



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2729470 B1

NORWAY

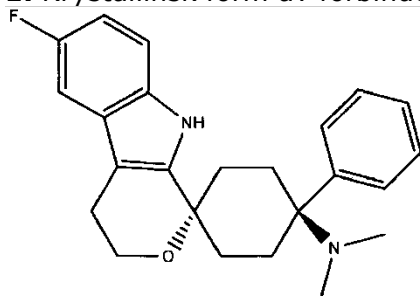
(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.11.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.06.21
(86)	European Application Nr.	12748646.2
(86)	European Filing Date	2012.07.06
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.14
(30)	Priority	2011.07.08, EP, 11005587
(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	Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, DE-Tyskland
(72)	Inventor	GRUß, Michael, Hermannstrasse 8, 52062 Aachen, DE-Tyskland KLUGE, Stefan, Lörracherstrasse 119, CH-4125 Riehen, DE-Tyskland PRÜHS, Stefan, Wiesenweg 10, 69121 Heidelberg, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	CRYSTALLINE (1R,4R)-6'-FLUORO-N,N-DIMETHYL-4-PHENYL-4',9'-DIHYDRO-3'H-SPIRO[CYCLOHEXANE-1,1'-PYRANO[3,4,B]INDOL]-4-AMINE
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/043967 WO-A1-2006/108565 WO-A2-2008/009415

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 av forbindelsen ifølge formel (I)

(I),

5 hvori den krystallinske formen har

A: røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved 7,8 $\pm$ 0,2 (2 θ); 13,5 $\pm$ 0,2 (2 θ); 16,8 $\pm$ 0,2 (2 θ); 17,6 $\pm$ 0,2 (2 θ); 18,3 $\pm$ 0,2 (2 θ), 18,6 $\pm$ 0,2 (2 θ), 19,4 $\pm$ 0,2 (2 θ); 19,7 $\pm$ 0,2 (2 θ); 25,8 $\pm$ 0,2 (2 θ); 26,3 $\pm$ 0,2 (2 θ); 27,6 $\pm$ 0,2 (2 θ) og 28,3 $\pm$ 0,2 (2 θ); eller

10 B: røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved 9,8 $\pm$ 0,2 (2 θ), 16,7 $\pm$ 0,2 (2 θ), 17,8 $\pm$ 0,2 og 24,1 $\pm$ 0,2 (2 θ).

15 **2.** Den krystallinske formen A ifølge krav 1, som har Raman-topper ved 921 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1002 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1308 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1569 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1583 $\pm$ 2 cm⁻¹ og 3057 $\pm$ 2 cm⁻¹.

3. Den krystallinske formen B ifølge krav 1, som har Raman-topper ved 154 $\pm$ 2 cm⁻¹, 173 $\pm$ 2 cm⁻¹, 923 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1003 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1299 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1476 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1571 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1581 $\pm$ 2 cm⁻¹, 3064 $\pm$ 2 cm⁻¹ og 3072 $\pm$ 2 cm⁻¹.

20 **4.** Den krystallinske formen A ifølge krav 1 eller 2, som i DSC-analyse fremviser en endoterm hendelse med en starttemperatur eller en topptemperatur i området 298-308 °C.

25 **5.** Den krystallinske formen B ifølge krav 1 eller 3, som i DSC-analyse fremviser en endoterm hendelse med en starttemperatur eller en topptemperatur i området 108-118 °C og/eller en endoterm hendelse med en starttemperatur eller en topptemperatur i området 184-194 °C.

30 **6.** Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én krystallinsk form ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 5.

7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, som omfatter mellom omtrent 0,001 vekt-% og omtrent 20 vekt-% av den krystallinske formen.

5 **8.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6 eller 7, som består av ett eller flere additiver og/eller adjuvanter og den aktive ingrediensen, hvori den aktive ingrediensen omfatter minst omtrent 95 % av den krystallinske formen A.

10 **9.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, hvori den aktive ingrediensen omfatter minst omtrent 99 % av den krystallinske formen A.

10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9 for anvendelse i behandling av smerte.

15 **11.** Fremgangsmåte for å oppnå en krystallinsk form A av (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin ifølge krav 1, omfattende trinnene

a-1) å suspendere (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin i et løsemiddel valgt fra gruppen
20 bestående av n-butanol, etylacetat, n-propylacetat, iso-propylacetat, n-butylacetat, iso-butylacetat, aceton, 2-butanon, pentan-2-on, pentan-3-on, heksan-2-on, heksan-3-on, tert-butylmetyleter, dietyleter, tetrahydrofuran, diisopropyleter, 1,4-dioksan, acetonitril, toluen, diklorometan, kloroform og blandinger derav, ved en temperatur under eller på kokepunktet til det
25 respektive løsemiddelet og å røre om den resulterende suspensjon; og

b-1) å filtrere bort faststoffet; eller
a-2) å løse opp (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin i et løsemiddel valgt fra
30 gruppen bestående av n-butanol, etylacetat, n-propylacetat, iso-propylacetat, n-butylacetat, iso-butylacetat, aceton, 2-butanon, pentan-2-on, pentan-3-on, heksan-2-on, heksan-3-on; tert-butylmetyleter, dietyleter, tetrahydrofuran, diisopropyleter, 1,4-dioksan, acetonitril, toluen, diklormetan, kloroform; og blandinger derav, samt blandinger av n-heptan/butanon, n-heptan/aceton, n-heptan/tetrahydrofuran, n-heksan/butanon, n-heksan/aceton og n-
35 heksan/tetrahydrofuran, ved en temperatur som ikke er høyere enn 80 °C;

b-2) å fordampe løsemidlet fra løsningen; eller

b-2') å utfelle krystallinsk form A av (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro-[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin fra løsningen.

5 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori løsemiddelet i trinn (a-2) er valgt fra gruppen bestående av n-butanol, etylacetat, n-propylacetat, iso-propylacetat, n-butylacetat, iso-butylacetat, aceton, 2-butanon, pentan-2-on, pentan-3-on, heksan-2-on, heksan-3-on; tert-butylmetyleter, dietyleter, tetrahydrofuran, diisopropyleter, 1,4-dioksan, acetonitril og toluen.

10 **13.** Fremgangsmåte for å oppnå en krystallinsk form B av (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin ifølge krav 1, omfattende trinnene

15 a-1) å suspendere (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro-[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin i vann eller en løsemiddelblanding omfattende vann og minst ett organisk løsemiddel valgt fra gruppen bestående av n-butanol; etylacetat, n-propylacetat, iso-propylacetat, n-butylacetat, iso-butylacetat, aceton, 2-butanon, pentan-2-on, pentan-3-on, heksan-2-on, heksan-3-on, tert-butylmetyleter, dietyleter, tetrahydrofuran, diisopropyleter og 1,4-dioksan, ved en temperatur under eller på kokepunktet til
20 den respektive løsemiddelblandingen og å røre om den resulterende suspensjonen; og

b-1) å filtrere bort faststoffet; eller

25 a-2) å løse opp (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro-[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin i et løsemiddel valgt fra gruppen bestående av tetrahydrofuran, 1,4-dioksan og dimetylsulfoksid, ved en temperatur under eller på kokepunktet til det respektive løsemiddelet; og

b-2') å utfelle krystallinsk form B av (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro-[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin fra løsningen ved tilsetning av vann.

30

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori løsemiddelblandingen i trinn (a-1) er en blanding av vann og tetrahydrofuran.