karboksi, karbamoil, halo C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkilsulfonil, C_{1-6} alkoksikarbonil, C_{1-6} alkoksi C_{1-6} alkilaminokarbonil, pirolidinilkarbonil i piperidinilkarbonil;

R^3 je H;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, njegov enantiomer ili diastereomer.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da

R^1 je metil, etil, propil, butil, kloropropil, cikloheksilmetil, metoksietil, metoksipropil, pirolidinilpropil ili trifluoroetil;

R^2 je izobutil, benzil, klorobenzil, fluorobenzil, bromobenzil, klorofluorobenzil, klorometilbenzil, diklorobenzil, difluorobenzil, metilbenzil, metoksibenzil, cijanobenzil, karbamoilbenzil, trifluorometilbenzil, metilsulfonilbenzil, metoksikarbonilbenzil, karboksibenzil, metoksietilaminokarbonilbenzil, piperidinilkarbonilbenzil, pirolidinilkarbonilbenzil, piridinilmetil, kloropiridinilmetil, metilpiridinilmetil, pirimidinilmetil ili metilpirimidinilmetil;

R^3 je H;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, njegov enantiomer ili diastereomer.

3. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da R^1 je C_{1-6} alkil, halogen C_{1-6} alkil ili C_{1-6} alkoksi C_{1-6} alkil.

4. Spoj prema patentnom zahtjevu 3, **naznačen time**, da R^1 je metil, etil, propil, butil, kloropropil, trifluoroetil, metoksietil ili metoksipropil.

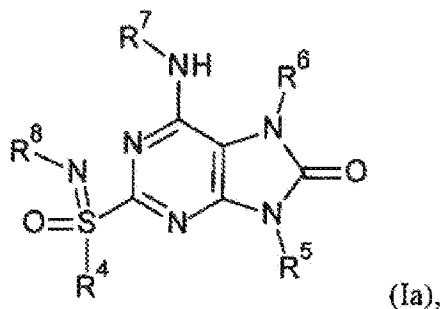
5. Spoj prema patentnom zahtjevu 3, **naznačen time**, da R^1 je C_{1-6} alkil.

6. Spoj prema patentnom zahtjevu 2 ili 5, **naznačen time**, da R^1 je metil, etil ili propil.

7. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da je odabran iz skupine koju čine:

6-Amino-9-benzil-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-benzil-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-benzil-2-(2-metoksietilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-benzil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-benzil-2-(butilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-benzil-2-(3-metoksipropilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-benzil-2-(2,2,2-trifluoroetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-benzil-2-(cikloksiheksilmetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-klorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-metoksifenil)metil]-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-2-(3-kloropropilsulfonimidoil)-9-[(4-metoksifenil)metil]-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-metoksifenil)metil]-2-(3-pirolidin-1-ilpropilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-klorofenil)metil]-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(6-kloro-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(2-klorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-on;
 3-[[6-Amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzonitril;
 3-[[6-Amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamid;
 6-Amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-izobutil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(3-klorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;

- 6-Amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(3,4-diklorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 5 6-Amino-9-(3,4-difluorofenilmetil)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-kloro-3-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-kloro-3-fluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 10 4-[[6-Amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzonitril;
 4-[[6-Amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamid;
 6-Amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(3-kloro-4-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 15 6-Amino-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 Metil 4-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoat;
 4-[[6-Amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzojeva kiselina;
 4-[[6-Amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]-N-(2-metoksietil)benzamid;
 6-Amino-9-[[4-(piperidin-1-karbonil)fenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 20 6-Amino-2-(S-propilsulfonimidoil)-9-[[4-(pirolidin-1-karbonil)fenil]metil]-7H-purin-8-on;
 6-Metil-2-(propilsulfonimidoil)-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7-purin-8-on;
 6-Metil-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-klorofenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-on; i
 25 6-Amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-[(4-fluorofenil)metil]-7H-purin-8-on.
8. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 2 ili 7, **naznačen time, da** je odabran iz skupine koju čine:
 6-Amino-9-benzil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-klorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(6-kloro-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 30 6-Amino-9-[(4-fluorofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-bromofenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 Metil 4-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoat;
 35 4-[[6-Amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzojeva kiselina;
 6-Metil-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
 6-Amino-9-[(4-klorofenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on; i
 6-Amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-on.
9. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8, **naznačen time, da** je odabran iz skupine koju čine:
 40 6-Amino-9-[(4-klorofenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on; i
 6-Amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-on.
10. Spoj, **naznačen time, da** je predstavljen formulom (Ia),



u kojoj

- 45 R^4 je C_{1-6} alkil, halogen C_{1-6} alkil, C_{3-7} cilkoalkil C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi C_{1-6} alkil ili pirolidinil C_{1-6} alkil;
 R^5 je C_{1-6} alkil, fenil C_{1-6} alkil, piridinil C_{1-6} alkil ili pirimidinil C_{1-6} alkil, gdje su spomenuti fenil C_{1-6} alkil,
 piridinil C_{1-6} alkil i pirimidinil C_{1-6} alkil nesupstituirani ili supstituirani s jednim, dva ili tri supstituenta, neovisno
 odabrana iz skupine koju čine sljedeći: halogen, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, cijano, karboksi, karbamoil,
 halo C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkilsulfonil, C_{1-6} alkoksikarbonil, C_{1-6} alkoksi C_{1-6} alkilaminokarbonil, pirolidinilkarbonil i
 50 piperidinilkarbonil;
 R^6 je H ili C_{1-6} alkil-C(O)O- C_{1-6} alkil-;

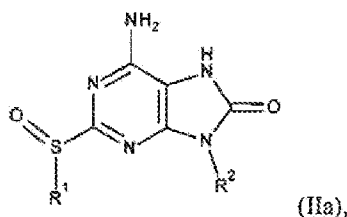
R^7 je H, C_{1-6} alkil, C_{3-7} cikloalkil ili C_{1-10} alkilkarbonil;

R^8 je H, C_{1-6} alkilkarbonil, karboksi C_{1-6} alkilkarbonil, C_{1-6} alkioksikarbonil C_{1-6} alkilkarbonil ili benzoil;
pod uvjetom da R^6 , R^7 i R^8 nisu H istodobno;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, njegov enantiomer ili diastereomer.

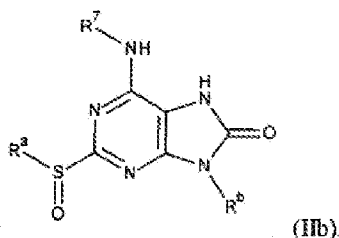
- 5 11. Spoj prema patentnom zahtjevu 10, **naznačen time, da** je odabran iz skupine koju čine:
N-[(6-Amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]pentanamid;
N-[(6-Amino-9-[(4-klorofenil)metil]-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]acetamid;
N-[(6-Amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-metil-okso- λ^4 -sulfaniliden]acetamid;
4-[(6-Amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]amino]-4-okso-butanoična kiselina;
10 4-[(6-Amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]amino]-4-okso-butanoična kiselina;
4-[(6-Amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]amino]-4-okso-butanoična kiselina;
Etil 4-[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]amino]-3-okso-butanoat;
Etil 4-[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]amino]-4-okso-butanoat;
Etil 4-[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]amino]-4-okso-butanoat;
15 N-[(6-Amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]benzamid;
N-[(6-Amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]benzamid;
N-[(6-Amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil- λ^4 -sulfaniliden]benzamid;
9-Benzil-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
6-(Etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2(S-propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
20 9-[(4-Klorofenil)metil]-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
9-Benzil-6-(propilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
9-Benzil-6-(izopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
9-Benzil-6-(ciklopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-on;
N-[9-[(4-Klorofenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamid;
25 N-[9-[(4-Klorofenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]acetamid;
N-[9-Benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]pentanamid;
N-[9-[(4-Klorofenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-etil-butanamid;
N-[9-[(4-Klorofenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-3-metil-butanamid;
N-[9-[(4-Klorofenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-metil-pentanamid;
30 N-[9-[(4-Klorofenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamid;
N-[9-Benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamid;
[6-Amino-9-benzil-2-(metilsulfonimidoil)-8-okso-purin-7-il]metil-acetat;
[6-Amino-9-benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metil-acetat;
[6-Amino-9-benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metil-2,2-dimetilpropanoat; i
35 1-[6-Amino-9-benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]etil-acetat.
12. Postupak za pripremu spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, **naznačen time, da** sadrži sljedeće korake:

