



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3668859 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.08.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.30
(86)	European Application Nr.	18766406.5
(86)	European Filing Date	2018.08.16
(87)	The European Application's Publication Date	2020.06.24
(30)	Priority	2017.08.17, US, 201762546968 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
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	SHI, Bing, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City CA 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **SOLID FORMS OF AN HIV CAPSID INHIBITOR**

(56) References
Cited: WO-A1-2016/033243
 WO-A1-2018/035359
 WO-A2-2014/134566
 WO-A1-2018/145021

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 akseptabelt salt, som er *N*-((*S*)-1-(3-(4-klor-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-difluorfenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluor-3-(trifluormetyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1H-cyklopropa[3,4]cyklopenta-[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamidnatriumsalt, hvor det farmasøytisk akseptable salt er i krystallinsk form.
2. Farmasøytisk akseptabelt salt i krystallinsk form ifølge krav 1, hvor den krystallinske form er
 - 10 a) krystallinsk form I, hvor den krystallinske form I har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm 0,2^\circ$, valgt fra $5,6^\circ$, $6,6^\circ$, $10,9^\circ$, $13,4^\circ$, $16,8^\circ$, $17,1^\circ$, $21,8^\circ$, $24,1^\circ$ og $26,9^\circ$ målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, valgfritt hvor den krystallinske form I kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 218°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min ; eller
 - 15 b) krystallinsk form II, hvor den krystallinske form II har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm 0,2^\circ$, valgt fra $5,4^\circ$, $7,0^\circ$, $11,1^\circ$, $17,7^\circ$, $19,2^\circ$, $21,2^\circ$, $22,6^\circ$, $24,0^\circ$ og $27,7^\circ$ målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, valgfritt hvor den krystallinske form II kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 222°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min ; eller
 - 20 c) krystallinsk form III, hvor den krystallinske form III har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm 0,2^\circ$, valgt fra $5,9^\circ$, $7,1^\circ$, $11,6^\circ$, $15,4^\circ$, $17,2^\circ$, $18,4^\circ$, $19,5^\circ$, $22,2^\circ$ og $27,2^\circ$ målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, valgfritt hvor den krystallinske form III kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 213°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min .
- 25 3. Farmasøytisk akseptabelt salt eller kokrystall, som er et *N*-((*S*)-1-(3-(4-klor-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-difluorfenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluor-3-(trifluormetyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1H-cyklopropa[3,4]cyklopenta-[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamidmetansulfonsyresalt eller en kokrystall, hvor det
30 farmasøytisk akseptable salt er i krystallinsk form.

4. Salt ifølge krav 3 i krystallinsk form, hvor den krystallinske form er hydrert eller solvatisert.
5. Den krystallinske form ifølge krav 3 eller krav 4, hvor den krystallinske form er
 - 5 a) krystallinsk form I, hvor den krystallinske form I har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm 0,2^\circ$, valgt fra $12,9^\circ$, $15,4^\circ$, $18,4^\circ$, $18,8^\circ$, $19,7^\circ$, $20,2^\circ$, $20,9^\circ$, $23,5^\circ$ og $25,3^\circ$ målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, valgfritt hvor den krystallinske form I kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 130°C målt ved en oppvarmingshastighet på $10^\circ\text{C}/\text{min}$; eller
 - 10 b) krystallinsk form II, hvor den krystallinske form II har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm 0,2^\circ$, valgt fra $8,7^\circ$, $13,0^\circ$, $17,5^\circ$, $19,3^\circ$, $20,6^\circ$, $21,3^\circ$, $21,7^\circ$, $24,2^\circ$ og $25,3^\circ$ målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, valgfritt hvor den krystallinske form II kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 165°C målt ved en oppvarmingshastighet på $10^\circ\text{C}/\text{min}$; eller
 - 15 c) krystallinsk form III, hvor den krystallinske form III har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm 0,2^\circ$, valgt fra $8,2^\circ$, $11,3^\circ$, $12,8^\circ$, $15,7^\circ$, $16,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $22,6^\circ$ og $24,7^\circ$ målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, valgfritt hvor den krystallinske form III kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 141°C målt ved en oppvarmingshastighet på $10^\circ\text{C}/\text{min}$; eller
 - 20 d) krystallinsk form IV-hydrat, hvor den krystallinske form IV-hydrat har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm 0,2^\circ$, valgt fra $7,9^\circ$, $11,1^\circ$, $12,1^\circ$, $12,7^\circ$, $16,9^\circ$, $21,2^\circ$, $21,7^\circ$, $25,4^\circ$ og $26,6^\circ$ målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$.
6. Farmasøytisk akseptabelt salt eller kokrystall, som er et *N*-((*S*)-1-(3-(4-klor-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-difluorfenyl)etyl)-2-((3*S*,4*aR*)-5,5-difluor-3-(trifluormetyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1H-cyklopropa[3,4]cyklopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamidetansulfonsyresalt eller en kokrystall, hvor det farmasøytisk akseptable salt er i krystallinsk form.
7. Salt ifølge krav 6 i krystallinsk form, hvor den krystallinske form har minst
 - 30 tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm 0,2^\circ$, valgt fra $9,1^\circ$, $12,7^\circ$, $13,3^\circ$, $15,2^\circ$, $18,8^\circ$, $19,5^\circ$, $20,5^\circ$, $22,4^\circ$ og $25,3^\circ$ målt ved en strålingsbølgelengde på

1,5406 Å, valgfritt hvor den krystallinske form kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 119°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min.

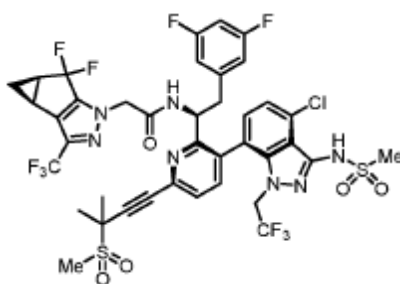
8. Farmasøytisk akseptabelt salt eller kokrystall, som er et *N*-((*S*)-1-(3-(4-klor-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-difluorfenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluor-3-(trifluormetyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1H-cyklopropa[3,4]cyklopenta-[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamidbenzenesulfonsyresalt eller en kokrystall, hvor det farmasøytisk akseptable salt er i krystallinsk form.
9. Salt ifølge krav 8 i krystallinsk form, hvor den krystallinske form har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm$ 0,2°, valgt fra 7,5°, 8,5°, 13,6°, 17,0°, 18,5°, 18,9°, 20,0°, 21,7° og 26,6° målt ved en strålingsbølgelengde på 1,5406 Å.
10. Farmasøytisk akseptabelt salt eller kokrystall, som er et *N*-((*S*)-1-(3-(4-klor-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-difluorfenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluor-3-(trifluormetyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1H-cyklopropa[3,4]cyklopenta-[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamidsaltsyresalt eller en kokrystall, hvor det farmasøytisk akseptable salt er i krystallinsk form.
11. Salt ifølge krav 10 i krystallinsk form, hvor den krystallinske form er
 - a) krystallinsk form I, hvor den krystallinske form I har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm$ 0,2°, valgt fra 9,4°, 12,6°, 14,3°, 15,4°, 16,4°, 20,1°, 21,6°, 22,5° og 23,8° målt ved en strålingsbølgelengde på 1,5406 Å, valgfritt hvor den krystallinske form I kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 101°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min; eller
 - b) krystallinsk form II, hvor den krystallinske form II har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm$ 0,2°, valgt fra 17,2°, 17,6°, 18,1°, 18,8°, 22,3°, 22,6°, 23,1°, 25,5° og 26,9° målt ved en strålingsbølgelengde på 1,5406 Å; eller
 - c) krystallinsk form III, hvor den krystallinske form III har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm$ 0,2°, valgt fra 9,7°, 12,9°, 16,7°, 17,6°, 18,0°, 18,5°, 19,3°, 22,1° og 25,0° målt ved en strålingsbølgelengde på 1,5406 Å, valgfritt hvor

den krystallinske form III kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 112°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min.

12. Farmasøytisk akseptabelt salt eller kokrystall, som er a *N*-((*S*)-1-(3-(4-klor-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoretyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-difluorfenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluor-3-(trifluormetyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1H-cyklopropa[3,4]cyklopenta-[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamid sulfuric syre salt eller kokrystall, hvor det farmasøytisk akseptable salt er i krystallinsk form.

