



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2997033 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 491/16 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

C07D 471/16 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

C07D 487/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.03.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.15
(86)	European Application Nr.	14798188.0
(86)	European Filing Date	2014.04.18
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.23
(30)	Priority	2013.05.17, US, 201361824739 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
(73)	Proprietor	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, US-USA
(72)	Inventor	COLEMAN, Paul J., Merck Research Laboratories770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, US-USA HARTINGH, Timothy J., Merck Research Laboratories770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, US-USA RAHEEM, Izzat T., Merck Research Laboratories770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, US-USA SCHREIER, John, Merck Research Laboratories770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, US-USA SISKI, John T., Merck Research Laboratories770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, US-USA WAI, John, Merck Research Laboratories770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, US-USA GRAHAM, Thomas, Merck Research Laboratories126 E. Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, US-USA HU, Lihong, Wu Xi AppTec Co. Ltd.288 Fute Zhong Road Waigaoqiao Free Trade Zone, Shanghai 200131, CN-Kina PENG, Xuanjia, Wu Xi AppTec Co. Ltd.288 Fute Zhong Road Waigaoqiao Free Trade Zone, Shanghai 200131, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **FUSED TRICYCLIC HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS HIV INTEGRASE INHIBITORS**

(56) References

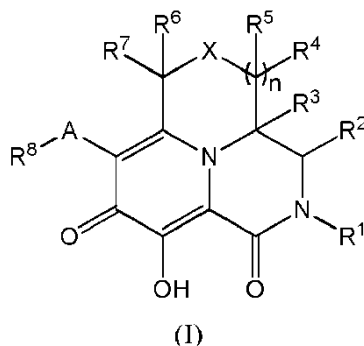
Cited:

EP-A1- 1 544 199, EP-A1- 2 540 720, WO-A2-2005/086700, WO-A1-2005/087768, WO-A1-2005/092099, WO-A1-2005/087766

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

5 1. Forbindelse med formelen:



og farmasøytisk akseptable salter derav,

10 hvor:

A er C₁-C₄-alkylen, C₂-C₄-alkenylen, arylen, C₃-C₇-sykloalkyl, 5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl, 4- til 7-leddet heterosykloalkyl, -O-, -NH-C(O)-, -C(O)NH- eller -C(O)-;

15 X er O, -N(C₁-C₆-alkyl)- eller -C(R¹⁰)(R¹¹), slik at når X = O eller -N(C₁-C₆-alkyl)-, så er hver av R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ annet enn -OR⁹, -N(R⁹)₂ eller halo;

hver forekomst av m uavhengig er 0 eller 1;

n er 0 eller 1, slik at når n er 0, så forefinnes ikke R⁴ og R⁵;

R¹ er C₁-C₆-alkyl, som eventuelt er substituert med opptil 3 grupper, hver uavhengig valgt blant C₃-C₇-sykloalkyl, 5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl, 4- til 20 6-leddet monosyklisk heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, halo, C₁-C₆-haloalkyl, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ og -SR⁹, hvor C₃-C₇-sykloalkylgruppen, den 5- eller 6-leddede monosykliske heteroarylgruppen, den 4- til 6-leddede monosykliske heterosykloalkylgruppen og C₆-C₁₀-arylgruppen hver eventuelt og uavhengig kan være substituert med én eller flere grupper, hver uavhengig valgt blant 25 C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-sykloalkyl, 5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl, 4- til 6-leddet monosyklisk heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, halo, C₁-C₆-haloalkyl, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ og -SR⁹;

R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} og R^{11} hver uavhengig er valgt blant H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -sykloalkyl, halo, C_1 - C_6 -haloalkyl, $-OR^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)N(R^9)_2$ og $-NHC(O)R^9$, hvor C_1 - C_6 -alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper, hver uavhengig valgt blant halo, $-OH$, $-O(C_1-C_6-alkyl)$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6-alkyl)$, $-N(C_1-C_6-alkyl)_2$, $-SH$ eller $-S(C_1-C_6-alkyl)$;

