



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2262505 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/55 (2006.01)
C07D 471/16 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.02.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.09.10
(86)	Europeisk søknadsnr	09718951.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.03.12
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.12.22
(30)	Prioritet	2008.03.12, US, 36069 P
(84)	Utpekte stater	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 SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Intra-Cellular Therapies, Inc., 3960 Broadway, New York, NY 10032, US-USA
(72)	Oppfinner	WENNOGLE, Lawrence, P., Intra-Cellular Therapies Inc.3960 Broadway, New York, NY 10032, US-USA TOMESCH, John, Intra-Cellular Therapies Inc3960 Broadway, New York, NY 10032, US-USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	SUBSTITUERTE HETEROSYKLUSFUSERTE GAMMA-KARBOLINFASTSTOFFER
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2006 148 808 US-A1- 2007 066 677

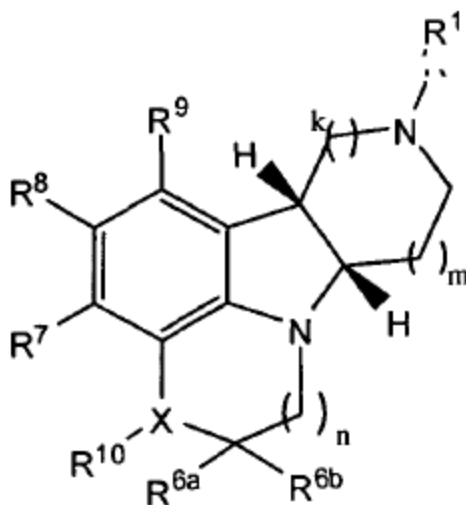
OPPFINNELSENS OMRÅDE

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører toluensulfonsyreaddisjonssaltkrystaller av spesifikke substituerte heterosyklusfuserte gammakarboline, fremgangsmåten for fremstilling av disse og anvendelse av slike krystaller.

5

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0002] Substituerte heterosyklusfuserte gammakarboline og deres farmasøytisk akseptable salter er representert ved kjernestrukturen som er vist i formel 1J:



10

[0003] Disse forbindelsene er offentliggjort i WO 2000/77010; WO 2000/77002; WO 2000/77001; U.S. pat. nr. 6 713 471; 6 552 017; 7 081 455; 6 548 493, 7 071 186; meddelt på nytt (eng.: re-issued) U.S. pat. nr. 39,680; 39,679; og U.S. provisoriske søknad nr. 60/906,473.

15

[0004] Disse forbindelsene er funnet å være nyttige som 5-HT₂-reseptoragonister og antagonister anvendt i behandling av forstyrrelser i sentralnervesystemet, inkludert en forstyrrelse forbundet med 5HT_{2C}- eller 5HT_{2A}-reseptormodulering valgt fra fedme, anoreksi, bulemi, depresjon, angst, psykose, schizofreni, migrene, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, seksuelle forstyrrelser, depresjon, schizofreni, migrene, oppmerksomhets-
sviktforstyrrelse, oppmerksomhetssvikthyperaktivitetsforstyrrelse, obsessiv-kompulsiv
forstyrrelse, søvnforstyrrelser, tilstander forbundet med cefalisk smerte, sosiale fobier,
gastrointestinale forstyrrelser som dysfunksjon av den gastrointestinale magetarm-
kanalen.

20

[0005] Som fri base eksisterer substituerte heterosyklusfuserte gamma-karboline i flytende form og utsettes for N-oksidasjon og/eller nedbrytning. Slike ustabile egenskaper kan gjøre disse forbindelsene uønskede som farmasøytiske produkter. Den kjente teknikken offentliggjør et stort antall substituerte heterosyklusfuserte gamma-karbolderivater i fri baseform, så vel som et stort antall farmasøytisk akseptable

25

salter, inkludert saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre, salpetersyre og lignende; og saltene fremstilt fra organiske syrer som f.eks. eddiksyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, stearinsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, paminsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, fenyleddiksyre, glutaminsyre, benzosyre, salisylsyre, sulfanilsyre, 2-acetoksybenzosyre, fumarsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, oksalsyre, isetionsyre og lignende. Av det store antallet mulige farmasøytisk akseptable saltforbindelser offentliggjort i teknikkens stand viste ingen seg å ha særlig stabilitet eller ønskede egenskaper. Fordi mange farmasøytiske forbindelser kan eksistere i forskjellige fysiske former (f.eks. flytende eller faste i forskjellige krystallinske, amorfe, polymorfe, hydrat- eller solvatformer) som kan variere stabiliteten, løseligheten, biotilgjengeligheten eller farmakokinetikken (absorpsjon, distribusjon, metabolisme, utskillelse eller lignende) og/eller bioekvivalensen til et legemiddel, er det av avgjørende betydning i farmasøytisk utvikling å identifisere en farmasøytisk forbindelse av optimal fysisk form (f.eks. fri base eller salt i faste, flytende, krystallinske, hydrat, solvat, amorfe eller polymorfe former).

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0006] Vi har overraskende funnet at et spesielt substituert heterosyklus fusert

gamma-karbolin er spesielt stabilt i toluensulfonsyresyreaddisjonssaltform, og er spesielt fordelaktig ved fremstilling av galeniske formuleringer av forskjellige og varierte slag. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer dermed 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4': 4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanontosylatsalt i fast form ("Solid Salt of the Present Invention"). Nærmere bestemt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4': 4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanontosylatsaltkrystall ("saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse"). Det har overraskende blitt funnet at saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse er spesielt stabile og foretrukket for galenisk og/eller terapeutisk anvendelse. Oppfinnelsen tilveiebringer derfor følgende:

1.1 Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse i tørr krystallinsk form;

1.2 Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse eller formel 1.1, i nåleform;

1.3 Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse eller formel 1.1, i flakform (f.eks. tynne flak eller flakfragmenter);

1.4 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.2, der saltkrystallene er i en enkelt krystallform, og er frie eller i det vesentlige frie for hvilken som helst annen form, f.eks. fri eller i det vesentlige fri, f.eks. mindre enn 10 vekt-%, fortrinnsvis mindre enn ca. 5 vekt-%, mer foretrukket mindre enn

ca. 2 vekt-%, ytterligere foretrukket mindre enn ca. 1 vekt-%, ytterligere foretrukket mindre enn ca. 0,1 vekt-%, mest foretrukket mindre enn ca. 0,01 vekt.-% av amorf form;

1.5 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.4, der saltkrystallene er i en enkelt krystallform, og er frie eller i det vesentlige frie for hvilken som helst annen form, f.eks. mindre enn 10 vekt-%, fortrinnsvis mindre enn ca. 5 vekt-%, mer foretrukket mindre enn ca. 2 vekt-%, ytterligere foretrukket mindre enn ca. 1 vekt-%, ytterligere foretrukket mindre enn ca. 0,1 vekt-%, mest foretrukket mindre enn ca. 0,01 vekt-% av andre krystallformer;

1.6 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.4, der saltkrystallene er i en enkelt krystallform, og er frie eller i det vesentlig frie for hvilken som helst annen form, f.eks. mindre enn 10 vekt-%, fortrinnsvis mindre enn ca. 5 vekt-%, mer foretrukket mindre enn ca. 2 vekt-%, ytterligere foretrukket mindre enn ca. 1 vekt-%, ytterligere foretrukket mindre enn ca. 0,1 vekt-%, mest foretrukket mindre enn ca. 0,01 vekt-% av amorfe former og andre krystallformer;

1.7 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.6, der saltkrystallene er i en ikke-solvatform eller ikke-hydratform;

1.8 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.7, der saltkrystallene er i en ikke-solvatform og ikke-hydratform;

1.9 Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.8, der saltkrystallene oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende minst to 2-tetaverdivelges fra de som er angitt nedenfor ("krystallform A"):

Posisjon ($^{\circ}2\theta$)	D-avstand (Å)	Relativ intensitet (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

1.10 Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.9, der saltkrystallene oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende minst fem 2-tetaverdier som er valgt fra de som er angitt nedenfor ("krystallform A"):

Posisjon ($^{\circ}2\theta$)	D-avstand ($\text{\AA}$)	Relativ intensitet (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

1.11 Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.10, der saltkrystallene oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i
5 det vesentlige som fremsatt nedenfor i dette dokumentet ("krystallform A"):

Posisjon ($^{\circ}2\theta$)	D-avstand ($\text{\AA}$)	Relativ intensitet (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

1.12 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.11, der saltkrystallene oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige som
10 fremsatt i dette dokumentet i tabell 4 og/eller figur 7 ("krystallform A");

1.13 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.11, der saltkrystallene oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i figur 7A ("krystallform A");

1.14 Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse eller hvilken som helst av
15 formlene 1.1-1.8, der saltkrystallene oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende minst to 2-tetaverdier valgt fra de som er fremsatt i 7B;

1.15 Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.8, der saltkrystallene oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i figur 7B ("krystallform A");

1.16 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.15, der saltkrystallene oppviser et differensielt skanningskalorimetrimønster (DSC-mønster) omfattende en enkelt endoterm med en starttemperatur på ca. 178 °C-179 °C (f.eks. 178,8 °C) ("krystallform A");

1.17 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.16, der saltkrystallene oppviser et differensielt skanningskalorimetrimønster (DSC) omfattende en enkelt endoterm med et topptemperaturområde på ca. 180-181 °C (f.eks. 180,8 °C) ("krystallform A");

1.18 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.17, der saltkrystallene oppviser et differensielt skanningskalorimetrimønster (DSC-mønster) omfattende en enkelt endoterm med en entalpi av overgang (ΔH) på ca. 60-65 J/g, fortrinnsvis ca. 62-64 J/g, mest foretrukket ca. 63-64 J/g, f.eks. ca. 63 J/g (f.eks. 63,6 J/g) ("krystallform A");

1.19 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.18, der saltkrystallene oppviser et differensielt skanningskalorimetrimønster (DSC-mønster) i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i figur 8 ("krystallform A");

1.20 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.19, der saltkrystallene oppviser et differensielt skanningskalorimetrimønster (DSC-mønster) som fremsatt i dette dokumentet i figur 8 ("krystallform A");

1.21 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.20, der saltkrystallene oppviser en termogravimetrisk analyseprofil omfattende to regioner av vekttap med et totalt vekttap på ca. 0,5 % (f.eks. 0,46 %) ved 200 °C ("krystallform A");

1.22 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.21, der saltkrystallene oppviser en termogravimetrisk analyseprofil i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i figur 8 ("krystallform A");

1.23 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.22, der saltkrystallene oppviser en termogravimetrisk analyseprofil som fremsatt i dette dokumentet i figur 8 ("krystallform A");

1.24 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.23, der saltkrystallene har et infrarødt spektrum omfattende minst to bånd, f.eks. minst fem bånd valgt fra båndene som fremsatt i tabell 1 ("krystallform A");

1.25 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.24, der saltkrystallene oppviser et Fourier Transform-infrarødt spektrometribåndmønster i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i tabell 1 ("krystallform A");

1.26 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.25, der saltkrystallene har et smeltepunkt i området på ca. 176 °C til ca. 181 °C.

1.27 Saltkrystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.26, der saltkrystallene oppviser hvilken som helst kombinasjon av karakteristikk som

5 beskrevet i 1.1-1.26 ("krystallform A");

1.28 Krystallene ifølge oppfinnelsen eller hvilken som helst av formlene 1.1-1.8, der saltkrystallen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i tabell 5 eller figur 9 eller 10 ("krystallform B");

1.29 Krystallene ifølge oppfinnelsen når de fremstilles av hvilken som helst av
10 prosessene 2.1-2.9.

[0007] Oppfinnelsen tilveiebringer også følgende:

2.1 En prosess for fremstilling av saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks. hvilken som helst av formlene 1.1-1.28, prosessen omfatter følgende trinn:

a) omsetning av 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4':
15 4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon av fri base ("fri base ifølge foreliggende oppfinnelse") med p-toluensulfonsyre; eller

b) oppløsning av 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4':
4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-
butanontoluensulfonsyretilsetningssalt ("salt ifølge foreliggende oppfinnelse") i et
20 løsningsmiddel; og

c) eventuelt å avkjøle reaksjonsblandingene, f.eks. til 0-25 °C;

2.2 Prosess 2.1, der løsningsmidlet velges fra C1-4-alkohol (f.eks. metanol, etanol, isopropylalkohol), aceton, etylacetat, n-propylacetat, acetonitril, tetrahydrofuran, butanon, heptan, heksan, vann, toluen og blandinger av disse;

2.3 Prosess 2.1 eller 2.2, der løsningsmidlet velges fra C1-4-alkohol (f.eks. metanol, etanol, isopropylalkohol), aceton, etylacetat, n-propylacetat, acetonitril, tetrahydrofuran og blandinger av disse;

2.4 Prosess 2.1, 2.2 eller 2.3, der løsningsmidlet er etanol;

2.5 Prosess 2.1, 2.2 eller 2.3, der løsningsmidlet er 2-propanol;

30 2.6 Enhver av prosessene 2.1-2.5, der prosessen videre omfatter trinnet å tilsette et anti-løsningsmiddel;

2.7 Prosess 2.6, der anti-løsningsmidlet velges fra butanon, heksan, heptan, toluen og vann;

35 2.8 Prosess for fremstilling av saltkrystallform A, f.eks. hvilken som helst av formlene 1.1-1.27, omfattende trinnet å

(a) omsette 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4':
4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon fri base med p-toluensulfonsyremonohydrat, i isopropylalkohol, fortrinnsvis i 2-5 ml, fortrinnsvis

3,5 ml isopropanol pr gram av den frie basen for å danne saltkrystallene;

(b) eventuelt avkjøle reaksjonsblandingen, f.eks. avkjøle den til 0-25 °C.

