



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3125894 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.01.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.09.09
(86)	European Application Nr.	15774282.6
(86)	European Filing Date	2015.03.27
(87)	The European Application's Publication Date	2017.02.08
(30)	Priority	2014.04.01, US, 201461973689 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	Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA
(72)	Inventor	BURGEY, Christopher, S., 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, USA FRITZEN, Jeffrey, F., 154 Micklitz Drive, Pottstown, Pennsylvania 19464, USA BALSELLS, Jaume, 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, USA PATEL, Mehul, 770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	PRODRUGS OF HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-00/03998 WO-A1-2014/058747 US-A1- 2005 065 145 US-A1- 2005 215 554 US-A1- 2013 296 382 JI, L ET AL.: 'Synthesis and Anti-HIV-1 Activity Evaluation of 5-Alkyl-2-alkylthio-6-(arylcarbonyl) or alpha-cyanoarylmethyl)-3,4-dihydropyrimidin -4(3H)-ones as Novel Non-nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors' J. MED. CHEM. vol. 50, 2007, pages 1778 - 1786, XP055229210 LI, A ET AL.: 'Novel Pyridinone Derivatives As Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

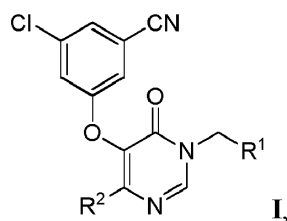
(NNRTIs) with High Potency against NNRTI-Resistant HIV-1 Strains' J. MED. CHEM., [Online] vol. 56, 2013, pages 3593 - 3608, XP055229212 Retrieved from the Internet:
<URL:[http://www.researchgate.net/profile/Yabo_Ouyang/publication/236092079_Novel_pyridine_derivatives_as_non_nucleoside_reverse_transcriptase_inhibitors_\(NNRTIs\)_with_high_potency_against_NNRTI_resistant_HIV-1_strains/links/00b4951c1b1ac1a542000000.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Yabo_Ouyang/publication/236092079_Novel_pyridine_derivatives_as_non_nucleoside_reverse_transcriptase_inhibitors_(NNRTIs)_with_high_potency_against_NNRTI_resistant_HIV-1_strains/links/00b4951c1b1ac1a542000000.pdf)> [retrieved on 2015-05-20]

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. En forbindelse med strukturell formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

5



hvor

R¹ er

10

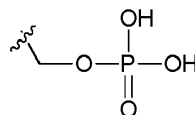


R² er halo eller -C₁₋₃alkyl substituert med 1 til 3 av -F;

R³ er (a) halo, (b)-C₁₋₃alkyl substituert med 1 til 3 av -F, eller (3) fenyl substituert med halo; og;

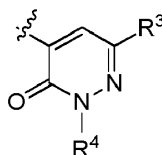
15

R⁴ er

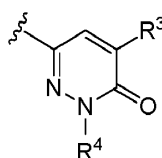


20

2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor **R¹** er



3. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor **R¹** er



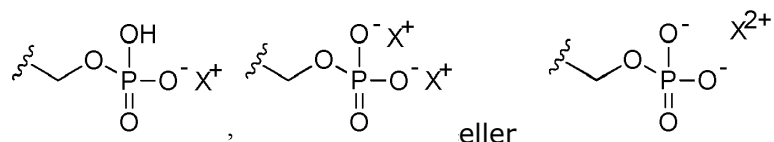
4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor **R²** er metyl substituert med 1, 2 eller 3 av -F; eller etyl substituert med 1, 2 eller 3 av -F.

5. Forbindelse ifølge krav 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor **R²** er -CHF₂, -CF₃, eller -CF₂CH₃.

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor **R³** er -F; -Cl; metyl substituert med 1, 2 eller 3 av -F; etyl substituert med 1, 2 eller 3 av -F; eller fenyl substituert med -F.

7. Forbindelse ifølge krav 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor **R³** er -Cl, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, eller fenyl substituert med -F.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor **R⁴** er:

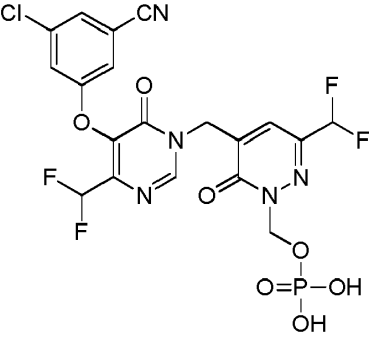
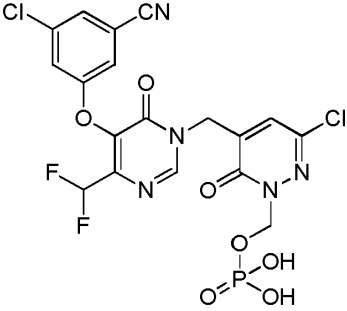
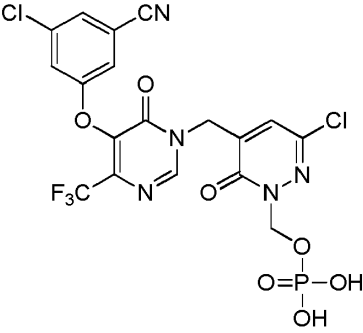


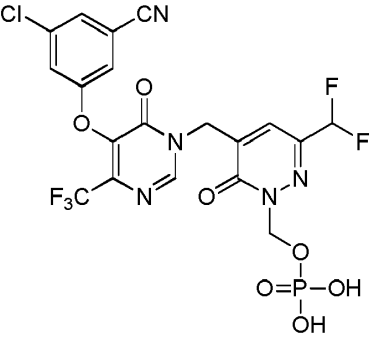
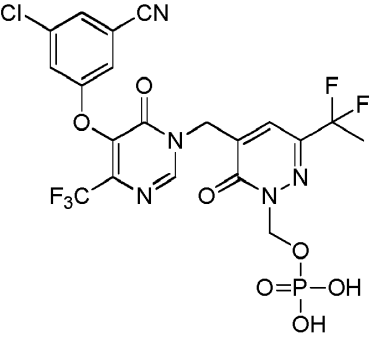
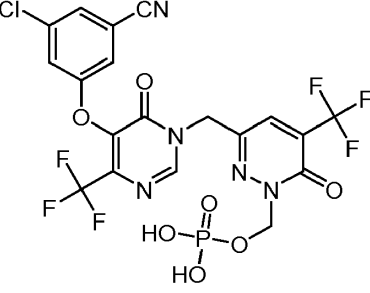
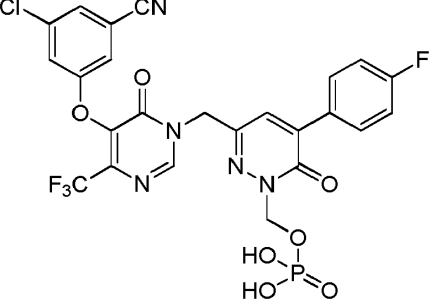
hvor X⁺ og X²⁺ er positive motioner.

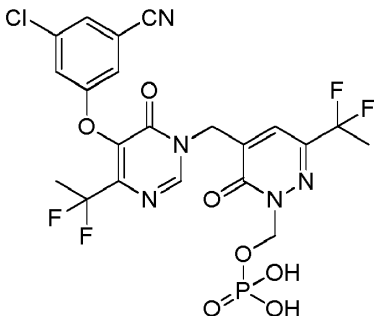
9. Forbindelse ifølge krav 8, hvor de positive motionene er K⁺, Na⁺ eller NH₄⁺.

10. Forbindelse ifølge krav 1 som er:

1) (5-((5-(3-klor-5-cyanofenoksy)-4-(difluormetyl)-6-oksopyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-3-

	(difluormetyl)-6-oksopyridazin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyldihydrogenfosfat;
	
2)	(3-klor-5-((5-(3-klor-5-cyanofenoksy)-4-(difluormetyl)-6-oksopyrimidin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyl)-6-oksopyridazin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyldihydrogenfosfat;
	
3)	3-klor-5-((5-(3-klor-5-cyanofenoksy)-6-okso-4-(trifluorornetyl)pyrimidin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyl)-6-oksopyridazin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyldihydrogenfosfat;
	
