



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3170818 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.19
(86)	European Application Nr.	16198922.3
(86)	European Filing Date	2008.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2017.05.24
(30)	Priority	2007.12.07, US, 12162 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; TR
	Designated Extension States:	AL ; BA ; RS
(62)	Divided application	EP2225230, 2008.12.04
(73)	Proprietor	Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, USA
(72)	Inventor	KESHAVARZ-SHOKRI, Ali, 4285 Corte Langostino, San Diego, California 92130, USA ZHANG, Beili, 4505 Shorepointe Way, San Diego, California 92130, USA KRAWIEC, Mariusz, 46 Littlefield Lane, Marlborough, Massachusetts 01752, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 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-A-2007/056341

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. Farmasøytisk sammensetning omfattende:

3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre karakterisert som Form I;
 et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel og
 et ytterligere terapeutisk middel valgt fra et mukolytisk middel, en
 bronkodilator, et antibiotikum, et anti-infektivt middel, et
 anti-inflammatorisk middel, en cystisk fibrose transmembran konduktans-
 regulator (CFTR)-modulator eller et ernæringsmiddel,
 hvor Form I er karakterisert som en krystallform med et
 monoklinisk krystallsystem, en $P2_1/n$ avstandsgruppe og de følgende
 enhetscelledimensjoner:

$$\begin{array}{ll} a = 4,9626 \text{ (7) \AA} & \alpha = 90^\circ \\ b = 12,2994 \text{ (18) \AA} & \beta = 93,938 \text{ (9) }^\circ \\ c = 33,075 \text{ (4) \AA} & \gamma = 90^\circ, \text{ og/eller} \end{array}$$

hvor Form I er karakterisert ved en eller flere topper ved
 15,4 grader $\pm 0,2$ grader, 16,3 grader $\pm 0,2$ grader og 14,5 grader $\pm 0,2$
 grader i en røntgenstråle pulverdiffraksjon oppnådd ved å bruke Cu K
 alfa-stråling ved 40 kV, 35 mA.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor det ytterligere terapeutiske middelet er en CFTR-modulator.

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor CFTR-modulatoren er N-(hydroxy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid.

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cystisk fibrose.

5. Anvendelse av farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3 ved fremstilling av et medikament for behandling av cystisk fibrose.

6. 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre karakterisert som Form I,

for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cystisk fibrose i et pattedyr, hvor fremgangsmåten omfatter administrering til pattedyret av en effektiv mengde av Form I og

5 hvor fremgangsmåten omfatter administrering av det ytterligere terapeutiske middelet, hvor Form I er som definert i krav 1.

7. 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre karakterisert som Form I for anvendelse som i krav 6, hvor det ytterligere terapeutiske middelet er N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-
10 fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid.

8. 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre karakterisert som Form I for anvendelse som i krav 6 eller krav 7, hvor Form I administreres samtidig med, før eller etter det
15 ytterligere terapeutiske middelet.

9. N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cystisk fibrose i et pattedyr, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til pattedyret en effektiv mengde av
20 N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid og hvor fremgangsmåten omfatter å administrere et ytterligere terapeutisk middel som er 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre karakterisert som Form I; hvor Form I er som definert i krav 1.

25 10. N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid for anvendelse som i krav 9, hvor N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid administreres samtidig med, før eller etter 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre karakterisert som Form I.

30 11. Anvendelse av 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzoesyre karakterisert som Form I ved fremstilling av et medikament for behandling av cystisk fibrose i et pattedyr, hvor medikamentet fremstilles for administrasjon i et pattedyr i en effektiv mengde
35 og hvor medikamentet fremstilles for administrasjon med et ytterligere terapeutisk

middel,

hvor Form I er som definert i krav 1.

12. Anvendelse ifølge krav 11, hvor det ytterligere terapeutiske middelet er N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid.

5 13. Anvendelse ifølge krav 11 eller krav 12, hvor medikamentet fremstilles for administrasjon samtidig med, før eller etter det ytterligere terapeutiske middelet.

