



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2205552 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 233/00 (2006.01)
C07C 255/60 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.02.28
(86)	European Application Nr.	08799476.0
(86)	European Filing Date	2008.09.11
(87)	The European Application's Publication Date	2010.07.14
(30)	Priority	2007.09.11, US, 960012 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
(73)	Proprietor	GTx, Inc., 175 Toyota Plaza, 7th Floor, Memphis TN 38103, US-USA
(72)	Inventor	AHN, Tai, 3221 Pine Bluffs Dr., Ellicott City, MD 21042, US-USA DALTON, James, T., 3477 Wagner Woods Ct., Ann Arbor MI 48103, US-USA DICKASON, Dave, 1730 Waldeck Cv, Cordova TN 38016, US-USA HONG, David, 1920 N. Almadale Ct. 202, Collierville TN 38017, US-USA BIRD, Thomas, G., 11040 Silsbe Lane, Eads TN 38028, US-USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE POLYMORPH OF THE SELECTIVE ANDROGEN MODULATORS (R) OR (S)- N-(4-CYANO-3-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-3-(4-CYANOPHENOXY)-2-HYDROXY-2- METHYLPROPANAMIDE
(56)	References Cited:	US-A1- 2007 161 608, US-A1- 2007 129 548

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. Krystallinsk form D av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksy-2-metylpropanamid, karakterisert ved:

- 5 a. et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter unike topper ved $^{\circ}2\theta$ (d-verdi Å);
vinkler på 4,4 (19,9), 8,5 (10,4), 8,8 (10,0), 11,3 (7,8), 12,7 (6,9), 13,8 (6,4), 14,4 (6,1), 14,6
(6,0), 15,1 (5,8), 16,1 (5,5), 16,6 (5,3), 16,9 (5,2), 18,0 (4,9), 18,7 (4,7), 19,0 (4,6), 19,4 (4,55),
20,8 (4,25), 22,1 (4,0), 22,7 (3,9), 23,1 (3,8), 23,4 (3,8), 24,7 (3,6), 24,9 (3,56), 25,3 (3,51),
27,8 (3,2), og 29,3 (3,0) når framskaffet med en Cu-røranode med K-alfastråling; og
b. et smeltepunkt på 130 °C.

- 10 2. Framgangsmåte for framstilling av krystallinsk form D av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksy-2-metylpropanamid som definert i krav 1, hvori
framgangsmåten omfatter blanding av amorft (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksy-2-metylpropanamid i en løsningsmiddel/antiløsningsmiddel-blanding
ved en temperatur på 50°C under betingelser som tillater krystallisasjon, for derved å oppnå den
15 krystallinske formen, hvori løsningsmiddel/antiløsningsmiddel-blandingen er en
etylacetat/sykloheksan-blanding.

3. Blanding som omfatter krystallinsk form D av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksy-2-metylpropanamid som definert i krav 1, og en egnet bærer eller
fortynningsmiddel.

- 20 4. Framgangsmåte for framstilling av krystallinsk form D av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksy-2-metylpropanamid som definert i krav 1, hvori
framgangsmåten omfatter oppvarming av en prøve som inneholder polymorfe A og/eller B" av (R)
eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksy-2-metylpropanamid i
nærvær av polymorf D til 110°C,
25 hvori polymorf A av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksy-
2-metylpropanamid er karakterisert ved:

- a) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som omfatter topper ved $^{\circ}2\theta$ (d-verdi Å), vinkler på
5,6 (15,9), 7,5 (11,8), 8,6 (10,3), 9,9 (8,9), 12,4 (7,1), 15,0 (5,9), 16,7 (5,3), 17,3 (5,1), 18,0
(4,9), 18,5 (4,8), 19,3 (4,6), 19,8 (4,5), 20,6 (4,3), 21,8 (4,1), 22,3 (4,0), 23,4 (3,8), 23,9 (3,7),
30 24,6 (3,6), 24,9 (3,6), 25,4 (3,5), 26,0 (3,4), 26,5 (3,4), og 27,8 (3,2) når oppnådd med en Cu-
røranode med K-alfastråling; og
b) et smeltepunkt på 80 °C; og

hvor polymorf B" av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksey-2-metylpropanamid er karakterisert ved:

a) et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som viser en bred halo med to harmoniske topper mellom 15-25 °2θ når oppnådd ved bruk av en røranode av Cu med Ka-stråling; og

5 b) et faseovergangspunkt på 55°C bestemt ved differensiell scanningskalorimetri.

5. Framgangsmåte for framstilling av krystallinsk form D av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksey-2-metylpropanamid som definert i krav 1, hvor framgangsmåten omfatter "seeding" av en prøve av andre polymorfe av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksey-2-metylpropanamid med en liten mengde av
10 form D, og lagring av prøven ved 110°C/0% relativ fuktighet i 7 dager eller i vann ved 50°C i 24 timer etterfulgt av tørking.

6. Farmasøytisk blanding omfatter krystallinsk form D av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksey-2-metylpropanamid som definert i krav 1, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

15 7. Anvendelse av krystallinsk form D av (R) eller (S)-N-(4-cyano-3-(trifluormetyl)fenyl)-3-(4-cyanofenoksy)-2-hydroksey-2-metylpropanamid som definert i krav 1, i framstillingen av et medikament for behandling av en hormon-relatert tilstand valgt fra androgen-svekkelse hos aldrende menn (ADAM), androgen-svekkelse hos kvinner (ADIF), kronisk muskelsvinn, og prostatakraft.

20 8. Anvendelse ifølge krav 7, hvor nevnte ADAM er valgt fra utmattelse, depresjon, redusert libido, seksuelle forstyrrelser, ereksjonssvikt, hypogonadisme, osteoporose, hårtap, anemi, fedme, sarkopeni, osteopeni, osteoporose, godartet prostata-hypertensjon, endringer i humør og kognisjon, og prostatakraft.

25 9. Anvendelse ifølge krav 7, hvor nevnte ADIF er valgt fra seksuelle forstyrrelser, redusert seksuell libido, hypogonadisme, sarkopeni, osteopeni, osteoporose, endringer i kognisjon og humør, depresjon, anemi, hårtap, fedme, endometriosis, brystkreft, livmorkreft og eggstokkreft.