4)	(5-((5-(3-klor-5-cyanofenoksy)-6-okso-4-(trifluormetyl)pyrimidin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyl)-3-(difluormetyl)-6-oksopyridazin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyldihydrogenfosfat;

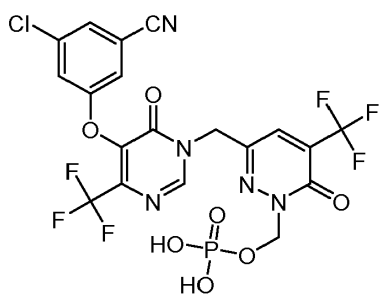
	
5)	(5-((5-(3-klor-5-cyanofenoksy)-6-okso-4-(trifluormetyl)pyrimidin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyl)-3-(1,1-difluoretyl)-6-okso-pyridazin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyldihydrogenfosfat;
	
6)	(3-((5-(3-klor-5-cyanofenoksy)-6-okso-4-(trifluormetyl)pyrimidin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyl)-6-okso-5-(trifluormetyl)pyridazin-1(6 <i>H</i>)-yl)metylfosfat;
	
7)	(3-((5-(3-klor-5-cyanofenoksy)-6-okso-4-(trifluormetyl)pyrimidin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyl)-5-(4-fluorfenyl)-6-okso-pyridazin-1(1 <i>H</i>)-yl)metyldihydrogenfosfat;
	

	eller
8)	(5-((5-(3-klor-5-cyanofenoksy)-4-(1,1-difluoretyl)-6-oksopyrimidin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyl)-3-(1,1-difluoretyl)-6-oksopyridazin-1(6 <i>H</i>)-yl)metyldihydrogenfosfat;
	

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Forbindelse ifølge krav 1 som er:

(3-((5-(3-klor-5-cyanofenoksy)-6-okso-4-(trifluormetyl)pyrimidin-1(6*H*)-yl)metyl)-6-okso-5-(trifluormetyl)pyridazin-1(6*H*)-yl)metylfosfat



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer og videre omfattende en effektiv mengde av et anti-HIV-middel valgt fra et anti-HIV-antiviral-middel, en immunmodulator, eller anti-infeksjons-middel.

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13, hvor anti-HIV-antiviral-midlet er en HIV-protease-inhibitor, HIV-revers-transkriptase-inhibitor, HIV-integrase-inhibitor, HIV-fusjons-inhibitor, HIV-inngangs-inhibitor eller HIV-modnings-inhibitor.

15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for bruk i terapi.

5 **16.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for bruk ved inhibering av HIV-replikasjon.

17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for bruk ved behandling eller profylakse av infeksjon med HIV eller
10 for bruk i behandlingen, profylakse eller forsinkelse i begynnelsen av AIDS.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, videre omfattende et eller flere anti-HIV-midler valgt fra følgende tabell:

abacavir, ABC
abacavir +lamivudine
abacavir + lamivudine + zidovudine
amprenavir
atazanavir
AZT, zidovudine, azidothymidine
capravirine
darunavir
ddC, zalcitabine, dideoxycytidine
ddI, didanosine, dideoxyinosine
ddI (magesaftresistent belagt)
delavirdine, DLV
dolutegravir
doravirine, MK-1439
efavirenz, EFV
efavirenz + emtricitabine + tenofovir DF
EFdA (4'-etyny1-2-fluor-2'-deoksyadenosin)
Elvitegravir
emtricitabine, FTC

emtricitabine + tenofovir DF
emvirine
enfuvirtide
mageaftresistent belagt didanosine
etravirine, TMC-125
fosamprenavir calcium
indinavir
lamivudine, 3TC
lamivudine + zidovudine
lopinavir
lopinavir + ritonavir
maraviroc
nelfinavir
nevirapine, NVP
PPL-100 (also known as PL-462) (Ambrilia)
raltegravir, MK-0518
Rilpivirine
ritonavir
saquinavir
stavudine, d4T, di dehydrodeoxythymi dine
tenofovir DF (DF = disoproxil fumarate), TDF
Tenofovir, hexadecyloxypropyl (CMX-157)
tipranavir
vicriviroc

19. Kombinasjon omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og ett eller flere anti-HIV-midler valgt fra tabellen i krav 18.