



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3122752 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.12.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.08.25
(86)	European Application Nr.	15715934.4
(86)	European Filing Date	2015.03.26
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.01
(30)	Priority	2014.03.28, WO, PCT/CN14/074294
(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 07065-0907, USA
(72)	Inventor	GIRIJAVALLABHAN, Vinay, M., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, USA OLSEN, David, B., 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, USA ZHANG, Zhibo, 6 Tai-He RoadBDA, Beijing 100176, Kina FU, Jianmin, 6 Tai-He RoadBDA, Beijing 100176, Kina TANG, Bing-Yu, 6 Tai-He RoadBDA, Beijing 100176, Kina
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	4'-SUBSTITUTED NUCLEOSIDE-DERIVATIVES AS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2013/138236 WO-A1-2015/069939 EP-A1- 2 177 527 None KAZUHIRO HARAGUCHI ET AL: "Synthesis of 4'-Ethynyl-2'-deoxy-4'-thioribonucleosides and Discovery of a Highly Potent and Less Toxic NRTI", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,

vol. 2, no. 9, 8 September 2011 (2011-09-08), pages 692-697, XP055194250, ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/ml2001054

KODAMA E-I ET AL: "4'-ETHYNYL NUCLEOSIDE ANALOGS: POTENT INHIBITORS OF MULTIDRUG-RESISTANT HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS VARIANTS IN VITRO", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, vol. 45, no. 5, 1 May 2001 (2001-05-01), pages 1539-1546, XP001127402, ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.45.5.1539-1546.2001

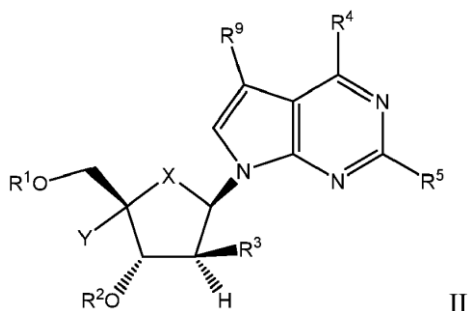
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters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

EP3122752

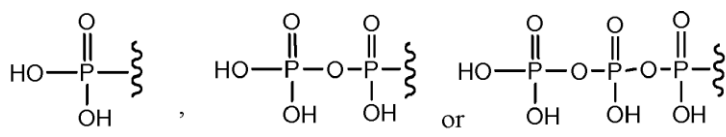
1

Patentkrav

1. Forbindelse med strukturformel II



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

X er O;**Y** er -C=CH;**R¹** er -H,

eller en promedikament-modifikasjon av mono-, di- eller trifosfatet;

R² er -H;**R³** er -H;**R⁴** er -NH₂;**R⁵** er -H, -Cl, -F eller -NH₂, og;**R⁹** er -H, -F, -Cl, -I, -Br eller -CH₃.

2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

R¹ er -H.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, som er:

- | | |
|----|---|
| 1) | (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-2-(hydroksymetyl)tetrahydrofuran-3-ol; |
|----|---|

2)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-fluor-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-2-(hydroksymetyl)tetrahydrofuran-3-ol;
3)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-metyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-2-(hydroksymetyl)tetrahydrofuran-3-ol;
4)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-klor-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-2-(hydroksymetyl)tetrahydrofuran-3-ol;
5)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-brom-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-2-(hydroksymetyl)tetrahydrofuran-3-ol;
6)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-klor-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-2-(hydroksymetyl)tetrahydrofuran-3-ol;
7)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-jodo-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-2-(hydroksymetyl)tetrahydrofuran-3-ol;
8)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,4-diamino-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-2-(hydroksymetyl)tetrahydrofuran-3-ol;
9)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-fluor-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-2-(hydroksymetyl)tetrahydrofuran-3-ol;
13)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hidroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat;
14)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-fluor-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hidroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat;
15)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-metyl-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hidroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat;
16)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-klor-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hidroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat;