14. Anvendelse av N-(5-hydroksy-2,4-ditert-butyl-fenyl)-4-okso-1H-quinolin-3-karboksamid ved fremstillingen av et medikament for behandling av cystisk fibrose i et pattedyr,

10 hvor medikamentet fremstilles for administrasjon i en effektiv mengde og hvor medikamentet fremstilles for administrasjon med et ytterligere terapeutisk middel som er 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioksol-5-yl)cyklopropankarboksamido)-3-metylpyridin-2-yl)benzosyre karakterisert som Form I;

15 hvor form I er som definert i krav 1.

15. Anvendelse ifølge krav 14, hvor medikamentet fremstilles for administrasjon samtidig med, før eller etter det ytterligere terapeutiske middelet.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor Form I er karakterisert som en krystallform med et monoklinisk krystallsystem, en $P2_1/n$ romgruppe og de
20 følgende enhetscelledimensjoner:

$$\begin{array}{ll} a = 4,9626 (7) \text{ \AA} & \alpha = 90^\circ \\ b = 12,2994 (18) \text{ \AA} & \beta = 93,938 (9)^\circ \\ c = 33,075 (4) \text{ \AA} & \gamma = 90^\circ. \end{array}$$

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor Form I er
25 k a r a k t e r i s e r t v e d e n eller flere toppe ved $15,4$ grader $\pm 0,2$ grader, $16,3$ grader $\pm 0,2$ grader og $14,5$ grader $\pm 0,2$ grader i en røntgenstråle pulverdiffraksjon oppnådd ved å anvende Cu K alfa-stråling ved 40 kV, 35 mA.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor Form I er karakterisert som en krystallform med et monoklinisk krystallsystem, en $P2_1/n$ romgruppe og de
30 følgende enhetscelledimensjoner:

$$\begin{array}{ll} a = 4,9626 (7) \text{ \AA} & \alpha = 90^\circ \\ b = 12,2994 (18) \text{ \AA} & \beta = 93,938 (9)^\circ \\ c = 33,075 (4) \text{ \AA} & \gamma = 90^\circ \text{ og} \end{array}$$

hvor form I er karakterisert ved en eller flere topper ved 15,4 grader $\pm$ 0,2 grader, 16,3 grader $\pm$ 0,2 grader og 14,5 grader $\pm$ 0,2 grader i en røntgenstråle pulverdiffraksjon oppnådd ved å anvende Cu K alfa-stråling ved 40 kV, 35 mA.

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 17 eller 18, hvor Form I er k a r a k t e r i s e r t v e d topper ved ved 15,4 grader $\pm$ 0,2 grader, 16,3 grader $\pm$ 0,2 grader og 14,5 grader $\pm$ 0,2 grader.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 17-19, hvor Form I er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d en topp ved 14,8 grader $\pm$ 0,2 grader.

21. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 17-20, hvor Form I er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d en topp ved 17,8 grader $\pm$ 0,2 grader.

22. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 17-21, hvor Form I er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d en topp ved 16,6 grader $\pm$ 0,2 grader.

23. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 17-22, hvor Form I er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d en topp ved 7,8 grader $\pm$ 0,2 grader.

24. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 17-23, hvor Form I er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d en topp ved 726,0 grader $\pm$ 0,2 grader.

25. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 17-24, hvor Form I er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d en topp ved 21,6 grader $\pm$ 0,2 grader.

26. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 17-25, hvor Form I er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d en topp ved 23,3 grader $\pm$ 0,2 grader.

27. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 17-19, hvor Form I er ytterligere k a r a k t e r i s e r t v e d en topp ved 14,8 grader $\pm$ 0,2 grader, 17,8 grader $\pm$ 0,2 grader, 16,6 grader $\pm$ 0,2 grader, 7,8 grader $\pm$ 0,2 grader, 26,0 grader $\pm$ 0,2 grader, 21,6 grader $\pm$ 0,2 grader og 23,3 grader $\pm$ 0,2 grader.