2.9 Prosess for fremstilling av saltkrystallform B omfattende trinnet å

(a) omsette 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4':

5 4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon med p-toluensulfonsyre, f.eks. p-toluensulfonsyremonohydrat i etylalkohol, fortrinnsvis i 2-5 ml, fortrinnsvis 3 ml etanol per gram av den frie basen for å danne saltkrystallene; og

(b) eventuelt avkjøle reaksjonsblandingen, f.eks., avkjøle den til 0-25 °C.

10 2.10 En farmasøytisk sammensetning omfattende saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks. hvilken som helst av formlene 1.1-1.1-1.29, som aktiv bestanddel, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer;

2.11 En farmasøytisk sammensetning omfattende saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks. hvilken som helst av formlene 1.1- 1.29, som aktiv bestanddel,

15 sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller en bærer, der sammensetningen i er det vesentlige eller helt eller i det vesentlige fullstendig, i tørr krystallinsk form; 2.12 et krystallinsk faststoff ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks., hvilken som helst av formlene 1.1-1.29, for anvendelse som et farmasøytisk middel, f.eks. for anvendelse i fremgangsmåten ifølge 2.13-2.2.14, eller for anvendelse ved
20 fremstilling av et medikament for behandling av en indikasjon som fremsatt i 2.13-2.2.14;

2.13 Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks. hvilken som helst av formlene 1.1-1.29 eller 2.12, en farmasøytisk sammensetning som beskrevet i formel 2.10 eller 2.11 eller krystaller dannet fra prosessen som beskrevet i formel 2.1-2.9 for

25 anvendelse i en fremgangsmåte for profylakse eller behandling av et menneske som lider av en forstyrrelse valgt fra fedme, anoreksi, bulemi, depresjon, angst, psykose, schizofreni, migrene, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, seksuelle forstyrrelser, depresjon, schizofreni, migrene, oppmerksomhetssviktforstyrrelse, oppmerksomhets-svikthyperaktivitetsforstyrrelse, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, søvnforstyrrelser, tilstander forbundet med cefalisk smerte, sosiale fobier, gastrointestinale forstyrrelser som f.eks. dysfunksjon av motiliteten av magetarmkanalen, omfattende administrering til en pasient med behov av dette av en terapeutisk effektiv mengde av saltkrystallene ifølge oppfinnelsen, f.eks., hvilken som helst av formlene 1.1-1.29 eller 2,12, en farmasøytisk sammensetning som beskrevet i formel 2.10 eller 2.11 eller krystaller
30 dannet fra prosessen som beskrevet i formel 2.1-2.9;

2.14 Formel 2.13, der forstyrrelsen er søvnforstyrrelser eller psykose.

2.15 Anvendelsen av saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks. hvilken som helst av formlene 1.1-1.29 eller 2.12, en farmasøytisk sammensetning som beskrevet i formel 2.10 eller 2.11 eller krystaller dannet fra prosessen som beskrevet i formel 2.1-

2.9 i fremstillingen av et medikament for profylakse eller behandling av en forstyrrelse valgt fra fedme, anoreksi, buleми, depresjon, en angst, psykose, schizofreni, migrene, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, seksuelle forstyrrelser, depresjon, schizofreni, migrene, oppmerksomhetssviktforstyrrelse, oppmerksomhetssvikthyperaktivitets-
 5 forstyrrelse, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, søvnforstyrrelser, tilstander forbundet med cefalisk smerte, sosiale fobier, gastrointestinale forstyrrelser, som f.eks. dysfunksjon av motiliteten av magetarmkanalen, omfattende administrering til en pasient med behov av dette av en terapeutisk effektiv mengde av saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks. hvilken som helst av formlene 1.1-1.29 eller 2.12, en
 10 farmasøytisk sammensetning som beskrevet i formel 2.10 eller 2.11 eller krystaller dannet fra prosessen som beskrevet i hvilken som helst av formlene 2.1 til 2.9; 2.16 Formel 2.15, der forstyrrelsen er søvnforstyrrelser eller psykose.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

[0008]

Figur 1 (1/12) viser et infrarødt spekter av saltkrystallform A fremstilt som en KBr-pellet.

Figur 2 (2/12) viser et infrarødt spektrumfingerprintområde av saltkrystallform A fremstilt som en KBr-pellet.

Figur 3 (3/12) viser et massespektrum av saltkrystallform A. Topper merket som 1, 2 og 3 er (PEGMME 350 + Na)⁺-ioner.

Figur 4 (4/12) viser et 400-MHz proton-NMR-spekter av saltkrystallform A i DMSO-d₆.

Figur 5 (5/12) viser et 100-MHz karbon-NMR-spekter av saltkrystallform A i DMSO-d₆.

Figur 6 (6/12) viser et UV-Vis-spekter av saltkrystallform A i MeOH. Den heltrukne linjen avbilder et spektrum av en prøve med en konsentrasjon på 0,12 mg/ml. - - - -linjen viser et spektrum av en prøve med en konsentrasjon på 0,06 mg/ml. •••••-linjen viser et spektrum av en prøve med en konsentrasjon på 0,012 mg/ml. -••-linjen viser et
 30 spektrum av en prøve med en konsentrasjon på 0,0006 mg/ml.

Figur 7 (7/12) viser røntgendiffraksjonsmønster av saltkrystallform A (Cu K α -stråling).

Figur 7A (8/12) viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av saltkrystallform A.

Figur 7B (9/12) viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster av saltkrystallform A.

Panalytisk X-Pert Pro MPD PW3040 Pro. Røntgenstråler: Cu (1,54059 Å. Spenning:

35 15kV. Strømstyrke: 10 mA. Skannområde: 1,01 - 39,98 *2 θ . Trinnstørrelse: 0,017 * 2 θ Samlingstidspunkt: 721 s. Skannhastighet: 3,2*/min. Spalte: (eng.: slit) : DS: 1/2 ° SS: 1/4°. Revolusjonstid 1,0 s. Modus: Transmisjon.

Figur 8 (10/12) viser DSC- og TGA-skanninger for saltkrystallform A tatt ved en 10 °C/min skannhastighet.

Figur 9 (11/12) viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster av saltkrystallform B.
 Figur 10 (12/12) viser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster av saltkrystallform B.

DETALJBESKRIVELSE

5 **[0009]** Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet "krystall" eller "krystaller" og "krystallinsk" eller "krystallinsk" til hvilket som helst faststoff som har en kort eller lang rekkefølge av molekyler, atomene eller ionene i et fast gitterarrangement. Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i en enkelt krystallform. Derfor kan saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse være i en triklinisk, 10 monoklinisk, ortorombisk, tetragonal, rombohedral, heksagonal eller kubisk krystallform og blandinger av disse. Særlig er saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse av tørr krystallinsk form. I en annen utførelsesform er saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse i nåleform. I enda en annen utførelsesform er saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse i tynne flak eller flakfragmentform. I en spesiell utførelses- 15 form er saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse i det vesentlige fri for andre former, f.eks. fri for amorfe former eller andre krystallformer.

[0010] Begrepet "i det vesentlige fri" for andre krystallformer refererer til mindre enn ca. 10 vekt-%, fortrinnsvis mindre enn ca. 5 vekt-%, mer foretrukket mindre enn ca. 2 vekt-%, ytterligere foretrukket mindre enn ca. 1 vekt-%, ytterligere foretrukket 20 mindre enn ca. 0,1 vekt-%, mest foretrukket mindre enn ca. 0,01 vekt-% av andre krystallformer, f.eks. amorfe eller andre krystallformer. Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse er f.eks. i form A, og er frie eller i det vesentlige frie for andre saltformer, f.eks. større enn 90 vekt-% av form A med mindre enn 10 vekt-% av de amorfe formene eller andre krystallformer. I et annet eksempel er saltkrystallene 25 ifølge foreliggende oppfinnelse i form B frie eller i det vesentlige frie for andre saltformer, f.eks. større enn 90 vekt-% av form B med mindre enn 10 vekt-% av de amorfe formene eller andre krystallformer. Fortrinnsvis omfatter saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse mer enn 99 vekt-% som en enkelt krystallform. Tilsvarende "i det vesentlige fri".

30 **[0011]** Begrepet "overveiende" eller "i det vesentlige fullstendig i en enkelt form" refererer til mindre enn ca. 10 vekt-%, fortrinnsvis mindre enn ca. 5 vekt-%, mer foretrukket mindre enn ca. 2 vekt-%, ytterligere foretrukket mindre enn ca. 1 vekt-%, ytterligere foretrukket mindre enn ca. 0,1 vekt-%, mest foretrukket mindre enn ca. 0,01 vekt-% av andre krystallformer, f.eks. amorfe former eller andre krystall- 35 former. Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse er i form A, og er frie eller i det vesentlige frie for andre saltformer, f.eks. større enn 90 vekt-% av form A med mindre enn 10 vekt-% av de amorfe formene eller andre krystallformene. I et annet eksempel er saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse i form B frie eller i det vesentlige frie for andre saltformer, f.eks. større enn 90 vekt-% av form B med mindre enn 10 vekt-%

av de amorfe formene eller andre krystallformer. Saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter fortrinnsvis mer enn 99 vekt-% av en enkelt krystallform.

[0012] Begrepet "pasient" inkluderer mennesker eller ikke-mennesker.

[0013] Begrepet "solvat" refererer til krystallinske faststoffaddukter som inneholder enten støkiometriske eller ikke-støkiometriske mengder av et løsningsmiddel innlemmet i krystallstrukturen. Derfor refererer begrepet "ikke-solvat"-form i dette dokumentet til saltkrystaller som er frie eller i det vesentlig frie for løsningsmiddel-molekyler innenfor krystallstrukturene ifølge oppfinnelsen. Tilsvarende refererer begrepet "ikke-hydrat"-form til saltkrystaller som er frie eller i det vesentlige frie for vannmolekyler innenfor krystallstrukturene ifølge oppfinnelsen.

[0014] Begrepet "amorf" form refererer til faststoffer av uordnede arrangementer av molekyler og oppviser ikke et identifiserbart krystallgitter.

[0015] Krystalliniteten eller morfologien til saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bestemmes av en rekke metoder, inkludert, men ikke begrenset til, enkeltkrystallrøntgendiffraksjon, røntgenpulverdiffraksjon, polariserende optisk mikroskopi, termisk mikroskopi, differensiell skanningskalorimetri (DSC), termogravimetrisk analyse (TGA), infrarød adsorpsjonsspektroskopi og Raman-spektroskopi. Karakterisering av solvater eller hydrater eller mangel på dette kan også bestemmes av DSC og/eller TGA.

[0016] Det faste saltet ifølge foreliggende oppfinnelse kan oppnås ved fremgangsmåter som er generelt kjent innen faget og som er gitt i US patent nr. WO 2000/77010; WO 2000/77002; WO 200077001; U.S. pat. nr. 6,713,471; 6,552,017; 7,081,455, 7,071,186; meddelt på nytt (eng.: reissued) i U.S. pat. nr. 39,680; 39,679, f.eks. å omsette den frie basen med toluensulfonsyremonohydratet i et løsningsmiddel, f.eks. metanol, etanol, isopropol, etylacetat, metylenklorid, toluen, tetrahydrofuran, aceton, acetonitril, vann eller lignende.

[0017] Krystalliseringsmetodene er også godt kjente på området. Krystallisering av saltet ifølge foreliggende oppfinnelse kan utføres enten ved å omsette den frie basen av den foreliggende oppfinnelsen med toluensulfonsyren, f.eks. toluensulfonsyremonohydratet i et løsningsmiddel, f.eks. C1-4-alkohol (f.eks. metanol, etanol, isopropylalkohol), aceton, etylacetat, n-propylacetat, acetonitril og tetrahydrofuran, og eventuelt å kjøle ned løsningen, f.eks. til 0-25 °C.

[0018] Alternativt til å starte med den frie basen, kan krystallisering av saltene ifølge foreliggende oppfinnelse gjennomføres ved først å oppløse saltet, f.eks. saltene eller saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks. hvilken som helst av formlene 1.1-1.29, i et enkelt løsningsmiddel, f.eks. C1-4-alkohol (f.eks. metanol, etanol, isopropylalkohol), aceton, etylacetat, n-propylacetat, acetonitril og tetrahydrofuran, fortrinnsvis, eventuelt ved en forhøyet temperatur, f.eks. større enn 25 °C, f.eks. ved 30-75 °C, fortrinnsvis i en minimumsmengde av løsningsmidlet (dvs. mette løsningen).

Krystallisering kan deretter induseres på flere måter, f.eks. i et enkelt løsningsmiddel-system ved (a) å tillate løsningsmidlet å fordampe sakte inntil krystallene dannes; (b) sakke hastigheten av omrøringen eller stoppe omrøringen helt; (c) kjøle ned løsningen, f.eks. til mindre enn 25 °C, f.eks. til -10-20 °C;

(d) tilsette krystallfrø, f.eks., fortrinnsvis, men ikke nødvendigvis, krystallen av forbindelsen som krystalliseres; eller hvilke som helst kombinasjoner av disse; eller i et multiløsningsmiddelsystem ved å tilsette minst ett antiløsningsmiddel, fortrinnsvis et løsningsmiddel med forskjellig polaritet fra oppløsningen eller hovedløsningsmidlet, f.eks. vann, heptan, heksan, butanon eller toluen eller blandinger av disse til en løsning av forbindelsen i et metanol-, etanol- eller tetrahydrofuranløsningsmiddelsystem.

[0019] I en spesiell utførelsesform kan saltkrystallform A ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles ved å omsette 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4': 4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon av fri base med en støkiometrisk mengde av p-toluensulfonsyre-monohydrat i ca. 2-5 ml/g, fortrinnsvis 3,5 ml/g isopropanol pr gram av den frie basen ifølge foreliggende oppfinnelse og eventuelt å kjøle ned løsningen til krystallene begynner å forme seg, f.eks. til 15-25 °C. Eventuelt kan løsningen kanskje sås med saltkrystallen ifølge foreliggende oppfinnelse (hvis tilgjengelig).

[0020] I en annen utførelsesform av oppfinnelsen kan saltkrystaller av form B fremstilles ved å omsette 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4': 4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon fri base i etanol, f.eks. 2-5 ml/g, fortrinnsvis 3 ml/g etanol per gram av den frie basen med en støkiometrisk mengde av p-toluensulfonsyremonohydrat. Eventuelt kan ytterligere 0,5-1 ml etanol per gram fri base tilsettes, og blandingen avkjøles, f.eks. til mindre enn 25 °C, f.eks. ca. 10 °C inntil krystallene dannes.

EKSEMPEL 1 - Fremstilling av saltkrystallform A

[0021] Løs opp utgangsmaterialet, 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4': 4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon (fri base) (178,4 g, 0,453 mol, 1 ekv.) i 2-propanol (624,4 ml, 3,5 ml mLtg). Tilsett trekull (10 g) og omrør den resulterende blandingen i 10-20 minutter ved romtemperatur. Etter dette, fjern trekullet ved filtrering. Vask filterkaken med 2-propanol (89,2 ml, 0,5 ml/g SM). Overfør det kombinerte filtratet til en 3 l 3-halset, rundbunnet kolbe utstyrt med mekanisk røreverk, nitrogeninnløp, tørkerør og termoelement og plasser det i et kjølebad. Tilsett p-toluensulfonsyre-monohydratet (86,24 g, 0,453 mol, 1 ekvivalent) i en porsjon (reaksjonseksotermier til 33 °C, klar mørkebrun observert). Avkjøl denne løsningen til 15-25 °C ved anvendelse av kaldt vann fra springen. Så den resulterende løsningsoljen eller vent til faststoffene begynner å danne seg (tar vanligvis 30-60 minutter). Det dannes tykk beige/grå pasta.

Rør den resulterende pastaen i minimum 3 timer ved 15-25 °C. Samle faststoffene ved filtrering (filtrering og etterfølgende vaskinger er ganske trege). Vask faststoffet med 2-propanol (2 x 150 ml, romtemperatur), og deretter med heptan (romtemperatur, 2 x 150 ml). Tørk faststoffene i en vakuumovn ved 35 °C til konstant vekt. Utbytte: 214 g, 0,378 mol, 83,4 %. HPLC = 93,2 % renhet. Kiral HPLC = de 100 %. Smeltepunkt 179-181 °C. Følgende karakterisering utføres:

Infrarød spektroskopi:

[0022] To til seks mg av prøven males med ca. 200 mg KBr. KBr-pelletspekteret oppnås på en liten prøve av denne blandingen presset inn i en passende pellet ved anvendelse av en Wilk-minipresse. Spekteret defineres av 16 skanninger på 2 cm⁻¹ oppløsning. Spekteret offentliggjøres i figur 1. Infrarødt spekter for saltkrystallform A (figur 1 og figur 2) er i overensstemmelse med tosylatsaltstrukturen. De valgte infrarøde båndene og egenskapene deres er oppført i tabell 1.

Tabell 1. Tentative Fourier-transforminfrarøde spektrometribåndoppgaver for saltkrystallform A

BÅND	TENTATIV OPPGAVE
2952	C-H ₃ , vugge (eng.: wag)
2824	C-H, strekke
2581	C-N, strekke
1687	C = O, strekke
1617	C = C, aromatisk, bøye
1599	C = C, aromatisk, bøye
1506	C = C, aromatisk, strekke
1328	S = O, bøye
1231	S = O, bøye
1162	C-N, strekke
1010	S = O, strekke
817	C-H, aromatisk, strekke
681	C-H, bøye
569	C-F, strekke

Massespektrometri

[0023] Positiv ionelektrosprayhøyoppløsningsmassespektrometri utføres på saltkrystallform A (oppløst i 1:1 acetonitril:vann) med et PE Sciex Q-Star hybridfiredobbelt/flyvetid massespektrometer (eng.: hybrid quadrupole/time of flight mass spectrometer). Massespektrometeret kalibreres innvendig ved anvendelse av poly(etylenglykol)monometyleter 350 (PPGMME 350). To PEGMME 350-signaler

ved m/z 363,1995 og 451,2519 anvendes til å måle et (PEGMME350 + Na)⁺-signal. Dette ga en verdi på 407,2261 som sammenlignes godt med den beregnede verdien 407,2257. Prøvesignalet måles på lignende måte og gir en verdi på m/z 394,2299, som er 1,0 ppm fra den beregnede verdien 394,2295 for det protonerte molekylære ionet av den frie basen. Tolkningen av massespekter (figur 3) saltkrystallform A er i overensstemmelse med de forventede resultatene basert på den kjemiske strukturen.

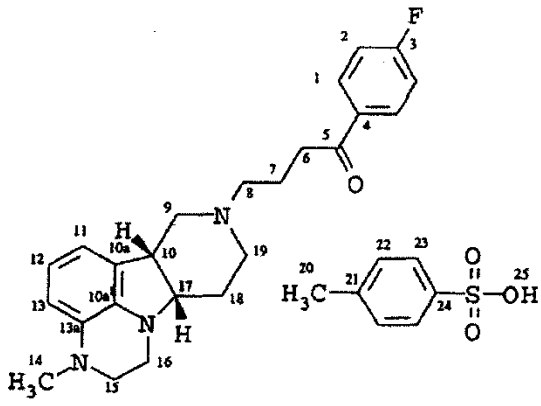
NMR-spektroskopi

[0024] 400 MGz ¹H (figur 4) og 100 MGz ¹³C (figur 5) NMR-spektra for saltkrystallform A (saltkrystallform A, i DMSO-d₆; TMS-referanse) er i overensstemmelse med strukturen til 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanontoluensulfonsyre-salt i all vesentlige detalj. Utvalgte protonkjemiske skift og koplingskonstanter er oppført i tabell 2 og karbonkjemiske skift er oppført i tabell 3.

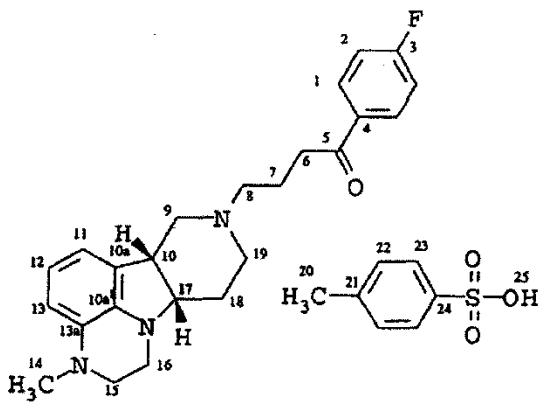
[0025] ¹H NMR-spekteret (figur 4) viser signaler på grunn av 36 protoner konsistente med den foreslåtte strukturen. ¹³C NMR-spekteret (figur 5) viser 28 signaler i samsvar med de 27 unike karbonene i den foreslåtte strukturen. ¹H-spekteroppdragene (i tabell 2) og ¹³C spektrale oppdrag for protonerte karboner (i tabell 3) er basert på kjemiske skift, COSY-spektroskopi, HMQC-spektroskopi og DEPT.

[0026] NMR-spektrene registreres på et Varian 400 MHz Unityplus NMR-spektrometer utstyrt med en 5 mm ¹H/¹⁹F/¹⁵N-³¹P valgbar sonde. ¹H-spekteret registreres ved anvendelse av 60° rf-pulser og 16 transienter. ¹³C NMR-spekteret registreres ved anvendelse av WALTZ-protondekobling, 60° rf-pulser og 4096-transienter.

Tabell 2. Proton NMR Kjemisk skift for saltkrystallform A

				
$\delta^1\text{H}^*$	Mult †	J §	Int ‡	Tentativ oppgave**
9,22	br s		1	25
8,04	dd	8,8	2	1
7,52	d	8	2	23
7,36	t	9,0	2	2
7,12	dd	8,4 0,8	2	22
6,60	t	7,6	1	12
6,51	d	7,2	1	11
6,42	d	7,6	1	13
3,58	dd	12	1	9
3,50-3,39	m		1, 1	16, 19
3,36-3,30	m		1, 1, 1	15, 10, 16
3,20	m		1	17
3,16-3,00	m	7,0	2, 2, 1	6, 8, 19
2,81	s		3	14
2,70	dt	10, 1, 2,9	1	15
2,55	q	11,2	1	9
2,50				DMSO-d6
2,27	s		3	20
2,23	br s		1	18
2,11	m		1	18
2,01	m	7,6	2	7

*Kjemiske skift i ppm
 **Se strukturen for nummerering
 ‡ Signalintegrasjon i relative antall protoner
 † Multiplicitet; s = singlett, d = dublett, t = triplett, m = multipllett, q= kvartett,

				
$\delta^1\text{H}^*$	Mult †	J §	Int ‡	Tentativ oppgave**
br = bred				
§ Proton-proton-kobling mHz				

Tabell 3. Karbon-NMR-kjemiske skift for saltkrystallform A

$\delta^{13}\text{C}^*$	MULT †	Tentativ oppgave
197,2	s	5
166,3 & 163,8	d	3
145,3, 137,9, 137,3, 135,2, 133,1 & 133,1, 126,8	s, s, s, s, d, s	24, 21, 10a', 4, 13a, 10a
130,9 & 130,8	d	1
128,2	s	22
125,5	s	23
120,6	s	12
115,8 & 115,6	d	2
112,5	s	11
109,3	s	13
622	s	17
556	s	8
525	s	9
49,8	s	16
47	s	19
43,7	s	15
39,5		DMSO-d ₆
38,5	s	10
37,0	s	14
349	s	6

$\delta^{13}\text{C}^*$	MULT $\ddagger$	Tentativ oppgave
21,6	s	18
20,8	s	20
18,0	s	7
*Kjemiske skift i ppm $\ddagger$ se strukturen for nummering $\dagger$ multiplisitet; s = singlett, d = dublett		

Spesifikk rotasjon

[0027] Den spesifikke rotasjonen registreres på et Perkin Elmer modell 343 Plus-polarimeter som opererer ved natrium-D-linjen (589,3 nm) og som benytter en 5-s prøveintegrasjonstid. Prøvetemperaturen opprettholdes ved 25 °C med en temperaturkontrollert vannkappecelle. Prøven fremstilles ved å løse opp ca. 475 mg av saltkrystallform A med MeOH i en 50 ml målekolbe.

Ultrafiolett-synlig spektrofotometri

[0028] Det ultrafiolette/synlige spekteret for saltkrystallform A kan finnes i figur 6. Spekteret representerer to forskjellige konsentrasjoner av saltkrystallform A i metanol. To distinkte maksimum (227 nm $\pm$ 2 nm og 314 nm $\pm$ 2 nm) finnes i området fra 200 til 500 nm. Den molare ekstinksjonskoeffisienten ved 227 nm beregnes til å være 43513 L* mol⁻¹ *cm⁻¹. Den molare ekstinksjonskoeffisienten ved 314 nm beregnes til å være 4246 L* mol⁻¹ *cm⁻¹. Beregning av ekstinksjonskoeffisient basert på saltkrystallform A med en MW på 565,7. Spektrene registreres på et Cary 3 UV/synlig spektrofotometer ved anvendelse av en 1,0 cm kvartscelle. Prøvene fremstilles i duplikat for hver maksimale bølgelengde ved konsentrasjoner på ca. 0,12 mg/ml, 0,06 mg/ml for maksimumet ved 314 nm og ca. 0,012 mg/ml og 0,006 mg/ml for maksimumet ved 227 nm for å optimalisere spektrene ved hvert undersøkte maksimum. Alle prøvene løses opp i metanol.

Rest av tenning

[0029] Rester på tenningen utføres i samsvar med USP 29/NF 24 (supplement 2) 2006, generelt kapittel <281>. En prøve på ca. 1 g veies nøyaktig direkte i en platinadigel som tidligere er blitt antent, avkjølt og veid. Digelen varmes opp inntil prøven blir grundig forkullet, og avkjøles deretter. Resten fuktes deretter med ca. 1 ml konsentrert svovelsyre, oppvarmes forsiktig til hvit damp ikke lenger utvikler seg, og antennes deretter i en muffelovn ved 600 $\pm$ 50 °C inntil alt karbonet i digelen er forbrukt. Prøven avkjøles deretter til romtemperatur i et tørkeapparat. Etter avkjøling måles vekten av resten. Fuktingen med svovelsyre, oppvarming og tenning som før, ved anvendelse av en 30 minutters tenningsperiode, gjentas, inntil to etterfølgende

veieringer av resten ikke avviker med mer enn 0,5 mg. Resultater: Rest på tenning = 0,05 %.

Elementanalyse

- 5 **[0030]** Elementanalysen av prøvesaltkrystallform A ble funnet å være konsistent med den empiriske formelen. Prøvene analyseres i duplikat og oksygen bestemmes ved forskjellen.

Element	Karbon	Hydrogen	Nitrogen	Oksygen ³	Fluor	Svovel
Prosent eksperimentell verdi ¹	65,48	6,63	7,44	11,15	3,39	5,92
Prosent teoretisk verdi ²	65,82	6,41	7,43	11,31	3,36	5,67
Prosent forskjell	-0,34	0,22	0,01	-0,16	0,03	0,25
¹ Gjennomsnitt (n = 2)						
² ChemWindow V.5.1						
³ Oksygen bestemt ved forskjell (halogener forstyrrer de direkte målingene av oksygen)						

10 Røntgenpulverdiffraksjon (XRPD)

[0031] XRPD-mønsteret av saltkrystallform A er vist i figur 7 sammen med noen av de mer fremtredende 2θ-verdiene. Tabell 4 viser en oversikt over de mer fremtredende 2θ-vinklene, d-avstandene og de relative intensitetene.

- 15 **[0032]** XRPD-dataene samles inn ved omgivelsestemperatur på et PANalytical X'Pert θ/θ-diffraktometer, som opererer med kobberstråling ved 45 kV og 40 mA, ved anvendelse av en X'Celerator-detektor. Den umalte prøven plasseres på en flat rustfri stålprøveholder og jevnes ved å anvende et glassmikroskopobjektglass (eng.: glass microscope slide). Den innfallende stråleoptikken bestod av 1/8° fast divergensspalte, 1/4° fast anti-spredningsspalte, 0,04 rad sollerslisse og nøkkelfilter for å filtrere ut
- 20 Kα₂-stråling. Dataene samles inn ved 3° til 43° 2θ. En standard PC med Windows XP®-operativsystem og PANalytical X'Pert Data Collector v 2.1a anvendes. X'Pert Data Viewer v 1.1a anvendes til å plote dataene. Enheten kalibreres årlig ved anvendelse av NBS-silisiumpulver som en standard.

- 25 Tabell 4. Saltkrystallform A Noen av de mer fremtredende 2θ-vinklene, D-mellomrom og relativ intensitet (Cu Kα-stråling)

POSISJON (°2θ)	HØYDE (Cts)	FWHM (°2θ)	D-AVSTAND (Å)	RELATIV INTENSITET (%)
5,881	11807,77	0,1855	15,54391	100,00
8,5140	1,582,45	0,1671	10,37709	13,40
11,3750	1279,81	0,1863	7,77273	11,89
12,1066	2074,71	0,2072	7,30333	28,04
13,3354	1329,25	0,1536	6,63413	11,26
15,7948	1845,19	0,2650	5,60826	15,63
18,0419	2833,59	0,1566	5,52046	22,30
16,4461	978,98	0,5366	5,38570	8,27
17,0309	7890,92	0,2151	5,20205	66,83
17,2606	1283,83	4,0000	5,13334	10,87
17,5531	1328,92	0,1966	5,04844	11,25
13,1581	2550,85	0,1871	4,88158	21,80
18,8988	2449,84	0,2219	4,66792	20,75
19,8889	3546,82	0,2456	4,46051	30,04
20,7510	559,67	0,0792	4,27711	4,74
21,6724	1855,28	0,1756	4,09730	15,71
22,5463	2825,63	0,2473	3,94041	23,93
23,4615	2228,62	0,1730	3,78558	18,88
23,7411	1604,25	0,1554	3,74475	13,59
24,3008	2777,58	0,1796	3,65978	23,52
25,9394	874,95	0,3670	3,43216	7,41
27,2321	673,90	0,2791	3,27209	5,71
28,3782	192,47	0,1700	3,14250	1,63
23,9055	158,09	0,1331	3,08638	1,34
29,6695	493,21	0,2567	3,00960	4,18
31,6106	374,66	0,1619	2,82814	3,17
32,2950	211,18	0,2238	2,76975	1,79
34,8530	401,29	0,6501	2,57211	3,40
37,5435	283,20	0,1845	2,39373	2,40
39,4972	264,38	0,2221	2,27971	2,24
40,2502	140,53	0,1475	2,23978	1,19
40,8303	125,14	0,1353	2,20930	1,06

[0033] XRPD-mønstrene fra figur 7B samles ved anvendelse av et PANalytical X'Pert Pro-diffraktometer. En innfallende stråle av Cu K α -stråling produseres ved anvendelse av en lang, fin Optix-fokuskilde. Et elliptisk gradert flerlagsspeil anvendes til å

fokusere Cu K α -røntgenstrålene til kilden gjennom prøven og på detektoren. Dataene samles inn og analyseres ved anvendelse av X'Pert Pro Data Collector-programvare (v.2.2b). Før analysen analyseres en silisiumprøve (NIST SRM 640C) for å verifisere Si 111-topp-posisjonen. Prøven legges mellom 3 μ m tykk film, analyseres i over-
 5 føringsgeometri, og roteres for å optimalisere orienteringsstatistikk. En strålestopp anvendes til å minimalisere bakgrunnen som genereres av luftspredningen. Anti-spredningsforlengelse og He anvendes ikke. Sollerspaltene anvendes for den innfallende og diffrakterte strålen for å minimere aksial divergens. Diffraksjonsmønstrene samles opp ved anvendelse av en skanningsposisjonssensitiv detektor
 10 (X'Celerator) lokalisert 240 mm fra prøven. Dataerhvervelsesparameterne for hvert mønster vises over bildet i datadelen.

Differensiell skanningskalorimetri (DSC)

[0034] DSC-skan for saltkrystallform A er vist i figur 8. DSC-skanningen viser en
 15 enkelt endoterm med en starttemperatur på 178,8 °C, topptemperatur på 180,8 °C, og AH = 63,6 J/g. DSC-målingene foretas ved anvendelse av et Perkin Elmer Pyris 1 DSC-system utstyrt med en intrakjøle-2P-kjøleenhet. Pyris 1 DSC spyles med nitrogen. Kalibreringen utføres før analyse ved anvendelse av en indiumstandard ved en 10 °C/minutt oppvarmingshastighet. Ca. 1,7 mg av prøven veies på en Sartorius-
 20 mikrobalanse i en tarert Perkin Elmer 30 μ l universell aluminiumspanne med hull i lokket, og forsegles ved anvendelse av et Perkin Elmer-pannekrympetrykk. Prøven varmes opp fra romtemperatur til 300 °C ved 10 °C/min.

Termogravimetrisk analyse (TGA)

[0035] TGA-skanningen for saltkrystallform A er vist i figur 8. TGA-analysen viser to
 25 områder av vekttap med et totalt vekttap på 0,46 % ved 200 °C. TGA-målingene samles inn ved anvendelse av et Perkin Elmer Pyris 1 TGA-system spylt med nitrogen. En 100 mg standardvekt og Ni-metall anvendes til å bekrefte henholdsvis balanse- og temperaturkalibreringene. En prøve av saltkrystallform A varmes opp fra
 30 romtemperatur til 300 °C ved 10 °C/min.

Smeltepunkt

[0036] En smeltepunktbestemmelse utføres på et elektrotermisk kapillarsmeltepunktapparat. Prøven varmes opp fra en temperatur på 160 °C med en stignings-
 35 hastighet på 2 °C/min. De kapillære smeltepunktdataene oppviser intet sant smeltepunkt når materialet brytes ned over området 176,8 gjennom 181,0 °C. Dermed representerer ikke endotermen smelting.

EKSEMPEL 2 - Fremstilling av saltkrystallform B

[0037] Utstyr en 500 ml 3-halset rundbunnet kolbe med mekanisk rører, nitrogeninnløp, tørkerør og termoelement. Løs opp utgangsmaterialet 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4': 4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon (fri base) (7,62 g, 0,01936 mol, 1 ekvivalent) i etanol (200 proof) (50 ml). Hell løsningen av utgangsmaterialet i etanol (trinn 2) til kolben. Tilsett p-toluensulfonsyremonohydrat (3,68 g, 0,01936 mol, 1 ekv.) i en porsjon etterfulgt av trekull (3 g). Varm opp den resulterende blandingen til 75-80 °C og omrør denne ved denne temperaturen i 5-10 minutter. Etter denne tid, fjern trekullet ved filtrering og vask filterkaken med etanol (3 x 30 ml). Overfør det kombinerte filtratet til en 1 liter 3-halset rundbunnet kolbe utstyrt med en mekanisk rører, nitrogeninnløp, tørkerør og termoelementet og plasser det i et kjølebad. Avkjøl løsningen til 0-5 °C. Suspensjonen dannes under avkjøling. Fortynn denne suspensjonen med heptan og omrør den ved 0-5 °C i minimum 13 timer ved denne temperaturen. Samle faststoffene ved filtrering. Vask faststoffene med kald etanol (20 ml, 0-5 °C) og deretter med heptan (romtemperatur, 50 ml). Tørk faststoffene i en vakuumovn ved 35 °C til konstant vekt. Utbytte: 7,2 g, 0,0127 mol, 65,7 %. HPLC: 96,4 %. Kiral HPLC: de 100 %. Smeltepunkt: 182-183 °C.

EKSEMPEL 3 - Fremstilling av saltkrystallform B.

[0038] Løs opp utgangsmaterialet, 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4': 4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon (fri base) (9,32 g, 0,02368 mol, 1 ekv.) i etanol (200 bevis, 80 ml). Tilsett trekull (0,5 g) og omrør den resulterende blandingen i 10-20 minutter ved romtemperatur. Etter denne tiden, fjern trekullet ved filtrering. Vask filterkaken med etanol (2 x 30 ml). Hell løsningen av utgangsmaterialet i etanol (fra det foregående trinnet) i en 1 liter 3-halset rundbunnet kolbe med mekanisk rører, nitrogeninnløp, tørkerør og termokoble kolben og plasser det i et kjølebad. Tilsett p-toluensulfonsyremonohydrat (4,51 g, 0,02368 mol, 1 ekv.) i en porsjon ved romtemperatur. Det dannes en klar, ravfarget løsning. Snart starter faststoffene å danne seg. Avkjøl den resulterende suspensjonen til 0-5 °C, omrør den i 1 time ved denne temperaturen og fortynn den deretter med heptan (300 ml). Omrør suspensjonen i minst 13 timer ved 0-5 °C. Etter denne tiden, oppnå faststoffene ved filtrering (tan.). Vask faststoffene med kald heptan (romtemperatur, 50 ml). Tørk faststoffene i en vakuumovn ved 35 °C til konstant vekt. Utbytte: 10,93 g, 0,01932 mol, 81,59 %.

[0039] Saltkrystallene av form B har følgende XRPD: XRPD-mønsteret av saltkrystallform B er vist i figur 9. Tabell 5 viser en oversikt over de mer fremtredende 2θ-vinklene, d-avstandene og de relative intensitetene.

Tabell 5

Pos. [°2 Th.]	Høyde [cts]	FWHM [°2Th.]	d-avstand [Å]	Rel. INT. [%]
4,1373	3800,46	0,1299	21,35763	83,44
5,6541	3500,03	0,1299	15,63088	79,04
8,2430	526,80	0,3897	10,72658	11,57
10,3839	1089,03	0,1299	8,51937	23,91
11,3760	389,27	0,1624	7,77853	8,55
12,1103	1193,49	0,1948	7,30844	26,20
13,3099	544,61	0,1624	6,65232	11,96
14,1235	732,42	0,1299	6,27088	16,08
14,4743	383,24	0,1624	6,11969	12,81
14,8763	797,18	0,1299	5,95520	17,50
15,3532	1091,73	0,1624	5,77130	23,97
15,8535	1531,27	0,2922	5,59028	33,62
16,4465	1139,43	0,1948	5,39000	25,02
17,0544	4554,66	0,1948	5,19923	100,00
17,9466	668,96	0,3897	4,94274	14,69
18,1622	884,32	0,1299	4,88454	19,42
18,6277	693,40	0,1299	4,76350	15,22
18,9621	714,43	0,1624	4,68024	15,69
19,8255	884,11	0,2598	4,47833	19,41
20,3507	2433,40	0,1624	4,36392	53,43
20,6196	1910,18	0,2598	4,30762	41,94
21,6034	604,41	0,2598	4,11363	13,27
22,4973	1188,22	0,2598	3,95215	26,09
23,4609	494,32	1,0391	3,79196	10,85
24,3083	1191,59	0,1299	3,66167	26,16
25,1377	399,77	0,2598	3,54270	8,78
26,0351	473,87	0,2273	3,42260	10,40
27,2489	970,43	0,1624	3,27282	21,31
29,0199	91,17	0,6494	3,07701	2,00
31,5733	191,51	0,2598	2,83374	4,20
35,0279	94,76	1,0391	2,56178	2,08
37,6449	72,13	0,5196	2,38949	1,58
39,4614	89,16	0,5845	2,28359	1,96

EKSEMPEL 4 - Fremstilling av det faste saltet eller saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse

[0040] Løs opp utgangsmaterialet, 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon (fri base) (5,28 g, 0,01342 mol, 1 ekv.) i etanol (200 proof, 35 ml). Etter denne tiden, fjern trekullet ved filtrering. Vask filterkaken med 1 l etanol (2 x 15 ml). Hell løsningen av utgangsmaterialet i etanol (fra det foregående trinnet) i en 500 ml 3-halset, rundbunnet kolbe utstyrt med mekanisk rører, nitrogeninnløp, tørkerør og termoelement. Kolben plasseres i et kjølebad. Tilsett p-toluensulfonsyre-monohydrat (4,51 g, 0,02368 mol, 1 ekv.) i en porsjon ved romtemperatur. Det dannes en klar mørk ravfarget løsning. Snart danner faststoffene seg. Avkjøl den resulterende suspensjonen til 0-5 °C, rør i 1 time ved denne temperaturen og fortynn deretter med heptan (200 ml). Omrør suspensjonen i minst 13 timer ved 0-5 °C. Etter denne tiden, fjern faststoffene ved filtrering (tan). Vask faststoffene med kald heptan (romtemperatur, 40 ml). Tørk faststoffene i en vakuumovn ved 35 °C til konstant vekt. Utbytte: 5,95 g, 0,010617 mol, 78,37 %.

EKSEMPEL 5 - Fremstilling av det faste saltet eller saltkrystallene ifølge foreliggende oppfinnelse

[0041] Rå fri base løses opp i EtOH (3 000 ml), og overføres til en 12 l, 3-halset, rundbunnet kolbe utstyrt med mekanisk rører, et N₂-innløp, og en temperaturføler. Til den omrørte løsningen tilsettes så 178,3 g pTSA-monohydrat (0,94 mol, 1 ekv. i forhold til den rå, frie basen). Satsen omrøres ved romtemperatur i ca. 1 time, og deretter reduseres den indre temperaturen til 2 til 4 °C med et isbad. Satsen omrøres ved 2 til 4 °C i ytterligere 1 time, og satsen blir en brunaktig hvit oppslemming. Til satsen tilsettes deretter heptan (6 000 ml) via en tilsetningstrakt langsomt i ca. 3 timer. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 2 til 4 °C i ytterligere 1 time, og lagres i et mørkt kaldt rom i ca. 15 timer. Satsen filtreres deretter, og faststoffet vaskes med heptan (1000 ml). Etter tørking i en vakuumovn ved 35 til 40 °C i 4 timer ble det oppnådd 345,8 g (61 % utbytte) av et gyldenbrunt til brunt faststoff. HPLC-analyse viste det ønskede produktet ved 96,9 % renhet. LC-MS-analyse viste en hovedtopp med M/e = 394 (M+1). Kiral HPLC-analyse viste den ønskede enantiomeren (første eluerende topp) med ca. 99,7 % ee.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,12-2,32 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,52-2,70 (m, 2 H), 2,80-2,94 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 3,02-3,24 (m, 5 H), 3,26-3,42 (m, 4 H), 3,50-3,76 (m, 4 H), 6,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,74 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,04-7,14 (m, 2 H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,78 (dd, J = 6,3 Hz, J' = 1,5 Hz, 2 H), 7,92-7,98 (m, 2 H), 10,60 (bs, 1 H).

P a t e n t k r a v

1. 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyndo[3',4':
4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon i toluensulfon-
5 syretisetningssaltkrystallform.

2. Saltkrystallen ifølge krav 1, der saltkrystallen er fri eller i det vesentlige fri for
hvilken som helst annen form.

10 3. Saltkrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1-2, der saltkrystallen er i en
ikke-solvatform og ikke-hydratkrystallinsk form.

4. Saltkrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, der saltkrystallen
oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende minst to 2-teta-verdier valgt
15 fra:

Posisjon (°2θ)	D-avstand (Å)	Relativ intensitet (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

der røntgenpulverdiffraksjonsdataene samles på et diffraktometer som opererer med en
kobberanode og et nikkelfilter.

20 5. Saltkrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, der saltkrystallet
oppviser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret i det vesentlige som fremsatt nedenfor i
dette dokumentet

Posisjon (°2θ)	D-avstand (Å)	Relativ intensitet (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3

Posisjon ($^{\circ}2\theta$)	D-avstand ($\text{\AA}$)	Relativ intensitet (%)
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

der pulverrøntgendiffraksjonsdataene samles på et diffraktometer som opererer med en kobberanode og et nikkelfilter.

- 5 6. Saltkrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, der saltkrystallen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i den følgende tabellen:

POSISJON ($^{\circ}2\theta$)	HØYDE (Cts)	PWHM ($^{\circ}2\theta$)	D-AVSTAND ($\text{\AA}$)	RELATIV INTENSITET (%)
5,6811	11807,77	0,1658	15,54391	100,00
8,5140	1582,45	0,1671	10,37709	13,40
11,3750	1379,81	0,1863	7,77273	11,69
12,1088	3074,71	0,2072	7,30333	26,04
13,3354	1329,25	0,1836	6,63416	11,26
16,7948	1845,19	0,2650	5,60626	15,63
16,0419	2633,59	0,1568	5,52046	22,30
16,4461	976,96	0,5366	5,38570	8,27
17,0309	7890,92	0,2151	5,20205	66,83
17,2606	1283,83	4,0000	5,13334	10,87
17,5531	1328,92	0,1966	5,04844	11,25
18,1581	2550,85	0,1871	4,88158	21,60
18,9966	2449,84	0,2210	4,46792	20,75
18,8889	3546,82	0,2456	4,46051	30,04
20,7510	559,67	0,0792	4,27711	4,74
21,6724	1855,26	0,1756	4,09730	15,71
22,5463	2825,63	0,2478	3,94041	23,93
23,4815	2226,62	0,1730	3,78556	18,86
23,7411	1604,25	0,1854	3,74475	13,59

POSISJON (°2θ)	HØYDE (Cts)	PWHM (°2θ)	D-AVSTAND (Å)	RELATIV INTENSITET (%)
24,3006	2777,58	0,1798	3,65978	23,52
25,9394	874,95	0,3670	3,43216	7,41
27,2321	673,90	0,2791	3,27209	5,71
28,3782	192,47	0,1700	3,14250	1,63
28,9055	158,09	0,1331	3,08636	1,34
29,6695	493,21	0,2567	3,00860	4,18
31,6106	374,66	0,1619	2,82814	3,17
32,2950	211,18	0,2236	2,76975	1,79
34,8530	401,29	0,6501	2,57211	3,40
37,5435	283,20	0,1845	2,39373	2,40
39,4972	264,36	0,2221	2,27971	2,24
40,2502	140,53	0,1475	2,23878	1,19
40,8303	125,14	0,1353	2,20830	1,06

eller figur 7, og/eller i figur 7A eller 7B, der røntgenpulverdiffraksjonsdataene samles på et diffraktometer som opererer med en kobberanode og et nikkelfilter.

5 7. Saltkrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, der saltkrystallen oppviser et differensielt skanningskalorimetrimønster (DSC-mønster) og/eller en termogravimetrisk analyseprofil i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i figur 8.

10 8. Saltkrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, der saltkrystallen oppviser et Fourier Transform-infrarødt spektrometribåndmønster i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i tabell 1; og/eller der saltkrystallen oppviser et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i det vesentlige som fremsatt i dette dokumentet i den følgende tabellen:

15

Pos. [°2Th.]	Høyde [cts]	FWHM [°2Th.]	d-avstand [Å]	Rel. int. [%]
4,1373	3800,46	0,1299	21,35763	83,44
5,6541	3600,03	0,1299	15,63088	79,04
8,2430	526,80	0,3897	10,72658	11,57
10,3839	1089,03	0,1299	8,51937	23,91
11,3760	359,27	0,1624	7,77853	8,55
12,1103	1193,49	0,1948	7,30844	26,20

Pos. [°2Th.]	Høyde [cts]	FWHM [°2Th.]	d-avstand [Å]	Rel. int. [%]
13,3099	544,61	0,1624	6,65232	11,96
14,1235	732,42	0,1299	6,27088	16,08
14,4743	583,24	0,1624	6,11969	12,81
14,3763	797,18	0,1299	5,95520	17,50
15,3532	1091,73	0,1624	5,77130	23,97
15,8535	1531,27	0,2922	5,59028	33,62
16,4465	1139,43	0,1948	5,39000	25,02
17,0544	4554,66	0,1948	5,19923	100,00
17,9466	668,96	0,3897	4,94274	14,69
18,1622	884,32	0,1299	4,88454	19,42
18,6277	693,40	0,1299	4,76350	15,22
13,9621	714,43	0,1624	4,63024	15,69
19,8255	884,11	0,2598	4,47833	19,41
20,3507	2433,40	0,1624	4 36392	5343
20,6196	1910,18	0,2598	4,30762	41,94
21,6034	604,41	0,2598	4,11363	13,27
22,4973	1188,22	0,2599	3,95215	26,09
23,4509	494,32	1,0391	3,79196	10,85
24,3083	1191,59	0,1299	3,66167	26,16
25,1377	399,77	0,2598	3,54270	8,78
26,0351	473,87	0,2273	3,42260	10,40
27,2489	970,43	01624	3,27282	21,31
29,0199	91,17	0,6494	3,07701	2,00
31,5733	191,51	0,2598	2,83374	4,20
35,0279	94,76	1,0391	2,56178	2,08
37,6449	72,13	0,5196	2,38949	1,58
39,4614	89,16	0,5845	2,28359	1,96

eller figur 9 eller 10, der røntgenpulverdiffraksjonsdataene samles på et diffraktometer som opererer med en kobberanode og et nikkelfilter.

- 5 9. Prosess for fremstilling av saltkrystallen ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, der prosessen omfatter følgende trinn:
- a) omsetning av 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanon av fri base med p-toluensulfonsyre i nærvær av et løsningsmiddel; eller

- b) oppløsning av 4-((6bR,10aS)-3-metyl-2,3,6b,9,10,10a-heksahydro-1H-pyrido[3,4':4,5]pyrrolo[1,2,3-de]kinoksalin-8(7H)-yl)-1-(4-fluorfenyl)-1-butanontoluensulfonsyretilsetningssalt i et løsningsmiddel; og
- c) eventuelt å avkjøle den resulterende reaksjonsblandingen eller løsningen, f.eks. til 0-25 °C.

10. Prosessen ifølge krav 9, der løsningsmidlet velges fra C1-4-alkohol, f.eks. 2-propanol, aceton, etylacetat, n-propylacetat, acetonitril, tetrahydrofuran, butanon, heptan, heksan, vann, toluen og blandinger av disse.

11. Prosessen ifølge krav 9, der løsningsmidlet er 2-propanol eller etanol.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende saltkrystallene ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, som aktiv bestanddel, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bærer av denne.

13. Saltkrystallene ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, for anvendelse som et farmasøytisk middel.

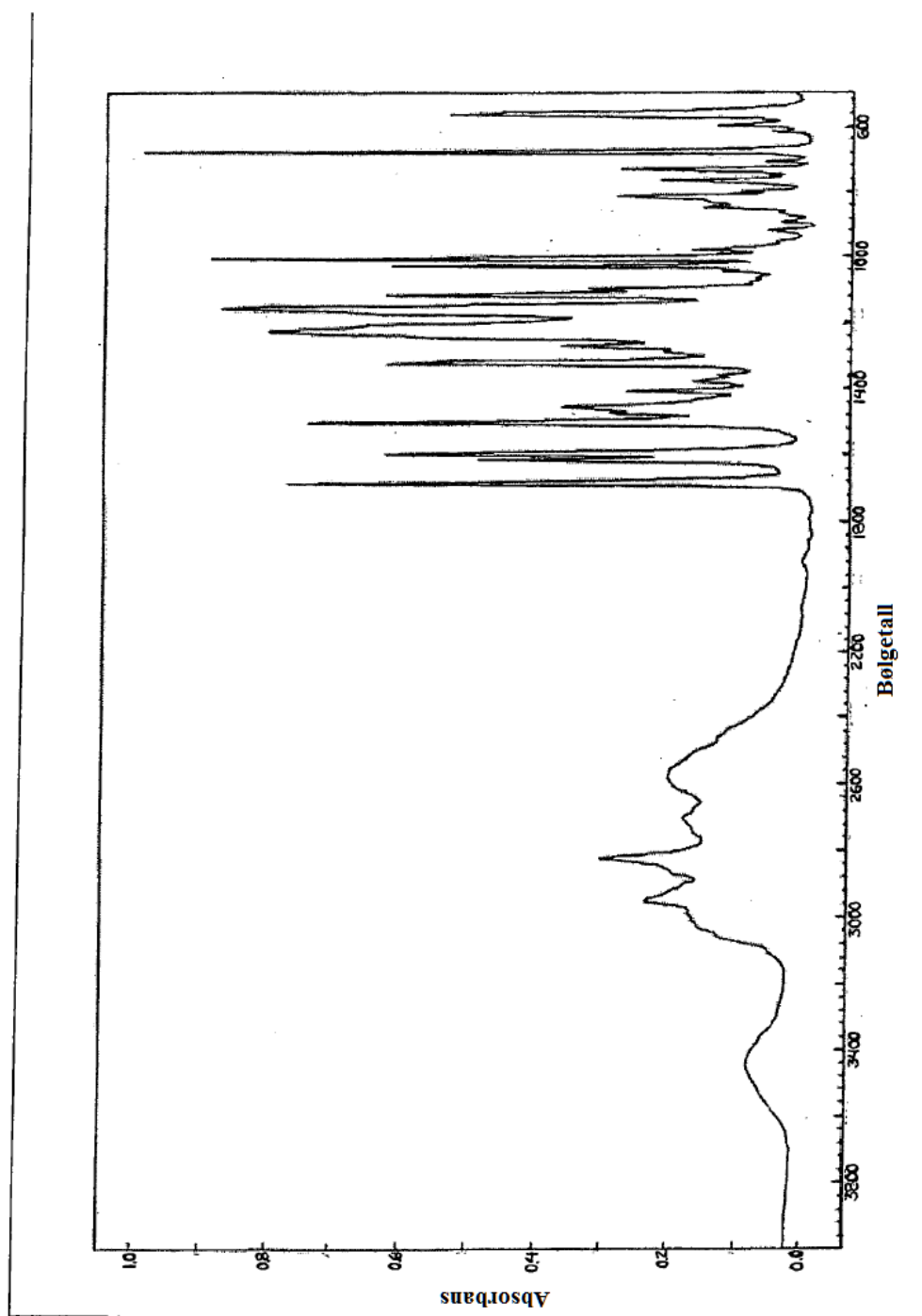
14. Saltkrystallene ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller saltkrystaller dannet fra prosessen ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 11 for anvendelse i en fremgangsmåte for profylakse eller behandling av en forstyrrelse valgt fra fedme, anoreksi, bulimi, depresjon, angst, psykose, schizofreni, migrene, obsessiv-kompulsive forstyrrelser, seksuelle forstyrrelser, depresjon, schizofreni, migrene, oppmerksomhetssviktforstyrrelse, ADHD, oppmerksomhetssvikthyperaktivitetsforstyrrelser, søvnforstyrrelser, tilstander forbundet med cefalisk smerte, sosiale fobier, gastrointestinale forstyrrelser, som f.eks. dysfunksjon av motiliteten av magetarmkanalen, omfattende administrering til en pasient med behov derav av en terapeutisk effektiv mengde av saltkrystallene eller farmasøytisk sammensetning.

15. Saltkrystallene eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse i fremgangsmåten ifølge krav 14, der forstyrrelsen er søvnforstyrrelser eller psykose.

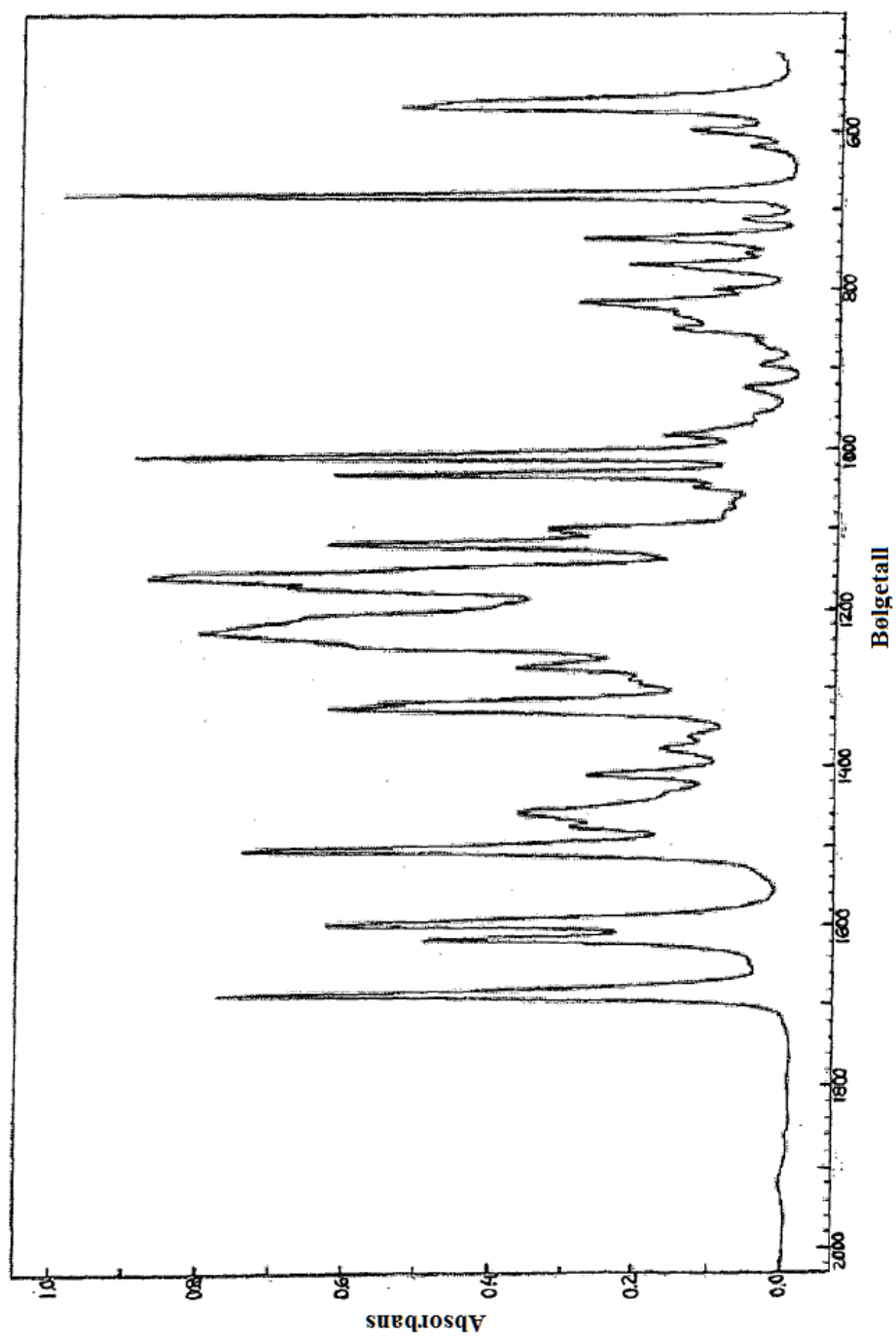
16. Anvendelse av saltkrystallene ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12 eller saltkrystaller dannet fra prosessen ifølge hvilket som helst av kravene 9 til 11 i fremstillingen av et medikament for profylakse eller behandling av en forstyrrelsen valgt av fedme, anoreksi, bulimi, depresjon, angst, psykose, schizofreni, migrene, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse,

seksuelle forstyrrelser, depresjon, schizofreni, migrene, oppmerksomhetssvikt-forstyrrelse, oppmerksomhetssvikthyperaktivitetsforstyrrelse, obsessiv-kompulsiv forstyrrelse, søvnforstyrrelser, tilstander forbundet med cefalisk smerte, sosiale fobier, gastrointestinale forstyrrelser som f.eks. dysfunksjon av motiliteten i magetarmkanalen.

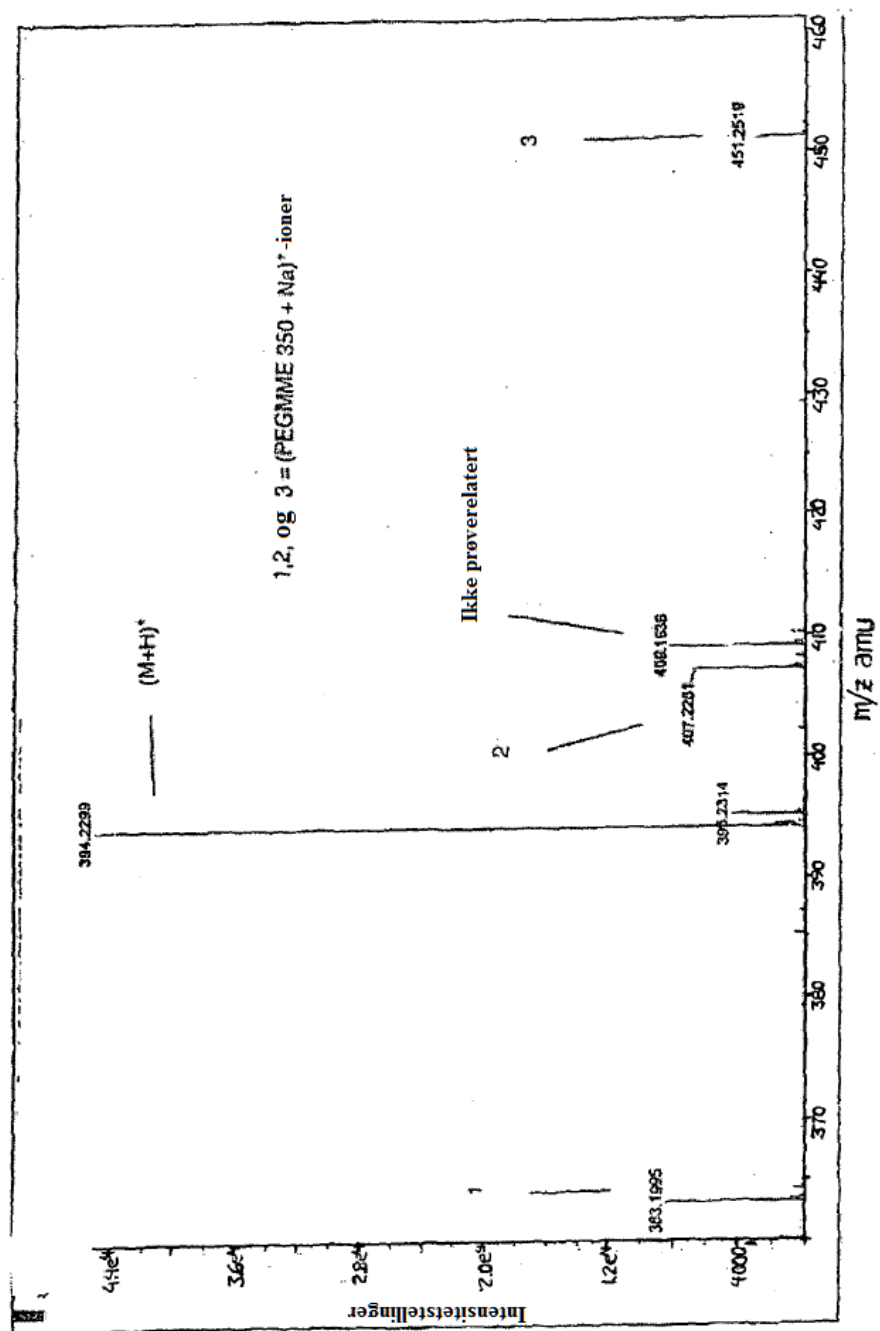
(Figur 1)



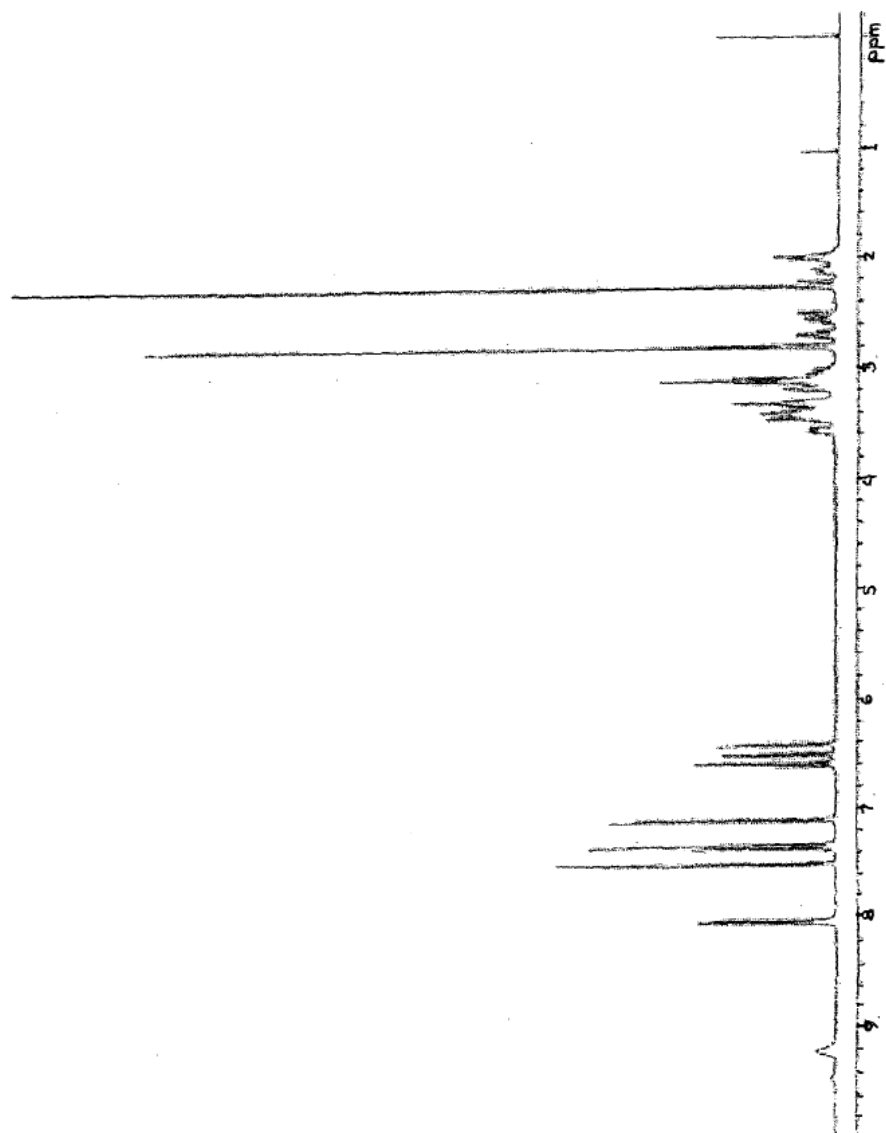
(Figur 2)



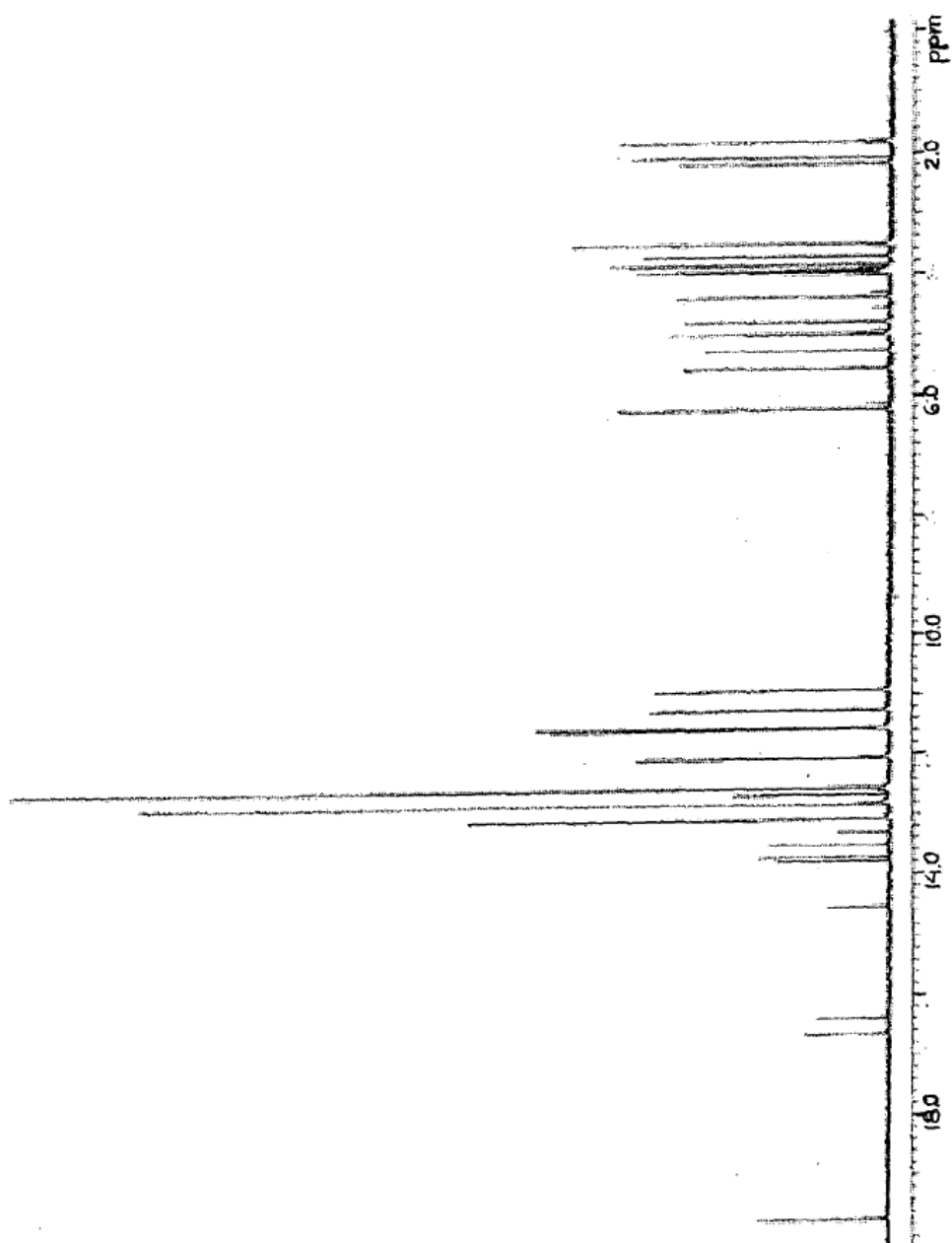
(Figur 3)



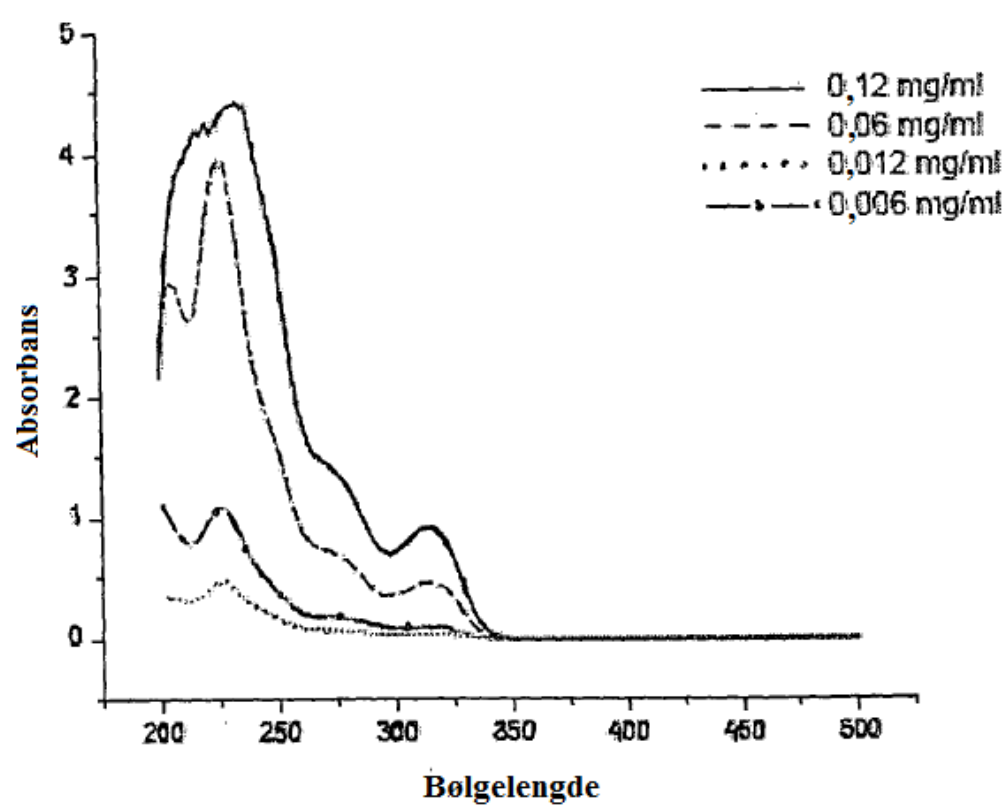
(Figur 4)

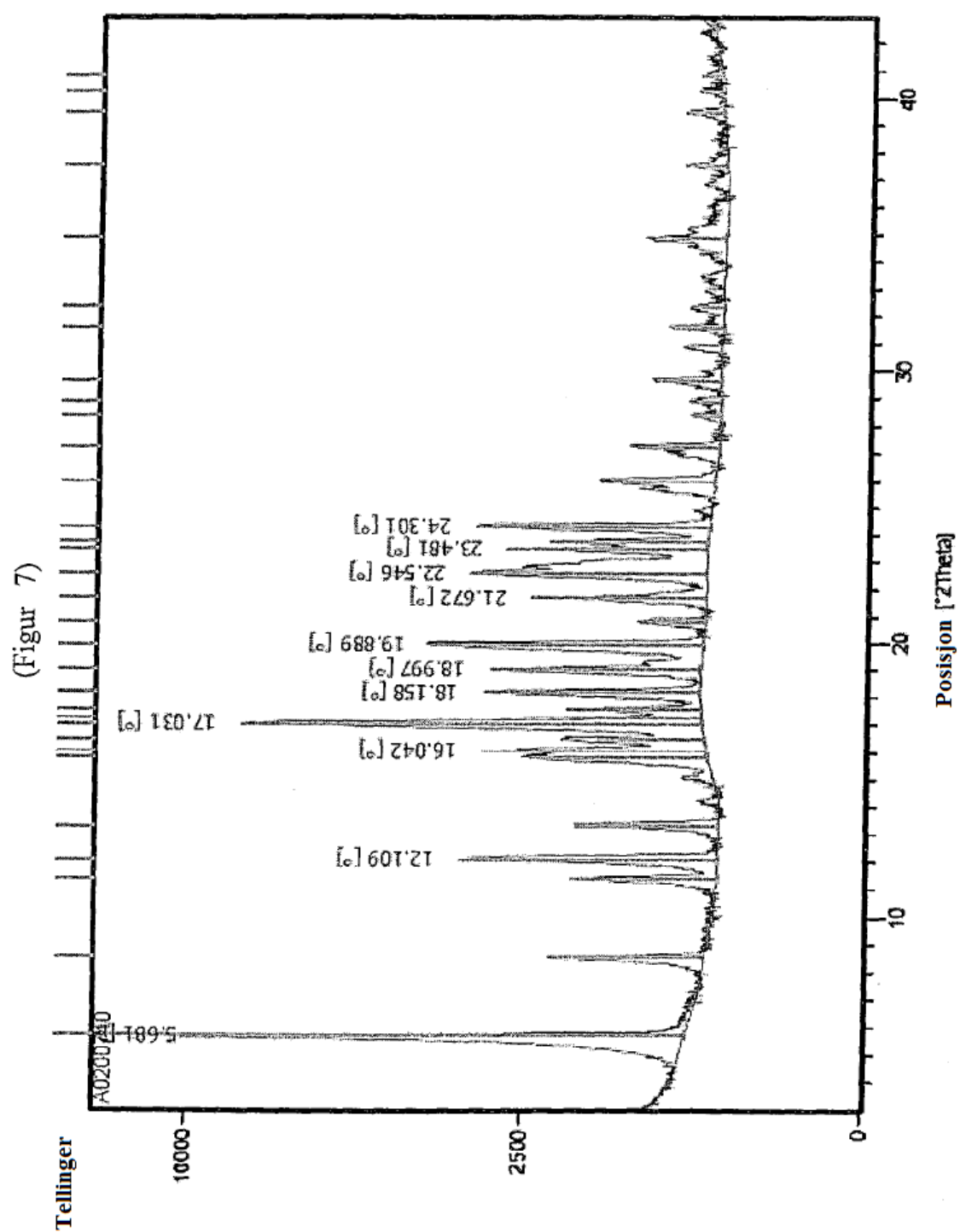


(Figur 5)

