



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2797923 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

---

(21)	Translation Published	2017.01.09
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.09.07
(86)	European Application Nr.	12798311.2
(86)	European Filing Date	2012.12.11
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.05
(30)	Priority	2011.12.12, EP, 11009773
(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	KLUGE, Stefan, Lörracherstraße 119, CH-4125 Riehen, CH-Sveits GRUSS, Michael, Hermannstraße 8, 52062 Aachen, DE-Tyskland SIEBER, Andreas, Apollostraße 8, CH-3902 Glis, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

(54)	Title	<b>SOLID FORMS OF (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 HYDROCHLORIDE</b>
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/043967

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. Fast 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 og hydroklorid.

5

2. Den faste formen ifølge krav 1, som er en krystallinsk eller en amorf form.

3. Den krystallinske formen ifølge krav 2, som har én eller flere røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) valgt fra gruppen bestående av  
 10 14,3  $\pm$  0,5 (2 $\theta$ ), 17,1  $\pm$  0,5 (2 $\theta$ ), 18,9  $\pm$  0,5 (2 $\theta$ ) og 19,6  $\pm$  0,5 (2 $\theta$ ) og/eller  
 minst to Raman-topper valgt fra gruppen bestående av 918  $\pm$  5 cm cm<sup>-1</sup>,  
 1299 $\pm$ 5 cm<sup>-1</sup>, 1569 $\pm$ 5 cm<sup>-1</sup> og ved 1583 $\pm$ 5 cm<sup>-1</sup>.

4. Den krystallinske formen ifølge krav 2 eller 3, som er et ansolvat eller et  
 15 solvat.

5. Den krystallinske formen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene 2 til 4, som har

A: en røntgendiffraksjonstopp (CuK $\alpha$ -stråling) ved 25,5  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ); eller

20 B: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved 10,6  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 17,2  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 18,6  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 19,3  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 22,2  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 26,7  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ) og 29,3  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ); eller

C: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved 11,2  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 18,2  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ) og 27,5  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ); eller

25 D: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling ) ved 16,3  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 18,3  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 18,9  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 19,6  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 23,7  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 24,3  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 27,6  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ) og 28,9  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ); eller

E: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved 17,1  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 17,7  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ) og 19,6  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ); eller

30 F: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved 11,5  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 14,5  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 18,5  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 19,3  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 27,3  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ) og 29,1  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ); eller  
 G: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved 21,4  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ) og 26,8  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ).

6. Den krystallinske formen A ifølge krav 5, som i DSC-analyse fremviser en endoterm hendelse med en starttemperatur eller en toppetemperatur i området 258-268 °C.

35

7. Den krystallinske formen B ifølge krav 5, som i DSC-analyse fremviser en endoterm hendelse med en starttemperatur eller en topptemperatur i området 262-270 °C.

5

8. Farmasøytisk sammensetning omfattende den faste formen ifølge krav 1 eller 2 eller minst én krystallinsk form ifølge hvilke som helst av kravene 3 til 7.

9. Fremgangsmåte for å oppnå en fast form, foretrukket 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-hydroklorid ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 8, omfattende trinnene med å

10

(a-1) utfelle hydrokloridsaltet 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 en løsning eller suspensjon av den frie basen; og

15

b-1) separere faststoffet; eller

a-2) oppløse (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro-[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-aminhydroklorid i et løsemiddel; og b-2) fordampe løsemiddelet fra løsningen, eller

20

b-2') utfelle (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-hydroklorid fra løsningen, foretrukket ved tilsetning av et fellingsmiddel; eller

(a-3) 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-aminhydroklorid i et løsemiddel og

25

omrøre den resulterende suspensjonen; og

(b-3) separere faststoffet.

10. 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-aminhydroklorid ifølge krav 2, som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (CuK $\alpha$ -stråling) omfattende karakteristiske topper ved 10,8  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 17,0  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 18,9  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ), 25,5  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ) og eventuelt 17,5  $\pm$ 0,2 (2 $\theta$ ).

30

11. Den krystallinske formen ifølge krav 10, hvori den krystallinske formen har en endoterm hendelse med en topptemperatur ved ca. 258-268 °C som bestemt ved DSC.

35

12. Krystallinsk form av (1*r*,4*r*)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro-[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-aminhydroklorid ifølge krav 2, som har et røntgepulverdiffraksjonsmønster (CuK $\alpha$ -stråling) omfattende karakteristiske topper ved  $10,6 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $17,2 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $18,6 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $19,3 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $26,7 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $29,3 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ) og eventuelt ved  $22,2 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),
13. Den krystallinske formen ifølge krav 12, hvori den krystallinske formen har en endoterm hendelse med en topptemperatur ved ca. 262-270 °C som bestemt ved DSC.
14. Farmasøytisk sammensetning omfattende den krystallinske formen ifølge hvilke som helst av kravene 10 til 13.
15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 14, som omfatter mellom omtrent 0,001 vekt-% og omtrent 20 vekt-% av den krystallinske formen.
16. Den krystallinske formen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene 2 til 4, som har:
- A: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved  $10,8 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $17,0 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );  $18,9 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );  $25,5 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ) og eventuelt  $17,5 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ); og/eller Raman-topper ved  $1003 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );  $1554 \pm 2$  cm $^{-1}$ ,  $2958 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ) og  $3071 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );
- eller
- B: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling)  $10,6 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );  $17,2 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );  $18,6$  (2 $\theta$ );  $19,3 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );  $26,7 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $29,3 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ) og eventuelt ved  $22,2 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ) og/eller Raman-topper ved  $1300 \pm 2$  cm $^{-1}$ ,  $1583 \pm 2$  cm $^{-1}$  og  $2992 \pm 2$  cm $^{-1}$ ; eller
- C: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved  $9,1 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );  $11,2 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $18,2 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $18,8 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $19,3 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $24,0 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $27,4 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $28,2 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ) og eventuelt  $19,1 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ); og/eller Raman-topper ved  $177 \pm 2$  cm $^{-1}$ ,  $1567 \pm 2$  cm $^{-1}$  og  $1584 \pm 2$  cm $^{-1}$ ;
- eller
- D: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved  $18,3 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $18,9 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );  $19,6 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $23,7 \pm 0,2$  (2 $\theta$ );  $24,3 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ),  $28,9 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ) og eventuelt  $16,3 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ) og eventuelt  $27,6 \pm 0,2$  (2 $\theta$ ); og/eller Raman-topper ved  $161 \pm 2$  cm $^{-1}$ ,  $172 \pm 2$  cm $^{-1}$ ,  $180 \pm 2$  cm $^{-1}$ ,  $686 \pm 2$  cm $^{-1}$ ,  $919 \pm 2$  cm $^{-1}$ ,  $1004 \pm 2$

$\text{cm}^{-1}$ ,  $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1573 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2912 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2957 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2981 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  og  $3017 \text{ cm}^{-1}$ ;

eller

5 E: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved  $9,1 \pm 0,2$  ( $2\theta$ );  $17,1 \pm 0,2$  ( $2\theta$ );  $17,7 \pm 0,2$  ( $2\theta$ );  $19,6 \pm 0,2$  ( $2\theta$ );  $21,3 \pm 0,2$  ( $2\theta$ );  $22,5 \pm 0,2$  ( $2\theta$ );  $23,6 \pm 0,2$  ( $2\theta$ );  $24,6 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ) og eventuelt  $28,8 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ); og/eller Raman-topper ved  $1569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2963 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  og  $3069 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ;

eller

10 F: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved  $14,5 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ),  $18,5 \pm 0,2$  ( $2\theta$ );  $19,3 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ),  $27,3 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ),  $29,1 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ) og eventuelt  $11,5 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ) og/eller Raman-topper ved  $160 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1295 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1573 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1585 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2979 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  og  $3070 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ;

eller

15 G: røntgendiffraksjonstopper (CuK $\alpha$ -stråling) ved  $21,4 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ),  $24,5 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ),  $25,2 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ),  $26,8 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ),  $30,5 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ),  $31,8 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ) og  $33,0 \pm 0,2$  ( $2\theta$ ); og/eller Raman-topper ved  $274 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $642 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3053 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  og  $3077 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .