



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 504**

51 Int. Cl.:
C07C 215/54 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05770026 .2**
96 Fecha de presentación : **27.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1799633**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54 Título: **Formas cristalinas de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para su utilización como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.**

30 Prioridad: **28.06.2004 EP 04015091**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2011

73 Titular/es: **GRÜNENTHAL GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Fischer, Andreas;**
Buschmann, Helmut;
Gruss, Michael y
Lischke, Dagmar

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 359 504 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol para su utilización como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas

5 La presente invención se refiere a la utilización de formas cristalinas sólidas de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.

10 El tratamiento de estados de dolor es de gran importancia en medicina. Existe actualmente una necesidad mundial de terapias adicionales contra el dolor. La demanda apremiante de tratamiento orientado hacia las condiciones de dolor que se fundamente en el paciente, lo que debe ser entendido como un tratamiento satisfactorio y con éxito del dolor para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han sido publicados recientemente y durante años en el campo de la analgesia aplicada o en la investigación básica de la nocicepción.

15 El objeto fundamental de la presente invención consistía en encontrar una nueva utilización de formas sólidas de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor, la incontinencia urinaria o cualquier enfermedad.

20 Las patentes de Estados Unidos N° 6.248.737 y 6.344.558 así como la patente europea EP 693 475 B1 describen la sustancia y la síntesis del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en el Ejemplo 25. Como se demuestra mediante difracción de rayos X, la configuración 1R,2R tal como se muestra en el dibujo de la estructura del Ejemplo 25 es correcta, aunque se muestra la configuración como (-)-(1R,2S) en la US 6.248.737 y como (-)-(1S,2S) en la US 6.344.558 así como en la EP 693 475 B1.

25 Sorprendentemente se ha descubierto ahora que se puede producir el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de forma reproducible en dos formas cristalinas diferentes. La presente invención proporciona una nueva utilización de una nueva forma (Forma A) de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que es distinta de la forma ya conocida (Forma B) obtenida mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 de la US 6.248.737, la US 6.344.558 y la EP 693 475 B1. Esta nueva Forma A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol es muy estable en condiciones ambientales y, por tanto, es útil para producir una composición farmacéutica.

30

La nueva Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol puede ser identificada por difracción de rayos X en polvo. El modelo de difracción de rayos X ("XRPD") se muestra en la Tabla 1.

35 Las líneas de rayos X más importantes (valores 2-theta) en términos de intensidad que caracterizan la Forma A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, mostrando una línea o una combinación de las siguientes líneas, en una medida de difracción en polvo, cuando se miden mediante radiación Cu K α , a temperatura ambiente, son 14,5 \pm 0,2, 18,2 \pm 0,2, 20,4 \pm 0,2, 21,7 \pm 0,2 y 25,5 \pm 0,2.

40 Para distinguir la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de la Forma B, resulta más ventajoso considerar los picos únicos del diagrama de difracción de rayos X, es decir, por ejemplo, las líneas con suficiente intensidad en los valores 2-theta para las cuales la Forma B no muestra líneas con intensidad significativa. Dichas líneas de rayos X características (valores 2-theta) para la Forma A en un modelo de difracción en polvo, cuando se miden por medio de radiación Cu K α a temperatura ambiente son: 15,1 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 20,4 \pm 0,2, 22,5 \pm 0,2, 27,3 \pm 0,2, 29,3 \pm 0,2 y 30,4 \pm 0,2.

45

Otro método para identificar la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol es la espectroscopía IR. El Espectro IR de la Forma A se muestra en la Tabla 2, en comparación con la Forma B.

50 En el Espectro IR, es característico para la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol la aparición de una combinación de las siguientes bandas IR: 3180 \pm 4 cm $^{-1}$, 2970 \pm 4 cm $^{-1}$, 2695 \pm 4cm $^{-1}$, 2115 \pm 4 cm $^{-1}$, 1698 \pm 4 cm $^{-1}$, 1462 \pm 4 cm $^{-1}$, 1032 \pm 4 cm $^{-1}$ y/o 972 \pm 4 cm $^{-1}$.

55 Se puede utilizar también la técnica RAMAN para identificar la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol. Se utiliza ventajosamente también la microscopía RAMAN especialmente el rango entre 800 cm $^{-1}$ y 200 cm $^{-1}$, el cual se muestra en la Fig. 3.

El análisis de la estructura cristalina de la Forma A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol mostró cristales monoclinicos con los siguientes parámetros de celda elemental (longitud del lado y ángulo):

5	a:	7,11 Å
	b:	11,62 Å
	c:	17,43 Å
	β:	95,0°.

La celda elemental del cristal de la Forma cristalina A tiene un volumen de $1434 \pm 5 \text{ Å}^3$ y una densidad calculada de $1,20 \pm 0,01 \text{ g/cm}^3$.

10 Los procesos para la preparación de la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol son:

El proceso parte de la Forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparada de acuerdo con las patentes de Estados Unidos N° 6.248.737 ó 6.344.558 o la patente europea EP 693 475 B1.

15 En una realización del proceso, se produce el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol con la Forma cristalina A mediante la disolución del clorhidrato de la Forma cristalina B del (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en acetona, acetonitrilo o isopropanol, seguida opcionalmente de filtración, dejando que la solución cristalice y aislamiento de los cristales de la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, preferentemente mediante una nueva filtración.

20 Cuando se utiliza acetona o acetonitrilo, es preferible durante este proceso mantener la temperatura por debajo de +40°C, en particular por debajo de +25°C, especialmente después de la filtración. También es preferible en este proceso disolver entre 5 mg y 1 mg, en particular entre 2,5 mg y 1,4 mg, especialmente entre 0,2 mg y 1,4 mg, de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol por ml de disolvente.

25 La utilización de isopropanol es preferente cuando se dispone de cristales de siembra de la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol. El isopropanol utilizado representa preferentemente un 0,5% aproximadamente por volumen de agua. La disolución de la Forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en isopropanol se lleva a cabo a temperaturas por encima de temperatura ambiente, preferentemente por encima de 65°C, pero sin sobrepasar 80°C. Tras la disolución completa, se interrumpe el calentamiento y se añaden los cristales de siembra durante una primera fase de enfriamiento. A continuación, se enfría la mezcla resultante hasta $\leq 15^\circ\text{C}$, preferentemente $\leq 10^\circ\text{C}$ y especialmente $\leq 5^\circ\text{C}$.

30 Opcionalmente, es posible reducir el disolvente mediante evaporación, preferentemente en un evaporador bajo presión reducida. Preferentemente, el volumen residual de la solución después de la evaporación no debe ser inferior al 20% del volumen al principio del proceso. Opcionalmente, también es posible añadir carbono activo a la solución originalmente preparada.

35 En una realización preferente, la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol obtenida mediante el proceso descrito anteriormente se vuelve a disolver en acetona, acetonitrilo o isopropanol, preferentemente en el disolvente ya utilizado en la primera etapa, se filtra opcionalmente para eliminar cualquier residuo insoluble y, opcionalmente después de reducir la cantidad de disolvente mediante evaporación, se deja cristalizar.