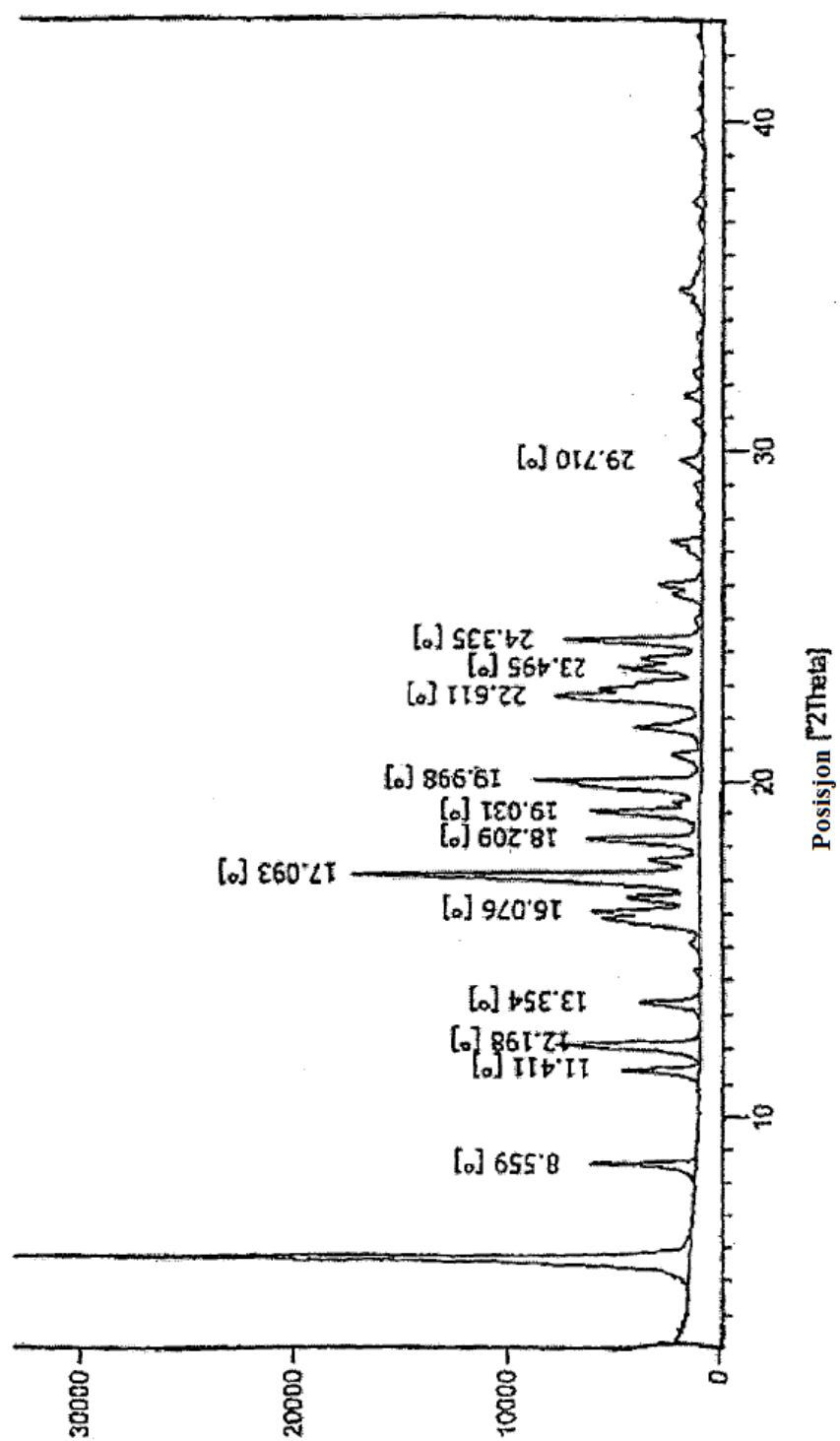


(Figur 6)

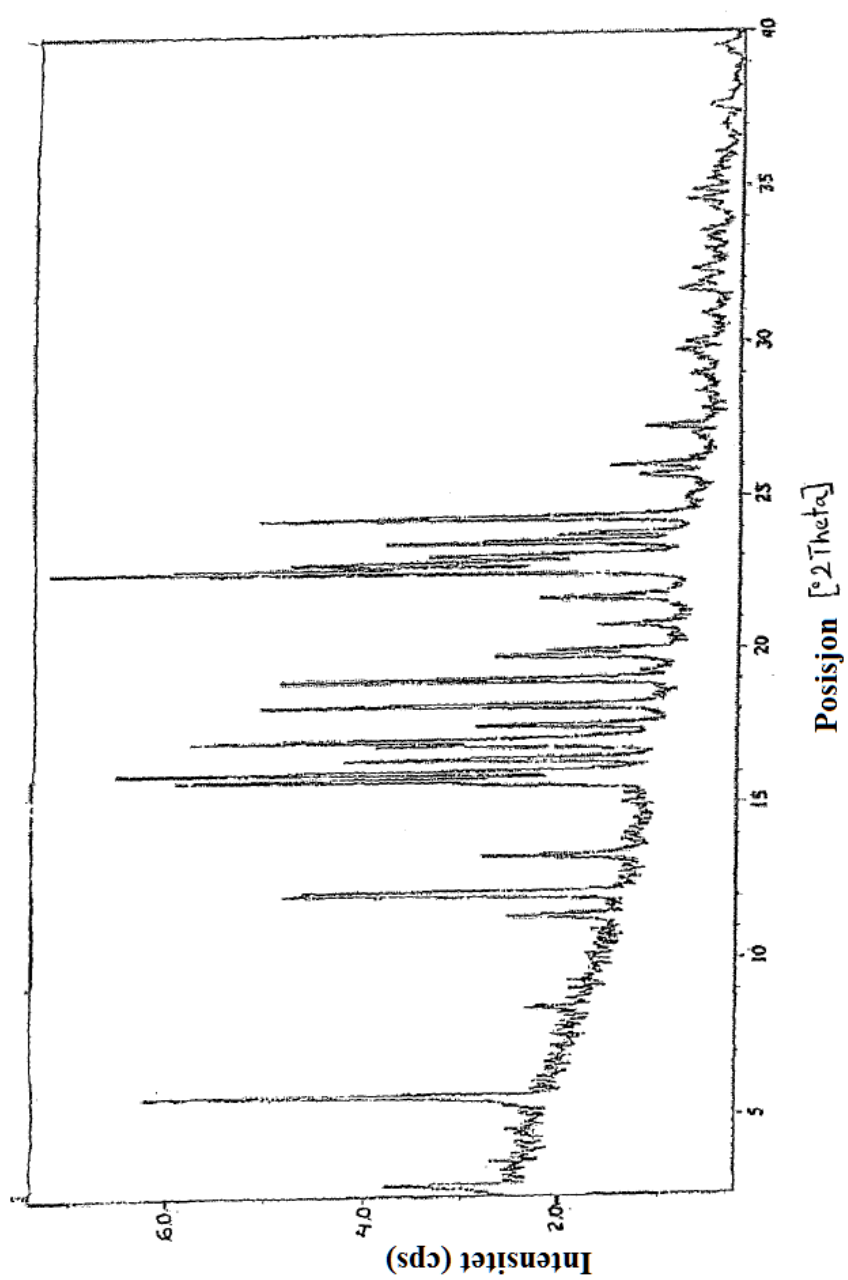


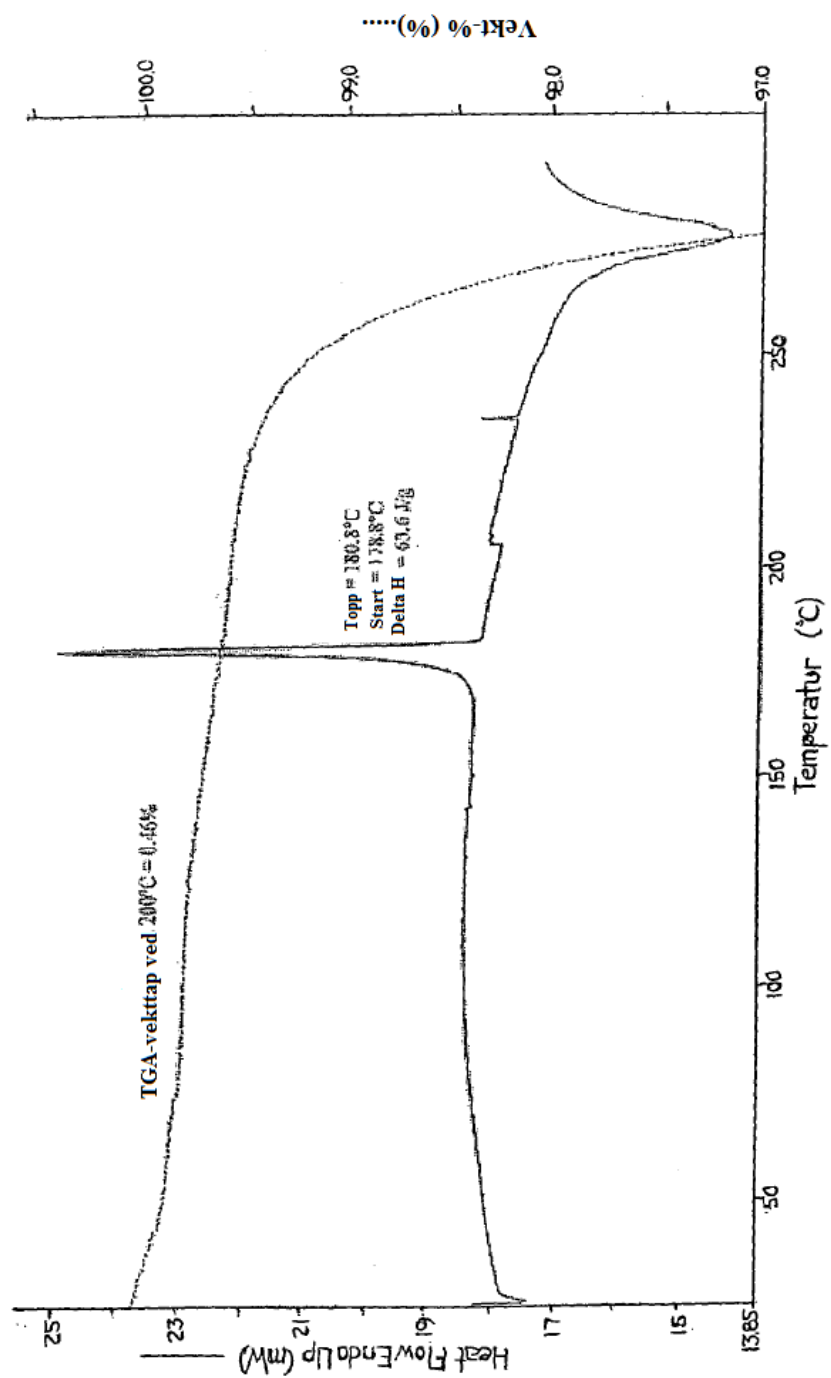


(Figur 7A)



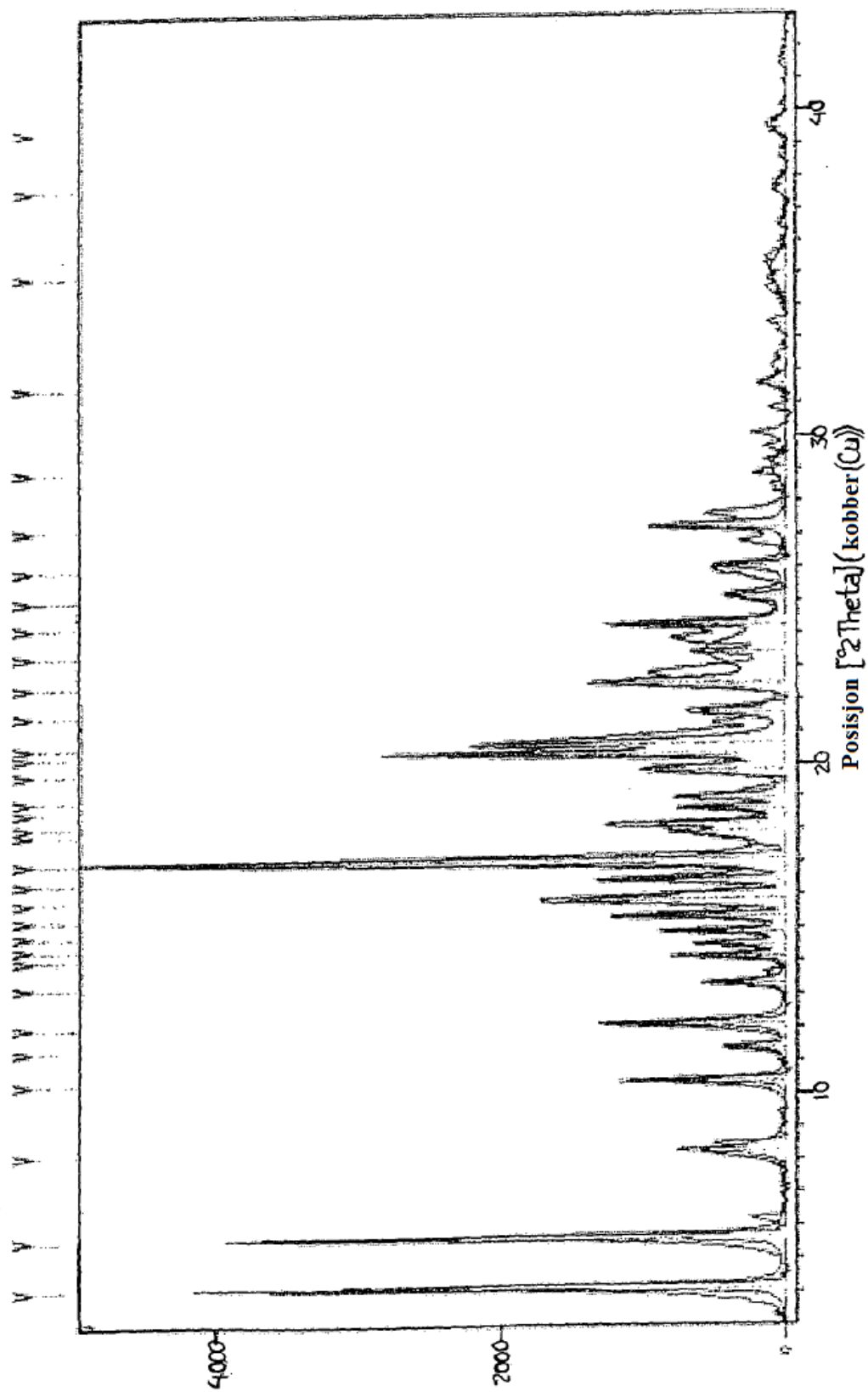
(Figur 7B)





(Figur 8)

(Figur 9)



(Figur 10)

