



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3087085 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 5/12 (2006.01)**

Norwegian Industrial Property Office

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2019.07.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2019.02.20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 14822040.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2014.12.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2016.11.02                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (30) | Priority                                                                   | 2013.12.23, US, 201361920446 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| (73) | Proprietor                                                                 | Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (72) | Inventor                                                                   | CAGULADA, Amy, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,<br>California 94404, USA<br>CHAN, Johann, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California<br>94404, USA<br>CHAN, Lina, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California<br>94404, USA<br>COLBY, Denise A., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,<br>California 94404, USA<br>KARKI, Kapil Kumar, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,<br>California 94404, USA<br>KATO, Darryl, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California<br>94404, USA<br>KEATON, Katie Ann, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,<br>California 94404, USA<br>KONDAPALLY, Sudha, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,<br>California 94404, USA<br>LEVINS, Chris, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California<br>94404, USA<br>LITCKE, Adam, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California<br>94404, USA<br>MARTINEZ, Ruben, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,<br>California 94404, USA<br>PCION, Dominika, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,<br>California 94404, USA<br>REYNOLDS, Troy, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,<br>California 94404, USA<br>ROSS, Bruce, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California |

94404, USA  
 SANGI, Michael, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California  
 94404, USA  
 SCHRIER, Adam J., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,  
 California 94404, USA  
 SENG, Pamela, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California  
 94404, USA  
 SIEGEL, Dustin, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California  
 94404, USA  
 SHAPIRO, Nathan, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,  
 California 94404, USA  
 TANG, Donald, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California  
 94404, USA  
 TAYLOR, James G., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,  
 California 94404, USA  
 TRIPP, Jonathan, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,  
 California 94404, USA  
 YU, Lawrence, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, California  
 94404, USA  
 WALTMAN, Andrew W., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City,  
 California 94404, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

---

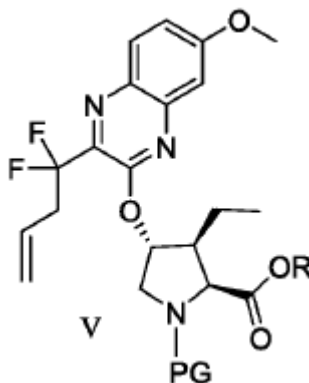
(54) Title **SYNTHESIS OF A MACROCYCLIC HCV NS3 INHIBITING TRIPEPTIDE**

(56) References  
 Cited: US-A1- 2014 017 198  
 WO-A1-2012/040040  
 WO-A1-2009/064975  
 WO-A1-2010/011566  
 US-A1- 2012 070 416

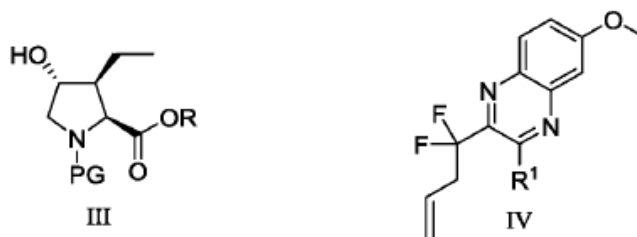
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

Krav:

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel V:

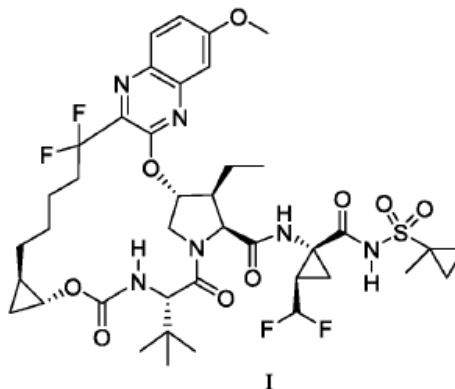


- 5 eller et salt derav;  
omfattende å bringe en forbindelse med formel III eller et salt derav, i kontakt med en forbindelse med formel IV:



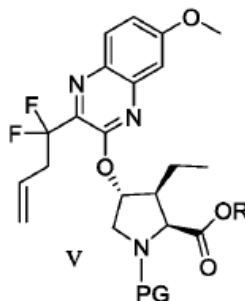
- 10 under O-arylasjonsbetingelser for å tilveiebringe forbindelsen med formel V eller et salt derav, hvor R er C<sub>1-6</sub>-alkyl, PG er en beskyttelsesgruppe, og R<sup>1</sup> er en fraspaltelig gruppe.

2. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende:

- a. fremstilling av en forbindelse med formel V:

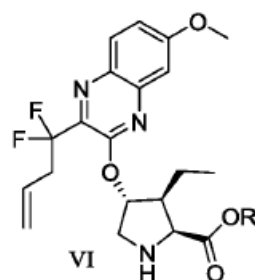


5

eller et salt derav ifølge fremgangsmåten ifølge krav 1;

- b. underkastelse av forbindelsen med formel V eller et salt derav til N-avbeskyttelsesbetingelser for å tilveiebringe en forbindelse med formel VI:

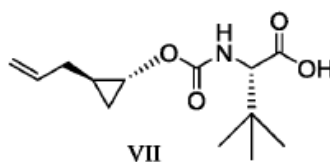
10



eller et salt derav;

- c. å bringe forbindelsen med formel VI eller et salt derav i kontakt med en forbindelse med formel VII:

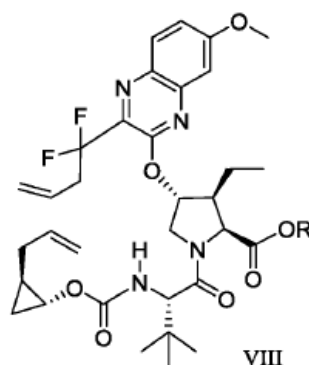
15



eller et salt derav,

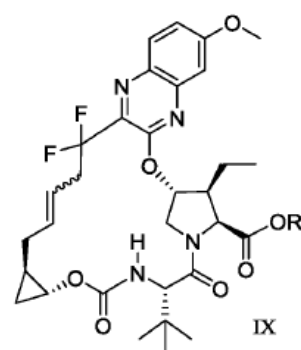
20

under amidkoblingsbetingelser for å tilveiebringe en forbindelse med formel VIII:



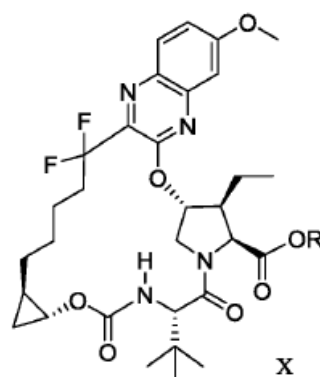
eller et salt derav;

- d. utførelse av ringlukkende metatase av forbindelsen med formel VIII eller et salt derav for å tilveiebringe en forbindelse med formel IX:



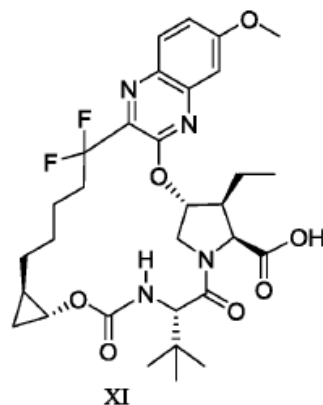
eller et salt derav;

- e. hydrogenering av forbindelsen med formel IX eller et salt derav i nærvær av en katalysator for å tilveiebringe en forbindelse med formel X:



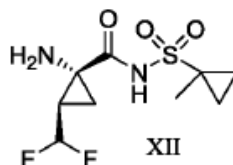
eller et salt derav;

- f. hydrolysering av forbindelsen med formel X eller et salt derav for å tilveiebringe en forbindelse med formel XI:



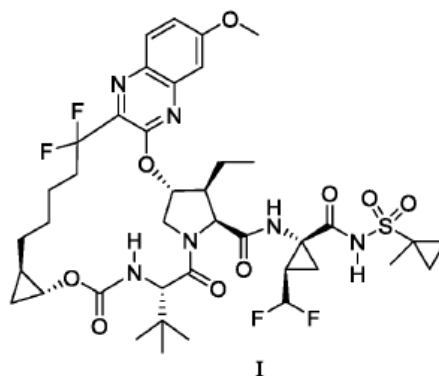
eller et salt derav;

- g. å bringe forbindelsen med formel XI eller et salt derav i kontakt med en forbindelse med formel XII:



eller et salt derav;

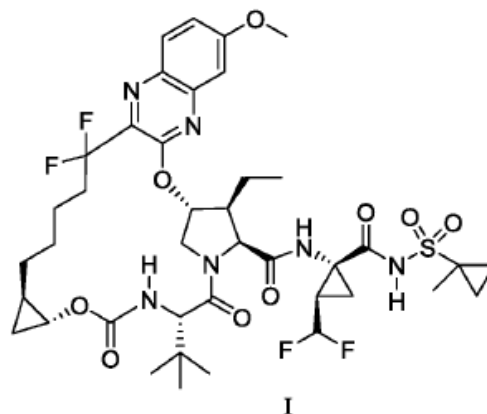
under amidkoblingsbetingelser for å tilveiebringe forbindelsen med formel I:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R er C<sub>1-6</sub>-alkyl, PG er en beskyttelsesgruppe, og R<sup>1</sup> er en fraspaltelig gruppe.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:

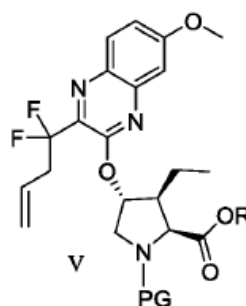
5



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende:

- a. fremstilling av en forbindelse med formel V:

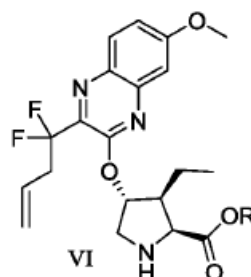
5



eller et salt derav ifølge fremgangsmåten ifølge krav 1;

- b. å bringe forbindelsen i kontakt med formel V eller et salt derav under N-avbeskyttelsesbetingelser for å tilveiebringe en forbindelse med formel VI:

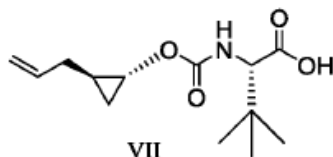
10



15

eller et salt derav;

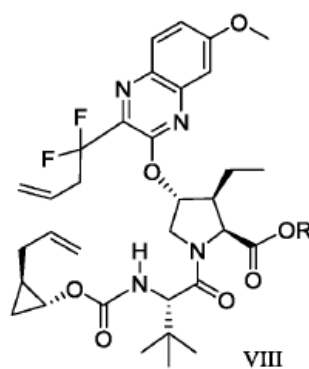
- c. å bringe forbindelsen med formel VI eller et salt derav i kontakt med en forbindelse med formel VII:



eller et salt derav,

under amidkoblingsbetingelser for å tilveiebringe en forbindelse med formel VIII:

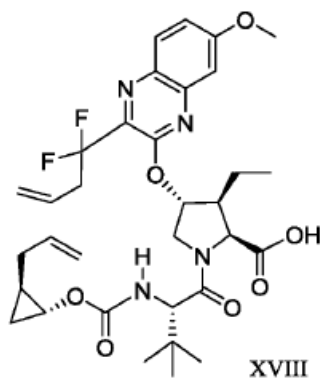
5



eller et salt derav;

10

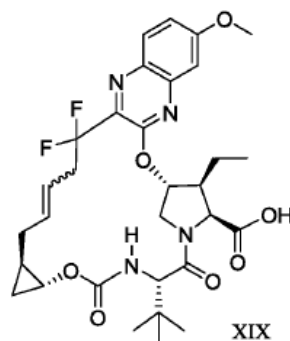
d. hydrolysering av forbindelsen med formel VIII eller et salt derav for å tilveiebringe en forbindelse med formel XVIII:



15

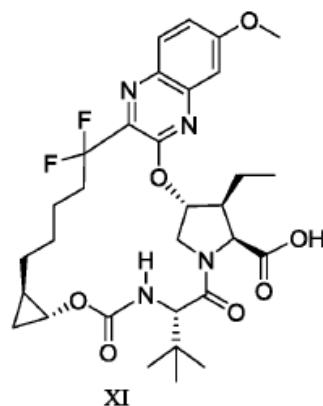
eller et salt derav;

e. utførelse av ringlukningsreaksjonen metatase av forbindelsen med formel XVIII eller et salt derav for å tilveiebringe en forbindelse med formel XIX:



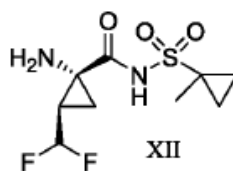
eller et salt derav;

- 5 f. hydrogenering av forbindelsen med formel XIX eller et salt derav i nærvær av en katalysator for å tilveiebringe en forbindelse med formel XI:



10 eller et salt derav;

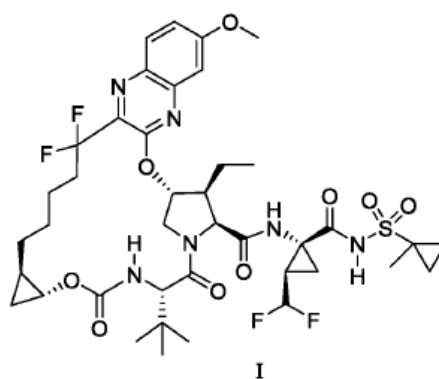
- g. å bringe forbindelsen med formel XI eller et salt derav i kontakt med en forbindelse med formel XII:



15

eller et salt derav;

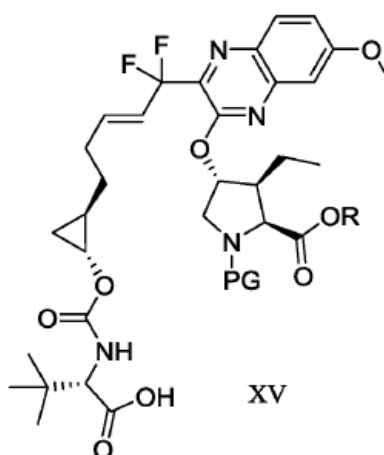
under amidkoblingsbetingelser for å tilveiebringe forbindelsen med formel I:



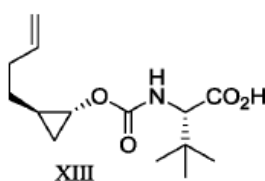
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R er C<sub>1-6</sub>-alkyl, PG er en beskyttelsesgruppe, og R<sup>1</sup> er en fraspaltelig gruppe.

5

4. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel XV:

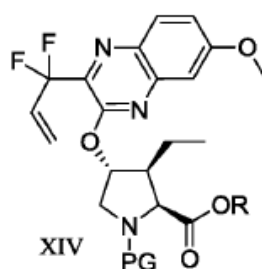


- 10 eller et salt derav; omfattende å bringe forbindelse med formel XIII:



eller et salt derav,

- 15 i kontakt med en forbindelse med formel XIV:

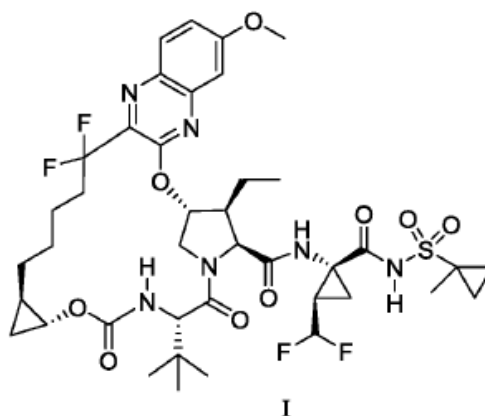


eller et salt derav,

under kryss-metatese-betingelser for å tilveiebringe forbindelsen med formel XV eller et salt derav, hvor R er C<sub>1-6</sub>-alkyl og PG er en beskyttelsesgruppe.