- (a) reakciju spoja formule (IIa),



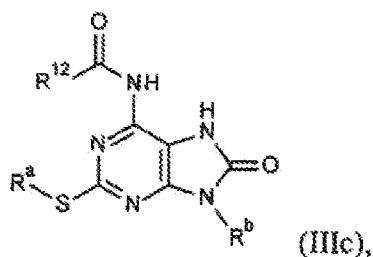
s reagensom za iminaciju;

- (b) reakciju spoja formule (IIb),



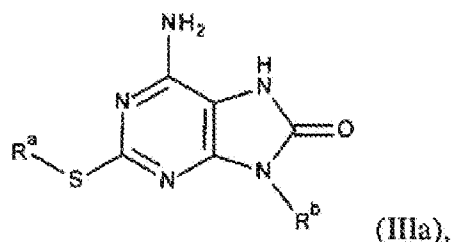
s reagensom za iminaciju; pri čemu R^a je R^1 ili R^4 , R^b je R^2 ili R^5 , R^7 je C_{1-6} alkil ili C_{3-7} cikloalkil;

- (c) reakciju spoja formule (IIc),

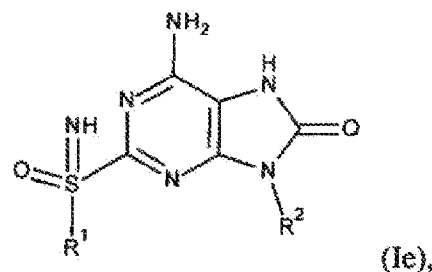


s oksidansom nakon čega slijedi iminacijski reagens, pri čemu R^a je R^1 ili R^4 , R^b je R^2 ili R^5 , R^{12} je C_{1-10} alkil;

(d) reakciju spoja formule (IIIa),

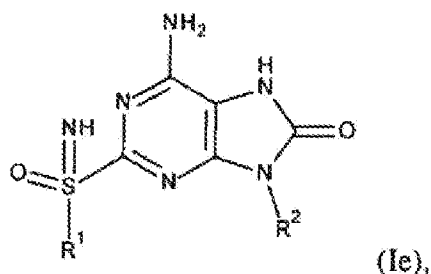


- 5 s oksidansom nakon čega slijedi iminacijski reagens, pri čemu R^a je R^1 ili R^4 , R^b je R^2 ili R^5 ;
 (e) reakciju spoja formule (Ie),



s haloesterom;

(f) reakciju spoja formule (Ie),



10 s karboksilnim anhidridom ili acil-kloridom;

gdje su R^1 , R^2 , R^4 i R^5 isti kao što su definirani u bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 29.

13. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol, enantiomer ili diastereomer prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, **naznačen time, da** se upotrebljava kao terapijski djelatna tvar.
- 15 14. Farmaceutski pripravak, **naznačen time, da** sadrži spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11 i terapijski inertni nosač.
15. Spoj ili farmaceutski prihvatljiva sol, enantiomer ili diastereomer prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, **naznačen time, da** se upotrebljava u liječenju ili profilaksi infekcije virusom hepatitisa B.