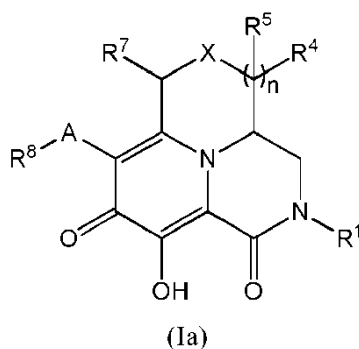
R^3 er H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -sykloalkyl, C_1 - C_6 -haloalkyl, $-C(O)R^9$, $-C(O)N(R^9)_2$ og $-NHC(O)R^9$, hvor C_1 - C_6 -alkylgruppen eventuelt kan være substituert med én eller flere grupper, hver uavhengig valgt blant halo, $-OH$, $-O(C_1-C_6-alkyl)$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6-alkyl)$, $-N(C_1-C_6-alkyl)_2$, $-SH$ eller $-S(C_1-C_6-alkyl)$;

R^4 er H, eller R^4 og R^5 og det felles karbonatomet som de tilknyttet, går sammen og danner en endosyklisk $-C(O)-$ gruppe;

R^8 er valgt blant C_1 - C_6 -alkyl, $-(C_1-C_3-alkylen)_m-(C_3-C_7-sykloalkyl)$, $-(C_1-C_3-alkylen)_m-(5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl)$, $-(C_1-C_3-alkylen)_m-(4- til 6-leddet monosyklisk heterosykloalkyl)$ og $-(C_1-C_3-alkylen)_m-(C_6-C_{10}-aryl)$, hvor C_3 - C_7 -sykloalkylgruppen, den 5- eller 6-leddede monosykliske heteroarylgruppen, den 4- til 6-leddede monosykliske heterosykloalkylgruppen og C_6 - C_{10} -arylgruppen hver eventuelt og uavhengig kan være substituert med opptil 5 grupper, hver uavhengig valgt blant C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -sykloalkyl, 5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl, 4- til 6-leddet monosyklisk heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, halo, C_1 - C_6 -haloalkyl, $-OR^9$, $-N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-NHC(O)R^9$ og $-SR^9$; og

hver forekomst av R^9 uavhengig er valgt blant H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -sykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl og benzyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, med formelen:



og farmasøytisk akseptable salter derav,

hvor:

A er 5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl eller NH-C(O)-;

5 X er O, -N(C₁-C₆-alkyl)- eller -C(R¹⁰)(R¹¹), slik at når X = O eller -N(C₁-C₆-alkyl)-, så er hver av R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ annet enn -OR⁹, -N(R⁹)₂ eller halo;

n er 0 eller 1, slik at når n er 0, så forefinnes ikke R⁴ og R⁵;

R¹ er C₁-C₆-alkyl, som eventuelt er substituert med en gruppe valgt blant fenyl, C₃-C₇-sykloalkyl, 5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl og -OR⁹, hvor fenylgruppen
10 og den 5- eller 6-leddede monosykliske heteroarylgruppen hver eventuelt og uavhengig kan være substituert med opptil to grupper, hver uavhengig valgt blant C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-sykloalkyl, 5 eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl, 4- til 6-leddet monosyklisk heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, halo, C₁-C₆-haloalkyl, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ og -SR⁹;

15 R⁴ er H, eller R⁴ og R⁵ og det felles karbonatomet som de er tilknyttet, går sammen og danner en endosyklisk -C(O)-gruppe;

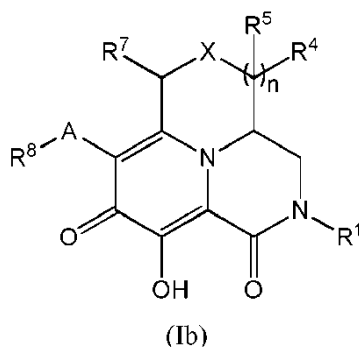
hver av R⁵, R¹⁰ og R¹¹ uavhengig er valgt blant H, C₁-C₆-alkyl og -OR⁹;