Preferentemente en la última etapa de cristalización la temperatura se mantiene a $\leq 15^\circ\text{C}$, en particular $\leq 10^\circ\text{C}$ y especialmente $\leq 5^\circ\text{C}$.

45 En otra realización del proceso según la invención, la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se obtiene en estado sólido mediante enfriamiento de la Forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol entre 24 horas y 168 horas a una temperatura situada entre -4°C y -80°C. Preferentemente en este proceso la temperatura de enfriamiento se encuentra entre -10°C y -60°C, en particular entre -15°C y -50°C, especialmente entre -25°C y -40°C y el enfriamiento se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de entre 24 horas y 120 horas, preferentemente entre 24 horas y 72 horas, especialmente entre 24 horas y 48 horas.

50 La nueva Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se puede obtener mediante la disolución de la Forma B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol en acetonitrilo junto con carbono activo, calentamiento de la

55

solución hasta el punto de ebullición, eliminación del carbono activo mediante filtración, agitación de la solución a una temperatura por debajo de 40°C, eliminación del residuo insoluble mediante filtración y eliminación de parte del disolvente, dejando cristalizar la Forma A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, redisolución de los cristales así obtenidos en acetonitrilo, eliminación del residuo insoluble mediante filtración y eliminación de parte del disolvente, dejando cristalizar el clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol de la Forma A.

5 La Forma cristalina A tiene la misma actividad farmacológica que la Forma B, pero es más estable en condiciones ambientales. Se puede utilizar ventajosamente como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.

10 Por tanto, la invención se refiere además a la utilización de una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según la invención y al menos un aditivo adecuado y/o una sustancia auxiliar, para el tratamiento de una enfermedad.

15 Dicha utilización de la composición farmacéutica según la invención contiene, además de la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, uno o más aditivos adecuados y/o sustancias auxiliares, por ejemplo materiales vehículo, cargas, disolventes, diluyentes, agentes colorantes y/o ligantes, y se pueden administrar como preparaciones medicamentosas líquidas en forma de soluciones inyectables, gotas o zumos, como preparaciones medicamentosas semisólidas en forma de gránulos, tabletas, píldoras, parches, cápsulas, emplastos o aerosoles. La selección de las sustancias auxiliares, etc., así como de la cantidad a utilizar de las mismas depende de si el medicamento debe ser administrado de forma oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo, sobre la piel, membranas mucosas o los ojos. Para la aplicación oral, preparaciones adecuadas son en forma de tabletas, píldoras recubiertas de azúcar, cápsulas, gránulos, gotas, zumos y jarabes; mientras que para la administración parenteral, las formas tópicas e inhalativas de aplicación adecuadas son soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles, así como pulverizaciones. La Forma A en forma de depósito, en forma disuelta o en emplasto, opcionalmente con la adición de agentes que favorecen la penetración en la piel, son preparaciones adecuadas para administración percutánea. Las formas de preparación que se pueden administrar oral o percutáneamente pueden proporcionar la liberación retardada de la Forma cristalina A de acuerdo con la invención. En principio, pueden añadirse otros componentes activos conocidos por el especialista en la técnica a los medicamentos de acuerdo con la invención.

25 30 Las formulaciones preferentes para la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol se presentan en la solicitud PCT WO 03/035054, incorporada aquí como referencia.

35 La cantidad de constituyente activo que se debe administrar al paciente varía según el peso del paciente, el tipo de aplicación, la indicación médica y la severidad de la condición. Normalmente, se administran de 0,005 a 1.000 mg/kg, preferentemente de 0,05 a 5 mg/kg de la Forma cristalina A de acuerdo con la invención.

40 Preferentemente, la Forma cristalina A según la invención se utiliza como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor o para el tratamiento de la incontinencia urinaria. En consecuencia, la invención se refiere también a la utilización de la Forma cristalina A como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor o de la incontinencia urinaria.

45 La Forma cristalina A según la invención se utiliza como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.

Las realizaciones de la invención son:

- 50 1. Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que muestra al menos líneas de rayos X (valores 2-theta) en un modelo de difracción en polvo, cuando se mide mediante radiación Cu K α , a 15,1 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 20,4 \pm 0,2, 22,5 \pm 0,2, 27,3 \pm 0,2, 29,3 \pm 0,2 y 30,4 \pm 0,2, para su uso como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.
- 55 2. Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según la reivindicación 1, que muestra además al menos líneas de rayos X (valores 2-theta) en una difracción en polvo medida mediante radiación Cu K α : 14,5 \pm 0,2, 18,2 \pm 0,2, 20,4 \pm 0,2, 21,7 \pm 0,2 y 25,5 \pm 0,2, para su utilización como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.

3. Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según la reivindicación 1 ó 2 donde la celda elemental tiene forma monoclinica, para su utilización como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.
- 5 4. Composición farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, la Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización en el tratamiento del dolor o de la incontinencia urinaria.
5. Composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 4 en el tratamiento del dolor.

10 Además, la invención se refiere a un método de tratamiento por medio de una cantidad suficiente de la Forma cristalina A según la invención para el tratamiento de una enfermedad, especialmente para su utilización como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor o de la incontinencia urinaria.

Los ejemplos siguientes ilustran además la invención sin que se vea limitada por los mismos.

Ejemplo 1: Receta Maestra para la Preparación de la Forma A

15 La receta maestra es válida para una escala de 50 ml.

Cargar 1,9 g de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparado según el Ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1 en un matraz de vidrio de fondo redondo de 50 ml dotado de agitador de tres paletas suspendido.

Cargar 25 ml de isopropanol y un 0,5% (en volumen) de agua.

20 Agitar a 800 r.p.m.

Calentar a 80°C.

Mantener la temperatura mientras se agita durante 10 minutos.

Enfriar a 65°C.

25 Cargar 0,056 g de semillas (Peso Medio Cuadrado CL = 58 μm^2 , N° Peso Medio CL = 22 μm). Enfriar a 0°C durante 1 hora.

Filtrar la pasta en una columna con filtro PTFE (tamaño de poro 5 μm).

Secar el material sólido bajo ligero vacío hasta un peso constante (aprox. 24 horas).

Repetir el mismo procedimiento con el material sólido seco obtenido.

Ejemplo 2: Preparación de la Forma A (1)

30 Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según el Ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. Se disolvieron en 20 ml de acetona 32,2 mg de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol así sintetizado, mediante ligero calentamiento a 40°C y/o agitación en un agitador orbital durante 30 minutos. A continuación, se filtró la solución con un filtro de jeringa de nylon que tenía una malla de 0,20 μm y se dejó cristalizar la solución mediante evaporación

35 lenta del disolvente. Se generó la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, tal como se comprueba mediante difracción de rayos X en polvo así como análisis microscópico RAMAN.

