



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3752496 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07C 45/61 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 231/54 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 339/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 495/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.10.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.07.05
(86)	European Application Nr.	19707677.1
(86)	European Filing Date	2019.02.15
(87)	The European Application's Publication Date	2020.12.23
(30)	Priority	2018.02.16, US, 201862710575 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	GILEAD SCIENCES, INC., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, USA
(72)	Inventor	ALLAN, Kevin McCormack, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA VANDEHEY, Amanda Lynn, 1562 Lincoln Ave. Unit A, Alameda, CA 94501, USA BRIZGYS, Gediminas, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA DHAR, Sachin, 2618 Minton Ct., Pleasanton, CA 94566, USA DOXSEE, Ian James, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA GOLDBERG, Alex, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA HEUMANN, Lars V., c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA HUANG, Zilin, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA KADUNCE, Nathaniel Thomas, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA KAZERANI, Shahrokh, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA LEW, Willard, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA NGO, Vinh Xuan, 17179 Oak Street, Fountain Valley, CA 92708, USA O'KEEFE, Brian Michael, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA RAINEY, Trevor James, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA ROBERTS, Benjamin James, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA SHI, Bing, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA STEINHUEBEL, Dietrich P., c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA

TSE, Winston C., 801 Windblown Lane, Redwood City, CA 94065, USA
 WAGNER, Anna Michelle, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive,
 Foster City, CA 94404, USA
 WANG, Xianghong, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive,
 Foster City, CA 94404, USA
 WOLCKENHAUER, Scott Alan, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive,
 Foster City, CA 94404, USA
 WONG, Chloe Yuyi, c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive,
 Foster City, CA 94404, USA
 ZHANG, Jennifer R., c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive,
 Foster City, CA 94404, USA

(74) Agent or Attorney AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

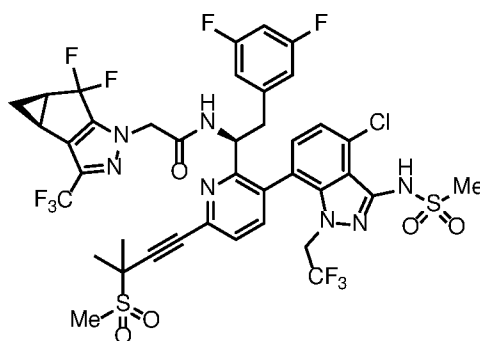
(54) Title **METHODS AND INTERMEDIATES FOR PREPARING A THERAPEUTIC COMPOUND
USEFUL IN THE TREATMENT OF RETROVIRIDAE VIRAL INFECTION**

(56) References
 Cited: WO-A1-2013/006738
 WO-A1-2016/033243
 WO-A1-2018/035359
 WO-A1-2018/203235
 WO-A1-2019/035904
 WO-A1-2019/035973
 WO-A2-2014/134566
 Michael Hanack ET AL: "cis- und trans bicyclo[3.1.0]hexano-(2)", Chemische Berichte, vol. 97,
 no. 6 1 January 1964 (1964-01-01), pages 1669-1672, XP055573746, Retrieved from the
 Internet: URL:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/ep df/10.1002/cber.19640970623> [retrieved on
 2019-03-25]

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/>

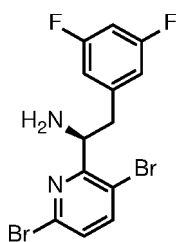
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel **I**:

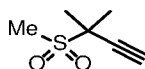
**I**

eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav, omfattende å:

- 5 (a) slå sammen en forbindelse med formel **VIII**:

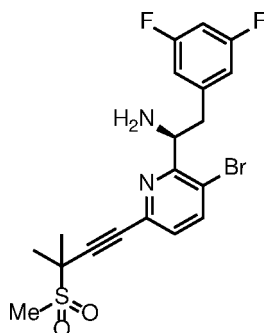
**VIII**

eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav, med en forbindelse med formel **IX**:

**IX**

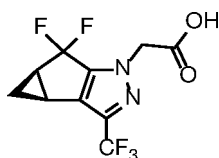
- 10 eller en ko-krystall, et solvat eller en kombinasjon derav, under alkynyleringsbetingelser for å tilveiebringe forbindelsen med formel **VI**:

2

**VI**

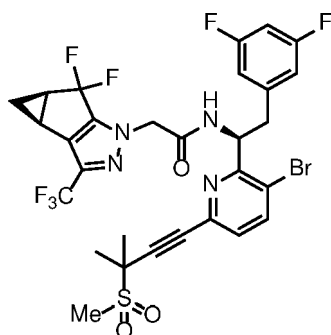
eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav;

(b) slå sammen forbindelsen med formel **VI** eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav, med en forbindelse med formel **VII**:

**VII**

5

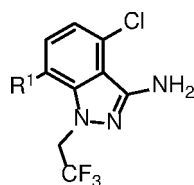
eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav, under amidkoblingsbetingelser for å tilveiebringe en forbindelse med formel **IV**:

**IV**

eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav;

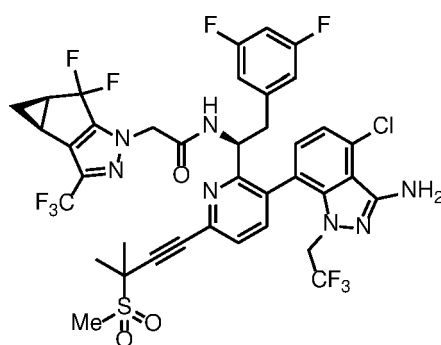
10 (c) slå sammen forbindelsen med formel **IV** eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav, med en forbindelse med formel **V**:

3



V

- eller en ko-krySTALL, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav, hvor R¹ er B(OH)₂, B(OCH(Me)CH₂C(Me)₂O), B((1,2-di-O)C₆H₄), B(OCH₂C(Me)₂CH₂O), BF₃K, B(O₂CCH₂N(Me)CH₂CO₂) eller B(OC(Me)₂C(Me)₂O), under palladium-katalyserte krysskoblingsbetingelser for å tilveiebringe en forbindelse med formel **III**:

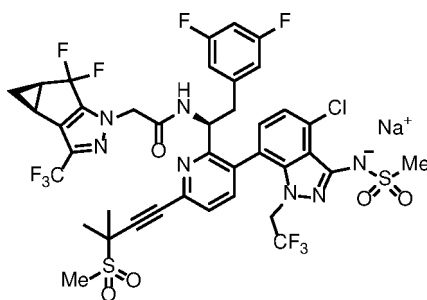


III

eller en ko-krySTALL, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav; og

- (c) slå sammen forbindelsen med formel **III** eller en ko-krySTALL, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav, med et mesyleringsmiddel under mesyleringsbetingelser for å tilveiebringe forbindelsen med formel **I** eller en ko-krySTALL, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav.

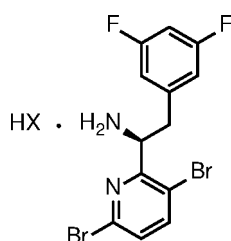
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ytterligere omfattende å danne natriumsaltet av forbindelsen med formel **I** for å tilveiebringe en forbindelse med formel **I-02**:



I-02

ved å slå sammen forbindelsen med formel **I** med en kilde for natrium og et løsningsmiddel.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor kilden for natrium er valgt fra gruppen bestående av natriumhydroksid, natriumbikarbonat, natriumkarbonat, natriumfosfat, natriummetoksid, natriumetoksid, natrium *n*-propoksid, natrium-*t*-butoksid, natriumheksametyldisilazid og natriummetall, og en alkohol valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, *n*-butanol og *sec*-butanol, fortrinnsvis hvor kilden for natrium er natriumhydroksid.
4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2-3, hvor løsningsmidlet for saltdanningsstrinnet er valgt fra gruppen bestående av dietyler, 1,4-dioksan, 2-metyltetrahydrofuran, dimetoksyetan, *n*-heptan, toluen, ksylener, etylacetat, isopropylacetat, isobutylacetat, diklormetan, acetonitril, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon, metanol, etanol, isopropanol, 1-propanol, *n*-butanol, *sec*-butanol og kombinasjoner derav, fortrinnsvis hvor løsningsmidlet for saltdanningsstrinnet omfatter 2-metyltetrahydrofuran.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forbindelsen med formel **VIII** er en forbindelse med formel **VIII-02**:



