

(19) **DANMARK**



Patent- og
Varemærkestyrelsen

(10) **DK/EP 3577110 T3**

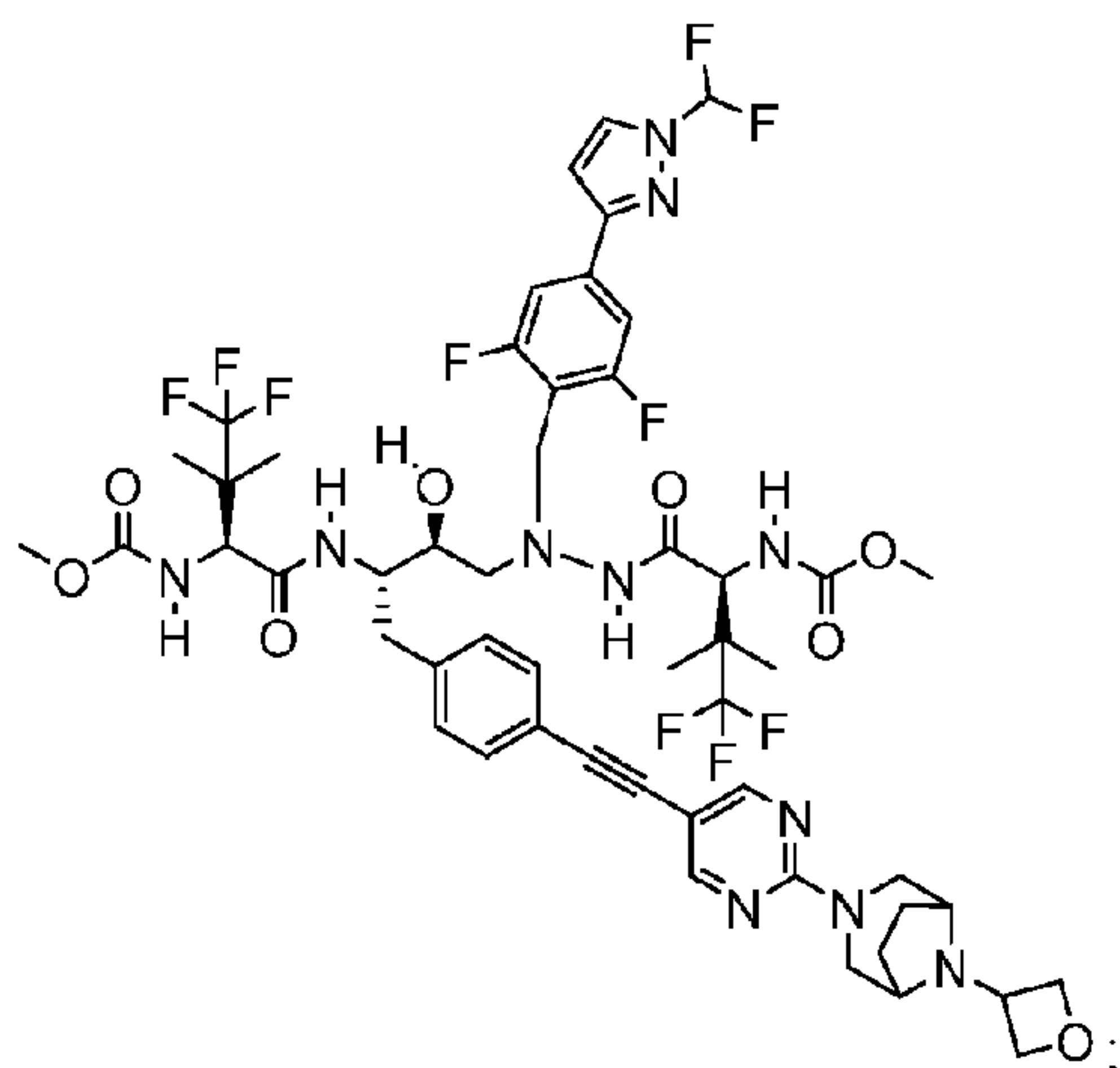
(12) Oversættelse af
europæisk patentskrift

-
- (51) Int.Cl.: *C 07 D 405/14 (2006.01)* *A 61 K 31/52 (2006.01)* *A 61 K 31/55 (2006.01)*
A 61 K 31/553 (2006.01) *A 61 K 31/685 (2006.01)* *A 61 K 31/688 (2006.01)*
A 61 P 31/18 (2006.01) *C 07 C 243/28 (2006.01)* *C 07 C 275/16 (2006.01)*
C 07 D 401/12 (2006.01) *C 07 D 403/12 (2006.01)* *C 07 D 471/08 (2006.01)*
C 07 D 487/08 (2006.01) *C 07 D 487/10 (2006.01)* *C 07 D 491/04 (2006.01)*
- (45) Oversættelsen bekendtgjort den: **2021-06-14**
- (80) Dato for Den Europæiske Patentmyndigheds bekendtgørelse om meddelelse af patentet: **2021-04-21**
- (86) Europæisk ansøgning nr.: **18706072.8**
- (86) Europæisk indleveringsdag: **2018-02-05**
- (87) Den europæiske ansøgnings publiceringsdag: **2019-12-11**
- (86) International ansøgning nr.: **US2018016893**
- (87) Internationalt publikationsnr.: **WO2018145021**
- (30) Prioritet: **2017-02-06 US 201762455348 P**
- (84) Designerede stater: **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) Patenthaver: **Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA**
- (72) Opfinder: **BACON, Elizabeth M., c/o Gilead Sciences Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA**
CHIN, Elbert, 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
KATANA, Ashley Anne, 6599 Nancy Drive, North Olmsted, OH 44070, USA
KATO, Darryl, 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
SHAPIRO, Nathan, 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
YANG, Zheng-Yu, c/o Gilead Sciences Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
- (74) Fuldmægtig i Danmark: **Plougmann Vingtoft A/S, Strandvejen 70, 2900 Hellerup, Danmark**
- (54) Benævnelse: **8-OXETAN-3-YL-3,8-DIAZABICYCLO[3.2.1]OCTAN-3-YL-SUBSTITUERED E FORBINDELSER SOM HIV-INHIBITORER**
- (56) Fremdragne publikationer:
WO-A2-2008/011117
CIHLAR T ET AL: "Suppression of HIV-1 Protease Inhibitor Resistance by Phosphonate-mediated Solvent Anchoring", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 363, no. 3, 27 October 2006 (2006-10-27), pages 635-647, XP024951501, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1016/J.JMB.2006.07.073 [retrieved on 2006-10-27]

Fortsættes ...

Patentkrav

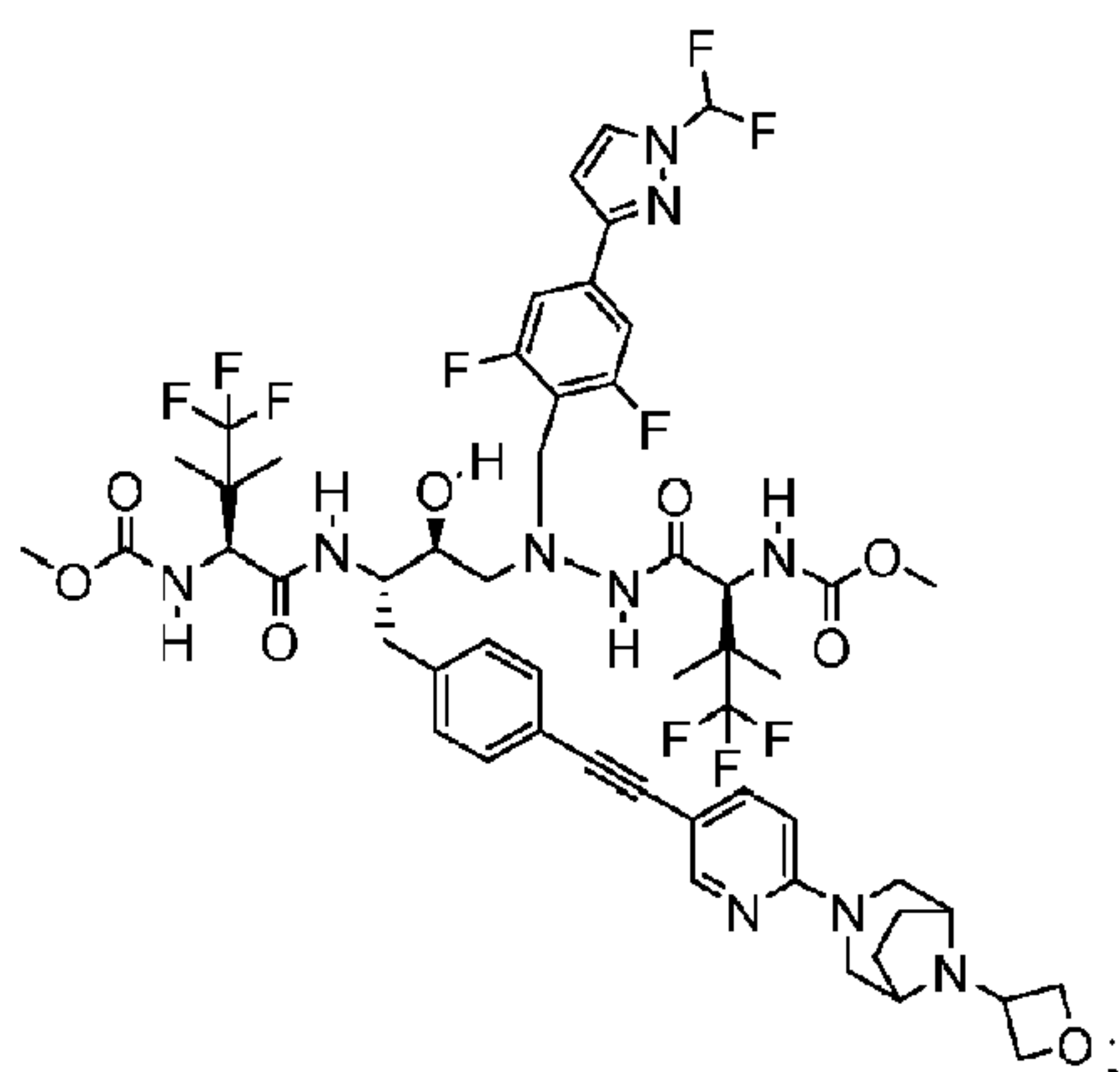
1. Forbindelse, som er



eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

5

2. Forbindelse, som er



eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

10 **3.** Farmaceutisk sammensætning omfattende en terapeutisk effektiv mængde af en forbindelse ifølge krav 1 eller 2, eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, og et farmaceutisk acceptabelt hjælpestof.

4. Den farmaceutiske sammensætning ifølge krav 3, yderligere omfattende et, to, tre eller fire yderligere terapeutiske midler.

5. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, til anvendelse i terapi.

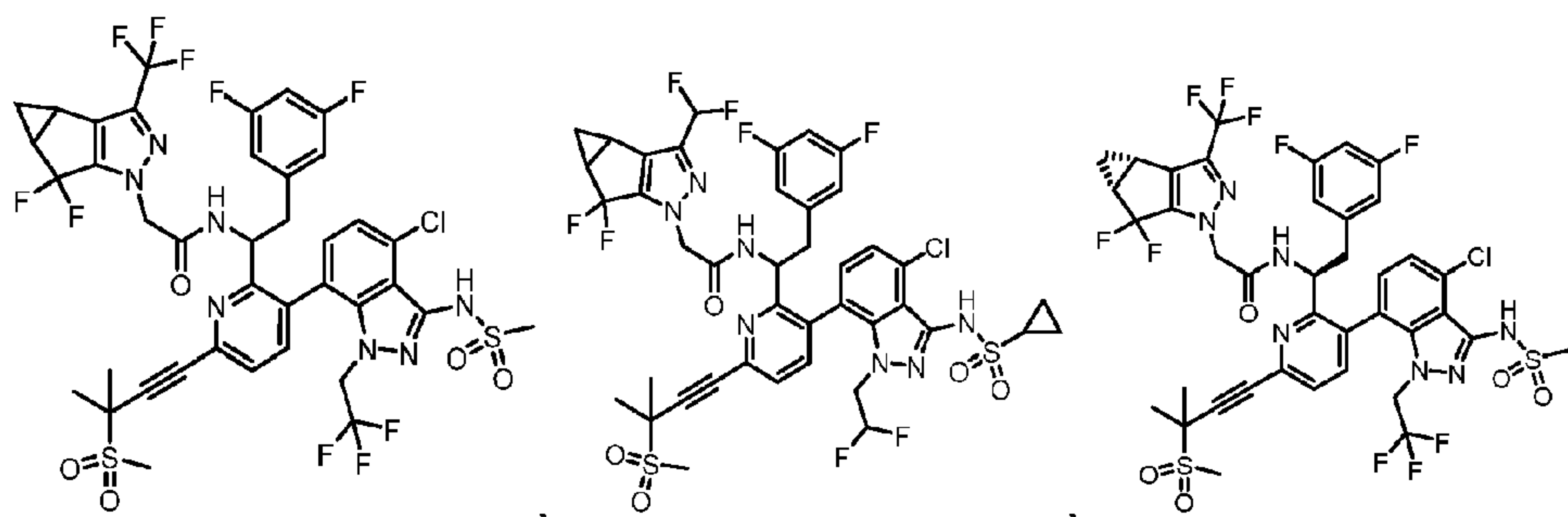
- 6.** Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, til anvendelse i en fremgangsmåde til behandling eller forebyggelse af en human immundefektvirus- (HIV) infektion omfattende indgivelse af en terapeutisk effektiv mængde af nævnte forbindelse til et individ, som har behov derfor.
- 5
- 7.** Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 6, hvor nævnte fremgangsmåde omfatter indgivelse af et, to, tre eller fire yderligere terapeutiske midler.
- 8.** Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 7, hvor de yderligere terapeutiske midler
- 10 indgives samtidigt med forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.
- 9.** Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 7, hvor forbindelsen ifølge krav 1 eller 2 kombineres med de yderligere terapeutiske midler i en enhedsdosisform til
- 15 samtidig indgivelse.
- 10.** Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 7, hvor forbindelsen ifølge krav 1 eller 2 indgives, og de yderligere terapeutiske midler indgives sekventielt.
- 20 **11.** Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 7, eller den farmaceutiske sammensætning ifølge krav 4, hvor de yderligere terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående af kombinationslægemidler mod HIV, andre lægemidler til behandling af HIV, HIV-protease-inhibitorer, HIV ikke-nukleosid- eller ikke-nukleotid-inhibitorer af revers transkriptase, HIV nukleosid- eller nukleotid-
- 25 inhibitorer af revers transkriptase, HIV-integrase-inhibitorer, HIV ikke-katalytisk site (eller allosterisk) integrase-inhibitorer, HIV entry-inhibitorer, HIV maturation-inhibitorer, latensreverserende midler, forbindelser som er rettet mod HIV-capsiden, immun-baserede terapier, phosphatidylinositol-3-kinase- (PI3K) inhibitorer, HIV-antistoffer, bispecifikke antistoffer og "antistof-lignende"
- 30 terapeutiske proteiner, HIV p17 matrixprotein-inhibitorer, IL-13-antagonister, peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase-A-modulatorer, proteindisulfid-isomerase-inhibitorer, komplement-C5a-receptorantagonister, DNA-methyltransferase-inhibitor, HIV vif-genmodulatorer, Vif dimeriseringsantagonister, HIV-1 inhibitorer af virusinfektivitetsfaktor, TAT protein-inhibitorer, HIV-1 Nef-modulatorer, Hck
- 35 tyrosin-kinase-modulatorer, mixed lineage kinase-3 (MLK-3) inhibitorer, HIV-1

splicing-inhibitorer, Rev protein-inhibitorer, integrin-antagonister, nukleoprotein-inhibitorer, splicingfaktor-modulatorer, COMM domæne indeholdende protein-1-modulatorer, HIV ribonuklease-H-inhibitorer, retrocyclin-modulatorer, CDK-9-inhibitorer, dendritiske ICAM-3 grabbing nonintegrin-1-inhibitorer, HIV GAG
 5 protein-inhibitorer, HIV POL protein-inhibitorer, komplement-faktor H modulatorer, ubiquitin-ligase-inhibitorer, deoxycytidin-kinase-inhibitorer, cyclin-afhængige kinase-inhibitorer, proprotein-convertase-PC9-stimulatorer, ATP-afhængige RNA helicase DDX3X inhibitorer, revers transkriptase priming kompleks inhibitorer, G6PD og NADH-oxidase-inhibitorer, farmakokinetiske enhancere, HIV-
 10 genterapi og HIV-vacciner, eller hvilke som helst kombinationer deraf.

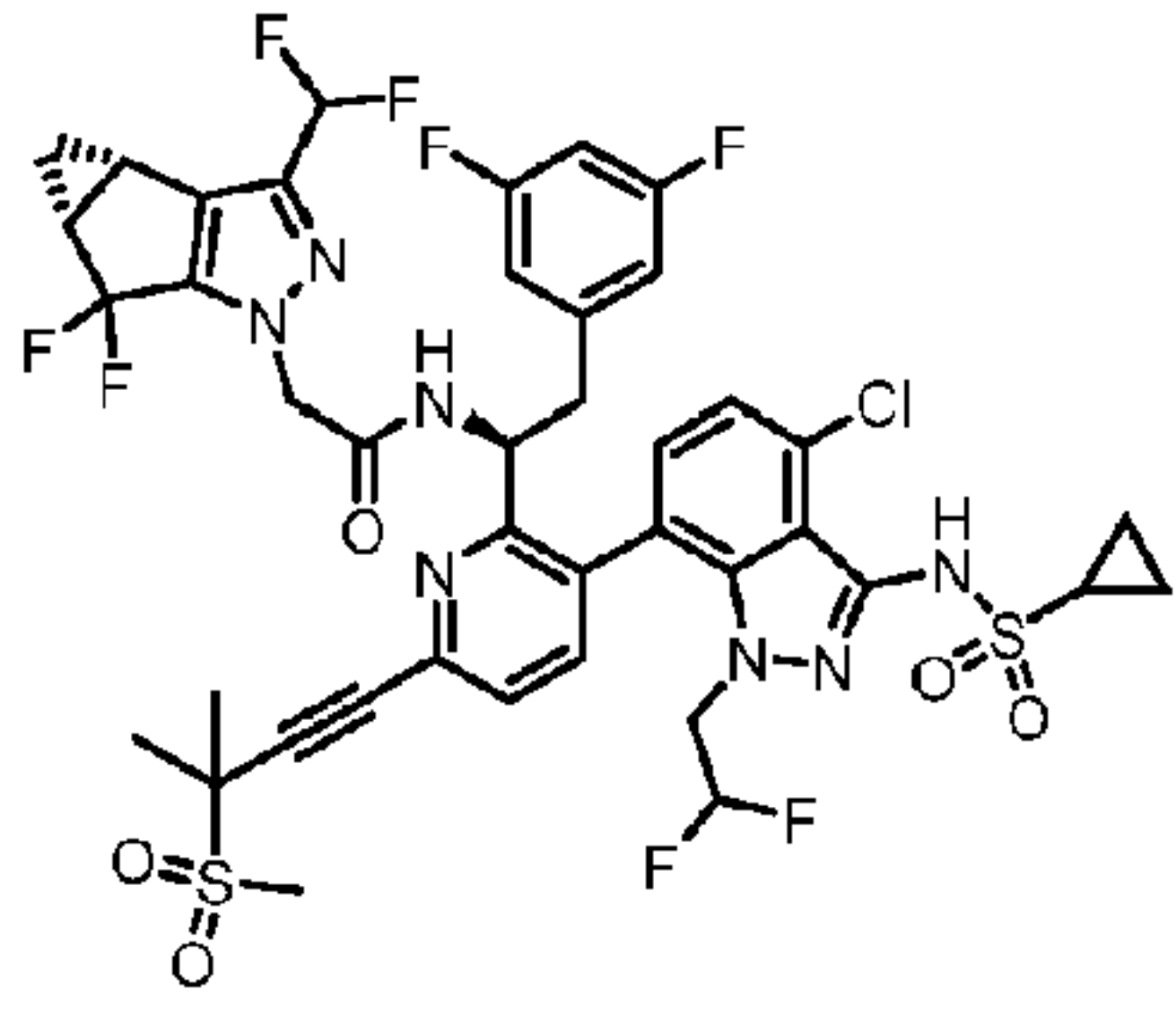
12. Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 7, eller den farmaceutiske sammensætning ifølge krav 4, hvor nævnte forbindelse kombineres med abacavir-sulfat, bictegravir, tenofovir, tenofovirdisoproxil, tenofovirdisoproxilfumarat,
 15 tenofovirdisoproxilhemifumarat, tenofoviralafenamid eller tenofoviralafenamid-hemifumarat.