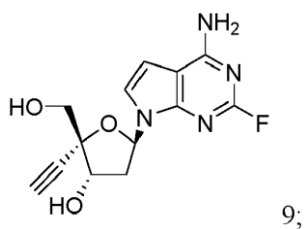
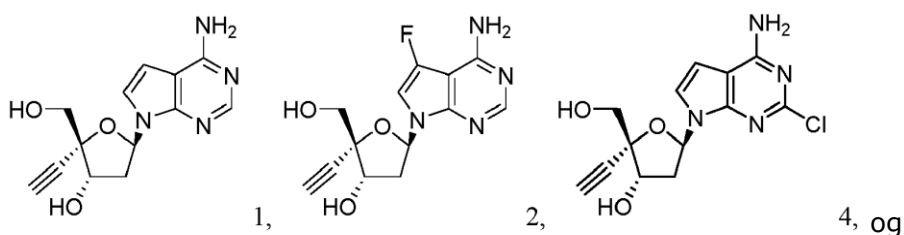
EP3122752

3

17)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-klor-7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hydroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat;
-----	--

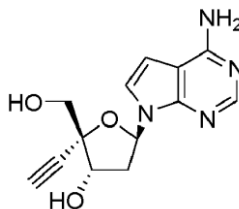
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelse ifølge ethvert foregående krav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, valgt fra gruppen bestående av:



og farmasøytisk akseptable salter derav.

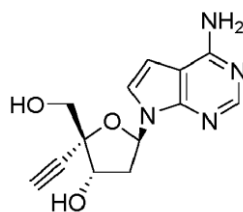
5. Forbindelse ifølge ethvert foregående krav, som er:



6. Forbindelse ifølge ethvert foregående krav, som er et farmasøytisk akseptabelt salt av:

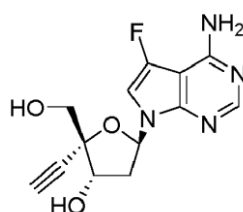
EP3122752

4



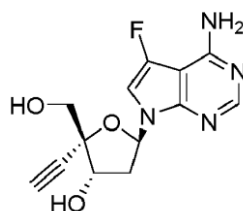
7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er:

5



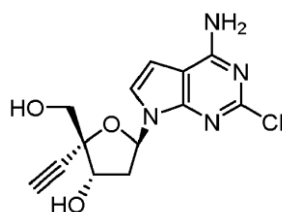
8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er et farmasøytisk akseptabel salt av:

10



9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er:

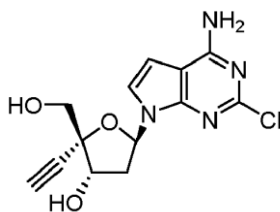
15



EP3122752

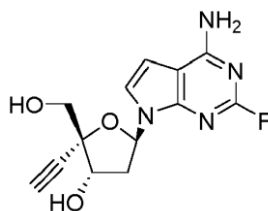
5

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er et farmasøytisk akseptabelt salt av:



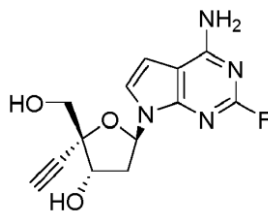
5

11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er:



10

12. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er et farmasøytisk akseptabelt salt av:



15

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4 valgt fra gruppen bestående av:

- 20 ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hydroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat;
((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-5-fluor-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hydroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat og;

EP3122752

6

((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-klor-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hydroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er:
5 ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hydroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er:
10 ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-5-fluor-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hydroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som er:
15 ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-klor-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-etynyl-3-hydroksytetrahydrofuran-2-yl)metyl-tetrahydrogen-trifosfat.

17. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20 18. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 for bruk i terapi.

25 19. Forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 for bruk ved inhibering av HIV revers transkriptase, behandling eller profylakse av HIV-infeksjon, eller behandling, profylakse eller forsinkelse av begynnelse av AIDS.

30 20. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 17, videre omfattende ett eller flere anti-HIV-midler valgt fra gruppen bestående av HIV-antivirale midler, immunmodulatorer og antiinfektive midler.