VIII-02

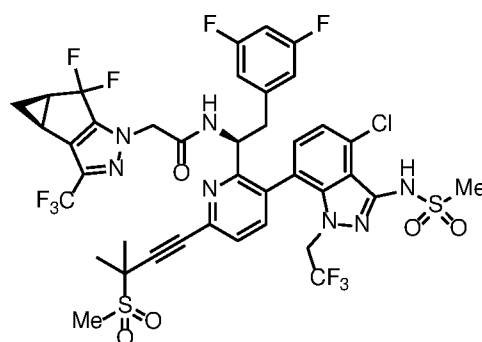
eller en ko-krystall, et solvat eller en kombinasjon derav, hvor HX er en kiral eller akiral syre, fortrinnsvis hvor HX er en kiral syre.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor HX er valgt fra gruppen bestående av L-melkesyre, L-(+)-vinsyre, L-asparaginsyre, L-glutaminsyre, L-(-)-eplesyre, D-glukuronsyre, (1*R*, 3*S*)-(+)-kamfersyre, (1*S*)-(+)-kamfer-10-sulfonsyre, (R)-(+)-*N*-(1-fenyletyl)ravsyre, karbobenzyloksy-L-prolin, dibenzoyl-L-vinsyre, (R)-(+)-3-metyladipinsyre, (+)-mentyloksyeddisyre, (-)-pyroglutaminsyre, (-)-*n*-acetyl-L-leucin, (-)-*N*-acetyl-D-leucin, *N*-Boc-D-leucin, *N*-(+)-BOC-fenylalanin, (-)-kininsyre, (+)-*n*-acetyl-L-fenylalanin, (+)-*N*-BOC-iso-leucin, L-(-)-acetylglutaminsyre, (-)-

acetylmandelsyre, (*R*)-(-)-citraeplesyre, (-)-kamfansyre og (*R*)-mandelsyre, fortrinnsvis hvor HX er *N*-Boc-D-leucin eller (-)-*N*-acetyl-D-leucin-.

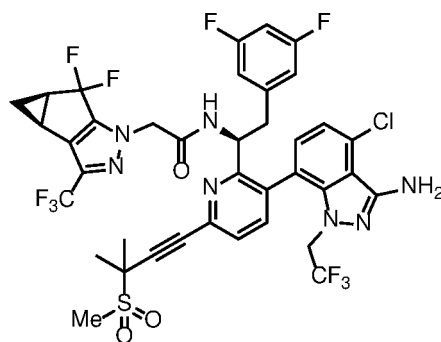
7. Fremgangsmåte ifølge krav 2, ytterligere omfattende å nøytralisere forbindelsen med formel **I-02** med en syre og et løsningsmiddel for å tilveiebringe
- 5 forbindelsen med formel **I**, fortrinnsvis hvor syren for nøytraliseringstrinnet er valgt fra gruppen bestående av eddiksyre, oksalsyre, svovelsyre, saltsyre, fosforsyre, kloreddiksyre, sitronsyre, salpetersyre, maursyre, melkesyre, askorbinsyre, benzosyre og propionsyre, mer foretrukket hvor syren for nøytraliseringstrinnet er eddiksyre.
- 10 8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor nøytraliseringstrinnet utføres i temperaturområdet fra 0°C til 50°C.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel **I**:

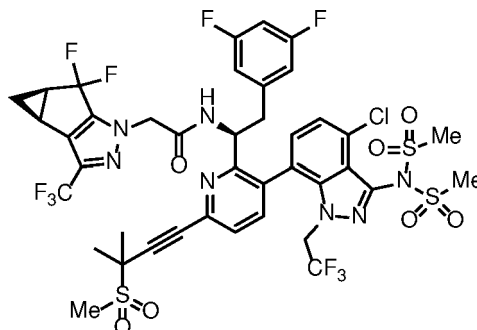
**I**

eller en ko-krySTALL, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav, omfattende å:

- 15 a. slå sammen en forbindelse med formel **III**:

**III**

eller en ko-krySTALL, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav med et mesyleringsmiddel, en base og et løsningsmiddel for å tilveiebringe en forbindelse med formel **II**:



II

- 5 eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav; og
- b. hydrolysere forbindelsen med formel **II** eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav, med et nukleofilt reagensmiddel og valgfritt en faseoverføringskatalysator, i et løsningsmiddel for å tilveiebringe forbindelsen med formel **I** eller en ko-krystall, et solvat, et salt eller en kombinasjon derav.
- 10 10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor mesyleringreagensmidlet er metansulfonylklorid og/eller basen er trietylamin.
11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9-10, hvor løsningsmidlet for mesyleringstrinnet er 2-metyltetrahydrofuran.
12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9-11, hvor mesyleringstrinnet utføres i temperaturområdet fra -10°C til 20°C.
- 15 13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9-12, hvor det nukleofile reagensmiddel er natriumhydroksid.
14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9-13, hvor løsningsmidlet for hydrolyseringstrinnet er vann og 2-metyltetrahydrofuran.
- 20 15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 9-14, hvor hydrolyseringstrinnet utføres i temperaturområdet fra 10°C til 60°C.