13. Forbindelsen til anvendelse ifølge krav 7, hvor nævnte forbindelse kombineres med et første yderligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående af
 20 abacavirsulfat, bictegravir, tenofovir, tenofovirdisoproxil, tenofovirdisoproxil-fumarat, tenofoviralafenamid og tenofoviralafenamidhemifumarat, og et andet yderligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående af emtricitabin og lamivudin.

25 **14.** Den farmaceutiske sammensætning ifølge et hvilket som helst af krav 4 eller 5, eller forbindelsen til anvendelsen ifølge et hvilket som helst af kravene 7 til 11, hvor de yderligere terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående af:



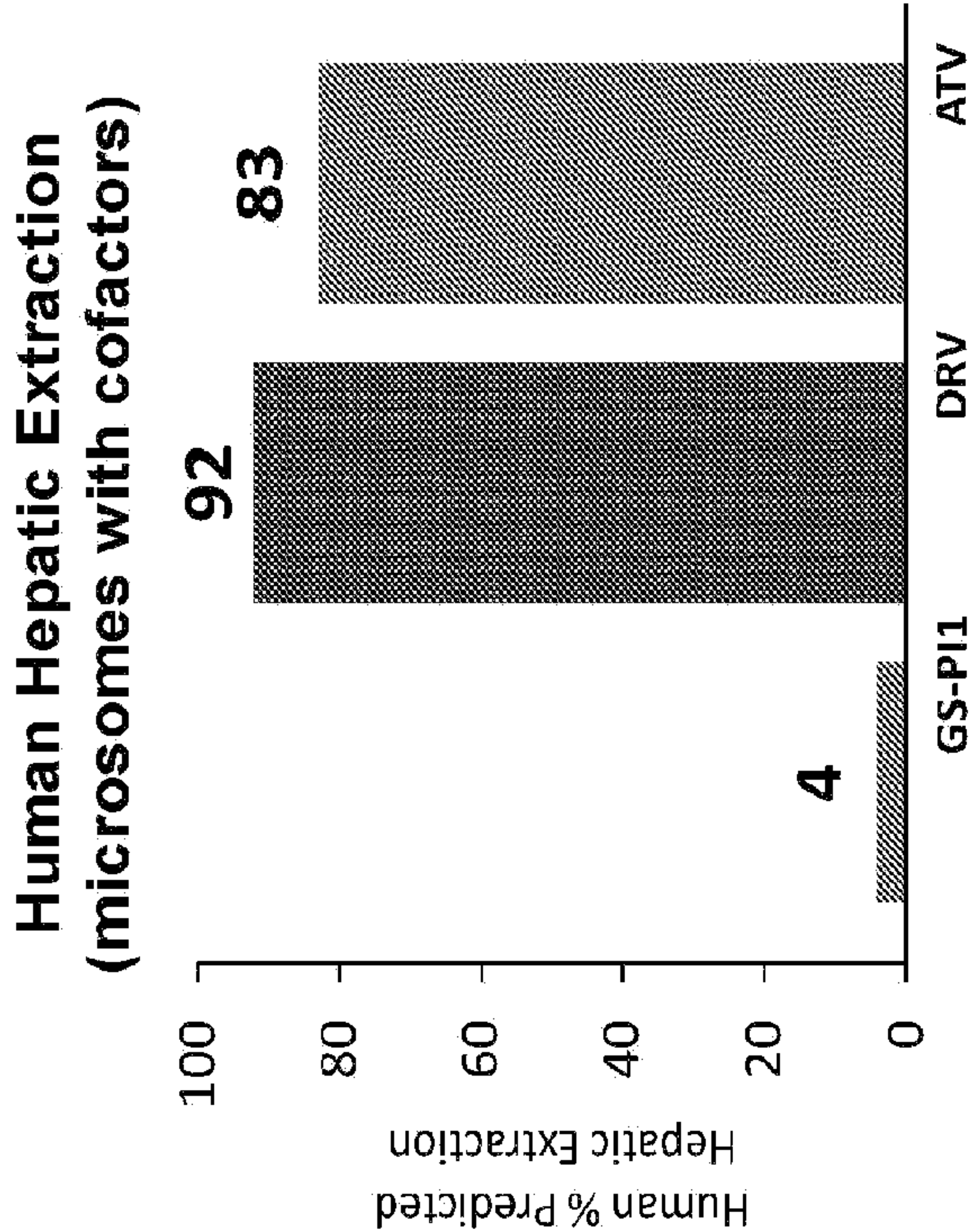
og



eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

- 15.** Den farmaceutiske sammensætning ifølge krav 4 eller 5, eller forbindelsen til
5 anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 7 til 11, hvor de yderligere
terapeutiske midler er valgt fra gruppen bestående af abacavirsulfat, bictegravir,
tenofovir, tenofovirdisoproxil, tenofovirdisoproxilfumarat, tenofovirdisoproxil-
hemifumarat, tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidhemifumarat, emtricitabin,
lamivudin, GS-9131, dolutegravir og cabotegravir.

DRAWINGS



Predicted CL (microsomes with cofactors)

	Predicted CL, L/h/kg		
Species	GS-PI1	DRV	ATV
Rat	0.10	2.8	3.7
Dog	0.45	1.2	1.4
Human	0.05	1.20	1.07

Figure 1

Intravenous Pharmacokinetics of GS-PI1, DRV, and ATV

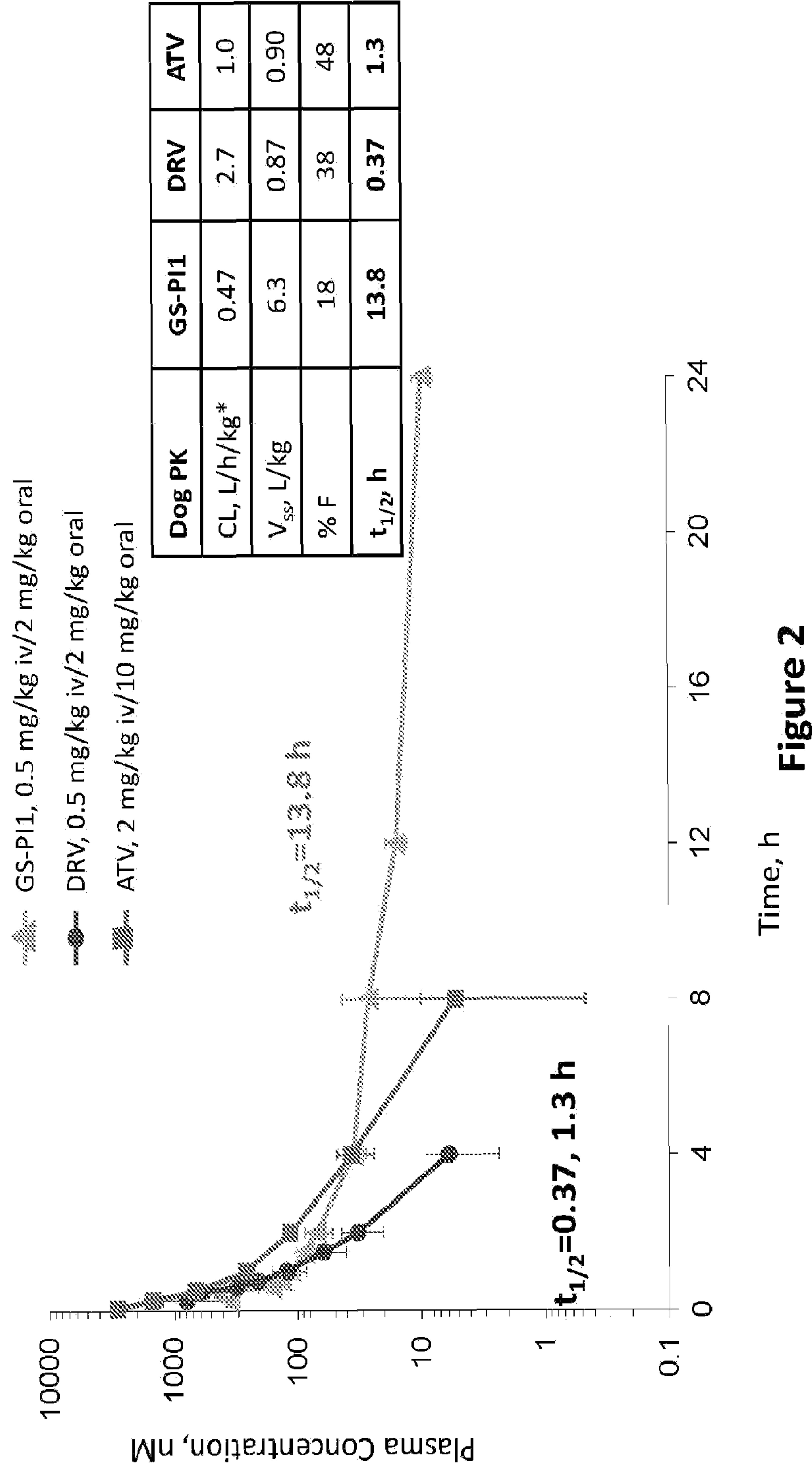


Figure 2

Intravenous Pharmacokinetics of GS-PI1, DRV, and ATV

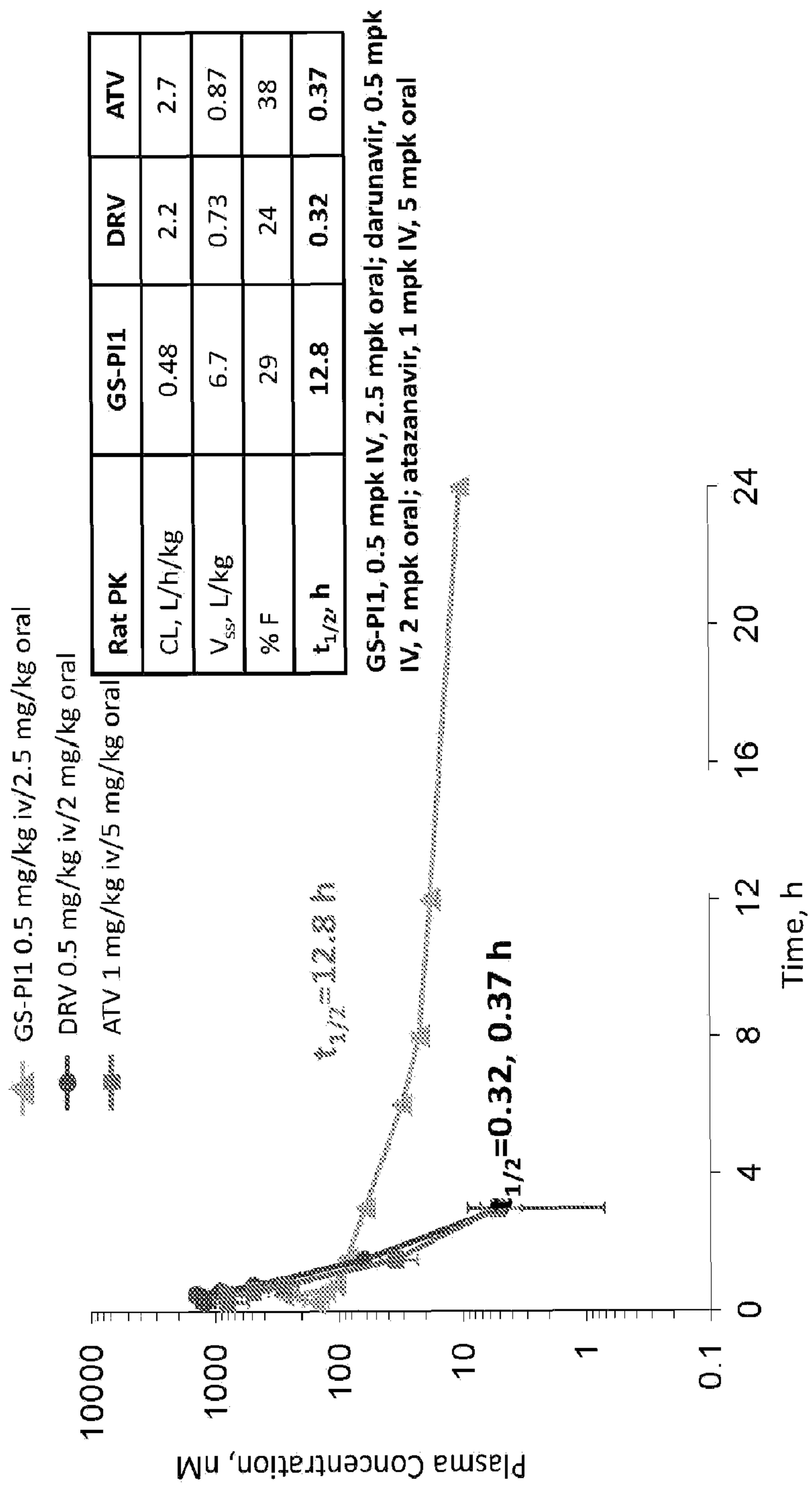


Figure 3

Fold Change vs Wild Type for Clinically Relevant RAMs

