



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2555754 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.08.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.06
(86)	European Application Nr.	11714625.8
(86)	European Filing Date	2011.04.07
(87)	The European Application's Publication Date	2013.02.13
(30)	Priority	2010.04.07, US, 321729 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
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US-USA
(72)	Inventor	KESHAVARZ-SHOKRI, Ali, 4285 Corte Langostino, San DiegoCA 92130, US-USA ZHANG, Beili, 4505 Shorepointe Way, San DiegoCA 92130, US-USA KRAWIEC, Mariusz, 46 Littlefield Lane, MarlboroughMA 01752, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	SOLID FORMS OF 3-(6-(1-(2,2-DIFLUOROBENZO[D][1,3]DIOXOL-5-YL)CYCLOPROPANECARBOXAMIDO)-3-METHYLPYRIDIN-2-YL)BENZOIC ACID
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/073757 WO-A1-2011/133956 WO-A2-2010/037066

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. Fast form av 3-(6-(1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre (forbindelse 1), karakterisert som forbindelse 1, solvatform A.
- 5 2. Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 1, hvor forbindelse 1, solvatform A er karakterisert ved:
 - a. et krystallgitter av forbindelse 1 inneholdende et antall gjentakende hulrom som er tomme eller i det minste delvis fylt med et solvat; eller
 - b. et krystallgitter av forbindelse 1 inneholdende et antall gjentakende
 - 10 hulrom, hvor et antall av hulrommene er tomme.
3. Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved** røntgenstrålediffraksjon oppnådd ved å bruke Cu K alfa-stråling med én eller flere topper ved:
 - a) 21,5 til 21,9 grader, 8,8 til 9,2 grader og 10,8 til 11,2;
 - 15 b) 21,5 til 21,9 grader, 8,8 til 9,2 grader og 10,8 til 11,2 grader, 18,0 til 18,4 grader og 22,9 til 23,3;
 - c) 21,70, 8,98, 11,04, 18,16 og 23,06 grader;
 - d) 21,5 til 21,9 grader;
 - e) 21,70 grader;
 - 20 f) 8,8 til 9,2 grader;
 - g) 8,98 grader;
 - h) 10,8 til 11,2 grader;
 - i) 11,40 grader;
 - j) 18,0 til 1,4 grader; eller
 - 25 k) 18,16 grader.
4. Forbindelse 1, solvatform A ifølge ethvert av kravene 1 til 3 ytterligere **karakterisert ved** i en røntgenstrålediffraksjon oppnådd ved å bruke Cu K alfa-stråling ved en topp ved:
 - a) 22,9 til 23,3 grader; eller
 - 30 b) 23,06 grader.
5. Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 2, hvor forbindelse 1, solvatform A er **karakterisert ved** et diffraksjonsmønster som er i hovedsak lik det i figur 1.

- 6.** Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 2, hvor solvatet er valgt fra gruppen bestående av et organisk solvat av tilstrekkelig størrelse til å passe i antallet gjentakende hulrom.
- 7.** Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 6, hvor solvatet er valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, aceton, isopropanol, acetonitril, tetrahydrofuran, metylacetat, 2-butanon, etylformat, etylacetat og 2-metyltetrahydrofuran.
- 8.** Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 6, hvor forbindelse 1, solvatform A består av:
- 1 til 10 vekt% solvat som bestemt med TGA; eller
 - 2 til 5 vekt% solvat som bestemt med TGA.
- 9.** Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 2, hvor smeltepunktet er fra 185°C til 190°C.
- 10.** Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 2, som har en P₂₁/n romgruppe og de følgende enhetscelledimensjoner:
- $$a = 16,5235 \text{ (10) } \text{\AA} \quad \alpha = 90^\circ$$
- $$b = 12,7425 \text{ (8) } \text{\AA} \quad \beta = 103,736 \text{ (4) }^\circ$$
- $$c = 20,5512 \text{ (13) } \text{\AA} \quad \gamma = 90^\circ.$$
- 11.** Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 1, hvor forbindelse 1, solvatform A har en partikkelstørrelse på:
- 0,1 mikron til 50 mikron;
 - 0,1 mikron til 20 mikron;
 - 0,1 mikron til 10 mikron;
 - 1,0 mikron til 5 mikron; eller
 - D50 av 2,0 mikron.
- 12.** Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 1, samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel.
- 13.** Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, videre omfattende et ytterligere terapeutisk middel.
- 14.** Forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 1 for anvendelse ved behandling av en CFTR-mediert sykdom i et pattedyr.

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 14, hvor den CFTR-medierte sykdommen er valgt fra cystisk fibrose, astma, røykingsindusert KOLS, kronisk bronkitt, rhinosinusitt, forstoppelse, pankreatitt, pankreatisk insuffisiens, sterilitet hos menn forårsaket av kongenitalt bilateralt fravær av vas-deferens (CBAVD), mild pulmonar sykdom, idiopatisk pankreatitt, allergisk bronkopulmonar aspergillosis (ABPA), leversykdom, arvelig emfysem, arvelig hemokromatosis, koagulerings-fibrinolyse-defisiens, protein C-defisiens, Type I arvelig angioødem, lipidprosesserings-defisiens, familial hyperkolesterolemi, Type I chylomikronemi, abetalipoproteinemi, lysosomale lagringssykdommer, I-celle-sykdom/pseudo-Hurler, mukopolysakkaridose, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar type II, polyendokrinopati/hyperinsulinemi, diabetes mellitus, Laron dvergdannelse, myloperoksydase-defisiens, primær hypoparatyroidi, melanom, glykanosis CDG type I, kongenital hypertyroidisme, osteogenesis imperfecta, arvelig hypofibrinogenemi, ACT-defisiens, diabetes insipidus (DI), nevrohypofyseal DI, nefrogen DI, Charcot-Marie Tooth-syndrom, Pelizaeus-Merzbacher sykdom, nevrodegenerative sykdommer, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, amyloτροφisk lateral sklerose, progressiv supranukleær palsy, Picks sykdom, alvorlig polyglutamin nevrologiske sykdommer, Huntingtons, spinocerebrullar ataksi type I, spinal og bulbar muskulær atrofi, dentatorubal pallidoluysian, myotonisk dystrofi, spongiforme encefalopater, arvelig Creutzfeldt-Jakob-sykdom grunnet prionprotein-prosesseringsdefekt, Fabrys sykdom, Gertsman-Sträussler-Scheinker-syndrom, COPD, tørt øye-sykdom, Sjögrens sykdom, osteoporose, osteopenia, Gorhams syndrom, kloridkanal-sykdommer, myotonia kongenital (Thomson og Becker-former), Bartters syndrom type II, Dents sykdom, hyperekpleksia, epilepsi, hyperekpleksia, lysosomal lagringssykdom, Angelmans syndrom, Primær ciliær dyskinesi (PCD), arvelige forstyrrelse av strukturen og/eller funksjonen av cilier, PCD med situs inversus, PCD uten situs inversus, eller ciliær aplasi.

16. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 15, hvor den CFTR-medierte sykdommen er cystisk fibrose, emfysem, KOLS, tørt-øye-sykdom eller osteoporose.

17. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 15, hvo den CFTR-medierte sykdommen er cystisk fibrose.

18. Forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 15 til 17, hvor nevnte pasient har cystisk fibrose transmembran-reseptor (CFTR) med en $\Delta F508$ -mutasjon.

- 19.** Forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 15 til 17, hvor nevnte pasient har cystisk fibrose transmembran-reseptor (CFTR) med en R117H-mutasjon.
- 20.** Forbindelse for anvendelse ifølge ethvert av kravene 15 til 17, hvor nevnte pasient har cystisk fibrose transmembran-reseptor (CFTR) med en G551D-mutasjon.
- 21.** Forbindelse for anvendelse 15 til 17, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere et ytterligere terapeutisk middel.
- 22.** Sett omfattende forbindelse 1, solvatform A ifølge krav 1 samt instruksjoner for anvendelse derav.
- 23.** Farmasøytisk formulering ifølge krav 13, hvor det ytterligere terapeutiske middel er N-(5-hydroksy-2,4-ditertbutyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid.