



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2618831 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 5/097 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)
C07K 5/083 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

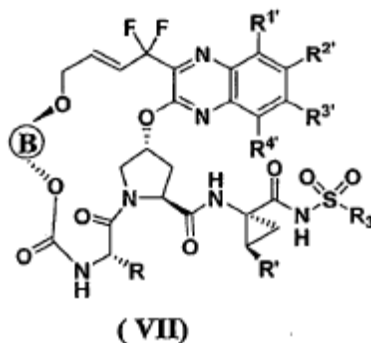
(21)	Translation Published	2016.03.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.01.06
(86)	European Application Nr.	11827336.6
(86)	European Filing Date	2011.09.20
(87)	The European Application's Publication Date	2013.07.31
(30)	Priority	2010.09.21, US, 385058 P 2011.06.22, US, 201161499994 P 2011.07.05, US, 201161504616 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
(73)	Proprietor	Enanta Pharmaceuticals, Inc., 500 Arsenal Street, Watertown, MA 02472, US-USA
(72)	Inventor	OR, Yat Sun, 169 Fayette Street, Watertown, MA 02472, US-USA MA, Jun, 53 Hill Road Apt. 304, Belmont, MA 02478, US-USA WANG, Guoqiang, 65 Becket Road, Belmont, MA 02478, US-USA LONG, Jiang, 15 Wallace Road, Wayland, MA 01778, US-USA WANG, Bin, 1925 Commonwealth Avenue Apt. 1416, Brighton, MA 02135, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	MACROCYCLIC PROLINE DERIVED HCV SERINE PROTEASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/108507 US-A1- 2009 075 869 US-A1- 2009 274 657 US-A1- 2010 029 666

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

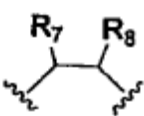
1. Forbindelse med formel VII:



hvor

- 5 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ hver uavhengig er R_6 , eller $R^{1'}$ og $R^{2'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$, eller $R^{3'}$ og $R^{4'}$ tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en aromatisk eller heteroaromatisk eller cyklisk eller heterocyklisk ring;

- $\textcircled{\text{B}}$ er valgt fra $-C_3-C_{12}$ -cykloalkyl, substituert $-C_3-C_{12}$ -cykloalkyl; $-C_3-C_{12}$ -cykloalkenyl, substituert $-C_3-C_{12}$ -cykloalkenyl; $-C_3-C_{12}$ -heterocykloalkyl og
10 substituert $-C_3-C_{12}$ -heterocykloalkyl;

eller $\textcircled{\text{B}}$ er , hvor R_7 og R_8 hver uavhengig er C_1-C_8 -alkyl eller C_2-C_8 -alkenyl og hver uavhengig valgfritt er substituert med ett eller flere halogen;

hver R_6 er uavhengig valgt fra:

- (i) hydrogen; halogen; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$ eller N_3 ;
15 (ii) $-\text{M}-\text{R}_3$, hvor M er O, S eller NH;
(iii) NR_4R_5 ;
(iv) $-C_1-C_8$ -alkyl, $-C_2-C_8$ -alkenyl eller $-C_2-C_8$ -alkynyl som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; substituert $-C_1-C_8$ -alkyl, substituert $-C_2-C_8$ -alkenyl eller substituert $-C_2-C_8$ -alkynyl som hver
20 inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; $-C_3-C_{12}$ -cykloalkyl, substituert $-C_3-C_{12}$ -cykloalkyl; $-C_3-C_{12}$ -cykloalkenyl eller substituert $-C_3-C_{12}$ -cykloalkenyl;

- (v) aryl; substituert aryl; heteroaryl eller substituert heteroaryl; og
- (vi) heterocykloalkyl eller substituert heterocykloalkyl;

- R_3 er uavhengig valgt fra C_1 - C_8 -alkyl, $-C_2$ - C_8 -alkenyl og $-C_2$ - C_8 -alkynyl som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N, substituert $-C_1$ - C_8 -alkyl,
- 5 substituert $-C_2$ - C_8 -alkenyl eller substituert $-C_2$ - C_8 -alkynyl som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; $-C_3$ - C_{12} -cykloalkyl, substituert $-C_3$ - C_{12} -cykloalkyl; $-C_3$ - C_{12} -cykloalkenyl, substituert $-C_3$ - C_{12} -cykloalkenyl; heterocyklisk gruppe; substituert heterocyklisk gruppe; aryl; substituert aryl; heteroaryl og substituert heteroaryl;
- 10 hver R_4 og R_5 er uavhengig valgt fra H og R_3 , eller R_4 og R_5 tatt sammen med N-atomet som de er bundet til, danner en heterocyklisk ring;

