



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4046994 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.06.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.02.21
(86)	European Application Nr.	21217553.3
(86)	European Filing Date	2018.08.16
(87)	The European Application's Publication Date	2022.08.24
(30)	Priority	2017.08.17, US, 201762546974 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
(62)	Divided application	EP3668860, 2018.08.16
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	HOUSTON, Travis, Lee, Albany, 12203, USA SHI, Bing, Foster City, 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **CHOLINE SALT FORMS OF AN HIV CAPSID INHIBITOR**

(56) References
Cited:

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-kloro-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetyl)-1*H*-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-difluorofenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1*H*-syklopropa[3,4]syklopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamid-*N,N,N*-trimetyletanolammoniumsalt, i kombinasjon med ett, to, tre eller fire ytterligere terapeutiske midler for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av en infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV), som omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av det farmasøytisk akseptable saltet og de ytterligere terapeutiske midlene til et individ som trenger det.
2. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvori saltet er i krystallinsk form.
3. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 2, hvori den krystallinske formen er
 - a) krystallinsk form I, hvori den krystallinske formen I har minst tre XRPD-topper, uttrykt som $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$, valgt fra $5,5^\circ$, $7,5^\circ$, $7,9^\circ$, $14,9^\circ$, $15,7^\circ$, $16,8^\circ$, $17,6^\circ$, $19,3^\circ$ og $22,4^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$; eventuelt hvori den krystallinske formen I er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 157°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min ; eller
 - b) krystallinsk form II, hvori den krystallinske formen II har minst tre XRPD-topper, uttrykt som $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$, valgt fra $7,5^\circ$, $9,6^\circ$, $14,0^\circ$, $14,9^\circ$, $16,1^\circ$, $16,9^\circ$, $20,8^\circ$, $21,0^\circ$ og $26,5^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$; eventuelt hvori den krystallinske formen II er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 147°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min ; eller
 - c) krystallinsk form III, hvori den krystallinske formen III har minst tre XRPD-topper, uttrykt som $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$, valgt fra $7,8^\circ$, $8,1^\circ$, $8,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,7^\circ$, $16,7^\circ$, $20,0^\circ$, $21,1^\circ$ og $21,7^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$; eventuelt hvori den krystallinske formen III er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 144°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min ; eller

d) krystallinsk form IV, hvori den krystallinske formen IV har minst tre XRPD-topper, uttrykt som $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$, valgt fra $7,5^\circ$, $8,0^\circ$, $14,8^\circ$, $16,1^\circ$, $17,0^\circ$, $20,3^\circ$, $21,1^\circ$, $24,6^\circ$ og $26,7^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$; eventuelt hvori den krystallinske formen IV er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 136°C målt ved en oppvarmingshastighet på $10^\circ\text{C}/\text{min}$; eller

e) krystallinsk form V, hvori den krystallinske formen V har minst tre XRPD-topper, uttrykt som $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$, valgt fra $6,9^\circ$, $7,9^\circ$, $10,7^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $21,1^\circ$, $21,8^\circ$, $22,8^\circ$ og $26,9^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$; eventuelt hvori den krystallinske formen V er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 159°C målt ved en oppvarmingshastighet på $10^\circ\text{C}/\text{min}$; eller

f) form VI, hvori den krystallinske formen VI har minst tre XRPD-topper, uttrykt som $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$, valgt fra $6,1^\circ$, $8,6^\circ$, $9,5^\circ$, $15,4^\circ$, $20,4^\circ$, $21,9^\circ$, $22,5^\circ$, $24,2^\circ$ og $25,2^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$; eventuelt hvori den krystallinske formen VI er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 121°C målt ved en oppvarmingshastighet på $10^\circ\text{C}/\text{min}$; eller

g) krystallinsk form VII, hvori den krystallinske formen VII har minst tre XRPD-topper, uttrykt som $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$, valgt fra $4,7^\circ$, $7,3^\circ$, $8,9^\circ$, $9,5^\circ$, $18,3^\circ$, $20,5^\circ$, $22,3^\circ$, $24,9^\circ$ og $28,4^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$; eventuelt hvori den krystallinske formen VII er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 144°C målt ved en oppvarmingshastighet på $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

4. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori de ytterligere terapeutiske midlene administreres samtidig med saltet eller den krystallinske formen.

5. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 4, hvori saltet eller den krystallinske formen kombineres med de ytterligere terapeutiske midlene i en enhetlig

doseringsform for samtidig administrering.

6. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori saltet eller den krystallinske formen og de ytterligere terapeutiske midlene

5 administreres sekvensielt.

7. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori de ytterligere terapeutiske midlene er valgt fra gruppen bestående av

10 kombinasjonslegemidler mot HIV, andre legemidler for behandling av HIV, HIV-proteasehemmere, HIV-ikke-nukleosidhemmere eller -ikke-nukleotidhemmere av revers transkriptase, HIV-nukleosidhemmere eller -nukleotidhemmere av revers transkriptase, HIV-integrasehemmere, ikke-virkende på katalytisk sete (eller allosteriske) HIV-integrasehemmere, HIV-opptakshemmere, HIV-modningshemmere, latensreverserende midler, forbindelser som målretter HIV-kapsidet, immunbaserte
15 terapier, fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-hemmere, HIV-antistoffer, bispesifikke antistoffer og "antistofflignende" terapeutiske proteiner, HIV-p17-matriksprotein-hemmere, IL-13-antagonister, peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase-A-modulatorer, proteindisulfidisomerasehemmere, komplement-C5a-reseptorantagonister, DNA-metyltransferasehemmer, HIV-vif-genmodulatorer, Vif-dimeriseringsantagonister,
20 HIV-1-viral-infektivitetsfaktor-hemmere, TAT-proteinhemmere, HIV-1-Nef-modulatorer, Hck-tyrosinkinase-modulatorer, blandet-linje-kinase-3 (MLK-3)-hemmere, HIV-1-spleisehemmere, Rev-proteinhemmere, integrinantagonister, nukleoproteinhemmere, spleisefaktormodulatorer, modulatorer av COMM-domeneinneholdene protein 1, HIV-ribonuklease-H-hemmere,
25 retrosyklinmodulatorer, CDK-9-hemmere, hemmere av dendrittisk ICAM-3-gripende ikke-integrin 1, HIV-GAG-proteinhemmere, HIV-POL-proteinhemmere, komplementfaktor-H-modulatorer, ubikvitinligasehemmere, deoksytyridinkinasehemmere, hemmere av syklinavhengig kinase, proprotein-konvertase-PC9-stimulatorer, hemmere av ATP-avhengig RNA-helikase DDX3X,
30 revers-transkriptase-priming-kompleks-hemmere, G6PD- og NADH-oksidadehemmere, farmakokinetiske forsterkere, HIV-genterapi og HIV-vaksiner, eller hvilke som helst kombinasjoner derav.

8. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori de ytterligere terapeutiske midlene er valgt fra gruppen bestående av HIV-proteasehemmende forbindelser, HIV-ikke-nukleosidhemmere av revers transkriptase, HIV-ikke-nukleotidhemmere av revers transkriptase, HIV-nukleosidhemmere av revers transkriptase, HIV-nukleotidhemmere av revers transkriptase, HIV-integrasehemmere, gp41-hemmere, CXCR4-hemmere, gp120-hemmere, CCR5-hemmere, kapsidpolymeriseringshemmere, farmakokinetiske forsterkere og andre legemidler for behandling av HIV, eller hvilke som helst kombinasjoner derav.

10

9. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 8, hvori saltet eller den krystallinske formen er kombinert med 4'-etynyl-2-fluoro-2'-deoksyadenosin, abakavirsulfat, tenofovir, tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksilhemifumarat, tenofoviralafenamid eller tenofoviralafenamidhemifumarat.

15

10. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 8, hvori saltet eller den krystallinske formen er kombinert med 4'-etynyl-2-fluoro-2'-deoksyadenosin, tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidfumarat eller tenofoviralafenamidhemifumarat.

20

11. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 8, hvori saltet eller den krystallinske formen er kombinert med 4'-etynyl-2-fluoro-2'-deoksyadenosin, tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidfumarat eller tenofoviralafenamidhemifumarat, tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilhemifumarat eller tenofovirdisoproksilfumarat.

25

12. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 8, hvori saltet eller den krystallinske formen er kombinert med 4'-etynyl-2-fluoro-2'-deoksyadenosin.

30

13. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori saltet eller den krystallinske formen er kombinert med et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av 4'-etynyl-2-fluoro-2'-deoksyadenosin, abakavirsulfat, tenofovir, tenofovirdisoproksil, tenofovirdisoproksilfumarat,

tenofoviralfenamid og tenofoviralfenamidhemifumarat, og et andre ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av emtricitabin og lamivudin.

14. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori saltet eller den krystallinske formen er kombinert med et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av 4'-etynyl-2'-deoksyadenosin, tenofoviralfenamidfumarat, tenofoviralfenamid og tenofoviralfenamidhemifumarat, og et andre ytterligere terapeutisk middel, hvori det andre ytterligere terapeutiske middelet er emtricitabin.

10

15. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori saltet eller den krystallinske formen er kombinert med et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av 4'-etynyl-2'-deoksyadenosin, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksil og tenofovirdisoproksilhemifumarat, og et andre ytterligere terapeutisk middel, hvori det andre ytterligere terapeutiske middelet er emtricitabin.

15