



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2723732 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.01.18
(86)	European Application Nr.	12735333.2
(86)	European Filing Date	2012.06.21
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.30
(30)	Priority	2011.06.22, US, 201161499989 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Purdue Pharma LP, One Stamford Forum 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, US-USA Shionogi & Co., Ltd, 1-8 Doshomachi 3-chome Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 541-0045, JP-Japan
(72)	Inventor	TAFESSE, Laykea, 8 Windward Way, Robbinsville, NJ 08690, US-USA ANDO, Shigeru, c/o Shionogi & Co., Ltd.1-1 Futaba-cho 3-chome Toyonaka, Osaka 561-0825, JP-Japan KUROSE, Noriyuki, c/o Shionogi & Co., Ltd.1-1 Futaba-cho 3-chome Toyonaka, Osaka 561-0825, JP-Japan
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

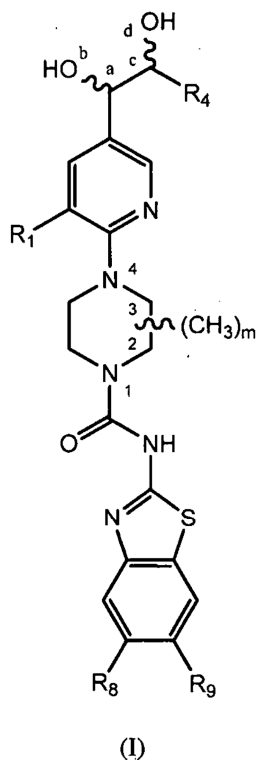
(54)	Title	TRPV1 ANTAGONISTS INCLUDING DIHYDROXY SUBSTITUENT AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/058754 WO-A2-2008/132600

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. Forbindelse av formel (I):

5



eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, hvori:

R₁ er -halo,

10 R₄ er -H,

hver R₈ og R₉ er uavhengig -H, -halo, -CH₃, eller -CF₃,

hver halo er uavhengig -F, -Cl, -Br, eller -I, og

m er heltallet 1,

hvor metylgruppen bundet til piperazinringen er en (S)-2-metylgruppe, og karbonatomet ved

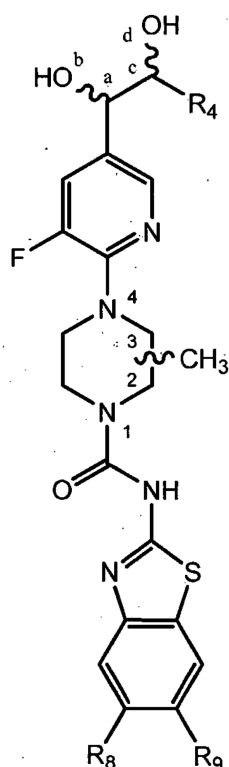
15 a-posisjonen til a-b-bindingen er i (S)-konfigurasjonen,

hvor det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen som består av et farmasøytisk akseptabelt salt, polymorf, pseudopolymorf, solvat, ko-krystall, radiomerket form, og/eller tautomer.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er et farmasøytisk akseptabelt salt, radiomerket form, eller en saltsyre, vinsyre, benzensulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, eller fumarsyre-ko-krystall.

5 3. Forbindelsen ifølge krav 2, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er et fumarsyresalt, en fumarsyre-ko-krystall, eller en kombinasjon derav.

4. Forbindelse ifølge krav 1, som har formel (II):



10

(II)

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, hvori:

15 R₄ er -H,

R₈ er -H, -F, eller -CH₃,

R₉ er -H, -halo, -CH₃, eller -CF₃, og

hver halo er uavhengig -F, -Cl, -Br, eller -I,

hvor metylgruppen bundet til piperazinringen er en (*S*)-2-metylgruppe, og

20 karbonatomet ved a-posisjonen til a-b-bindingen er i (*S*)-konfigurasjonen,

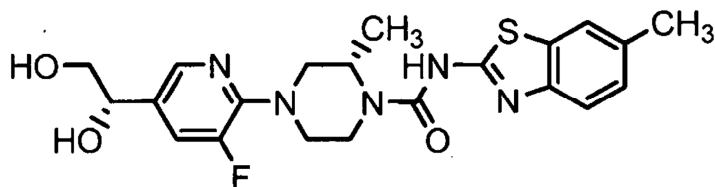
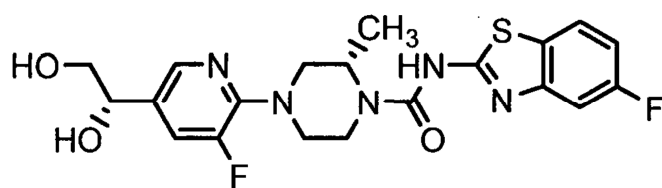
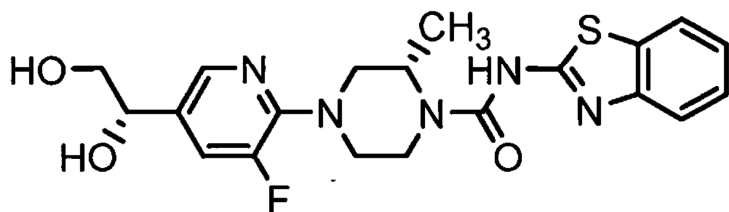
og hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen som består av et farmasøytisk akseptabelt salt, polymorf, pseudopolymorf, solvat, ko-krystall, radiomerket form, og/eller tautomer.

- 5 5. Forbindelsen ifølge krav 4, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er
(i) et farmasøytisk akseptabelt salt, eller en fumarsyre-ko-krystall, eller
(ii) et fumarsyresalt, en fumarsyre-ko-krystall, eller en kombinasjon derav.

6. Forbindelsen ifølge krav 5, alternativ (i), hvori det farmasøytisk akseptable
10 derivatet er et hydrokloridsalt, et natriumsalt, et kaliumsalt, et *p*-toluensulfonsyresalt, et fumarsyresalt, eller en fumarsyre-ko-krystall.

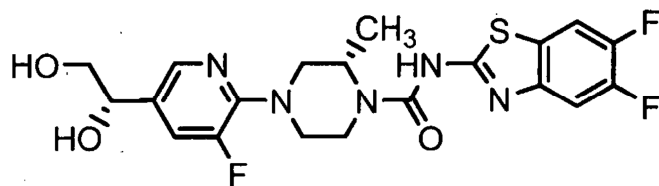
7. Forbindelsen ifølge krav 4 eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, som
er

15



20

, ' eller



hvor det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen som består av et farmasøytisk akseptabelt salt, polymorf, pseudopolymorf, solvat, ko-krystall, radiomerket form, og/eller tautomer.

8. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 7, som er
- (i) et fumarsyresalt, en fumarsyre-ko-krystall, eller en kombinasjon derav, eller
 - (ii) en fri base.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav for anvendelse ved behandling av smerte, smerte forbundet med osteoartritt, osteoartritt, UI, et ulcus, IBD eller IBS, hvor det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen som består av et farmasøytisk akseptabelt salt, polymorf, pseudopolymorf, solvat, ko-krystall, radiomerket form, og/eller tautomer.

10. Produktet fra å kombinere forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 med fumarsyre, hvor molforholdet i produktet er ca. 1:0,5 av (forbindelsen av formel (I) eller (II)):(fumarsyre).

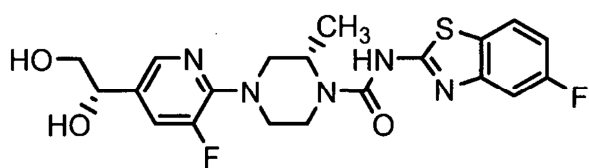
11. Sammensetning omfattende

- (i) forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav, eller
- (ii) produktet ifølge krav 10,

og en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipiens, hvor det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen som består av et farmasøytisk akseptabelt salt, polymorf, pseudopolymorf, solvat, ko-krystall, radiomerket form, og/eller tautomer.

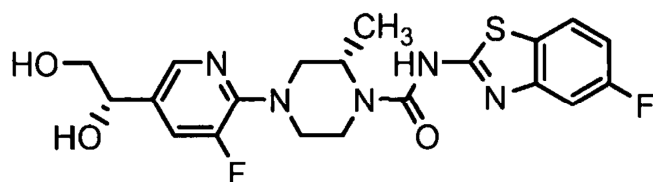
12. Produkt ifølge krav 10 eller et farmasøytisk akseptabelt derivat derav for anvendelse ved behandling av smerte, smerte forbundet med osteoartritt, osteoartritt, UI, et ulcus, IBD eller IBS, hvori det farmasøytisk akseptable derivatet er valgt fra gruppen som består av et farmasøytisk akseptabelt salt, polymorf, pseudopolymorf, solvat, ko-krystall, radiomerket form, og/eller tautomer.

13. Forbindelse ifølge krav 4 som har strukturen



eller en fumarsyre-ko-krystall derav.

14. Forbindelsen ifølge krav 13 i form av en ko-krystall fra å kombinere forbindelsen



med fumarsyre, hvori molforholdet i ko-krystallen er ca. 1:0,5 av (forbindelsen):(fumarsyre).

15. Fumarsyre-ko-krystall ifølge krav 13 eller krav 14 som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp ved hver av $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, og $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

16. Fumarsyre-ko-krystall ifølge krav 13 eller krav 14 som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp ved hver av $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$, og $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

17. Fumarsyre-ko-krystall ifølge krav 13 eller krav 14 som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp ved hver av $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,0^\circ \pm 0,2^\circ$,
5 $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,3^\circ \pm 0,2^\circ$, og $38,5^\circ \pm 0,2^\circ$.