



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3068776 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 403/04 (2006.01)**  
**A61K 31/506 (2006.01)**  
**A61P 31/16 (2006.01)**  
**C07D 471/04 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                      | 2019.10.07                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2019.05.29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 14802787.3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2014.11.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2016.09.21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| (30) | Priority                                                                   | 2013.11.13, US, 201361903572 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| (73) | Proprietor                                                                 | Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (72) | Inventor                                                                   | NTI-ADDAE, Kwame, W., 19 Kensington Way, Tewksbury, MA 01876, USA<br>WALDO, Michael, 4 Patricia Drive, Grafton, MA 01519, USA<br>O'NEIL, Simon, Adam, 77 Maple Street, Belmont, MA 02478, USA<br>VAN ALSTEN, John, Gregg, 3 Clearview Drive, Framingham, MA 01701, USA<br>MACIKENAS, Dainius, 7 Clinton Street, Cambridge, MA 02139, USA<br>MUDUNURI, Praveen, 77 Forest Street, Arlington, MA 02474, USA<br>SHI, Yi, 80 Rathburn Road, Natick, MA 01760, USA<br>LEDEBOER, Mark, Willem, 36 Faulkner Hill Road, Acton, MA 01720, USA<br>JURKAUSKAS, Valdas, 226 Brattle Street, Cambridge, MA 02138, USA<br>MEDEK, Ales, 14 Lockland Road, Winchester, MA 01890, USA<br>JONES, Steven, 68 Summer Street, Hyde Park, MA 02136, USA<br>BYRN, Randal, 7 Pemberton Road, Wayland, MA 01778, USA<br>ASMAL, Mohammed, 69 Fair Oaks Avenue, Newton, MA 02460, USA<br>ROBERTSON, Sarah, Marie, 55 Vernon Street 3, Somerville, MA 02145, USA<br>TSAI, Wanjung, 205 Summer Street Apt. 3, Somerville, MA 02143, USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

---

(54) Title **INHIBITORS OF INFLUENZA VIRUSES REPLICATION**

(56) References

Cited:

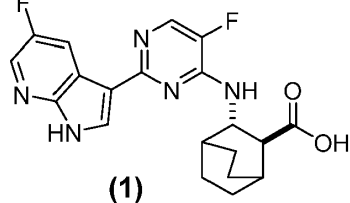
WO-A1-2010/148197

CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2\_5

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.** Polymorf form av forbindelse (1), hvori forbindelse (1) er representert ved følgende strukturformel:



og hvori den polymorfe formen er et krystallinsk HCl-salt av hemihydratet av forbindelse (1), der den polymorfe formen er ytterligere **karakterisert ved** én eller flere topper som tilsvarer 2-theta-verdier målt i grader på  $10,5 \pm 0,2$ ,  $5,2 \pm 0,2$ ,  $7,4 \pm 0,2$  og  $18,9 \pm 0,2$  i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster.

**2.** Den polymorfe formen ifølge krav 1, hvori den polymorfe formen er ytterligere **karakterisert ved** én eller flere topper som tilsvarer 2-theta-verdier målt i grader på  $25,2 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $18,1 \pm 0,2$  og  $23,0 \pm 0,2$  i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster.

**3.** Den polymorfe formen ifølge krav 1 eller 2, hvori den polymorfe formen er ytterligere **karakterisert ved** én eller flere topper som tilsvarer  $29,2 \pm 0,3$  ppm,  $107,0 \pm 0,3$  ppm,  $114,0 \pm 0,3$  ppm og  $150,7 \pm 0,3$  ppm i et  $C^{13}$ -SSNMR-spektrum.

**4.** Den polymorfe formen ifølge krav 3, hvori den polymorfe formen er ytterligere **karakterisert ved** én eller flere topper som tilsvarer  $22,1 \pm 0,3$  ppm,  $24,6 \pm 0,3$  ppm,  $47,7 \pm 0,3$  ppm og  $54,8 \pm 0,3$  ppm i et  $C^{13}$ -SSNMR-spektrum.

**5.** Farmasøytisk sammensetning omfattende en polymorf form ifølge krav 1 og minst én farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

**6.** Fremgangsmåte for å redusere mengden eller inhibere replikasjon av influensaviruser i en biologisk *in vitro*-prøve, omfattende administrering til prøven av en effektiv mengde av en polymorf form av forbindelse (1) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4.

**7.** Fremgangsmåten ifølge krav 6, ytterligere omfattende samtidig administrering av ett eller flere ytterligere terapeutiske midler.

**8.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori det ytterlige terapeutiske middelet inkluderer et antiviruslegemiddel.

5 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori anti-virus-legemiddelet er en neuraminidaseinhibitor valgt fra oseltamivir eller zanamivir.

