



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3924361 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

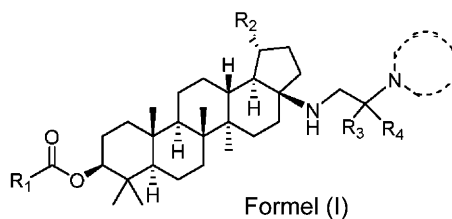
(45)	Translation Published	2024.01.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.09.06
(86)	European Application Nr.	20720927.1
(86)	European Filing Date	2020.02.11
(87)	The European Application's Publication Date	2021.12.22
(30)	Priority	2019.02.11, IN, 201941005217
(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	Hetero Labs Limited, Plot No: B-80 & 81 A.P.I.E., Balanagar, Hyderabad 500018, India
(72)	Inventor	BANDI, Parthasaradhi Reddy, Plot No B-80 & 81 A.P.I.E., Balanagar Hyderabad 500018, India KURA, Rathnakar Reddy, Plot No B-80 & 81 A.P.I.E., Balanagar Hyderabad 500018, India ADULLA, Panduranga Reddy, Plot No B-80 & 81 A.P.I.E., Balanagar Hyderabad 500018, India KASIREDDY, Bhaskar Reddy, Plot No B-80 & 81 A.P.I.E., Balanagar Hyderabad 500018, India
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	NOVEL TRITERPENE DERIVATIVES AS HIV INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/017630 WO-A1-2021/161206 WO-A2-2008/057420 US-A1- 2013 072 465 WO-A1-2017/149518 Regueiro-Ren Alicia ET AL: "Second Generation Inhibitors of HIV-1 Maturation", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 10, no. 3, 8 February 2019 (2019-02-08), pages 287-294, XP055954942, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmedchemlett.8b00656 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/a csmedchemlett.8b00656> Sousa Joana L. C. ET AL: "Recent Developments in the Functionalization of Betulinic Acid and Its Natural Analogues: A Route to New Bioactive Compounds", Molecules, vol. 24, no. 2, 19 January 2019 (2019-01-19), pages 1-35, XP055954952, DE ISSN: 1433-1373, DOI: 10.3390/molecules24020355

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/>

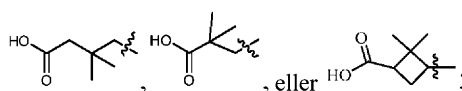
PATENTKRAV

1. Forbindelse av formel (I):



hvor,

5 R_1 velges fra



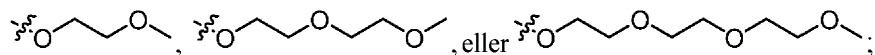
R_2 velges fra C_1 - C_6 -alkyl, eventuelt substituert C_2 - C_6 -alkenyl, eller eventuelt substituert C_3 - C_8 -sykloalkyl; hvori den valgfrie substituenten er C_1 - C_6 -alkyl;

10 R_3 er hydrogen;

R_4 velges fra eventuelt substituert C_1 - C_6 -alkyl eller $-C(O)OR_a$; hvori C_1 - C_6 -alkyl er etyl og den valgfrie substituenten velges fra halogen, hydroksy, alkoksy eller $-OC(O)CH_2$ -alkoksy;

15 hvori «alkoksy» refererer til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjede med oksygenradikal som består av karbon- og hydrogenatomer, som inneholder mettetthet eller umettetthet, som har fra ett til åtte karbonatomer, og som festes gjennom oksygenatom til resten av molekylet med en enkeltbinding; og ett av hydrogenatomene i alkoksygruppen kan substitueres ytterligere med én eller flere alkoksygrupper for ytterligere å øke alkoksykjedelengden med en gruppe valgt fra

20 metyloksy, etyloksy, isopropoksy, n-propyloksy, t-butyloksy, 1-metyletyloksy (isopropyloksy), n-butyloksy, n-pentyloksy, 1,1-dimetyletyloksy (t-butyloksy),

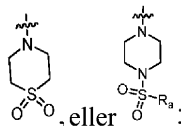


ring

2



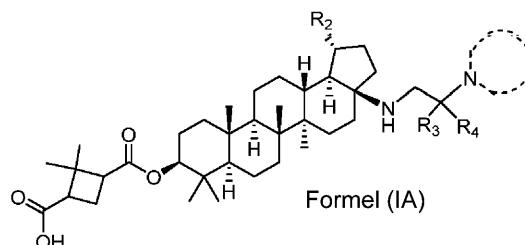
er



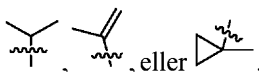
og

5 R_a er hydrogen eller C₁-C₆-alkyl eller farmasøytisk akseptable salter derav.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (IA):



hvor,

 R_2 er

10

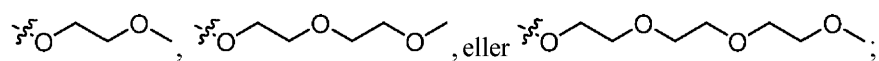
 R_3 er hydrogen;

R_4 velges fra eventuelt substituert C₁-C₆-alkyl eller -C(O)OR_a; hvori C₁-C₆-alkyl er etyl og den valgfrie substituenten velges fra halogen, hydroksy, alkoksy eller -OC(O)CH₂-alkoksy;

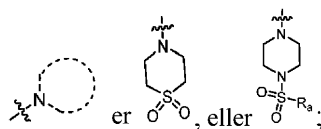
15 hvori «alkoksy» refererer til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjede med oksygenradikal som består av karbon- og hydrogenatomer, som inneholder mettet eller umettet, som har fra ett til åtte karbonatomer, og som festes gjennom oksygenatom til resten av molekylet med en enkeltbinding; og ett av hydrogenatomene i alkoksygruppen kan substitueres ytterligere med én eller flere

20 alkoksygrupper for ytterligere å øke alkoksykjedelengden med en gruppe valgt fra

metyloksy, etyloksy, isopropoksy, n-propyloksy, t-butyloksy, 1-metyletyloksy (isopropyloksy), n-butyloksy, n-pentyloksy, 1,1-dimetyletyloksy (t-butyloksy),



ring

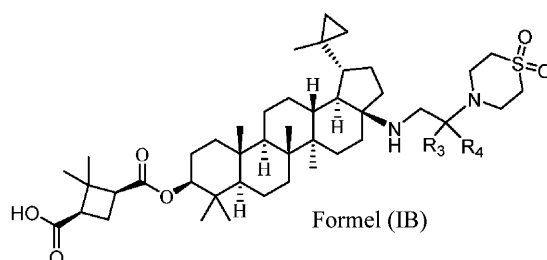


5

og

R_a er hydrogen eller C_1 - C_6 -alkyl, eller farmasøytisk akseptable salter derav.

3. Forbindelsen ifølge krav 1, som er en forbindelse av formel (IB):



10

hvor,

R_3 er hydrogen;

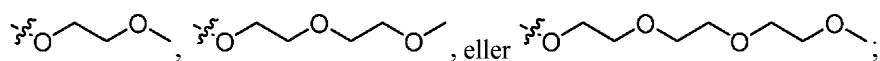
R_4 velges fra eventuelt substituert C_1 - C_6 -alkyl eller $-C(O)OR_a$; hvori C_1 - C_6 -alkyl er etyl og den valgfrie substituenten velges fra halogen, hydroksy, alkoksy eller $-OC(O)CH_2$ -alkoksy;

15

hvor «alkoksy» refererer til en rett eller forgrenet hydrokarbonkjede med oksygenradikal som består av karbon- og hydrogenatomer, som inneholder mettet eller umettet, som har fra ett til åtte karbonatomer, og som festes gjennom oksygenatom til resten av molekylet med en enkeltbinding; og ett av hydrogenatomene i alkoksygruppen kan substitueres ytterligere med én eller flere alkoksygrupper for ytterligere å øke alkoksykjedelengden med en gruppe valgt fra

20

metyloksy, etyloksy, isopropoksy, n-propyloksy, t-butyloksy, 1-metyletyloksy (isopropyloksy), n-butyloksy, n-pentyloksy, 1,1-dimetyletyloksy (t-butyloksy),



og

- 5 R_a er hydrogen, eller C_1 - C_6 -alkyl, eller farmasøytisk akseptable salter derav.