Ejemplo 3: Preparación de la Forma A (2)

40 Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según el Ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. Se disolvieron en 20 ml de acetona 32,2 mg de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol así sintetizado, si era necesario con agitación por ejemplo durante 30 minutos. A continuación, se filtró la solución con un filtro de jeringa de nylon que tenía una malla de 0,20 μm y se dejó cristalizar la solución mediante evaporación lenta del disolvente. Sin ninguna etapa posterior e incluyendo la disolución, se dejó ascender la temperatura por encima de +25°C.

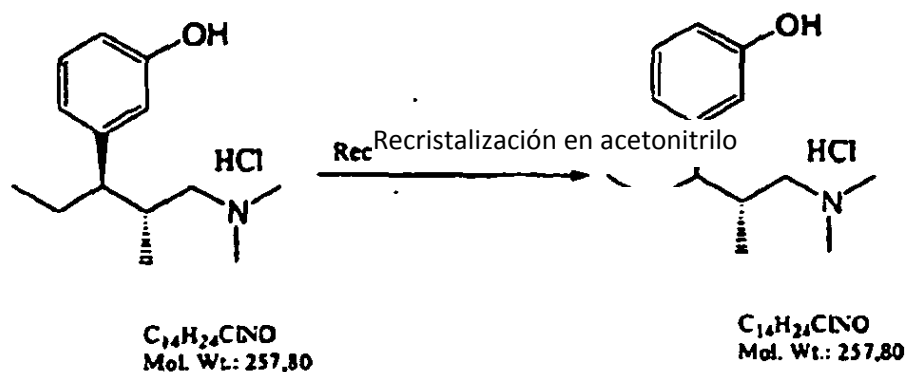
45 Se generó la Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, tal como se comprueba mediante experimentos de difracción de rayos X en polvo así como análisis microscópico RAMAN.

Ejemplo 4: Preparación de la Forma A (3)

Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según el Ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. Se disolvieron en 50 ml de acetonitrilo 350 mg de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol así sintetizado en un matraz de 250 ml. Se agitó la mezcla durante 1,5 horas en un baño de agua calentado a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Se eliminó por filtración cualquier residuo insoluble. De la solución transparente se retiraron 35 ml en un evaporador de rotación a 70-80 mbar y una temperatura del baño de agua de $30 \pm 1^\circ\text{C}$. Se filtró al vacío el compuesto sólido precipitado. Se generó la Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, tal como se comprueba mediante difracción de rayos X en polvo así como análisis microscópico RAMAN.

10 Ejemplo 5: Preparación de la Forma A (4)

Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según el Ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. El clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol así sintetizado se almacenó durante 72 horas a -40°C . Se generó la Forma cristalina A del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, tal como se comprueba mediante difracción de rayos X en polvo así como análisis microscópico RAMAN.

Ejemplo 6: Preparación de la Forma A (5)

Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según el Ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. 370 mg del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol así sintetizado se añadieron a 40 ml de acetonitrilo y 100 mg de carbono activo en un matraz de 100 ml y se calentaron hasta el punto de ebullición. El carbono activo se eliminó por filtración de la solución caliente mediante un filtro de papel y el filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 10 ml en un evaporador de rotación a 150 ± 10 mbar y 50°C . Se hizo girar lentamente la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se dejó reposar la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego durante 1 hora a 4°C . Los cristales se filtraron al vacío a través de un filtro de vidrio (rendimiento 276 mg). 266 mg de estos cristales se disolvieron a temperatura ambiente en 45 ml de acetonitrilo, se retiraron los residuos insolubles mediante filtración y se hizo girar la solución durante 1,5 horas a $35-40^\circ\text{C}$ a presión atmosférica en un evaporador de rotación. Después, se concentró la solución a 50°C y 150 ± 10 mbar hasta un volumen de aproximadamente 10 ml y luego se hizo girar lentamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se dejó reposar el matraz durante 12 horas a 4°C . El sólido precipitado se filtró al vacío a través de un filtro de vidrio y se secó al aire.

Rendimiento: 151 mg (el 40,8% teórico con relación al educto utilizado), en forma microcristalina blanca sólida.

35 Ejemplo 7: Preparación de la Forma B (1)

Se preparó clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según el Ejemplo 25 de la patente europea EP 693 475 B1. Se generó la Forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, tal como se comprueba mediante difracción de rayos X en polvo así como análisis microscópico RAMAN.

40 Ejemplo 8: Preparación de la Forma B (2)

El clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparado de acuerdo con uno de los Ejemplos 1 a 5 se trituroó al menos durante 20 minutos. Después, se mantuvo a 130°C en una estufa durante 80 minutos. Se generó la Forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-

dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, tal como se comprueba mediante difracción de rayos X en polvo así como análisis microscópico RAMAN.

Ejemplo 9: Preparación de la Forma B (3)

- 5 El clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparado de acuerdo con uno de los Ejemplos 1 a 5 se trituró por criogenia al menos durante 15 minutos. Después, se mantuvo a 125°C en una TGA durante 30 minutos. Se generó la Forma cristalina B del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, tal como se comprueba mediante difracción de rayos X en polvo así como análisis microscópico RAMAN.

Ejemplo 10: Modelos de difracción de rayos X en polvo de las Formas A (1) y B (1)

- 10 Se realizó una Recogida de Datos del Polvo con un Difractómetro de Transmisión para Polvo STOE Stadi P provisto de un monocromador curvo de germanio y un detector lineal sensible a la posición. Se prepararon los polvos molidos con mucho cuidado como muestras planas. Como fuente de haz se utilizó un tubo de rayos X de cobre con radiación monocromática Cu K_{α1} ($\lambda = 1,54051 \text{ \AA}$) generada a 50 kV y 30 mA. El área 2 θ para la medición fue de 5° - 40°. El ancho de intervalo utilizado fue de 2-theta 0,02 grados. Se recogieron los datos a una temperatura de 23 ± 1°C.
- 15

Se muestran los datos en la Tabla 1.

Tabla 1

Lista de Intensidades Pico y Relativas				
(2θ, picos con valor I/I1 de 10 y superior)				
Nº Pico	A	I/I1	B	I/I1
1	9,07	10	14,58	100
2	10,11	9	14,94	9
3	14,51	100	15,42	19
4	15,08	24	15,76	27
5	15,39	11	16,05	8
6	15,69	22	16,77	14
7	15,96	24	18,01	60
8	16,62	13	19,60	39
9	17,00	20	20,18	27
10	18,24	63	20,98	19
11	18,88	28	21,43	14
12	20,00	23	21,99	65
13	20,39	47	23,71	4
14	21,66	47	24,73	43
15	22,54	41	25,10	14
16	24,27	28	25,71	21
17	25,03	13	26,29	10
18	25,47	43	26,81	5
19	25,84	20	27,76	20
20	26,04	27	28,19	39
21	26,94	13	29,20	12

22	27,29	29	29,86	13
23	27,63	28	30,28	5
24	28,33	20	30,58	6
25	28,72	12	31,15	22
26	29,09	12	32,41	6
27	29,29	21	32,91	5
28	29,76	11	33,17	6
29	30,37	23	34,34	6
30	30,74	11	35,88	9
31	31,70	14	36,29	7
32	34,37	11	39,08	9

Ejemplo 11: Espectro de IR de las Formas A y B

Los espectros IR medios se obtuvieron con un espectrofotómetro IR con transformada de Fourier Nicolet modelo 860 provisto de una fuente Global, partidor de haz Ge/KBr y detector de sulfato de triglicina deuterado (DTGS). Se utilizó para el muestreo un accesorio de reflectancia difusa de Spectra-Tech, Inc. Cada espectro representa 256 exploraciones co-añadidas a una resolución espectral de 4 cm^{-1} . Se adquirió entonces un conjunto de datos de fondo con un espejo de alineamiento. Se adquirió entonces un conjunto de datos de muestras de un único haz. Posteriormente, se obtuvo un espectro Log 1/R (R=Reflectancia) relacionando los dos conjuntos de datos entre sí. Se calibró (longitud de onda) el espectrofotómetro con poliestireno en el momento de su uso.

Se muestran los datos en la Tabla 2.

Tabla 2

Lista de Picos de IR			
Forma A		Forma B	
Pos. Pico (cm^{-1})	Intensidad (log 1/R)	Pos. Pico (cm^{-1})	Intensidad (log 1/R)
3180,4	1,878	3170,2	2,196
2970	1,856	3013,1	1,791
1462,1	1,848	2962,5	2,098
2695,2	1,841	2933,4	1,945
1600,9	1,838	2682	2,116
1281,6	1,771	1940,5	1,242
1378,3	1,763	1870,7	1,246
1219,9	1,754	1801,7	1,201
1181,2	1,748	1749,5	1,236
1503,6	1,743	1598,1	2,138
1256,5	1,734	1503,2	1,755
712,6	1,725	1451,5	2,164

ES 2 359 504 T3

879,8	1,713	1417,2	1,89
684,7	1,692	1396,3	1,843
798,7	1,681	1377,1	1,864
1313,6	1,673	1353,2	1,726
1005,1	1,655	1313,2	1,661
731,2	1,63	1280,7	1,977
1090,9	1,626	1254,8	1,973
810,2	1,622	1217,6	2,015
971,5	1,588	1177,5	1,868
842,6	1,576	1154,6	1,597
831,7	1,574	1136,4	1,431
1111,5	1,55	1111,3	1,512
1049,8	1,534	1090,3	1,625
1136,5	1,498	1065,9	1,425
461,3	1,476	1049,9	1,52
1065,8	1,457	1004,6	1,813
495,1	1,438	958,7	1,855
542,1	1,408	946,6	1,735
595,8	1,384	912,5	1,292
527,9	1,327	877,8	1,951
912,4	1,304	842,7	1,657
1032,4	1,3	831,4	1,664
416,9	1,287	810,7	1,715
1698,3	1,282	795,2	1,892
1940,5	1,279	730,6	1,855
1870,6	1,277	711,7	2,04
1749,4	1,268	683,4	1,917
1801,6	1,208	595,6	1,439
2115,5	1,061	542,1	1,497
		527,7	1,425
		495,1	1,663
		464,4	1,622
		416,7	1,439

Ejemplo 12: Análisis de la Estructura de Cristal Único de la Forma A

Un cristal incoloro del clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparado de acuerdo con uno de los Ejemplos 2 a 6 que tiene dimensiones aproximadas de 0,6 x 0,60 x

0,50 mm se montó en una fibra de vidrio en una orientación al azar. El examen preliminar y la recogida de datos se realizaron con radiación Cu K α (1,54184 Å) en un ordenador Enraf-Nonius CAD4 controlado por un difractómetro con eje kappa provisto de un cristal de grafito, monocromador de haz incidente.

5 Se obtuvieron las constantes de celda y una matriz de orientación para la recogida de datos a partir de aproximación mínimo-cuadrática utilizando los ángulos de descalaje de 25 reflexiones en el rango de $16^\circ < \theta < 24^\circ$, medidos por el método de centrado de la fisura diagonal controlado por ordenador. Los parámetros de las celdas monoclinicas y el volumen calculado son:

10 $a = 7,110(3)$, $b = 11,615(4)$, $c = 17,425(6)$ Å, $\beta = 95,00(3)$, $V = 1433,5(10)$ Å³. Para $Z = 4$ y el peso de fórmula 257,79, la densidad calculada es de $1,20 \text{ g.cm}^{-3}$. Se determinó que el grupo espacial era $P2_1$ (Nº 19).

15 Los datos se recogieron a una temperatura de $-103 \pm 5^\circ\text{C}$ utilizando la técnica de exploración ω - θ . La velocidad de exploración variaba de 4 a $20^\circ/\text{minuto}$ (en ω). La velocidad de exploración variable permite la recogida rápida de datos para reflexiones intensas cuando se utiliza una velocidad de exploración rápida y asegura buenas estadísticas de conteo para reflexiones débiles cuando se utiliza una velocidad de exploración lenta. Se recogieron los datos hasta un máximo de 2θ de $75,11^\circ$. El rango de exploración (en $^\circ$) se determinó en función de θ para corregir la separación del doblete K α . Se calculó el ancho de exploración como sigue:

$$\text{ancho de exploración } \theta = 0,8 + 0,140 \tan \theta$$

20 Se realizaron conteos de fondo con un contador móvil de cristales móviles mediante exploración de un 25% adicional por encima y por debajo de este rango. Por tanto, la relación entre el tiempo de conteo pico y el tiempo de conteo de fondo era 2:1. La abertura del contador se ajustó también en función de θ . El ancho de abertura horizontal oscilaba de 2,4 a 2,5 mm; la abertura vertical se estableció en 4,0 mm.

25 Los datos para la Forma A según se recogen en un documento comúnmente conocido como "cif" para la referencia completa de las interiores de la molécula se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

```

_audit_creation_method          SHELXL-97
_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_name_common          ?
_chemical_melting_point        ?
_chemical_formula_moiety       ?
_chemical_formula_sum          'C14 H24 Cl N O'
_chemical_formula_weight       257.79

loop_
_atom_type_symbol
_atom_type_description
_atom_type_scatter_dispersion_real
_atom_type_scatter_dispersion_imag
_atom_type_scatter_source
'Cl' 'Cl' 0.3639 0.7018
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0492 0.0322
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'N' 'N' 0.0311 0.0180
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'C' 'C' 0.0181 0.0091
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_symmetry_cell_setting         ?
_symmetry_space_group_name_H-M ?

loop_
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x, y+1/2, -z'

_cell_length_a                 7.110(3)
_cell_length_b                 11.615(4)
_cell_length_c                 17.425(6)
_cell_angle_alpha              90.00
_cell_angle_beta               95.00(3)
_cell_angle_gamma              90.00
_cell_volume                   1433.5(10)
_cell_formula_units_Z          4
_cell_measurement_temperature  170(2)

_cell_measurement_reflns_used  ?
_cell_measurement_theta_min    ?
_cell_measurement_theta_max    ?

_exptl_crystal_description     ?
_exptl_crystal_colour          ?
_exptl_crystal_size_max        ?
_exptl_crystal_size_mid        ?
_exptl_crystal_size_min        ?
_exptl_crystal_density_meas    ?
_exptl_crystal_density_diffn   1.195
_exptl_crystal_density_method  'not measured'
_exptl_crystal_F_000          560
_exptl_absorpt_coefficient_mu  2.230
_exptl_absorpt_correction_type ?
_exptl_absorpt_correction_T_min ?
_exptl_absorpt_correction_T_max ?
_exptl_absorpt_process_details ?

_exptl_special_details
;
?
;

```

```

_diffrn_ambient_temperature      170(2)
_diffrn_radiation_wavelength     1.54184
_diffrn_radiation_type           CuK\alpha
_diffrn_radiation_source         'fine-focus sealed tube'
_diffrn_radiation_monochromator  graphite
_diffrn_measurement_device_type  ?
_diffrn_measurement_method      ?
_diffrn_detector_area_resol_mean ?
_diffrn_standards_number        ?
_diffrn_standards_interval_count ?
_diffrn_standards_interval_time ?
_diffrn_standards_decay_%       ?
_diffrn_reflns_number           4531
_diffrn_reflns_av_R_equivalents 0.0000
_diffrn_reflns_av_sigmaI/netI   0.0951
_diffrn_reflns_limit_h_min      0
_diffrn_reflns_limit_h_max      8
_diffrn_reflns_limit_k_min      -14
_diffrn_reflns_limit_k_max      14
_diffrn_reflns_limit_l_min      -21
_diffrn_reflns_limit_l_max      21
_diffrn_reflns_theta_min        4.58
_diffrn_reflns_theta_max        75.11
_reflns_number_total            4531
_reflns_number_gt               4051
_reflns_threshold_expression     >2sigma(I)

_computing_data_collection      ?
_computing_cell_refinement      ?
_computing_data_reduction       ?
_computing_structure_solution   'SHELXS-86 (Sheldrick, 1990)'
_computing_structure_refinement 'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_molecular_graphics  ?
_computing_publication_material ?

```

_refine_special_details

```

;
Refinement of F2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and
goodness of fit S are based on F2, conventional R-factors R are based
on F, with F set to zero for negative F2. The threshold expression of
F2 > 2sigma(F2) is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is
not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based
on F2 are statistically about twice as large as those based on F, and R-
factors based on ALL data will be even larger.
;

```

```

_refine_ls_structure_factor_coef Fsqd
_refine_ls_matrix_type          full
_refine_ls_weighting_scheme     calc
_refine_ls_weighting_details    'calc w=1/(\s2(Fo2)+(0.1109P)2+0.1653P] where P=(Fo2+2Fc2)/3'
_atom_sites_solution_primary    direct
_atom_sites_solution_secondary  difmap
_atom_sites_solution_hydrogens  geom
_refine_ls_hydrogen_treatment  mixed
_refine_ls_extinction_method    none
_refine_ls_extinction_coef      ?
_refine_ls_abs_structure_details
'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack  0.027(19)
_refine_ls_number_reflns       4531
_refine_ls_number_parameters    323
_refine_ls_number_restraints    1
_refine_ls_R_factor_all         0.0643
_refine_ls_R_factor_gt         0.0588
_refine_ls_wR_factor_ref       0.1673
_refine_ls_wR_factor_gt       0.1629
_refine_ls_goodness_of_fit_ref  1.035
_refine_ls_restrained_S_all    1.035
_refine_ls_shift/su_max        0.003
_refine_ls_shift/su_mean       0.000

```

```

loop_
  _atom_site_label
  _atom_site_type_symbol
  _atom_site_fract_x
  _atom_site_fract_y
  _atom_site_fract_z
  _atom_site_U_iso_or_equiv
  _atom_site_adp_type
  _atom_site_occupancy
  _atom_site_symmetry_multiplicity
  _atom_site_calc_flag
  _atom_site_refinement_flags
  _atom_site_disorder_assembly
  _atom_site_disorder_group
C11 Cl 0.21479(13) 0.35406(8) 0.98781(6) 0.0288(2) Uani 1 1 d . . .
C12 Cl 0.72788(13) 0.25508(8) 0.50890(6) 0.0280(2) Uani 1 1 d . . .
O1 O -0.0588(5) 0.5289(3) 0.90769(18) 0.0362(7) Uani 1 1 d . . .
H1 H -0.038(15) 0.457(10) 0.918(5) 0.11(3) Uiso 1 1 d . . .
N1 N 0.0822(4) 0.3979(3) 0.49638(17) 0.0220(6) Uani 1 1 d . . .
H1A H -0.0096 0.3523 0.5133 0.026 Uiso 1 1 calc R . .
O2 O 0.4799(4) 0.0769(3) 0.57952(16) 0.0364(7) Uani 1 1 d . . .
H2 H 0.531(14) 0.131(9) 0.551(5) 0.10(3) Uiso 1 1 d . . .
N2 N 0.5722(5) 0.2083(3) 1.0053(2) 0.0269(7) Uani 1 1 d . . .
H2A H 0.4770 0.2536 0.9841 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C1 C 0.2263(6) 0.3215(4) 0.4667(2) 0.0331(10) Uani 1 1 d . . .
H1A H 0.1737 0.2848 0.4189 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
H1B H 0.2630 0.2622 0.5051 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
H1C H 0.3374 0.3671 0.4564 0.043 Uiso 1 1 calc R . .
C2 C -0.0085(6) 0.4736(4) 0.4336(2) 0.0313(9) Uani 1 1 d . . .
H2A H 0.0838 0.5299 0.4182 0.041 Uiso 1 1 calc R . .
H2B H -0.1162 0.5141 0.4525 0.041 Uiso 1 1 calc R . .
H2C H -0.0523 0.4261 0.3891 0.041 Uiso 1 1 calc R . .
C3 C 0.1580(5) 0.4713(3) 0.5628(2) 0.0224(7) Uani 1 1 d . . .
H3A H 0.0525 0.5130 0.5827 0.029 Uiso 1 1 calc R . .
H3B H 0.2438 0.5287 0.5439 0.029 Uiso 1 1 calc R . .
C4 C 0.2627(5) 0.4056(3) 0.6291(2) 0.0207(7) Uani 1 1 d . . .
H4 H 0.3700 0.3668 0.6086 0.027 Uiso 1 1 calc R . .
C5 C 0.1401(6) 0.3130(4) 0.6613(2) 0.0290(8) Uani 1 1 d . . .

H5A H 0.2110 0.2747 0.7048 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
H5B H 0.1040 0.2563 0.6210 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
H5C H 0.0262 0.3484 0.6788 0.038 Uiso 1 1 calc R . .
C6 C 0.3437(5) 0.4902(3) 0.6925(2) 0.0218(7) Uani 1 1 d . . .
H6 H 0.4100 0.4422 0.7324 0.028 Uiso 1 1 calc R . .
C7 C 0.4927(5) 0.5729(4) 0.6656(2) 0.0272(8) Uani 1 1 d . . .
H7A H 0.4328 0.6227 0.6252 0.035 Uiso 1 1 calc R . .
H7B H 0.5381 0.6223 0.7090 0.035 Uiso 1 1 calc R . .
C8 C 0.6603(6) 0.5138(4) 0.6351(3) 0.0378(10) Uani 1 1 d . . .
H8A H 0.7580 0.5710 0.6270 0.049 Uiso 1 1 calc R . .
H8B H 0.6204 0.4761 0.5860 0.049 Uiso 1 1 calc R . .
H8C H 0.7111 0.4561 0.6723 0.049 Uiso 1 1 calc R . .
C9 C 0.1930(5) 0.5552(3) 0.7326(2) 0.0213(7) Uani 1 1 d . . .
C10 C 0.1188(6) 0.6603(3) 0.7050(2) 0.0249(8) Uani 1 1 d . . .
H10 H 0.1604 0.6936 0.6577 0.032 Uiso 1 1 calc R . .
C11 C -0.0137(6) 0.7175(3) 0.7448(2) 0.0281(8) Uani 1 1 d . . .
H11 H -0.0656 0.7908 0.7248 0.036 Uiso 1 1 calc R . .
C12 C -0.0739(6) 0.6733(4) 0.8117(2) 0.0278(8) Uani 1 1 d . . .
H12 H -0.1670 0.7153 0.8392 0.036 Uiso 1 1 calc R . .
C13 C -0.0019(6) 0.5686(4) 0.8404(2) 0.0265(8) Uani 1 1 d . . .
C14 C 0.1313(5) 0.5102(3) 0.8001(2) 0.0234(8) Uani 1 1 d . . .
H14 H 0.1819 0.4364 0.8198 0.030 Uiso 1 1 calc R . .
C20 C 0.7093(7) 0.2841(5) 1.0502(3) 0.0414(11) Uani 1 1 d . . .
H20A H 0.6484 0.3193 1.0927 0.054 Uiso 1 1 calc R . .
H20B H 0.7521 0.3445 1.0166 0.054 Uiso 1 1 calc R . .
H20C H 0.8179 0.2384 1.0710 0.054 Uiso 1 1 calc R . .

