



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2487166 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 277/28 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

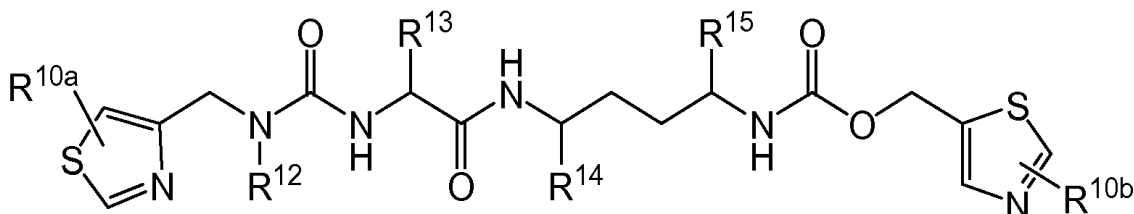
(21)	Translation Published	2016.11.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.07.27
(86)	European Application Nr.	12167596.1
(86)	European Filing Date	2008.02.22
(87)	The European Application's Publication Date	2012.08.15
(30)	Priority	2007.02.23, US, 903228 P 2007.07.06, US, 958716 P
(84)	Designated Contracting States	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Designated Extension States	AL BA MK RS
(73)	Proprietor	GILEAD SCIENCES, INC., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, US-USA
(72)	Inventor	Desai, Manoj, C., 1975 Mohawk Drive, Pleasant Hill, CA California 94523, US-USA Hong, Allen, Y., 446 S. Catalina Avenue, Apt. 203, Pasadena, CA California 91106, US-USA Hui, Hon, C., 853 Woodside Way, 229, San Mateo, CA California 94401, US-USA Liu, Hongtao, 10320 Orange Avenue, Cupertino, CA California 95014, US-USA Vivian, Radall, W., 1430 Via Vista, San Mateo, CA California 94404, US-USA Xu, Lianhong, 970 Blair Court, Palo Alto, CA California 94303, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	Modulators of pharmacokinetic properties of therapeutics
(56)	References Cited:	EP-B- 1 183 026 WO-A-2008/010921 WO-A1-97/01349

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. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel IIB:



Formel IIB

- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, en stereoisomer og/eller en ester derav, hvor:

R^{10a} og R^{10b} hver uavhengig er H eller -C₁₋₄-alkyl;

R¹² er H eller -CH₃;

- 10 R¹³ er -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)NR²⁰R²¹, -(CH₂)₁₋₃C(O)R²²,
-(CH₂)₁₋₃S(O)₂R²² eller -(CH₂)₁₋₃-R²³;

R¹⁴ og R¹⁵ hver uavhengig er H, -C₁₋₄-alkyl eller arylalkyl;

R¹⁷ og R¹⁸ hver uavhengig er H eller -C₁₋₃-alkyl;

R¹⁹ er H, -C₁₋₄-alkyl eller arylalkyl;

R²⁰ og R²¹ hver uavhengig er H, -C₁₋₃-alkyl, -C(O)R¹⁷ eller -S(O)₂R¹⁷; eller

- 15 R²⁰ og R²¹, tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en usubstituert eller substituert 5- til 6-leddet heterocyklylring som inneholder 1-2 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N og O;

