



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2797924 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	2016.10.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.06.01
(86)	European Application Nr.	12798312.0
(86)	European Filing Date	2012.12.11
(87)	The European Application's Publication Date	2014.11.05
(30)	Priority	2011.12.12, EP, 11009774
(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 PRÜHS, Stefan, Wiesenweg 10, 69121 Heidelberg, DE-Tyskland KLUGE, Stefan, Lörracherstraße 119, CH-4125 Riehen, CH-Sveits
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	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 AND SULFURIC ACID
(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

- 5 **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 svovelsyre.
- 10 **2.** Den faste formen ifølge krav 1, som er en 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-aminsulfat eller (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-aminhemisulfat.
- 15 **3.** Den faste formen ifølge krav 1 eller 2, som er en krystallinsk eller en amorf form.
- 20 **4.** Den krystallinske formen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, som har en eller flere røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) valgt fra gruppen bestående av $9,7 \pm 1,0$ (2 θ), $17,7 \pm 1,0$ (2 θ), $18,2 \pm 1,0$ (2 θ) og $25,7 \pm 1,0$ (2 θ), og/eller en eller flere Raman-bånd ved 916 ± 5 cm $^{-1}$, 1002 ± 5 cm $^{-1}$, 1028 ± 5 cm $^{-1}$, 1569 ± 5 cm $^{-1}$, 1583 ± 5 cm $^{-1}$, 2980 ± 5 cm $^{-1}$ og/eller ved 3076 ± 5 cm $^{-1}$.
- 25 **5.** Den krystallinske formen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, som er et ansolvat eller et solvat.
- 30 **6.** Den krystallinske formen ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, som har
 A: røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved $7,3 \pm 0,2$ (2 θ), $18,5 \pm 0,2$ (2 θ) og $21,3 \pm 0,2$ (2 θ); og/eller Raman-bånd ved 173 ± 2 cm $^{-1}$, 684 ± 2 cm $^{-1}$, 925 ± 2 cm $^{-1}$, 1298 ± 2 cm $^{-1}$ og 1464 ± 2 cm $^{-1}$; eller
 B: røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved $17,5 \pm 0,2$ (2 θ), $17,7 \pm 0,2$ (2 θ) og $22,8 \pm 0,2$ (2 θ); og/eller Raman-bånd ved 175 ± 2 cm $^{-1}$, 686 ± 2 cm $^{-1}$, 928 ± 2 cm $^{-1}$, 1467 ± 2 cm $^{-1}$ og 2985 ± 2 cm $^{-1}$; eller
 C: Raman-bånd ved 156 ± 2 cm $^{-1}$, 1463 ± 2 cm $^{-1}$, 2927 ± 2 cm $^{-1}$, 2948 ± 2 cm $^{-1}$, 2951 ± 2 cm $^{-1}$, 2971 ± 2 cm $^{-1}$, 3056 ± 2 cm $^{-1}$ og 3068 ± 2 cm $^{-1}$; eller
 D: Raman-bånd ved 155 ± 2 cm $^{-1}$, 172 ± 2 cm $^{-1}$, 966 ± 2 cm $^{-1}$, 1310 ± 2 cm $^{-1}$, 2990 ± 2 cm $^{-1}$, 3057 ± 2 cm $^{-1}$ og 3067 ± 2 cm $^{-1}$; eller
- 35

E: røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved 17,2 $\pm$ 0,2 (2 θ), 19,5 $\pm$ 0,2 (2 θ) og 20,3 $\pm$ 0,2 (2 θ); eller

F: røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved 10,2 $\pm$ 0,2 (2 θ), 16,0 $\pm$ 0,2 (2 θ) og 19,3 $\pm$ 0,2 (2 θ); eller

5 G: røntgendiffraksjonstopper (CuK α -stråling) ved 16,0 $\pm$ 0,2 (2 θ), 17,9 $\pm$ 0,2 (2 θ) og 18,8 $\pm$ 0,2 (2 θ); eller

H: Raman-bånd ved 917 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1003 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1572 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1586 $\pm$ 2 cm⁻¹, 162 $\pm$ 2 cm⁻¹, 175 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1028 $\pm$ 2 cm⁻¹ og 1038 $\pm$ 2 cm⁻¹; eller

10 I: Raman-bånd ved 916 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1003 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1570 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1582 $\pm$ 2 cm⁻¹, 169 $\pm$ 2 cm⁻¹, 368 $\pm$ 2 cm⁻¹, 397 $\pm$ 2 cm⁻¹ og 434 $\pm$ 2 cm⁻¹; eller

J: Raman-bånd ved 916 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1003 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1572 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1585 $\pm$ 2 cm⁻¹, 175 $\pm$ 2 cm⁻¹, 258 $\pm$ 2 cm⁻¹, 371 $\pm$ 2 cm⁻¹ og 441 $\pm$ 2 cm⁻¹ eller

K: Raman-bånd ved 918 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1004 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1568 $\pm$ 2 cm⁻¹, 1583 $\pm$ 2 cm⁻¹, 170 $\pm$ 2 cm⁻¹, 257 $\pm$ 2 cm⁻¹, 396 $\pm$ 2 cm⁻¹ og 489 $\pm$ 2 cm⁻¹.

15

7. Den krystallinske formen ifølge krav 6, som

A: fremviser i DSC-analysen multiple endoterme hendelser og en eksoterm hendelse med en topptemperatur i området 237-247 °C; eller

20 B: fremviser i DSC-analysen en endoterm hendelse med en topptemperatur i området 247-257 °C og en eksoterm hendelse med en topptemperatur i området 250-260 °C.

25 **8.** Farmasøytisk sammensetning omfattende minst én solid form ifølge krav 1, 2 eller 3 eller minst én krystallinsk form ifølge hvilke som helst av kravene 4 til 7.

9. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 8, som i tillegg omfatter en 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 (frie base).

30

10. Fremgangsmåte for å oppnå en 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 svovelsyre ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 7, omfattende trinnene med å (a-1) utfelle sulfat- eller hemisulfatsaltet 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

35

(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-aminsulfat eller -hemisulfat i et løsemiddel; og

5 (b-2) fordampe løsemidlet fra løsningen, eller

(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-aminsulfat eller -hemisulfat fra løsningen; eller

10 (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-aminsulfat eller -hemisulfat i et løsemiddel og omrøre den resulterende suspensjonen; og

(b-3) separere faststoffet; eller

15 (a-4) omsette 2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)etanol og 4-(dimetylamino)-4-fenylsykloheksanon eller et beskyttet derivat derav, eventuelt i form av et syreaddisjonssalt, i en karbonsyre som reaksjonsmedium i nærvær av svovelsyre for å danne (1r,4r)-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4,b]indol]-4-aminsulfat eller hemisulfat; og

(b-4) separere det utfelte faststoffet;

20 (c-4) valgfritt gjennomføre trinn (a-2) og (b-2) eller (b-2') eller gjennomføre (a-3) og (b-3).

25 **11.** 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 og svovelsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, som har et røntgendiffraksjonsmønster (CuK α -stråling) omfattende karakteristiske topper ved $7,3 \pm 0,2$ (2 θ), $9,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,0 \pm 0,2$ (2 θ), $18,5 \pm 0,2$ (2 θ), $21,3 \pm 0,2$ (2 θ), $25,6 \pm 0,2$ (2 θ) og eventuelt ved $14,6 \pm 0,2$ (2 θ) og $30,0 \pm 0,2$ (2 θ).

30 **12.** 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 og svovelsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, som har et røntgendiffraksjonsmønster (CuK α -stråling) omfattende karakteristiske topper ved $10,2 \pm 0,2$ (2 θ), $15,8 \pm 0,2$ (2 θ), $17,5 \pm 0,2$ (2 θ), $17,7 \pm 0,2$ (2 θ), $18,4 \pm 0,2$ (2 θ), $18,6 \pm 0,2$ (2 θ), $22,8 \pm 0,2$ (2 θ), $25,9 \pm 0,2$ (2 θ) og eventuelt ved $7,7 \pm 0,2$ (2 θ) og $23,1 \pm 0,2$ (2 θ).

35

13. Krystallinsk form E 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 svovelsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, som har et røntgendiffraksjonsmønster (CuK α -stråling) omfattende karakteristiske topper ved 10,6 $\pm$ 1,0 (2 θ), 15,9 $\pm$ 1,0 (2 θ), 17,2 $\pm$ 1,0 (2 θ), 19,5 $\pm$ 1,0 (2 θ), 20,3 $\pm$ 1,0 (2 θ), 22,1 $\pm$ 1,0 (2 θ) og eventuelt ved 13,7 $\pm$ 1,0 (2 θ) og 19,8 $\pm$ 1,0 (2 θ).

14. Krystallinsk form F 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 svovelsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, som har et røntgendiffraksjonsmønster (CuK α -stråling) omfattende karakteristiske topper ved 10,2 $\pm$ 1,0 (2 θ), 11,6 $\pm$ 1,0 (2 θ), 16,0 $\pm$ 1,0 (2 θ), 18,3 $\pm$ 1,0 (2 θ), 19,3 $\pm$ 1,0 (2 θ) og 24,5 $\pm$ 1,0 (2 θ) og eventuelt ved 12,4 $\pm$ 1,0 (2 θ) og 19,5 $\pm$ 1,0 (2 θ).

15. Krystallinsk form G 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 svovelsyre ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, som har et røntgendiffraksjonsmønster (CuK α -stråling) omfattende karakteristiske topper ved 10,3 $\pm$ 1,0 (2 θ), 16,0 $\pm$ 1,0 (2 θ), 17,9 $\pm$ 1,0 (2 θ), 18,8 $\pm$ 1,0 (2 θ), 23,0 $\pm$ 1,0 (2 θ) og 26,2 $\pm$ 1,0 (2 θ) og eventuelt ved 14,6 $\pm$ 1,0 (2 θ) og 19,0 $\pm$ 1,0 (2 θ).

16. Farmasøytisk sammensetning omfattende den krystallinske formen ifølge hvilke som helst av kravene 11 til 15, som fortrinnsvis omfatter mellom omtrent 0,001 vekt-% og omtrent 20 vekt-% av den krystallinske formen.