



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3235821 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.06.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.08
(86)	European Application Nr.	17020200.6
(86)	European Filing Date	2012.07.06
(87)	The European Application's Publication Date	2017.10.25
(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
(62)	Divided application	EP2729470, 2012.07.06
(73)	Proprietor	Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Tyskland
(72)	Inventor	Gruss, Michael, Hermannstraße 8, 52062 Aachen, Tyskland Prühs, Stefan, Wiesenweg 10, 69121 Heidelberg, Tyskland Kluge, Stefan, Lörracherstraße 119, 4125 Riehen, Sveits
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, 5230 ODENSE, Danmark

(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-A2-2008/009415 WO-A1-2006/108565

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 (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, som er et alkoholsolvat.
2. Den krystallinske formen ifølge krav 1, som er form C som har røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved 9,1 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 9,5 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 16,8 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 18,2 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 18,6 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 19,0 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 19,3 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 19,5 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 22,2 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 25,4 $\pm$ 0,2 (2 Θ) og 27,5 $\pm$ 0,2 (2 Θ).
3. Den krystallinske formen C ifølge krav 2, som har Raman-topper ved 156 $\pm$ 2 cm⁻¹, 171 $\pm$ 2 cm⁻¹, 183 $\pm$ 2 cm⁻¹, 922 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1003 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1299 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1478 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1570 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1587 $\pm$ 2 cm⁻¹, 2932 $\pm$ 2 cm⁻¹, 2951 $\pm$ 2 cm⁻¹, 3070 $\pm$ 2 cm⁻¹.
4. Den krystallinske formen ifølge krav 1, som er form D som har røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved 8,4 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 8,8 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 15,0 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 15,2 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 17,0 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 17,6 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 18,9 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 21,2 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 22,4 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 23,2 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 26,0 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 29,5 $\pm$ 0,2 (2 Θ) og 30,7 $\pm$ 0,2 (2 Θ).
5. Den krystallinske formen D ifølge krav 4, som har Raman-topper ved 169 $\pm$ 2 cm⁻¹, 254 $\pm$ 2 cm⁻¹, 367 $\pm$ 2 cm⁻¹, 491 $\pm$ 2 cm⁻¹, 683 $\pm$ 2 cm⁻¹, 922 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1002 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1302 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1437 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1479 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1570 $\pm$ 2 cm⁻¹, 2935 $\pm$ 2 cm⁻¹, 2957 $\pm$ 2 cm⁻¹, 3067 $\pm$ 2 cm⁻¹.
6. Den krystallinske formen ifølge krav 1, som er form E som har røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved 8,8 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 11,9 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 17,0 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 17,7 $\pm$ 0,2 (2 Θ) og 18,7 $\pm$ 0,2 (2 Θ).
7. Den krystallinske formen E ifølge krav 6, som har Raman-topper ved 159 $\pm$ 2 cm⁻¹, 188 $\pm$ 2 cm⁻¹, 680 $\pm$ 2 cm⁻¹, 923 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1003 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1297 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1434 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1461 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1570 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1585 $\pm$ 2 cm⁻¹, 2943 $\pm$ 2 cm⁻¹, 2961 $\pm$ 2 cm⁻¹, 3070 $\pm$ 2 cm⁻¹.
8. Den krystallinske formen ifølge krav 1, som er form F som har røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved 9,0 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 15,4 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 16,1 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 17,9 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 18,2 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 18,7 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 19,4 $\pm$ 0,2 (2 Θ), 20,1 $\pm$ 0,2 (2 Θ),

20,6±0,2 (2Θ), 21,8±0,2 (2Θ), 24,6±0,2 (2Θ), 25,6±0,2 (2Θ), 27,1±0,2 (2Θ), 27,4±0,2 (2Θ) og 29,3±0,2 (2Θ).

9. Den krystallinske formen F ifølge krav 8, som har Raman-topper ved 157±2 cm⁻¹, 171±2 cm⁻¹, 183±2 cm⁻¹, 682±2 cm⁻¹, 921±2 cm⁻¹, 1002±2 cm⁻¹, 1299±2 cm⁻¹, 1463±2 cm⁻¹, 1477±2 cm⁻¹, 1570±2 cm⁻¹, 1581±2 cm⁻¹, 2889±2 cm⁻¹, 2932±2 cm⁻¹, 2952±2 cm⁻¹, 2977±2 cm⁻¹, 3058±2 cm⁻¹, 3070±2 cm⁻¹.

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9.

11. Fremgangsmåte for fremstilling eller for rensing 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, den frie basen eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, fremgangsmåten omfattende trinnene

(i) tilveiebringe en blanding av diastereomerer omfattende (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 og (1s,4s)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-

1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin; fortrinnsvis med et overskudd 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;

og

(ii) benytte blandingen av diastereomerer oppnådd i trinn (i) som utgangsmateriale og fremstille derfra en krystallinsk form 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 valgt fra gruppen som består av krystallinske former C, D, E og F ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 9, hvori trinn (ii) involverer deltrinnene

(ii-a) løse opp blandingen av diastereomerer i et løsningsmiddel eller løsningsmiddelblanding omfattende dimetylsulfoksid eller et annet dipolart aprotisk løsningsmiddel;

(ii-b) tilsette et alkohol valgt fra gruppen som består av metanol, etanol, 1-propanol og 2-propanol;

(ii-c) utfelle form C, D, E eller F; og

(ii-d) separere bunnfallet oppnådd i trinn (ii-c) fra resten av løsningen som inneholder (1s,4s)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-amin; og

(iii) separere den krystallinske formen 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 oppnådd i trinn (ii) fra resten av blandingen av diastereomerer; fortrinnsvis ved utfelling og filtrering; og (iv) eventuelt konvertere den krystallinske formen 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 til en annen krystallinsk form 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 oppnådd i trinn (iii), fortrinnsvis ved tørking, fortrinnsvis til krystallinsk form A som har røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved $17,6\pm0,2$ (2Θ), $18,3\pm0,2$ (2Θ), $18,6\pm0,2$ (2Θ), $25,8\pm0,2$ (2Θ) og $26,3\pm0,2$ (2Θ) og/eller Raman-topper ved 921 ± 2 cm^{-1} , 1002 ± 2 cm^{-1} , 1308 ± 2 cm^{-1} , 1569 ± 2 cm^{-1} , 1583 ± 2 cm^{-1} , 3057 ± 2 cm^{-1} .