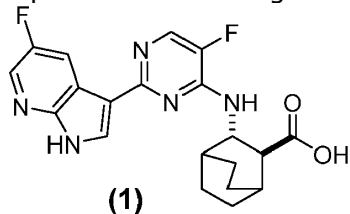
**10.** Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori anti-virus-legemiddelet er en polymeraseinhibitor valgt fra flavipiravir.

10

**11.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 6-10, hvori influensavirusene er influenza A-virus.

15

**12.** Fremgangsmåte for å fremstille et krystallinsk HCl-salt av hemihydratet av forbindelse (1), der saltet er ytterligere **karakterisert ved** én eller flere topper som tilsvarer 2-theta-verdier målt i grader på  $10,5 \pm 0,2$ ,  $5,2 \pm 0,2$ ,  $7,4 \pm 0,2$  og  $18,9 \pm 0,2$  i et røntgenpulverdiffraksjonsmønster, hvori forbindelse (1) er representert ved følgende strukturformel:



20

omfattende:

å blande HCl med forbindelse (1) i et løsemiddelsystem omfattende vann og ett eller flere organiske løsemidler, hvori løsemiddelsystemet har en vannaktivitet på 0,05-0,85.

25

**13.** Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori løsemiddelsystemet omfatter ett eller flere organiske løsemidler valgt fra klorbenzen, sykloheksan, 1,2-dikloreten, diklormetan, 1,2-dimetoksyetan, N,N-dimentylacetamid, N,N-dimetylformamid, 1,4-dioksan, 2-etoksyetanol, formamid, heksan, 2-metoksyetanol, metylbutylketon, metylsykloheksan, N-metylpyrrolidon, nitrometan, pyridin, sulfolan, tetrahydrofuran (THF), tetralin, tolun, 1,1,2-trikloreten og xylen, eddiksyre, aceton, anisol, 1-butanol, 2-butanol, butylacetat, tert-butylmetyleter, cumen, heptan, isobutylacetat, isopropylacetat, metylacetat, 3-metyl-1-butanol, metyletylketon, metylisobutylketon, 2-metyl-1-propanol, etylacetat, etyleter, etylformamid, pentan, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, propylacetat eller

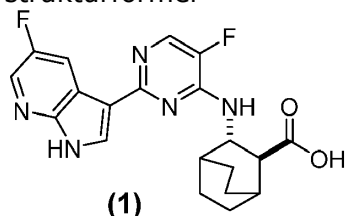
30

hvilken som helst kombinasjon derav; eller hvori løsemiddelsystemet omfatter ett eller flere organiske løsemidler valgt fra 2-etoksyetanol, etylenglykol, metanol, 2-metoksyetanol, 1-butanol, 2-butanol, 3-metyl-1-butanol, 2-metyl-1-propanol, etanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, metylbutylketon, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon, butyl acetat, isobutylacetat, isopropylacetat, metylacetat, etylacetat, propylacetat, pyridin, toluen, xylen eller hvilken som helst kombinasjon derav; eller hvori løsemiddelsystemet omfatter ett eller flere organiske løsemidler valgt fra aceton, n-propanol, isopropanol, iso-butylacetat, eddiksyre, eller hvilken som helst kombinasjon derav; eller hvori løsemiddelsystemet omfatter ett eller flere organiske løsemidler valgt fra aceton eller isopropanol.

**14.** Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori løsemiddelsystemet har en vannaktivitetsverdi fra 0,4 til 0,6.

**15.** Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori HCl-et er ført inn som en vandig løsning med 30 vekt-% til 40 vekt-% HCl etter vekt av den vandige løsningen.

**16.** Polymorf form av forbindelse (1) ifølge krav 1, representert ved følgende strukturformel



for anvendelse i behandling av influensainfeksjon, hvori den polymorfe formen administreres til et individ i en doseringsmengde på 100 mg til 1600 mg, og hvori doseringsmengden administreres én gang, to ganger eller tre ganger daglig.

**17.** Den polymorfe formen for anvendelse ifølge krav 16, hvori doseringsmengden er 300 mg til 1600 mg.

**18.** Den polymorfe formen for anvendelse ifølge krav 17, hvori doseringsmengden er 600 mg til 1200 mg.

**19.** Den polymorfe formen for anvendelse ifølge krav 18, hvori dosen administreres én gang daglig.

**20.** Den polymorfe formen for anvendelse ifølge krav 17, hvori doseringsmengden er 300 mg til 900 mg.

5

**21.** Den polymorfe formen for anvendelse ifølge krav 20, hvori dosen administreres to ganger daglig.

**22.** Den polymorfe formen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 16-21, hvori behandlingens varighet er 3 dager til 14 dager.

10

**23.** Den polymorfe formen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 16-22. hvori en belastningsdoseringsmengde på 600 mg til 1600 mg administreres til individet på dag 1, og en doseringsmengde på 400 mg til 1200 mg administreres til individet for resten av behandlingens varighet.

15

**24.** Den polymorfe formen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 16-23, hvori influensainfeksjonen er influensa A infeksjon.