



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3347352 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.10.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.07.03
(86)	European Application Nr.	17758388.7
(86)	European Filing Date	2017.08.17
(87)	The European Application's Publication Date	2018.07.18
(30)	Priority	2016.08.19, US, 201662377312 P 2017.02.10, US, 201762457555 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
	Designated Validation States:	MA MD
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	GRAUPE, Michael, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA HENRY, Steven J., 1111 West Hillsdale Blvd., San Mateo, CA 94403, USA LINK, John O., c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA ROWE, Charles William, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA SAITO, Roland D., c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA SCHROEDER, Scott D., c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA STEFANIDIS, Dimitrios, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA TSE, Winston C., 801 Windblown Lane, Redwood City, CA 94065, USA ZHANG, Jennifer R., c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	THERAPEUTIC COMPOUNDS USEFUL FOR THE PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC TREATMENT OF AN HIV VIRUS INFECTION
------	-------	---

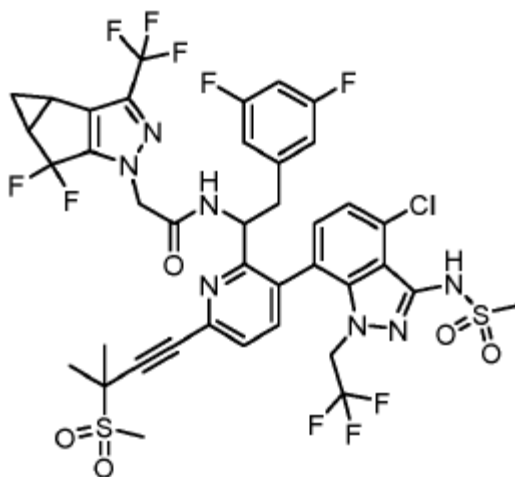
(56) References

Cited: US-A1- 2014 303 164
WO-A1-2017/007689

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. Forbindelse med Formel (Ia):

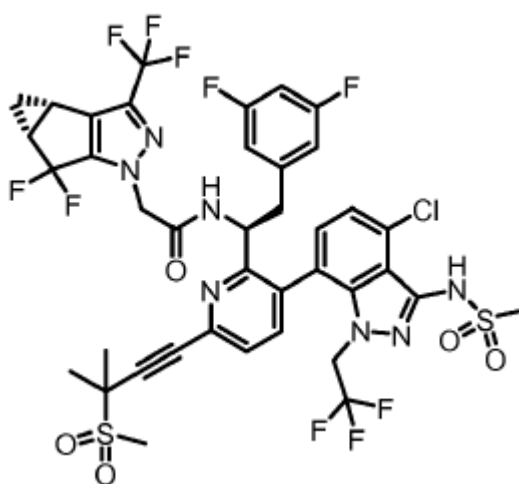


(Ia)

5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, som er forbindelsen med Formel (Ib):

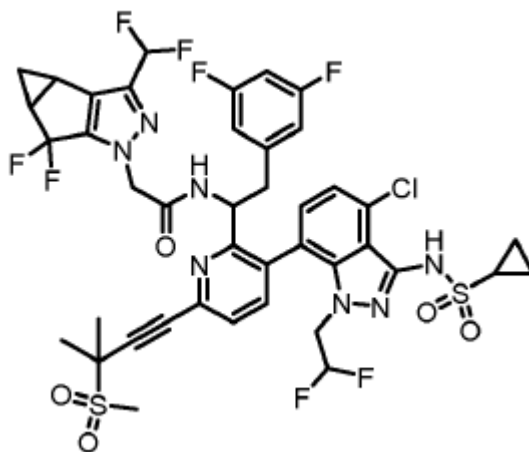


(Ib)

10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse med Formel (IIa):

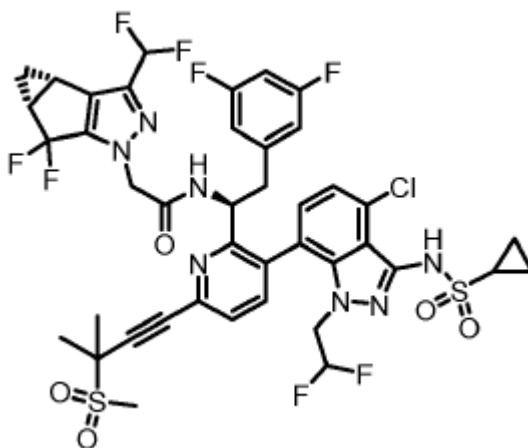


(IIa)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Forbindelse ifølge krav 3, som er forbindelse med Formel (IIb):

5



(IIb)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av
 10 forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel eksipiens,
 idet nevnte farmasøytiske sammensetning, som eventuelt omfatter ytterligere ett,
 to, tre eller fire ytterligere terapeutiske midler, eventuelt hvor de ytterligere
 terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående av kombinasjonsmidler for HIV,
 15 andre legemidler for behandling av HIV, HIV-proteaseinhibitorer, HIV-ikke-
 nukleosid- eller ikke-nukleotid-inhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleosid-

eller nukleotid-inhibitorer av revers transkriptase, HIV-integrase-inhibitorer, HIV-
 ikke-katalytisk sete (eller allosteriske) integrase-inhibitorer, HIV-
 inngangsinhibitorer, HIV-modningsinhibitorer, latens-reverserende midler,
 forbindelser som er målrettet mot HIV-kapselen, immunbaserte terapier,
 5 fosfatidylinositol-3-kinase(PI3K)-inhibitorer, HIV-antistoffer, bispesifikke antistoffer
 og "antistofflignende" terapeutiske proteiner, HIV-p17-matriksproteininhibitorer, IL
 -13-antagonister, peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase-A-modulatorer,
 proteindisulfidisomerase-inhibitorer, komplement-C5a-reseptorantagonister, DNA-
 metyltransferaseinhibitor, HIV-vif-genmodulatorer, Vif-dimeriseringsantagonister,
 10 HIV-1 virusinfeksjonsfaktorinhibitorer, TAT-proteininhibitorer, HIV-1 Nef-
 modulatorer, Hck-tyrosinkinase-modulatorer, blandede- avstamning-kinase-3(MLK-
 3)-inhibitorer, HIV-1-spleiseinhibitorer, Rev-proteininhibitorer, integrinantagonister,
 nukleoproteininhibitorer, spleisningsfaktormodulatorer, COMM-domene som
 inneholder protein-1-modulatorer, HIV-ribonuklease H- inhibitorer,
 15 retrocyklinmodulatorer, CDK-9-inhibitorer, dendritiske ICAM-3-gripende ikke-
 integrin 1-inhibitorer, HIV-GAG-proteininhibitorer, HIV-POL-proteininhibitorer,
 komplementfaktor H-modulatorer, ubiquitin-ligaseinhibitorer, deoksytyridinkinase
 inhibitorer, cyklinavhengige kinaseinhibitorer, proproteinkonverterase-PC9-
 stimulatorer, ATP-avhengige RNA-helikase DDX3X-inhibitorer, revers transkriptase-
 20 primingkompleksinhibitorer, G6PD og NADH-oksidasen inhibitorer, farmakokinetiske
 forsterkere, HIV-genterapi og HIV-vaksiner, eller enhver kombinasjon derav;
 eventuelt hvor de ytterligere terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående av
 HIV-proteaseinhiberende forbindelser, HIV-ikke-nukleosidinhibitorer av revers
 transkriptase, HIV-ikke-nukleotidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-
 25 nukleosidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleotidinhibitorer av revers
 transkriptase, HIV-integraseinhibitorer, gp41-inhibitorer, CXCR4-inhibitorer, gp120-
 inhibitorer, CCR5-inhibitorer, kapsidpolymerisasjonsinhibitorer, farmakokinetiske
 forsterkere og andre legemidler for behandling av HIV eller enhver kombinasjon
 derav.

30

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, hvor

i) den farmasøytiske sammensetning omfatter en terapeutisk effektiv
 mengde av forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, og hvor de ytterligere
 35 terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående av GS-9131, GS-
 9148, abakavirsulfat, tenofovir, tenofovirdisoproksil,
 tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksilhemifumarat,
 tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidhemifumarat, 4'-etylnyl-2-fluor-

2'-deoksyadenosin og biktegravir eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eventuelt hvor de ytterligere terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående av tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidfumarat og tenofoviralafenamidhemifumarat; eller

- 5 ii) den farmasøytiske sammensetning omfatter en terapeutisk effektiv mengde av forbindelse ifølge krav 3 eller krav 4, og hvor de ytterligere terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående av GS-9131, GS-9148, 4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin, biktegravir eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, abakavirsulfat, tenofovir, 10 tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksilhemifumarat, tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidhemifumarat, eventuelt hvor de ytterligere terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående av 4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin, biktegravir eller et farmasøytisk akseptabelt salt 15 derav, tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidfumarat og tenofoviralafenamidhemifumarat.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i terapi.

20

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en human immunodeficiens-virus (HIV)-infeksjon omfattende administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen til et individ som 25 trenger det.

9. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 8, hvor fremgangsmåten omfatter administrasjon av ett, to, tre eller fire ytterligere terapeutiske midler, eventuelt hvori

30

- i) de ytterligere terapeutiske midlene administreres samtidig med forbindelsen med formel (Ia), (Ib), (IIa) eller (IIb) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eventuelt hvor forbindelsen med formel (Ia), (Ib), (IIa) eller (IIb) kombineres med de ytterligere terapeutiske midler i en enhetlig doseringsform for samtidig administrasjon; eller 35 ii) forbindelsen med formel (Ia), (Ib), (IIa) eller (IIb) administreres og de ytterligere terapeutiske midler administreres sekvensielt.

10. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 9, hvor forbindelsen er en forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, og hvor de ytterligere terapeutiske midlene er valgt fra gruppen bestående av kombinasjonsmidler for HIV, andre legemidler for behandling av HIV, HIV-proteaseinhibitorer, HIV-ikke-nukleosid- eller ikke-nukleotid-inhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleosid- eller nukleotid-inhibitorer av revers transkriptase, HIV-integrase-inhibitorer, HIV-ikke-katalytisk sete (eller allosteriske) integrase-inhibitorer, HIV-inngangsinhibitorer, HIV-modningsinhibitorer, latens-reverserende midler, forbindelser som er målrettet mot HIV-kapselen, immunbaserte terapier, fosfatidylinositol-3-kinase(PI3K)-inhibitorer, HIV-antistoffer, bispesifikke antistoffer og "antistofflignende" terapeutiske proteiner, HIV-p17-matriksproteininhibitorer, IL -13-antagonister, peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase-A-modulatorer, proteindisulfidisomerase-inhibitorer, komplement-C5a-reseptorantagonister, DNA-metyltransferaseinhibitor, HIV-vif-genmodulatorer, Vif-dimeriseringsantagonister, HIV-1 virusinfeksjonsfaktorinhibitorer, TAT-proteininhibitorer, HIV-1 Nef-modulatorer, Hck-tyrosinkinase-modulatorer, blandede- avstamning-kinase-3(MLK-3)-inhibitorer, HIV-1-spleiseinhibitorer, Rev-proteininhibitorer, integrinantagonister, nukleoproteininhibitorer, spleisningsfaktormodulatorer, COMM-domene som inneholder protein-1-modulatorer, HIV-ribonuklease H- inhibitorer, retrocyklinmodulatorer, CDK-9-inhibitorer, dendritiske ICAM-3-gripende ikke-integrin 1-inhibitorer, HIV-GAG-proteininhibitorer, HIV-POL-proteininhibitorer, komplementfaktor H-modulatorer, ubiquitin-ligaseinhibitorer, deoksytyridinkinase-inhibitorer, cyklinavhengige kinaseinhibitorer, proproteinkonverterase-PC9-stimulatorer, ATP-avhengige RNA-helikase DDX3X-inhibitorer, revers transkriptase-primingkompleksinhibitorer, G6PD og NADH-oksidasen inhibitorer, farmakokinetiske forsterkere, HIV-genterapi og HIV-vaksiner, eller enhver kombinasjon derav, eventuelt hvor de ytterligere terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående av HIV-proteaseinhiberende forbindelser, HIV-ikke-nukleosidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-ikke-nukleotidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleosidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleotidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-integraseinhibitorer, gp41-inhibitorer, CXCR4-inhibitorer, gp120-inhibitorer, CCR5-inhibitorer, kapsidpolymerisasjonsinhibitorer, farmakokinetiske forsterkere og andre legemidler for behandling av HIV eller enhver kombinasjon derav, eventuelt hvor nevnte forbindelse er kombinert med

35

- i) abakavirsulfat, tenofovir, tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksilhemifumarat, tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidhemifumarat; eller

- ii) 4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin, biktegravir eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller
- iii) tenofoviralfenamid, tenofoviralfenamidfumarat eller tenofoviralfenamidhemifumarat; eller
- 5 iv) tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilfumarat, eller tenofovirdisoproksilhemifumarat; eller
- v) et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av abakavirsulfat, tenofovir, tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofoviralfenamid og
- 10 tenofoviralfenamidhemifumarat og et andre ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av emtricitabin og lamivudin; eller
- vi) et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av tenofovir alafenamidfumarat, tenofoviralfenamid og tenofoviralfenamidhemifumarat og et andre ytterligere terapeutisk
- 15 middel, hvor det andre ytterligere terapeutiske midlet er emtricitabin; eller
- vii) et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksil og tenofovirdisoproksilhemifumarat og et andre ytterligere terapeutisk
- 20 middel, hvor det andre ytterligere terapeutiske midlet er emtricitabin.

11. Forbindelse til anvendelse ifølge krav 9, hvor forbindelsen er en forbindelse ifølge krav 3 eller krav 4, og hvor de ytterligere terapeutiske midlene er valgt fra gruppen bestående av kombinasjonsmidler for HIV, andre legemidler for behandling

25 av HIV, HIV-proteaseinhibitorer, HIV-ikke-nukleosid- eller ikke-nukleotid-inhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleosid- eller nukleotid-inhibitorer av revers transkriptase, HIV-integrase-inhibitorer, HIV-ikke-katalytiske sete (eller allosteriske) integrase-inhibitorer, HIV-inngangsinhibitorer, HIV-modningsinhibitorer, latens-reverserende midler, forbindelser som er målrettet mot

30 HIV-kapselen, immunbaserte terapier, fosfatidylinositol-3-kinase(PI3K)-inhibitorer, HIV-antistoffer, bispesifikke antistoffer og "antistofflignende" terapeutiske proteiner, HIV-p17-matriksproteininhibitorer, IL -13-antagonister, peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase-A-modulatorer, proteindisulfidomerase-inhibitorer, komplement-C5a-reseptorantagonister, DNA-metyltransferaseinhibitor, HIV-vif-

35 genmodulatorer, Vif-dimeriseringsantagonister, HIV-1 virusinfeksjonsfaktorinhibitorer, TAT-proteininhibitorer, HIV-1 Nef-modulatorer, Hck-tyrosinkinase-modulatorer, blandede- avstamning-kinase-3(MLK-3)-inhibitorer, HIV-1-spleiseinhibitorer, Rev-proteininhibitorer, integrinantagonister,

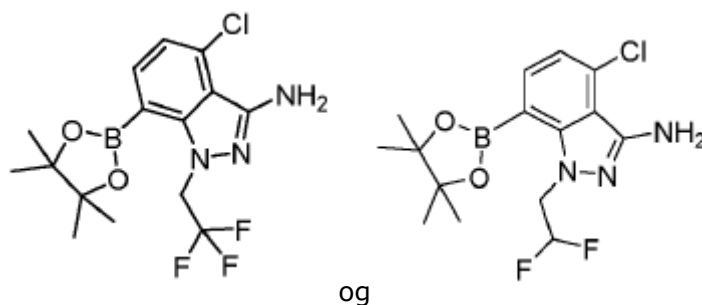
- nukleoproteininhibitorer, spleisningsfaktormodulatorer, COMM-domene som inneholder protein-1-modulatorer, HIV-ribonuklease H- inhibitorer, retrocyklinmodulatorer, CDK-9-inhibitorer, dendritiske ICAM-3-gripende ikke-integrin 1-inhibitorer, HIV-GAG-proteininhibitorer, HIV-POL-proteininhibitorer, komplementfaktor H-modulatorer, ubiquitin-ligaseinhibitorer, deoksytydinkinase inhibitorer, cyklinavhengige kinaseinhibitorer, proproteinkonverterase-PC9-stimulatorer, ATP-avhengige RNA-helikase DDX3X-inhibitorer, revers transkriptase-primingkompleksinhibitorer, G6PD og NADH-oksidasen inhibitorer, farmakokinetiske forsterkere, HIV-genterapi og HIV-vaksiner, eller enhver kombinasjon derav, eventuelt hvor de ytterligere terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående av HIV-proteaseinhibitorer, HIV-ikke-nukleosidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-ikke-nukleotidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleosidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-nukleotidinhibitorer av revers transkriptase, HIV-integraseinhibitorer, gp41-inhibitorer, CXCR4-inhibitorer, gp120-inhibitorer, CCR5-inhibitorer, kapsidpolymerisasjonsinhibitorer, farmakokinetiske forsterkere og andre legemidler for behandling av HIV eller enhver kombinasjon derav, eventuelt hvor nevnte forbindelse er kombinert med
- i) 4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin, biktegravir eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, abakavirsulfat, tenofovir, tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksilhemifumarat, tenofoviralafenamid eller tenofoviralafenamidhemifumarat; eller
 - ii) 4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin, biktegravir eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidfumarat eller tenofoviralafenamidhemifumarat; eller
 - iii) 4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin, biktegravir eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilhemifumarat eller tenofovirdisoproksilfumarat; eller
 - iv) et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av 4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin, abakavirsulfat, tenofovir, tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofoviralafenamid og tenofoviralafenamidhemifumarat og et andre ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av emtricitabin og lamivudin; eller
 - v) et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av 4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin, tenofovir alafenamidfumarat, tenofoviralafenamid og tenofoviralafenamidhemifumarat og et andre

ytterligere terapeutisk middel, hvor det andre ytterligere terapeutiske midlet er emtricitabin; eller

- vi) et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av 4'-etynyl-2-fluor-2'-deoksyadenosin, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksil og tenofovirdisoproksilhemifumarat og et andre ytterligere terapeutisk middel, hvor det andre ytterligere terapeutiske midlet er emtricitabin.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 5-6, hvor sammensetningen er en oral formulering eller en parenteral formulering, eventuelt hvor den parenterale formuleringen administreres subkutant eller intramuskulært til et individ som trenger det.

13. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av:



14. Parenteral formulering ifølge krav 12, hvor formuleringen omfatter
- i) saline og eventuelt videre omfatter en poloksamer, eventuelt hvori poloksameren er poloksamer 338 eller poloksamer 188, eventuelt hvor poloksameren er poloksamer 188, idet konsentrasjonen av poloksameren 188 i saline er ca. 1% til ca. 10%, eventuelt ca. 1% til ca. 3%, eventuelt ca. 2%; eller
- ii) N-metyl-2-pyrrolidon, eventuelt hvor formuleringen består i det vesentlige av N-metyl-2-pyrrolidon; eller
- iii) dimetylsulfoksid, eventuelt hvor formuleringen består i det vesentlige av dimetylsulfoksid; eller
- iv) vann og/eller en alkohol, eventuelt hvor nevnte alkohol er etanol og/eller polyetylenglykol, eventuelt hvor polyetylenglykolet har en gjennomsnittlig molekylvekt på ca. 200 g/mol og/eller en uorganisk base, eventuelt hvor den uorganiske basen er natriumhydroksyd.

15. Parenteral formulering ifølge krav 12 og 14, del iv), hvor formuleringen
omfatter ca. 5 % til ca. 20 % etanol, ca. 5 % til ca. 20 % vann og ca. 60 % til 90
% polyetylglykol 200; eventuelt omfattende ca. 10 % til ca. 15 % etanol, ca.
10 % til ca. 15 % vann og ca. 70 % til ca. 80 % polyetylglykol 200; eventuelt
5 omfattende ca. 10 % etanol, ca. 12 % vann og ca. 78 % polyetylglykol 200.

16. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 12, 14 og 16, hvor
forbindelsen er tilstede som et natriumsalt.