



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3159345 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/49 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
C07D 241/36 (2006.01)
C07K 5/08 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.04.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.01.09
(86)	European Application Nr.	16190694.6
(86)	European Filing Date	2013.07.02
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.26
(30)	Priority	2012.07.03, US, 201261667806 P 2013.03.15, US, 201361798524 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
(62)	Divided application	EP2870160, filing date 2013.07.02
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	BJORNSON, Kyla, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA CANALES, Eda, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA COTTELL, Jeromy, J., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA KARKI, Kapil, Kumar, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA KATANA, Ashley, Anne, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA KATO, Darryl, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA KOBAYASHI, Tetsuya, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA LINK, John, O., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA MARTINEZ, Ruben, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA

PHILLIPS, Barton, W., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 PYUN, Hyung-jung, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 SANGI, Michael, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 SCHRIER, Adam, James, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 SIEGEL, Dustin, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 TAYLOR, James, G., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 TRAN, Chinh, Viet, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 TREJO MARTIN, Teresa, Alejandra, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 VIVIAN, Randall, W., c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 YANG, Zheng-Yu, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 ZABLOCKI, Jeff, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 ZIPFEL, Sheila, c/o Gilead Sciences Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA

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

(54) Title **INHIBITORS OF HEPATITIS C VIRUS**

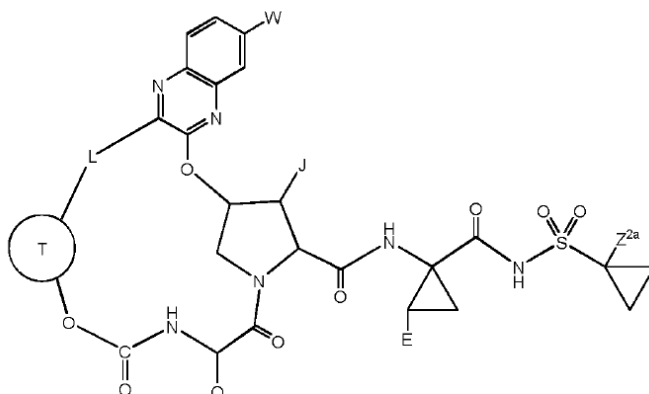
(56) References
 Cited:

WO-A1-2007/016441, CHEN SHU-HUI ET AL: "Discovery of small-molecule inhibitors of HCV NS3-4A protease as potential therapeutic agents against HCV infection", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 12, no. 20, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 2317-2342, XP009110972, ISSN: 0929-8673, DOI: 10.2174/0929867054864769, US-A1- 2010 029 666, RABOISSON P ET AL: "Structure-activity relationship study on a novel series of cyclopentane-containing macrocyclic inhibitors of the hepatitis C virus NS3/4A protease leading to the discovery of TMC435350", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 18, no. 17, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 4853-4858, XP024100116, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.07.088 [retrieved on 2008-07-24], SRIKANTH VENKATRAMAN ET AL: "Macrocyclic inhibitors of HCV NS3 protease", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 19, no. 9, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 1277-1303, XP055084885, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543770903044994

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 (IV)



(IV),

eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk
5 akseptabelt salt derav, hvor:

J er C₁-C₄alkyl eller C₃-C₆karbocyklyl, hvor C₁-C₄alkyl eller C₃-C₆karbocyklyl er eventuelt substituert med 1-4 halogen, -OH, aryl eller cyano;

10 $\textcircled{\text{T}}$ er C₃-C₅karbocyklylen som er bundet til L og til resten av forbindelsen med formel IV gjennom to tilstøtende karboner, hvori nevnte C₃-C₅karbocyklylen eventuelt er substituert med C₁-C₄alkyl, C₁-C₃halogenalkyl, halogen, -OH eller cyano, eller $\textcircled{\text{T}}$ er C₅-C₈ bicyklisk karbocyklylen som er bundet til L og til resten av forbindelsen med formel IV gjennom to tilstøtende karboner, eller C₃-C₆karbocyklylen som er bundet til L og til resten av forbindelsen med formel IV gjennom to tilstøtende karboner, hvor nevnte C₃-C₆karbocyklylen er eventuelt
15 substituert med C₁-C₄alkyl eller C₁-C₃halogenalkyl;