35 21. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 20, hvor anti-HIV-middelet er valgt fra ett eller flere av et antiviral middel valgt fra gruppen bestående av HIV-proteasehemmere, nukleosid HIV revers transkriptasehemmere, ikke-nukleosid HIV revers transkriptasehemmere, HIV-integrasehemmere, HIV-

EP3122752

7

fusjonshemmere, HIV-inngangshemmere og HIV-modningshemmere.

22. Kombinasjon omfattende en forbindelse, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16 og ett eller flere anti-HIV-midler valgt fra HIV-antivirale midler, antiinfektive midler og immunmodulatorer for bruk ved hemming av HIV revers transkriptase, behandling eller profylakse av HIV-infeksjon, eller behandling, profylakse eller forsinkelse av begynnelse eller progresjon av AIDS.

23. Kombinasjon for bruk ifølge krav 22, hvor anti-HIV-middelet er et antiviralt middel valgt fra gruppen bestående av HIV-proteasehemmere, nukleosid HIV revers transkriptasehemmere, ikke-nukleosid HIV revers transkriptasehemmere, HIV-integrasehemmere, HIV-fusjonshemmere, HIV-inngangshemmere og HIV-modningshemmere.

24. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 20 eller en kombinasjon for bruk ifølge krav 22, hvor anti-HIV-middelet er valgt fra følgende.

Navn
abacavir, ABC, Ziagen®
abacavir + lamivudin, Epzicom®
abacavir + lamivudin + zidovudin, Trizivir®
amprenavir, Agenerase®
atazanavir, Reyataz®
AZT, zidovudin, azidotymidin, Retrovir®
Capravirin
darunavir, Prezista®
ddC, zalcitabin, dideoksytydin, Hivid®
ddI, didanosin, dideoksyinosin, Videx®
ddI (enterisk belagt), Videx EC®
delavirdin, DLV, Rescriptor®

EP3122752

8

Navn
dolutegravir, Tivicay®
doravirin, MK-1439
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®
efavirenz + emtricitabin + tenofovir DF, Atripla®
EFdA (4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin)
Elvitegravir
emtricitabin, FTC, Emtriva®
emtricitabin + tenofovir DF, Truvada®
emvirin, Coactinon®
enfuvirtid, Fuzeon®
enterisk belagt didanosin, Videx EC®
etravirin, TMC-125
fosamprenavir kalsium, Lexiva®
indinavir, Crixivan®
lamivudin, 3TC, Epivir®
lamivudin + zidovudin, Combivir®
Lopinavir
lopinavir + ritonavir, Kaletra®
maraviroc, Selzentry®
nelfinavir, Viracept®
nevirapin, NVP, Viramune®
PPL-100 (også kjent som PL-462) (Ambrilia)
raltegravir, MK-0518, Isentress™
Rilpivirin
ritonavir, Norvir®

EP3122752

9

Navn
sakvinavir, Invirase®, Fortovase®
stavudin, d4T, didehydrodeoksytymidin, Zerit®
tenofovir DF (DF = disoproksilfumarat), TDF, Viread®
Tenofovir, heksadekyloxypropyl (CMX-157)
Tenofovir alafenamidfumarat (GS-7340)
tipranavir, Aptivus®
Vicriviroc

Følgende medikamenter listet i tabellen er i en saltform; abacavirsulfat, delavirdinmesylat, indinavirsulfat, atazanavirsulfat, nelfinavirmesylat og sakvinavirmesylat.

5

25. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 20 eller en kombinasjon for bruk ifølge krav 22, hvor anti-HIV-middelet er doravirin.

10

26. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 20 eller en kombinasjon for bruk ifølge krav 22, hvor anti-HIV-middelet er tenofovirdisoproksilfumarat.

27. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 20 eller en kombinasjon for bruk ifølge krav 22, hvor anti-HIV-middelet er tenofoviralafenamidfumarat.