```

C21 C 0.4877(7) 0.1235(5) 1.0570(3) 0.0410(11) Uani 1 1 d . . .
 H21A H 0.4403 0.1642 1.1006 0.053 Uiso 1 1 calc R . . .
 H21B H 0.5842 0.0677 1.0760 0.053 Uiso 1 1 calc R . . .
 H21C H 0.3833 0.0830 1.0281 0.053 Uiso 1 1 calc R . . .
 C22 C 0.6542(6) 0.1458(3) 0.9408(2) 0.0248(8) Uani 1 1 d . . .
 H22A H 0.5532 0.1026 0.9118 0.032 Uiso 1 1 calc R . . .
 H22B H 0.7472 0.0900 0.9629 0.032 Uiso 1 1 calc R . . .
 C23 C 0.7484(5) 0.2230(3) 0.8856(2) 0.0221(7) Uani 1 1 d . . .
 H23 H 0.8433 0.2688 0.9162 0.029 Uiso 1 1 calc R . . .
 C24 C 0.6086(6) 0.3070(4) 0.8447(2) 0.0290(8) Uani 1 1 d . . .
 H24A H 0.5114 0.2639 0.8133 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
 H24B H 0.6755 0.3580 0.8115 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
 H24C H 0.5491 0.3530 0.8830 0.038 Uiso 1 1 calc R . . .
 C25 C 0.8541(5) 0.1512(3) 0.8274(2) 0.0201(7) Uani 1 1 d . . .
 H25 H 0.9081 0.2070 0.7933 0.026 Uiso 1 1 calc R . . .
 C26 C 1.0222(6) 0.0857(4) 0.8681(2) 0.0283(8) Uani 1 1 d . . .
 H26A H 1.0938 0.1379 0.9040 0.037 Uiso 1 1 calc R . . .
 H26B H 0.9748 0.0224 0.8982 0.037 Uiso 1 1 calc R . . .
 C27 C 1.1528(6) 0.0374(4) 0.8118(3) 0.0356(10) Uani 1 1 d . . .
 H27A H 1.0856 -0.0210 0.7794 0.046 Uiso 1 1 calc R . . .
 H27B H 1.2632 0.0024 0.8403 0.046 Uiso 1 1 calc R . . .
 H27C H 1.1941 0.0997 0.7792 0.046 Uiso 1 1 calc R . . .
 C28 C 0.7250(5) 0.0740(3) 0.7756(2) 0.0220(7) Uani 1 1 d . . .
 C29 C 0.6682(5) -0.0349(3) 0.7991(2) 0.0238(8) Uani 1 1 d . . .
 H29 H 0.7118 -0.0637 0.8505 0.031 Uiso 1 1 calc R . . .
 C30 C 0.5507(5) -0.1019(3) 0.7501(2) 0.0263(8) Uani 1 1 d . . .
 H30 H 0.5114 -0.1776 0.7677 0.034 Uiso 1 1 calc R . . .
 C31 C 0.4871(6) -0.0654(3) 0.6769(2) 0.0260(8) Uani 1 1 d . . .
 H31 H 0.4048 -0.1144 0.6428 0.034 Uiso 1 1 calc R . . .
 C32 C 0.5427(6) 0.0430(4) 0.6529(2) 0.0258(8) Uani 1 1 d . . .
 C33 C 0.6604(5) 0.1116(4) 0.7018(2) 0.0240(8) Uani 1 1 d . . .
 H33 H 0.6986 0.1876 0.6842 0.031 Uiso 1 1 calc R . . .

loop_

_atom_site_aniso_label
 _atom_site_aniso_U_11
 _atom_site_aniso_U_22
 _atom_site_aniso_U_33
 _atom_site_aniso_U_23
 _atom_site_aniso_U_13
 _atom_site_aniso_U_12

C11 0.0230(5) 0.0271(5) 0.0358(5) -0.0027(4) -0.0009(3) 0.0042(3)
 C12 0.0231(4) 0.0250(4) 0.0353(5) -0.0018(4) -0.0017(3) -0.0047(3)
 O1 0.0351(18) 0.0412(18) 0.0333(16) 0.0069(14) 0.0084(13) 0.0127(14)
 N1 0.0190(15) 0.0277(16) 0.0181(14) 0.0011(12) -0.0043(11) -0.0050(12)
 O2 0.0330(17) 0.052(2) 0.0214(13) 0.0053(14) -0.0109(11) -0.0124(15)
 N2 0.0224(17) 0.0311(17) 0.0272(16) 0.0015(14) 0.0018(13) 0.0078(14)
 C1 0.029(2) 0.044(2) 0.0261(19) -0.0056(18) 0.0013(16) 0.0060(18)
 C2 0.025(2) 0.041(2) 0.0259(18) 0.0107(17) -0.0083(15) -0.0045(17)
 C3 0.0200(18) 0.0203(17) 0.0259(17) 0.0015(14) -0.0042(14) -0.0042(13)
 C4 0.0188(18) 0.0229(17) 0.0198(16) -0.0007(14) -0.0019(13) 0.0026(14)
 C5 0.033(2) 0.0253(19) 0.0280(19) 0.0018(15) -0.0032(16) -0.0035(16)
 C6 0.0174(18) 0.0263(18) 0.0203(16) -0.0021(14) -0.0064(13) 0.0059(14)
 C7 0.0176(19) 0.030(2) 0.032(2) -0.0103(17) -0.0063(14) 0.0003(15)
 C8 0.020(2) 0.040(2) 0.054(3) -0.011(2) 0.0051(18) -0.0026(18)
 C9 0.0175(18) 0.0256(18) 0.0194(16) -0.0055(14) -0.0067(13) 0.0009(14)
 C10 0.0233(19) 0.0245(18) 0.0257(18) 0.0002(15) -0.0039(14) 0.0005(14)
 C11 0.023(2) 0.0279(19) 0.032(2) 0.0003(16) -0.0088(15) 0.0054(15)
 C12 0.0196(19) 0.031(2) 0.032(2) -0.0052(17) -0.0005(15) 0.0054(15)
 C13 0.022(2) 0.033(2) 0.0236(17) 0.0001(16) -0.0024(14) 0.0030(16)
 C14 0.0202(18) 0.0237(19) 0.0250(18) 0.0001(15) -0.0051(14) 0.0046(14)

C20 0.040(3) 0.051(3) 0.032(2) -0.012(2) -0.0028(19) -0.001(2)
 C21 0.039(3) 0.049(3) 0.037(2) 0.010(2) 0.0164(19) 0.010(2)
 C22 0.027(2) 0.0229(18) 0.0249(18) -0.0006(15) 0.0024(15) 0.0020(15)
 C23 0.0209(18) 0.0224(17) 0.0221(17) -0.0019(14) -0.0027(13) 0.0025(13)
 C24 0.032(2) 0.0271(19) 0.0274(19) 0.0020(16) -0.0009(16) 0.0077(16)
 C25 0.0148(16) 0.0245(17) 0.0200(16) 0.0009(14) -0.0032(12) 0.0011(13)
 C26 0.0207(19) 0.033(2) 0.0301(19) -0.0017(17) -0.0040(15) 0.0065(16)
 C27 0.025(2) 0.039(2) 0.043(2) 0.001(2) 0.0045(17) 0.0067(18)
 C28 0.0179(18) 0.0271(18) 0.0209(17) -0.0011(15) 0.0006(13) 0.0049(14)
 C29 0.0215(19) 0.0248(18) 0.0251(17) -0.0013(15) 0.0014(14) 0.0032(14)
 C30 0.024(2) 0.0218(18) 0.033(2) -0.0042(16) 0.0055(15) -0.0009(15)
 C31 0.0188(19) 0.031(2) 0.0283(19) -0.0104(16) 0.0013(14) -0.0021(15)
 C32 0.0212(19) 0.035(2) 0.0213(17) -0.0022(15) 0.0023(14) -0.0019(16)
 C33 0.0173(18) 0.0299(19) 0.0246(18) 0.0005(15) 0.0014(13) -0.0043(14)

_geom_special_details

;
 All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes)
 are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken
 into account individually in the estimation of esds in distances, angles
 and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only
 used when they are defined by crystal symmetry. An approximate
 (isotropic)
 treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

loop_

_geom_bond_atom_site_label_1
 _geom_bond_atom_site_label_2
 _geom_bond_distance
 _geom_bond_site_symmetry_2
 _geom_bond_publ_flag
 O1 C13 1.355(5) . ?
 O1 H1 0.86(11) . ?
 N1 C1 1.482(5) . ?
 N1 C3 1.499(5) . ?
 N1 C2 1.504(5) . ?
 N1 H1A 0.9100 . ?
 O2 C32 1.374(5) . ?
 O2 H2 0.90(9) . ?
 N2 C20 1.485(6) . ?
 N2 C21 1.495(6) . ?
 N2 C22 1.497(5) . ?
 N2 H2A 0.9100 . ?
 C1 H1A 0.9801 . ?
 C1 H1B 0.9801 . ?
 C1 H1C 0.9801 . ?

 C2 H2A 0.9801 . ?
 C2 H2B 0.9801 . ?
 C2 H2C 0.9801 . ?
 C3 C4 1.524(5) . ?
 C3 H3A 0.9800 . ?
 C3 H3B 0.9800 . ?
 C4 C5 1.522(5) . ?
 C4 C6 1.553(5) . ?
 C4 H4 0.9800 . ?
 C5 H5A 0.9801 . ?
 C5 H5B 0.9801 . ?
 C5 H5C 0.9801 . ?
 C6 C9 1.528(5) . ?
 C6 C7 1.533(6) . ?
 C6 H6 0.9800 . ?
 C7 C8 1.511(6) . ?
 C7 H7A 0.9800 . ?
 C7 H7B 0.9800 . ?
 C8 H8A 0.9801 . ?
 C8 H8B 0.9801 . ?
 C8 H8C 0.9801 . ?

C9 C14 1.392(5) . . ?
 C9 C10 1.398(5) . . ?
 C10 C11 1.386(6) . . ?
 C10 H10 0.9800 . . ?
 C11 C12 1.376(6) . . ?
 C11 H11 0.9800 . . ?
 C12 C13 1.395(6) . . ?
 C12 H12 0.9800 . . ?
 C13 C14 1.402(5) . . ?
 C14 H14 0.9800 . . ?
 C20 H20A 0.9801 . . ?
 C20 H20B 0.9801 . . ?
 C20 H20C 0.9801 . . ?
 C21 H21A 0.9801 . . ?
 C21 H21B 0.9801 . . ?
 C21 H21C 0.9801 . . ?
 C22 C23 1.513(5) . . ?
 C22 H22A 0.9800 . . ?
 C22 H22B 0.9800 . . ?
 C23 C24 1.525(5) . . ?
 C23 C25 1.556(5) . . ?
 C23 H23 0.9800 . . ?
 C24 H24A 0.9801 . . ?
 C24 H24B 0.9801 . . ?
 C24 H24C 0.9801 . . ?
 C25 C28 1.523(5) . . ?
 C25 C26 1.537(5) . . ?
 C25 H25 0.9800 . . ?
 C26 C27 1.517(5) . . ?
 C26 H26A 0.9800 . . ?
 C26 H26B 0.9800 . . ?
 C27 H27A 0.9801 . . ?
 C27 H27B 0.9801 . . ?
 C27 H27C 0.9801 . . ?
 C28 C33 1.397(5) . . ?
 C28 C29 1.400(6) . . ?
 C29 C30 1.382(6) . . ?
 C29 H29 0.9800 . . ?
 C30 C31 1.381(6) . . ?
 C30 H30 0.9800 . . ?
 C31 C32 1.395(6) . . ?
 C31 H31 0.9800 . . ?
 C32 C33 1.392(6) . . ?
 C33 H33 0.9800 . . ?

