



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4092020 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.09.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.10
(86)	European Application Nr.	22165005.4
(86)	European Filing Date	2018.08.16
(87)	The European Application's Publication Date	2022.11.23
(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
(62)	Divided application	EP3668859, 2018.08.16
(73)	Proprietor	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	SHI, Bing, Foster City, 94404, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	SOLID FORMS OF AN HIV CAPSID INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/033243 WO-A1-2018/035359 WO-A1-2018/145021 WO-A2-2014/134566

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. *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*-

5 syklopropa[3,4]syklopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamid-natriumsalt, hvori natriumsaltet er i krystallinsk form, 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 natriumsaltet i krystallinsk form
10 og de ytterligere terapeutiske midlene til et individ som trenger det.

2. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 1, hvori natriumsaltet i krystallinsk form er valgt fra

15 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 $5,6^\circ$, $6,6^\circ$, $10,9^\circ$, $13,4^\circ$, $16,8^\circ$, $17,1^\circ$, $21,8^\circ$, $24,1^\circ$ og $26,9^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, eventuelt hvori den krystallinske formen I er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 218°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min ; eller

20 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 $5,4^\circ$, $7,0^\circ$, $11,1^\circ$, $17,7^\circ$, $19,2^\circ$, $21,2^\circ$, $22,6^\circ$, $24,0^\circ$ og $27,7^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, eventuelt hvori den krystallinske formen II er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 222°C målt ved en

25 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 $5,9^\circ$, $7,1^\circ$, $11,6^\circ$, $15,4^\circ$, $17,2^\circ$, $18,4^\circ$, $19,5^\circ$, $22,2^\circ$ og $27,2^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, eventuelt hvori den krystallinske formen III er **karakterisert ved** et DSC-
30 termogram med en smeltebegynnelse på 213°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min .

3. *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-metansulfonsyresalt eller

kokrystall derav, hvori metansulfonsyresaltet er i krystallinsk form, 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 metansulfonsyresaltet i krystallinsk form eller kokrystallet og de ytterligere

terapeutiske midlene til et individ som trenger det.

4. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 3, hvori saltet i krystallinsk form er hydratisert eller solvatisert.

5. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 3 eller krav 4, hvori saltet eller kokrystallet er valgt fra

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 $12,9^\circ$, $15,4^\circ$, $18,4^\circ$, $18,8^\circ$, $19,7^\circ$, $20,2^\circ$, $20,9^\circ$, $23,5^\circ$ og $25,3^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, eventuelt hvori den krystallinske formen I er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 130°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 $8,7^\circ$, $13,0^\circ$, $17,5^\circ$, $19,3^\circ$, $20,6^\circ$, $21,3^\circ$, $21,7^\circ$, $24,2^\circ$ og $25,3^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, eventuelt hvori den krystallinske formen II er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 165°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 $8,2^\circ$, $11,3^\circ$, $12,8^\circ$, $15,7^\circ$, $16,9^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $22,6^\circ$ og $24,7^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, eventuelt hvori den krystallinske formen III er **karakterisert ved** et DSC-

termogram med en smeltebegynnelse på 141°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/ min; eller

d) krystallinsk form IV-hydrat, hvori krystallinsk form IV-hydratet har minst tre XRPD-topper, uttrykt som 2-theta $\pm$ 0,2°, valgt fra 7,9°, 11,1°, 12,1°, 12,7°, 16,9°, 21,2°, 21,7°, 25,4° og 26,6°, målt ved en strålingsbølgelengde på 1,5406 Å.

6. *N*-((*S*)-1-(3-(4-kloro-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetyl)-1H-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-1H-syklopropa[3,4]syklopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamid-etansulfonsyresalt eller kokrystall derav, hvori etansulfonsyresaltet er i krystallinsk form, 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 etansulfonsyresaltet i krystallinsk form eller kokrystallet og de ytterligere terapeutiske midlene til et individ som trenger det.

7. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 6, hvori saltet i krystallinsk form eller kokrystallet har minst tre XRPD-topper, uttrykt som 2-theta $\pm$ 0,2°, valgt fra 9,1°, 12,7°, 13,3°, 15,2°, 18,8°, 19,5°, 20,5°, 22,4° og 25,3°, målt ved en strålingsbølgelengde på 1,5406 Å, eventuelt hvori den krystallinske formen er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 119°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10 °C/min.

8. *N*-((*S*)-1-(3-(4-kloro-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetyl)-1H-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-1H-syklopropa[3,4]syklopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)acetamid-benzensulfonsyresalt eller kokrystall derav, hvori benzensulfonsyresaltet er i krystallinsk form, 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 benzensulfonsyresaltet i krystallinsk form eller kokrystallet og de ytterligere terapeutiske midlene til et individ som trenger det.

- 5 **9.** Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 8, hvori saltet i krystallinsk form eller kokrystallet har minst tre XRPD-topper, uttrykt som $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$, valgt fra $7,5^\circ$, $8,5^\circ$, $13,6^\circ$, $17,0^\circ$, $18,5^\circ$, $18,9^\circ$, $20,0^\circ$, $21,7^\circ$ og $26,6^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$.
- 10 **10.** *N-((S)-1-(3-(4-kloro-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-difluorofenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-syklopropa[3,4]syklopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)acetamid-hydroklorisyresalt eller kokrystall derav, hvori hydroklorisyresaltet er i krystallinsk form, i kombinasjon med*
- 15 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 hydroklorisyresaltet i krystallinsk form eller kokrystallet og de ytterligere terapeutiske midlene til et individ som trenger det.
- 20 **11.** Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 10, hvori saltet i krystallinsk form eller kokrystallet er valgt fra
- 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 $9,4^\circ$, $12,6^\circ$, $14,3^\circ$, $15,4^\circ$, $16,4^\circ$,
- 25 $20,1^\circ$, $21,6^\circ$, $22,5^\circ$ og $23,8^\circ$, 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 101°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 $17,2^\circ$, $17,6^\circ$, $18,1^\circ$, $18,8^\circ$, $22,3^\circ$,
- 30 $22,6^\circ$, $23,1^\circ$, $25,5^\circ$ og $26,9^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$; 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 $9,7^\circ$, $12,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $18,0^\circ$, $18,5^\circ$, $19,3^\circ$, $22,1^\circ$ og $25,0^\circ$, 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 112°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min .

12. *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-svovelsyresalt eller kokrystall derav, hvori svovelsyresaltet er i krystallinsk form, 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 svovelsyresaltet i krystallinsk form eller kokrystallet og de ytterligere terapeutiske midlene til et individ som trenger det.

13. Kombinasjon for anvendelse ifølge krav 12, hvori saltet i krystallinsk form eller kokrystallet har minst tre XRPD-topper, uttrykt som $2\text{-theta} \pm 0,2^\circ$, valgt fra $14,2^\circ$, $15,3^\circ$, $16,3^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $19,3^\circ$, $22,6^\circ$, $23,9^\circ$ og $27,7^\circ$, målt ved en strålingsbølgelengde på $1,5406 \text{ \AA}$, eventuelt hvori den krystallinske formen er **karakterisert ved** et DSC-termogram med en smeltebegynnelse på 169°C målt ved en oppvarmingshastighet på 10°C/min .

14. Kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori de ytterligere terapeutiske midlene administreres samtidig med saltet, kokrystallet eller den krystallinske formen, eventuelt hvori saltet, kokrystallet eller den krystallinske formen er kombinert med de ytterligere terapeutiske midlene i en enhetlig doseringsform for samtidig administrering.

15. Kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori saltet, kokrystallet eller den krystallinske formen og de ytterligere terapeutiske midlene administreres sekvensielt.