R⁷ er valgt blant H, C₁-C₆-alkyl, -OR⁹ og -OH;

R⁸ er valgt blant C₁-C₆-alkyl eller benzyl, hvor fenylresten av benzylgruppen
20 eventuelt og uavhengig kan være substituert med opptil 3 grupper, hver uavhengig valgt blant C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-sykloalkyl, 5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl, 4- til 6-leddet monosyklisk heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, halo, C₁-C₆-haloalkyl, -, -OR⁹, -N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)N(R⁹)₂, -NHC(O)R⁹ og -SR⁹; og

25 hver forekomst av R⁹ uavhengig er valgt blant H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl og benzyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1, med formelen (Ib):



og farmasøytisk akseptable salter derav,

hvor:

- 5 A er pyrazolyl, tiadiazolyl, triazolyl, tiazolyl, oksazolyl, oksadiazolyl eller-NHC(O)-;

X er O, -N(C₁-C₆-alkyl)- eller -C(R¹⁰)(R¹¹), slik at når X = O eller -N(C₁-C₆-alkyl)-, så er hver av R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ annet enn -OR⁹, -N(R⁹)₂ eller halo;

n er 0 eller 1, slik at når n er 0, så forefinnes ikke R⁴ og R⁵;

- 10 R¹ er C₁-C₆-alkyl, som eventuelt er substituert med en gruppe valgt blant fenyl, C₃-C₇-sykloalkyl, 5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl og -O-(C₁-C₆-alkyl), hvor fenylgruppen og den 5- eller 6-leddede monosykliske heteroarylgruppen hver eventuelt og uavhengig kan være substituert med opptil to grupper, hver uavhengig valgt blant C₁-C₆-alkyl, halo og -O-(C₁-C₆-alkyl);

- 15 R⁴ er H, eller R⁴ og R⁵ og det felles karbonatomet som de er tilknyttet, går sammen og danner en endosyklisk -C(O)- gruppe;

hver av R⁵, R¹⁰ og R¹¹ uavhengig er valgt blant H, C₁-C₆-alkyl og -O-(C₁-C₆-alkyl);

R⁷ er valgt blant H, C₁-C₆-alkyl, -O-(C₁-C₆-alkyl) og -OH;