R²² er H, -C₁₋₃-alkyl, -OR¹⁹ eller -NR²⁰R²¹; og

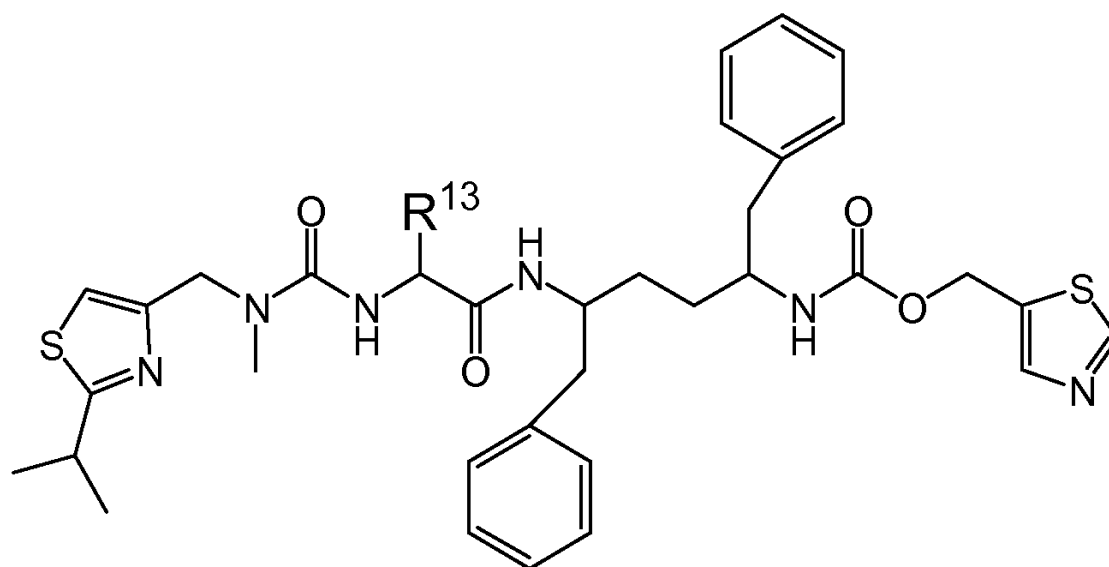
- 20 R²³ er en usubstituert eller substituert 5- til 6-leddet heterocyklylring som inneholder 1-2 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N og O;

hvor den usubstituerte eller substituerte 5- til 6-leddede heterocyklylring som dannes av R^{20} og R^{21} og den usubstituerte eller substituerte 5- til 6-leddede heterocyklylring i R^{23} hver uavhengig er usubstituert eller substituert med et C_{1-2} -alkyl, en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens og minst ett ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av en HIV-nukleotidinhibitor av revers transkriptase.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, omfattende en forbindelse med formel IIB, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, en stereoisomer og/eller en ester derav, hvor R^{13} er $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$, $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ eller $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$.

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, omfattende en forbindelse med formel IIB, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, en stereoisomer og/eller en ester derav, hvor R^{13} er $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ eller $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$.

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel IIB er en forbindelse med formel IIC:



Formel IIC

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, en stereoisomer og/eller en ester derav, hvor:

R¹³ er -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR²⁰R²¹, -(CH₂)₀₋₃CR¹⁷R¹⁸NR¹⁷C(O)NR²⁰R²¹, -(CH₂)₁₋₃C(O)R²² eller -(CH₂)₁₋₃-R²³;

R¹⁷ og R¹⁸ hver uafhængig er H eller C₁₋₃-alkyl;

R¹⁹ er H, -C₁₋₄-alkyl eller arylalkyl;

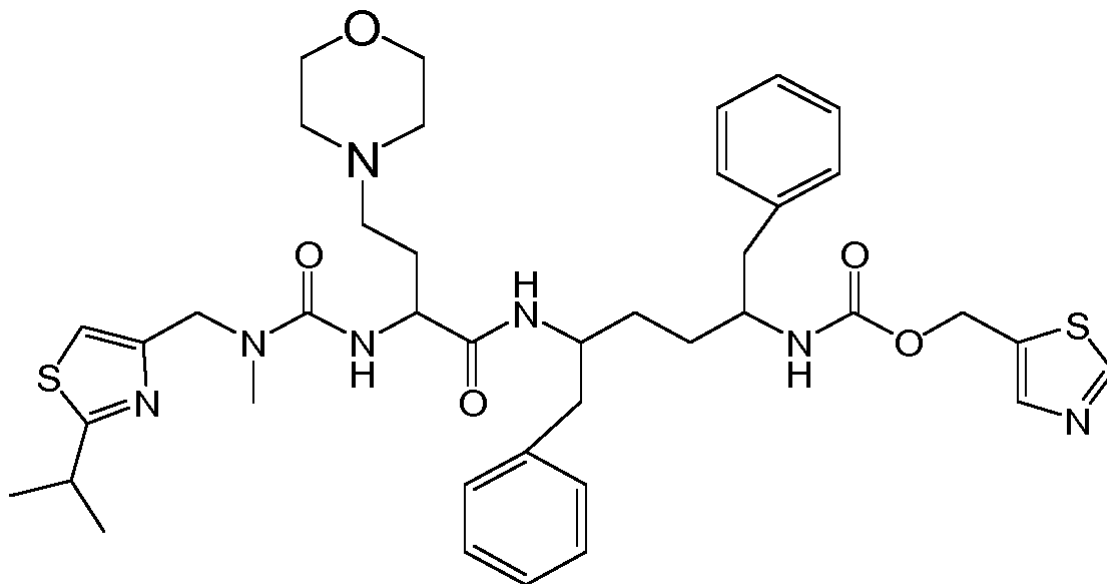
5 R^{20} og R^{21} hver uafhængig er H, $-C_{1-3}$ -alkyl, $-C(O)R^{17}$ eller $-S(O)_2R^{17}$; eller

R²⁰ og R²¹, tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en 5- til 6-leddet heterocyklyring som inneholder 1-2 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N og O;

R²² er H, -C₁₋₃-alkyl, -OR¹⁹ eller -NR²⁰R²¹; og

10 R²³ er en usubstituert eller substituert 5- til 6-leddet heterocyklylring som inneholder 1-2 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N og O.

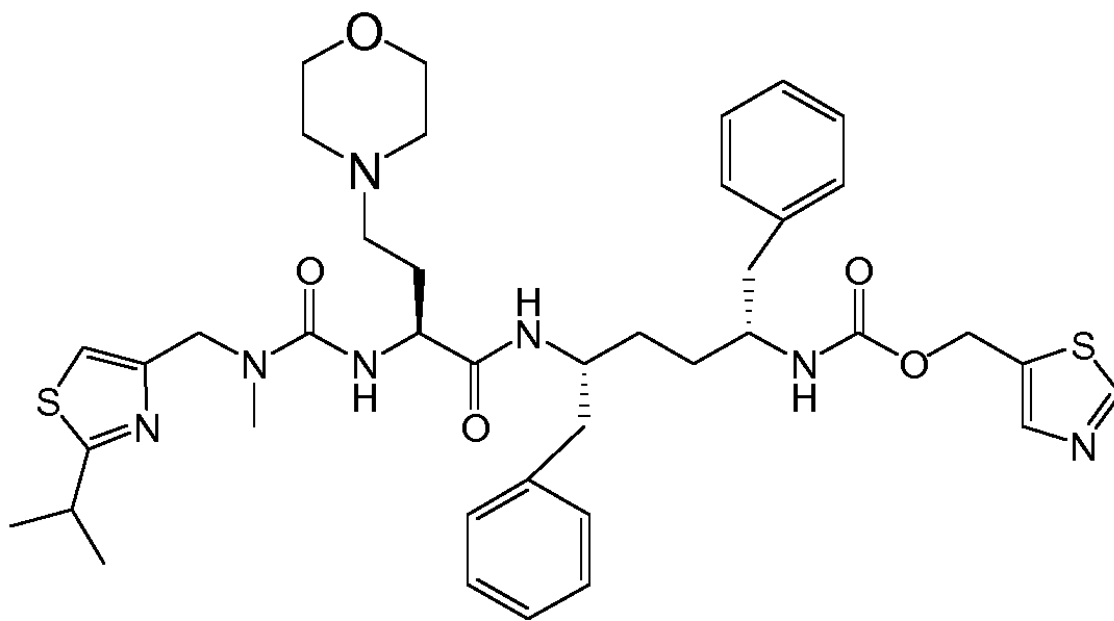
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 hvor forbindelsen med formel IIB er en forbindelse med formel IIBa



(IIBa)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav.

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel IIB er en forbindelse med formel IIBb



(IIBb)

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller en ester derav.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor eet minst ene ytterligere terapeutiske middel metaboliseres av cytokrom P450-monooksygenase.

10 **8.** Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor HIV-nukleotidinhibitoren av revers transkriptase er valgt fra gruppen bestående av tenofovirdisoproksilfumarat, adefovirdipivoksil og GS-7340.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor HIV-nukleotidinhibitoren av revers transkriptase er tenofovirdisoproksilfumarat.

15 **10.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvor HIV-nukleotidinhibitoren av revers transkriptase er GS-7340.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, omfattende en kombinasjon valgt fra:

forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/GS-9131,

forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/efavirenz,

forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/raltegravir, og

forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/rilpivirin.

- 5 **12.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, omfattende en kombinasjon valgt fra:

forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/GS-9131/efavirenz,

forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/GS-9131/raltegravir,

forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/GS-9131/rilpivirin,

- 10 forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/efavirenz/raltegravir,

forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/efavirenz/rilpivirin, og

forbindelsen med formel IIBb/tenofovirdisoproksilfumarat/raltegravir/rilpivirin.