- 5 **16.** Kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori de ytterligere terapeutiske midlene er valgt fra gruppen bestående av 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
- 10 transkriptase, HIV-integrasehemmere, ikke-virkende på katalytisk sete (eller allosteriske) HIV-integrasehemmere, HIV-opptakshemmere, HIV-modningshemmere, latensreverserende midler, forbindelser som målretter HIV-kapsidet, immunbaserte terapier, fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-hemmere, HIV-antistoffer, bispesifikke antistoffer og "antistofflignende" terapeutiske proteiner, HIV-p17-matriksprotein-
- 15 hemmere, IL-13-antagonister, peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase-A-modulatorer, proteindisulfidisomerasehemmere, komplement-C5a-reseptorantagonister, DNA-metyltransferasehemmer, HIV-vif-genmodulatorer, Vif-dimeriseringsantagonister, HIV-1-viral-infektivitetsfaktor-hemmere, TAT-proteinhemmere, HIV-1-Nef-modulatorer, Hck-tyrosinkinasemodulatorer, blandet-linje-kinase-3 (MLK-3)-
- 20 hemmere, HIV-1-spleisehemmere, Rev-proteinhemmere, integrinantagonister, nukleoproteinhemmere, spleisefaktormodulatorer, modulatorer av COMM-domeneinnholdende protein 1, HIV-ribonuklease-H-hemmere, retrosyklinmodulatorer, CDK-9-hemmere, hemmere av dendrittisk ICAM-3-gripende ikke-integrin 1, HIV-GAG-proteinhemmere, HIV-POL-proteinhemmere,
- 25 komplementfaktor-H-modulatorer, ubikvitinligasehemmere, deoksytyridinkinasehemmere, hemmere av syklinavhengig kinase, proprotein-konvertase-PC9-stimulatorer, hemmere av ATP-avhengig RNA-helikase DDX3X, revers-transkriptase-priming-kompleks-hemmere, G6PD- og NADH-oksidasemere, farmakokinetiske forsterkere, HIV-genterapi og HIV-vaksiner,
- 30 eller hvilke som helst kombinasjoner derav; eller 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

5 kombinasjoner derav.

17. Kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori saltet, kokrystallet eller den krystallinske formen er kombinert med 4'-etynyl-2-fluoro-2'-deoksyadenosin, abakavirsulfat, tenofovir, tenofovirdisoproksil,

10 tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksilhemifumarat, tenofoviralafenamid eller tenofoviralafenamidhemifumarat; eller

hvor saltet, kokrystallet eller den krystallinske formen er kombinert med 4'-etynyl-2-fluoro-2'-deoksyadenosin, tenofoviralafenamid, tenofoviralafenamidfumarat eller tenofoviralafenamidhemifumarat, tenofovirdisoproksil,

15 tenofovirdisoproksilhemifumarat eller tenofovirdisoproksilfumarat.

18. Kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, hvori saltet, kokrystallet eller den krystallinske formen er kombinert med 4'-etynyl-2-fluoro-2'-deoksyadenosin.

20

19. Kombinasjon for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–13, 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,

25 tenofoviralafenamid og tenofoviralafenamidhemifumarat, og et andre ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av emtricitabin og lamivudin; eller

hvor saltet eller den krystallinske formen er kombinert med et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av 4'-etynyl-2-fluoro-2'-deoksyadenosin, tenofoviralafenamidfumarat, tenofoviralafenamid og

30 tenofoviralafenamidhemifumarat, og et andre ytterligere terapeutisk middel, hvor det andre ytterligere terapeutiske middelet er emtricitabin; eller

hvor saltet eller den krystallinske formen er kombinert med et første ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av 4'-etynyl-2-fluoro-2'-

deoksyadenosin, tenofovirdisoproksilfumarat, tenofovirdisoproksil og tenofovirdisoproksilhemifumarat, og et andre ytterligere terapeutisk middel, hvori det andre ytterligere terapeutiske middelet er emtricitabin.