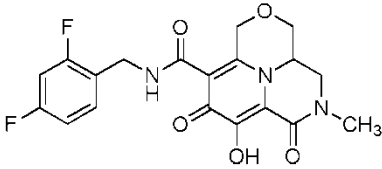
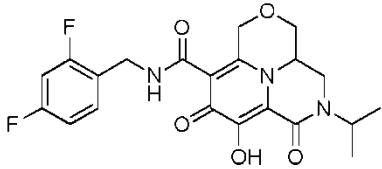
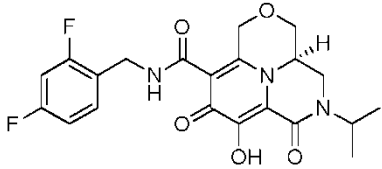
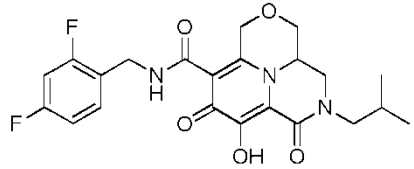
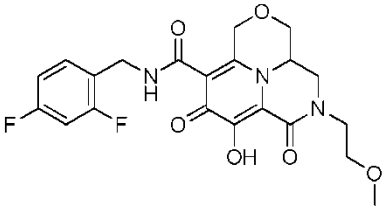
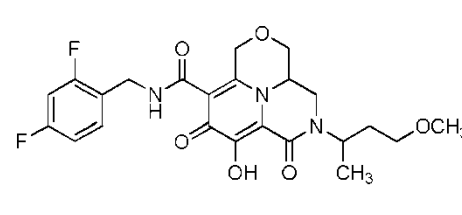
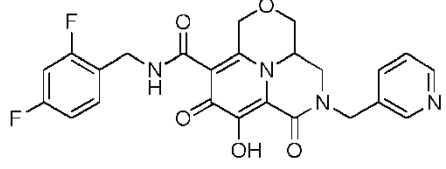
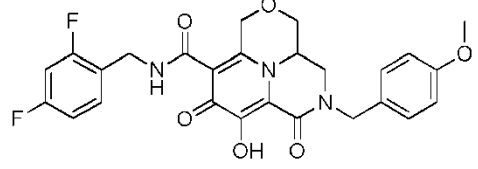
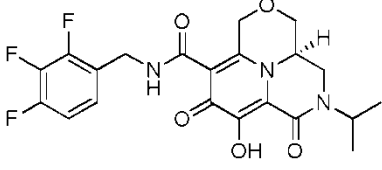
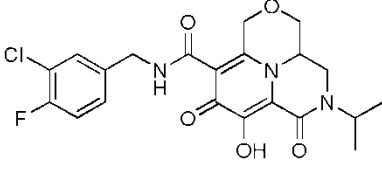
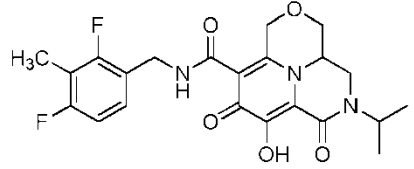
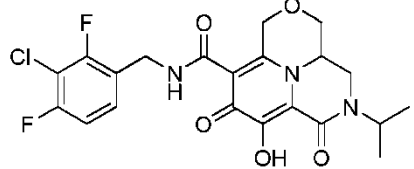
- 20 R⁸ er valgt blant C₁-C₆-alkyl eller benzyl, hvor fenylresten av benzylgruppen eventuelt og uavhengig kan være substituert med opptil 3 grupper, hver uavhengig valgt blant C₁-C₆-alkyl, -O-(C₁-C₆-alkyl) og halo; og