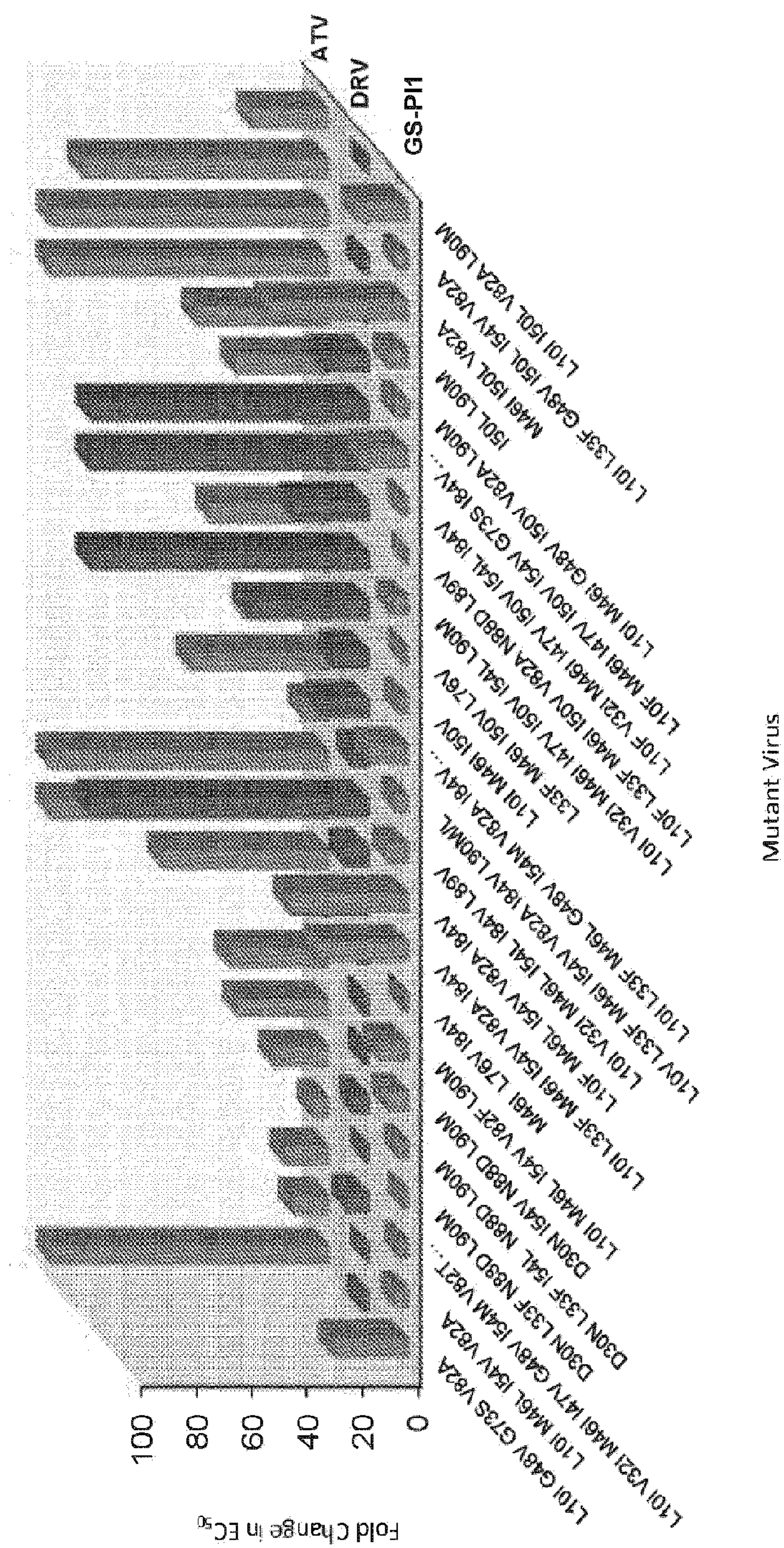
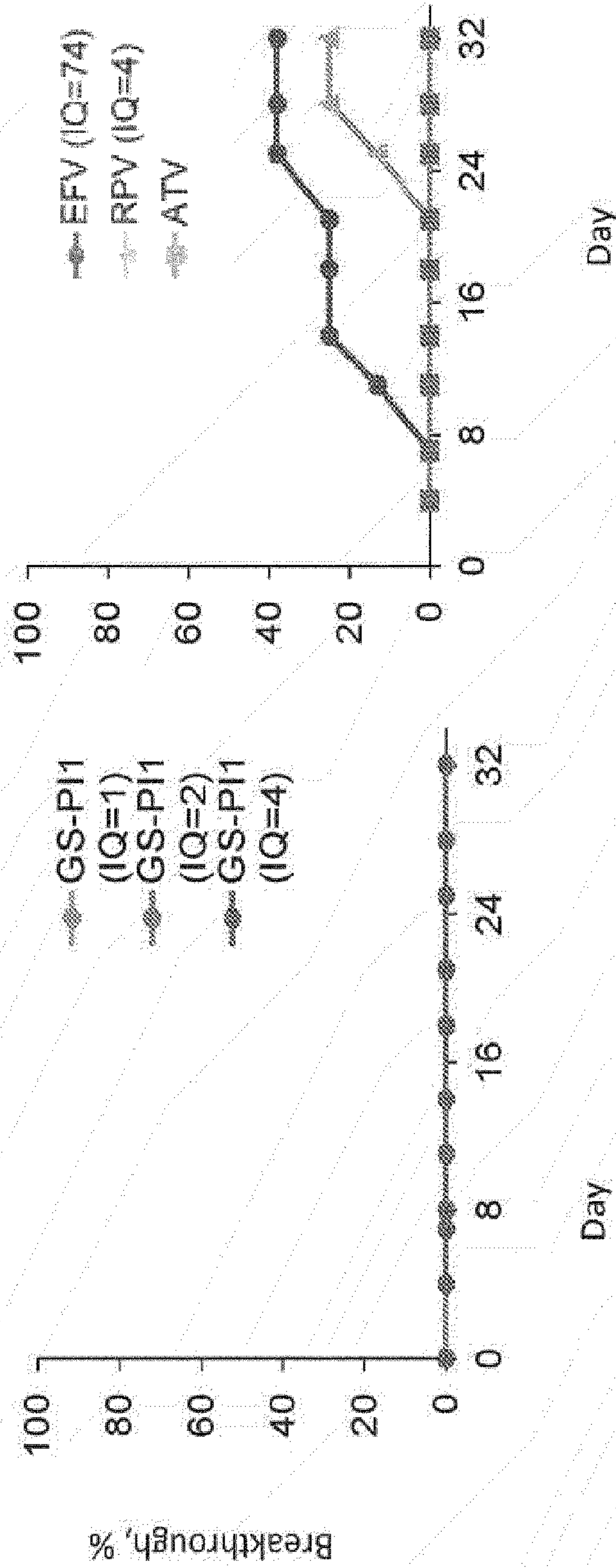


Figure 4

Resistance Breakthrough Assay



- GS-PI1 does not breakthrough at IQ of 1
- EFV and RPV breakthrough at their clinical IQ; ATV does not

Figure 5