4. Forbindelsen ifølge krav 1, valgt fra gruppen som består av:

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
(((2R,3R)-2-(1,1-dioksidotiomorfolino)-3-hydroksybutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-
10 pentametyl-1-(1-metylsyklopropyl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-yl)oksy)
karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylysyre,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
(((2R,3S)-2-(1,1-dioksidotiomorfolino)-3-fluorbutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-
pentametyl-1-(1-metylsyklopropyl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-
15 yl)oksy)karbonyl)-2,2-di metylsyklobutan-1-karboksylysyre,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
(((2S,3S)-2-(1,1-dioksidotiomorfolino)-3-hydroksybutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-
pentametyl-1-(1-metylsyklopropyl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-
yl)oksy)karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylysyre,

20 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
(((2R,3R)-3-hydroksy-2-(4-(isopropylsulfonyl)piperazin-1-yl)butyl)amino)-
5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(1-metylsyklopropyl)ikosahydro-1H-
syklopenta[a]krysen-9-yl)oksy) karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylysyre,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-
25 (((2R,3R)-2-(1,1-dioksidotiomorfolino)-3-hydroksybutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-
pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-
yl)oksy)karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylysyre,

(1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-karboksy-2-(1,1-dioksidotiomorfolino)etyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(1-metylsyklopropyl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-yl)oksy)karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylysyre,

5 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioksidotiomorfolino)-3-(2-(2-metoksyetoksy)acetoksy)butyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(1-metylsyklopropyl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-yl)oksy)karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylysyre,

10 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioksidotiomorfolino)-12-metyl-2,5,8,11-tetraoksatetradekan-14-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(1-metylsyklopropyl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-yl)oksy)karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylysyre,

15 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioksidotiomorfolino)-3-(2-(2-metoksyetoksy)acetoksy)butyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-yl)oksy)karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylysyre,

20 4-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((2R,3R)-2-(1,1-dioksidotiomorfolino)-3-hydroksybutyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-yl)oksy)-2,2-dimetyl-4-oksobutansyre,

25 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((15R,16R)-16-(1,1-dioksidotiomorfolino)-15-metyl-13-okso-2,5,8,11,14-pentaoksaheptadekan-17-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)ikosahydro-1H-syklopenta[a]krysen-9-yl)oksy)karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylysyre, og

30 (1R,3S)-3-((((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(((12R,13R)-13-(1,1-dioksidotiomorfolino)-12-metyl-2,5,8,11-tetraoksatetradekan-14-yl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametyl-1-(prop-1-en-2-yl)ikosahydro-1H-

syklopenta[a]krysen-9-yl)oksy)karbonyl)-2,2-dimetylsyklobutan-1-karboksylsyre
eller

farmasøytisk akseptable salter derav.

5. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket
5 som helst av kravene 1–4 og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens.

6. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 5, hvori den
farmasøytisk akseptable eksipiensen er en bærer eller fortynningsmiddel.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, eller en
sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 5–6, for anvendelse i en
10 fremgangsmåte for å forebygge, lindre eller behandle en virusmediert sykdom,
lidelse eller syndrom.

8. Forbindelse eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 7, hvori den
virusmedierte sykdommen, lidelsen eller syndromet er HIV-infeksjon, HBV-
infeksjon, HCV-infeksjon, en retrovirusinfeksjon som er genetisk relatert til AIDS,
15 luftveislidelser (inkludert akutt lungesviktsyndrom hos voksne (ARDS)),
inflammatorisk sykdom eller en kombinasjon derav.

9. Forbindelse eller sammensetning for anvendelse ifølge krav 7, hvori
fremgangsmåten er en fremgangsmåte for behandling av HIV-infeksjon.