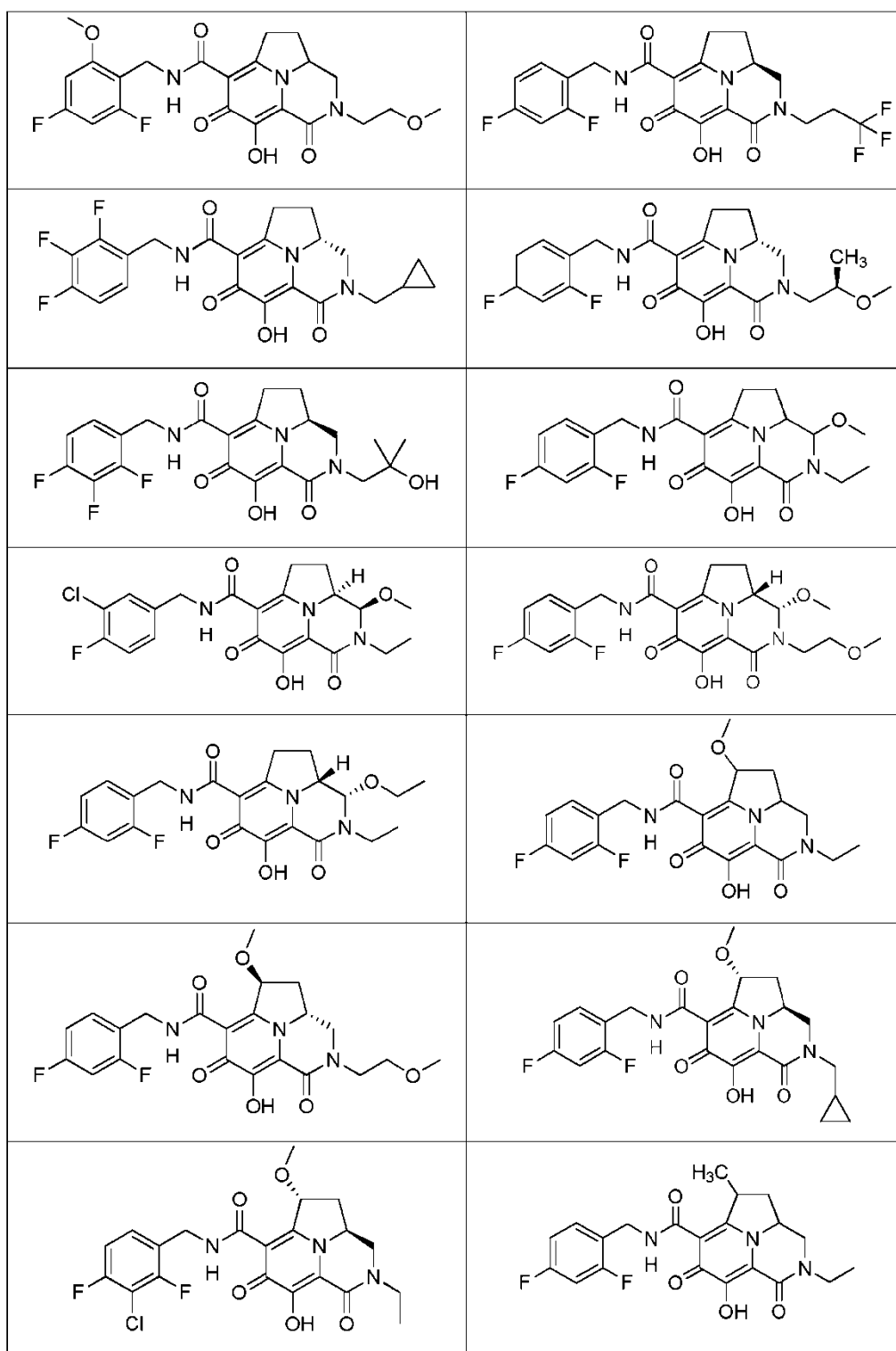
hver forekomst av R⁹ uavhengig er valgt blant H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₇-sykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl og benzyl.