L er C₃-C₆alkylen, C₃-C₆alkenylen eller -(CH₂)₃-cyklopropylen, eventuelt substituert med 1-4 halogen, -OH eller cyano;

Q er C₂-C₄alkyl eller C₃-C₆karbocyklyl eventuelt substituert med C₁-C₃alkyl, halogen, -OH eller cyano;

20 E er C₁-C₃alkyl eller C₂-C₃alkenyl, eventuelt substituert med 1-3 halogen;

W er H, -OH, -O(C₁-C₃)alkyl, -O(C₁-C₃)halogenalkyl, halogen eller cyano; og

Z^{2a} er H eller C₁-C₃alkyl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor J er C₁-C₃alkyl.

5

3. Forbindelse ifølge krav 1, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor J er metyl eller etyl.

10

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor  er C₃-C₆karbocyklylen som er bundet til L og til resten av forbindelsen med formel IV gjennom to tilstøtende karboner, hvori nevnte C₃-C₆karbocyklylen eventuelt er substituert med C₁-C₄alkyl eller C₁-C₃halogenalkyl.

15

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor  er C₃-C₆karbocyklylen som er bundet til L og til resten av forbindelsen med formel IV gjennom to tilstøtende karboner, hvori nevnte C₃-C₆karbocyklylen eventuelt er substituert med metyl, etyl eller trifluorometyl.

20

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor  er syklopropylen.

25

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor  er C₆-C₈-brodert-bicyklisk-karbocyklylen eller C₆-C₈-kondensert-bicyklisk-karbocyklylen som er bundet til L og til resten av forbindelsen med formel IV gjennom to tilstøtende karboner.

30

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller en stereoisomer eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor L er C₃-C₆alkylen, substituert med 1-4 halogener.

35

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller en stereoisomer eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor L er C₅alkylen, substituert med to halogener.
- 5 10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, eller en stereoisomer eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor L er C₃-C₆alkylen.
11. Forbindelse ifølge krav 8 eller krav 9, eller en stereoisomer eller en blanding
10 av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor L er C₅alkylen.
12. Forbindelse ifølge krav 8 eller krav 9, eller en stereoisomer eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor halogenene hver er fluor.
- 15 13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Q er t-butyl eller C₅-C₆karbocyklyl.
- 20 14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Q er t-butyl.
- 15 15. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor E er C₁-C₃ alkyl eventuelt substituert med 1-3 halogenatomer.
16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt
30 salt derav, hvor E er difluormetyl.
17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor W er hydrogen, -O(C₁-C₃)alkyl, halogen eller cyano.
- 35 18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 16, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor W er metoksy.

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Z^{2a} er hydrogen eller metyl.
- 5
20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, eller en stereoisomer, eller en blanding av stereoisomerer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor Z^{2a} er metyl.
- 10
21. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-20, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og et farmasøytisk akseptabelt eksipiens.
22. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 21, som videre omfatter minst ett
- 15 ytterligere terapeutisk middel.
23. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 22, hvor det ytterligere terapeutiske middel er en interferon, en ribavirinanalog, en NS5a-inhibitor, en NS4b-inhibitor, en NS3-proteaseinhibitor, en NS5b-inhibitor, en alfa-glukosidase-1-
- 20 inhibitor, en hepatoprotektant, en ikke-nukleosid inhibitor av HCV, eller annet legemiddel for behandling av hepatitt C-virusinfeksjon.
24. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i medisinsk terapi.
- 25
25. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse i profylaktisk eller terapeutisk behandling av en hepatitt C-virusinfeksjon.