5

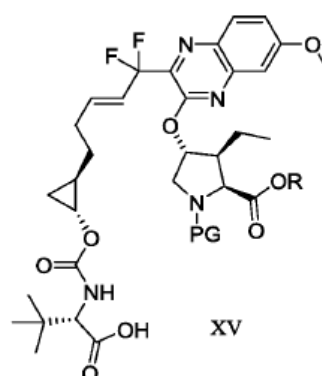
5. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I:



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, omfattende:

- a. fremstilling av en forbindelse med formel XV:

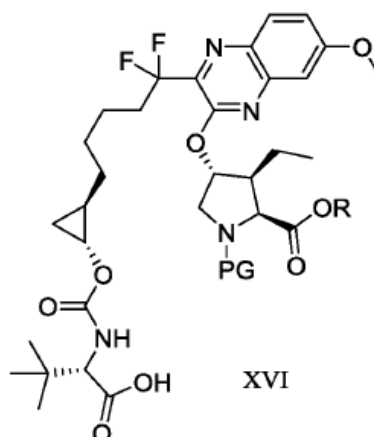


15

eller et salt derav ved fremgangsmåten ifølge krav 4;

- b. hydrogenering av forbindelsen med formel XV eller et salt derav i nærvær av en katalysator for å tilveiebringe en forbindelse med

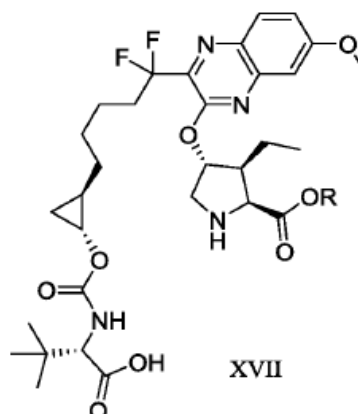
formel XVI:



5

eller et salt derav;

- c. underkastelse av forbindelsen med formel XVI eller et salt derav til N-avbeskyttelsesbetingelser for å tilveiebringe en forbindelse med formel XVII:

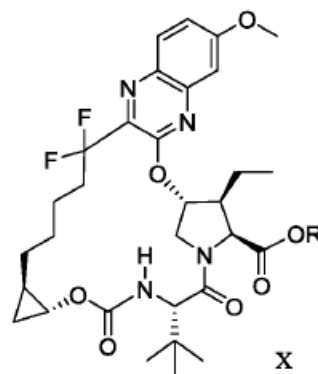


10

eller et salt derav;

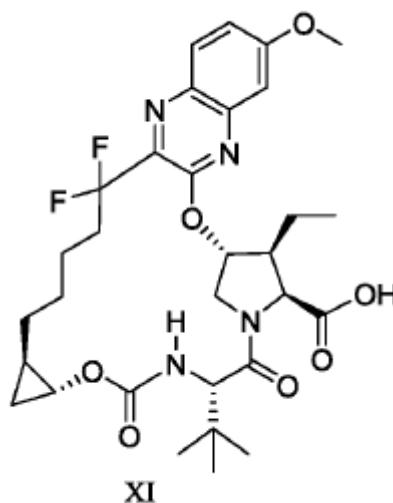
- d. å bringe forbindelsen med formel XVII i kontakt med et amidkoblingsmiddel under laktamiseringsbetingelser for å tilveiebringe en forbindelse med formel X:

15



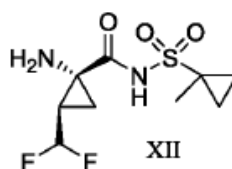
eller et salt derav;

- e. hydrolysering av forbindelsen med formel X eller et salt derav for å tilveiebringe en forbindelse med formel XI:



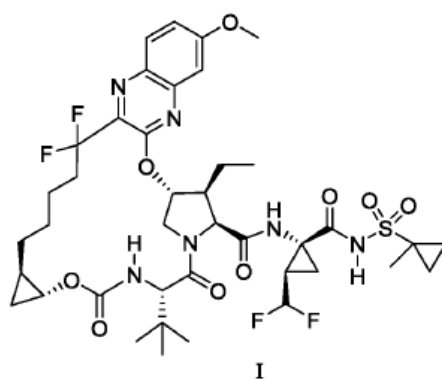
eller et salt derav; og

- f. å bringe forbindelsen med formel XI eller et salt derav i kontakt med en forbindelse med formel XII:



eller et salt derav;

under amidkoblingsbetingelser for å tilveiebringe forbindelsen med formel I:



eller et derav, hvor R er C<sub>1-6</sub>-alkyl, og PG er en beskyttelsesgruppe.