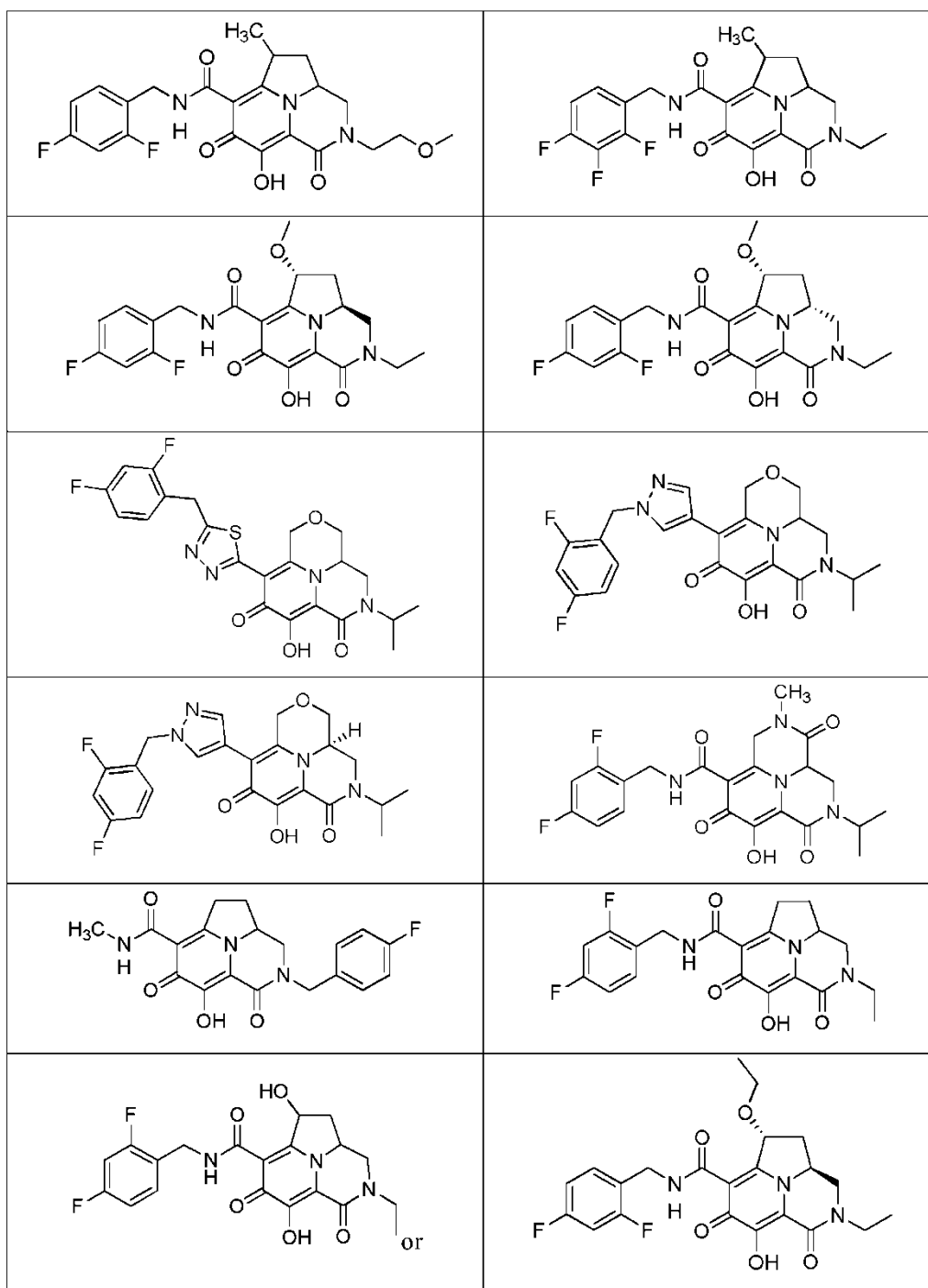
25

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor A er -NHC(O)-.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor X er -O-; n er 1; og hver av R^4 , R^5 og R^7 er H.
- 5 6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor X er -CH₂-; n er 0; og R^7 er H eller -OH.
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor R^8 er benzyl, hvor fenylresten av benzylgruppen eventuelt og uavhengig kan være substituert med opptil
10 3 grupper, hver uavhengig valgt blant F, Cl og metyl.
8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor R^1 er C₁-C₆-alkyl, som eventuelt er substituert med en gruppe valgt blant fenyl, 5- eller 6-leddet monosyklisk heteroaryl, C₃-C₇-sykloalkyl og metoksy, hvor fenylgruppen og den 5-
15 eller 6-leddede monosykliske heteroarylgruppen hver eventuelt og uavhengig kan være substituert med opptil to grupper, hver uavhengig valgt blant metoksy, C₁-C₆-alkyl og fluor.
9. Forbindelse ifølge krav 1, med strukturen:





eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

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

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved behandling.

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for bruk ved hemming av HIV-integrase, for behandling eller forebygging av HIV-infeksjon, eller for behandling, forebygging eller forsinkelse av utvikling eller progresjon av AIDS hos et individ med behov for dette.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, videre omfattende ett eller flere ytterligere terapeutiske midler valgt blant raltegravir, lamivudin, abacavir, ritonavir, dolutegravir, arunavir, atazanavir, emtricitabin, tenofovir, elvitegravir, rilpivirin og lopinavir.