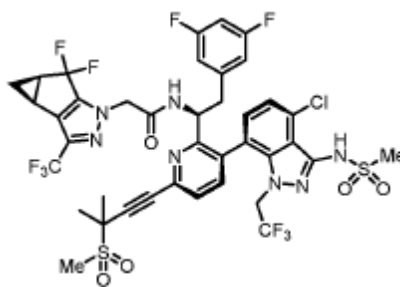
13. Salt ifølge krav 12 i krystallinsk form, hvor den krystallinske form har minst tre XRPD-topper, med hensyn til 2-theta $\pm 0,2^\circ$, valgt fra 14,2°, 15,3°, 16,3°, 18,3°, 19,1°, 19,3°, 22,6°, 23,9° og 27,7° målt ved en strålingsbølgelengde på 1,5406 Å, valgfritt hvor den krystallinske form kjennetegnes ved et DSC-termogram som har smeltestart ved 169°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min.

14. Preparat omfattende et farmasøytisk akseptabelt salt i krystallinsk form eller en kokrystall ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, som er anrikt med Isomer A:



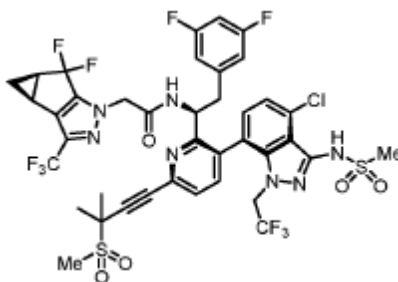
Isomer A

- 20 eller anrikt med Isomer B:



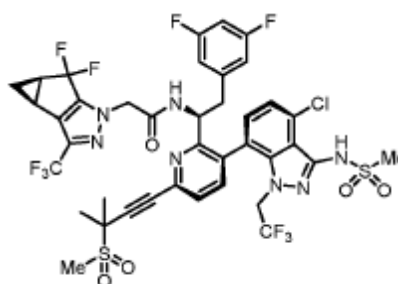
Isomer B

15. Preparat ifølge krav 14, hvor det molare forhold mellom Isomer A:



Isomer A

og Isomer B:



Isomer B

5

er 1:5 til 1:8.

16. Farmasøytisk sammensetning omfattende et farmasøytisk akseptabelt salt i krystallinsk form eller en kokrystall ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, og minst én farmasøytisk akseptabel eksipiens.

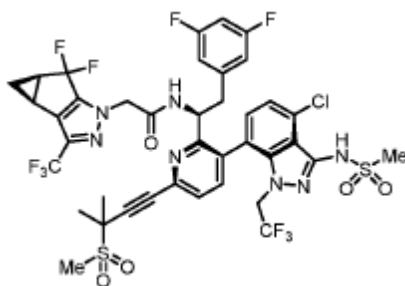
10

17. Farmasøytisk akseptabelt salt i krystallinsk form eller en kokrystall ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, for anvendelse i terapi.

18. Farmasøytisk akseptabelt salt i krystallinsk form eller en kokrystall ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av en infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV), omfattende å administrere en terapeutisk virksam mengde av det farmasøytisk akseptable salt i krystallinsk form eller kokrystall til et individ som har behov for det.

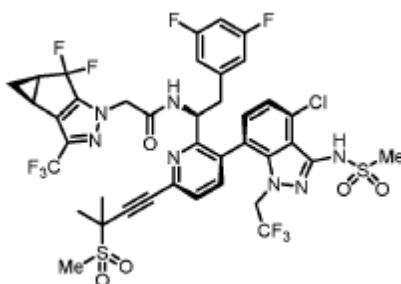
15

19. Fremgangsmåte for å øke mengden av en isomer forbindelse av Isomer A:



Isomer A

i forhold til mengden av en isomer forbindelse av Isomer B:



Isomer B

5

eller mengden av en isomer forbindelse av Isomer B i forhold til mengden av en isomer forbindelse av Isomer A, i en utgangsblanding omfattende begge isomere forbindelser, hvilken fremgangsmåte omfatter å:

- 10 bringe utgangsblandingen i berøring med en syre eller en base i nærvær av et
 løsemiddel for å danne en saltblanding med begge isomere forbindelser, hvor
 saltblandingen har en hevet mengde av det isomere salt av Isomer A i forhold til
 mengden av det isomere salt av Isomer B, eller en hevet mengde av det isomere
 salt av Isomer B i forhold til mengden av det isomere salt av Isomer A,
 sammenlignet med de relative mengder av de isomere forbindelser av Isomer A og
 15 Isomer B i utgangsblandingen.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvilken fremgangsmåte omfatter å øke
 mengden av en isomer forbindelse av Isomer A i forhold til mengden av en isomer
 forbindelse av Isomer B.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvilken fremgangsmåte omfatter å øke
 20 mengden av en isomer forbindelse av Isomer B i forhold til mengden av en isomer
 forbindelse av Isomer A.