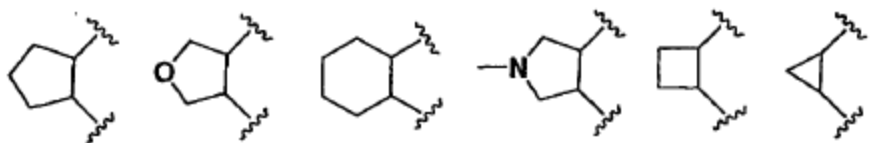
R og R' hver uavhengig er valgt fra gruppen bestående av:

- (i) $-C_1$ - C_8 -alkyl, $-C_2$ - C_8 -alkenyl eller $-C_2$ - C_8 -alkynyl som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; substituert $-C_1$ - C_8 -alkyl,
- 15 substituert $-C_2$ - C_8 -alkenyl eller substituert $-C_2$ - C_8 -alkynyl som hver inneholder 0, 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra O, S og N; $-C_3$ - C_{12} -cykloalkyl, substituert $-C_3$ - C_{12} -cykloalkyl; $-C_4$ - C_{12} -alkylcykloalkyl, substituert $-C_4$ - C_{12} -alkylcykloalkyl; $-C_3$ - C_{12} -cykloalkenyl, substituert $-C_3$ - C_{12} -cykloalkenyl; $-C_4$ - C_{12} -alkylcykloalkenyl eller substituert $-C_4$ - C_{12} -alkylcykloalkenyl;
- 20 (ii) aryl; substituert aryl; heteroaryl eller substituert heteroaryl;
- (iii) heterocykloalkyl eller substituert heterocykloalkyl; og
- (iv) hydrogen eller deuterium.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor **(B)** er C_3 - C_{12} -cykloalkyl eller 4- til 6-leddet
- 25 heterocykloalkyl og valgfritt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_1 - C_8 -alkyl og C_2 - C_8 -alkenyl.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor **(B)** er mettet C_4 - C_6 -cykloalkyl eller mettet 4- til 6-leddet heterocykloalkyl og valgfritt er substituert med én eller flere substituenten uavhengig valgt fra halogen, C_1 - C_8 -alkyl og C_2 - C_8 -alkenyl.

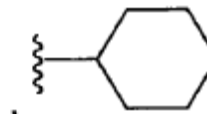
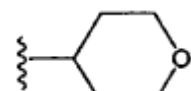
- 30 4. Forbindelse ifølge krav 2, hvor **(B)** er valgt fra:



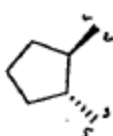
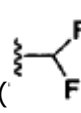
5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor (a) $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ er hydrogen; (b) $R^{1'}$ og $R^{4'}$ er hydrogen; og én av $R^{2'}$ og $R^{3'}$ er hydrogen og den andre er valgt fra halogen, metyl som valgfritt kan være substituert med ett eller flere halogen, eller -O-metyl som valgfritt kan være substituert med ett eller flere halogen; (c) $R^{1'}$ og $R^{2'}$, eller $R^{2'}$ og $R^{3'}$, eller $R^{3'}$ og $R^{4'}$, tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, danner en 5- eller 6-leddet karbocyklus eller heterocyklus (f.eks. fenyl), og de øvrige av $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ er hydrogen.

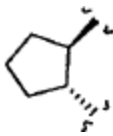
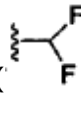
6. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R_3 er  eller .

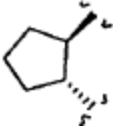
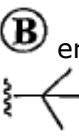
- 10 7. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R' er , ,  eller .

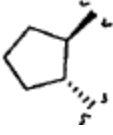
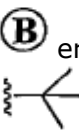
8. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R er , ,  eller .

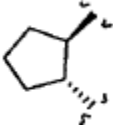
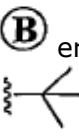
9. Forbindelse ifølge krav 1, hvor:

- 15 (a)  er , R' er vinyl () eller difluormetyl () , R_3 er  og R er  ;

- (b)  er , R' er vinyl () eller difluormetyl () , R_3 er  og R er  , $R^{3'}$ er -O-metyl som valgfritt kan være substituert med ett eller flere halogen, og $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{4'}$ er hydrogen;

(c)  er , R^1 er vinyl () eller difluormetyl () , R_3 er 
og R er  og $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ er hydrogen;

(d)  er , R^1 er vinyl () eller difluormetyl () , R_3 er 
og R er  , $R^{3'}$ er halogen, og $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{4'}$ er hydrogen; eller

5 (e)  er , R^1 er vinyl () eller difluormetyl () , R_3 er 
og R er  , $R^{3'}$ og $R^{4'}$ tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til danner fenyl, og $R^{1'}$ og $R^{2'}$ er hydrogen.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende en hemmende mengde av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en ester derav, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.

11. En hemmende mengde av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16 for behandling av en virusinfeksjon i et individ.

12. Sammensetning ifølge krav 11, hvor virusinfeksjonen er hepatitt C-virus.

13. En hepatitt C-virus-NS3-protease-hemmende mengde av den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 10 for å hemme replikasjonen av hepatitt C-virus.

14. Sammensetning ifølge krav 11, ytterligere omfattende å samtidig administrere et ytterligere anti-hepatitt C-virus-middel.

15. Sammensetning ifølge krav 20, hvor det ytterligere anti-hepatitt C-virus-middel er valgt fra gruppen bestående av α -interferon, β -interferon, ribavarin og adamantin.

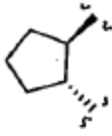
16. Sammensetning ifølge krav 14, hvor det ytterligere anti-hepatitt C-virus-middel er en hemmer av hepatitt C-virus-helikase, polymerase, metallprotease eller IRES.

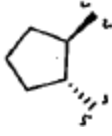
17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, ytterligere omfattende et ytterligere anti-HCV-middel.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, ytterligere omfattende et middel valgt fra interferon, ribavirin, amantadin, en ytterligere HCV-protease-hemmer, en HCV-polymerase-hemmer, en HCV-helikase-hemmer eller en intern ribosominntredelsessete-hemmer.

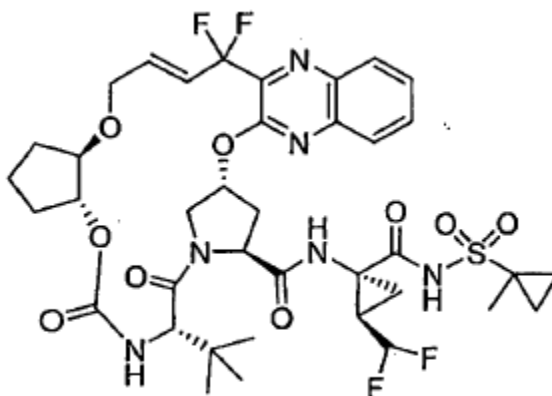
19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, ytterligere omfattende pegylert interferon.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, ytterligere omfattende et ytterligere anti-viralt, antibakterielt, antifungalt eller antikreftmiddel, eller en immunmodulator.

21. Forbindelse ifølge krav 1, hvor  er , R' er difluormetyl (, R₃ er  og R er , og R¹, R², R³ og R⁴ er hydrogen.

22. Forbindelse ifølge krav 1, hvor  er , R' er vinyl (, R₃ er  og R er , og R¹, R², R³ og R⁴ er hydrogen.

23. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er:



24. Farmasøytisk sammensetning omfattende en hemmende mengde av en forbindelse ifølge krav 23 eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en ester derav, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens.
25. En hemmende mengde av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 24 for
5 behandling av en virusinfeksjon i et individ.
26. Sammensetning ifølge krav 25, hvor virusinfeksjonen er hepatitt C-virus.
27. En hepatitt C-virus-NS3-protease-hemmende mengde av den farmasøytiske sammensetning ifølge krav 24, for å hemme replikasjonen av hepatitt C-virus.
28. Sammensetning ifølge krav 25, ytterligere omfattende å samtidig
10 administrere et ytterligere anti-hepatitt C-virus-middel.
29. Sammensetning ifølge krav 28, hvor det ytterligere anti-hepatitt C-virus-middel er valgt fra gruppen bestående av α -interferon, β -interferon, ribavarin og adamantin.
30. Sammensetning ifølge krav 28, hvor det ytterligere anti-hepatitt C-virus-
15 middel er en hemmer av hepatitt C-virus-helikase, polymerase, metallprotease eller IRES.
31. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 24, ytterligere omfattende et ytterligere anti-HCV-middel.
32. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 24, ytterligere omfattende et
20 middel valgt fra interferon, ribavirin, amantadin, en ytterligere HCV-protease-hemmer, en HCV-polymerase-hemmer, en HCV-helikase-hemmer eller en intern ribosominntredelsessete-hemmer.
33. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 24, ytterligere omfattende pegylert interferon.
- 25 34. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 24, ytterligere omfattende et ytterligere antiviralt, antibakterielt, antifungalt eller antikreftmiddel, eller en immunmodulator.