loop

_geom_angle_atom_site_label_1
 _geom_angle_atom_site_label_2
 _geom_angle_atom_site_label_3
 _geom_angle
 _geom_angle_site_symmetry_1
 _geom_angle_site_symmetry_3
 _geom_angle_publ_flag

C13 O1 H1 116(6) . . ?
 C1 N1 C3 113.4(3) . . ?
 C1 N1 C2 111.2(3) . . ?
 C3 N1 C2 109.4(3) . . ?
 C1 N1 H1A 107.5 . . ?
 C3 N1 H1A 107.5 . . ?
 C2 N1 H1A 107.5 . . ?
 C32 O2 H2 127(6) . . ?
 C20 N2 C21 110.7(4) . . ?
 C20 N2 C22 113.7(3) . . ?
 C21 N2 C22 109.6(3) . . ?
 C20 N2 H2A 107.5 . . ?
 C21 N2 H2A 107.5 . . ?
 C22 N2 H2A 107.5 . . ?

N1 C1 H1A 109.5 . . . ?
 N1 C1 H1B 109.5 . . . ?
 H1A C1 H1B 109.5 . . . ?
 N1 C1 H1C 109.5 . . . ?
 H1A C1 H1C 109.5 . . . ?
 H1B C1 H1C 109.5 . . . ?
 N1 C2 H2A 109.5 . . . ?
 N1 C2 H2B 109.5 . . . ?
 H2A C2 H2B 109.5 . . . ?
 N1 C2 H2C 109.5 . . . ?
 H2A C2 H2C 109.5 . . . ?
 H2B C2 H2C 109.5 . . . ?
 N1 C3 C4 114.8(3) . . . ?
 N1 C3 H3A 108.6 . . . ?
 C4 C3 H3A 108.6 . . . ?
 N1 C3 H3B 108.6 . . . ?
 C4 C3 H3B 108.6 . . . ?
 H3A C3 H3B 107.6 . . . ?
 C5 C4 C3 112.1(3) . . . ?
 C5 C4 C6 111.9(3) . . . ?
 C3 C4 C6 110.4(3) . . . ?
 C5 C4 H4 107.4 . . . ?
 C3 C4 H4 107.4 . . . ?
 C6 C4 H4 107.4 . . . ?
 C4 C5 H5A 109.5 . . . ?
 C4 C5 H5B 109.5 . . . ?
 H5A C5 H5B 109.5 . . . ?
 C4 C5 H5C 109.5 . . . ?
 H5A C5 H5C 109.5 . . . ?
 H5B C5 H5C 109.5 . . . ?
 C9 C6 C7 111.2(3) . . . ?
 C9 C6 C4 114.0(3) . . . ?
 C7 C6 C4 113.7(3) . . . ?
 C9 C6 H6 105.7 . . . ?
 C7 C6 H6 105.7 . . . ?
 C4 C6 H6 105.7 . . . ?
 C8 C7 C6 114.2(4) . . . ?
 C8 C7 H7A 108.7 . . . ?
 C6 C7 H7A 108.7 . . . ?
 C8 C7 H7B 108.7 . . . ?
 C6 C7 H7B 108.7 . . . ?
 H7A C7 H7B 107.6 . . . ?
 C7 C8 H8A 109.5 . . . ?
 C7 C8 H8B 109.5 . . . ?
 H8A C8 H8B 109.5 . . . ?
 C7 C8 H8C 109.5 . . . ?
 H8A C8 H8C 109.5 . . . ?
 H8B C8 H8C 109.5 . . . ?
 C14 C9 C10 118.7(3) . . . ?
 C14 C9 C6 119.0(3) . . . ?
 C10 C9 C6 122.2(3) . . . ?
 C11 C10 C9 119.9(4) . . . ?
 C11 C10 H10 120.0 . . . ?
 C9 C10 H10 120.0 . . . ?
 C12 C11 C10 121.3(4) . . . ?
 C12 C11 H11 119.3 . . . ?
 C10 C11 H11 119.3 . . . ?
 C11 C12 C13 119.8(4) . . . ?
 C11 C12 H12 120.1 . . . ?
 C13 C12 H12 120.1 . . . ?
 O1 C13 C12 118.6(4) . . . ?
 O1 C13 C14 122.3(4) . . . ?
 C12 C13 C14 119.0(4) . . . ?
 C9 C14 C13 121.2(3) . . . ?
 C9 C14 H14 119.4 . . . ?
 C13 C14 H14 119.4 . . . ?
 N2 C20 H20A 109.5 . . . ?
 N2 C20 H20B 109.5 . . . ?
 H20A C20 H20B 109.5 . . . ?
 N2 C20 H20C 109.5 . . . ?
 H20A C20 H20C 109.5 . . . ?
 H20B C20 H20C 109.5 . . . ?
 N2 C21 H21A 109.5 . . . ?
 N2 C21 H21B 109.5 . . . ?

H21A C21 H21B 109.5 . . . ?
 N2 C21 H21C 109.5 . . . ?
 H21A C21 H21C 109.5 . . . ?
 H21B C21 H21C 109.5 . . . ?
 N2 C22 C23 114.4(3) . . . ?
 N2 C22 H22A 108.7 . . . ?
 C23 C22 H22A 108.7 . . . ?
 N2 C22 H22B 108.7 . . . ?
 C23 C22 H22B 108.7 . . . ?
 H22A C22 H22B 107.6 . . . ?
 C22 C23 C24 111.7(3) . . . ?
 C22 C23 C25 111.3(3) . . . ?
 C24 C23 C25 111.8(3) . . . ?
 C22 C23 H23 107.3 . . . ?
 C24 C23 H23 107.3 . . . ?
 C25 C23 H23 107.3 . . . ?
 C23 C24 H24A 109.5 . . . ?
 C23 C24 H24B 109.5 . . . ?
 H24A C24 H24B 109.5 . . . ?
 C23 C24 H24C 109.5 . . . ?
 H24A C24 H24C 109.5 . . . ?
 H24B C24 H24C 109.5 . . . ?
 C28 C25 C26 112.8(3) . . . ?
 C28 C25 C23 113.7(3) . . . ?
 C26 C25 C23 111.4(3) . . . ?
 C28 C25 H25 106.1 . . . ?
 C26 C25 H25 106.1 . . . ?
 C23 C25 H25 106.1 . . . ?
 C27 C26 C25 112.3(3) . . . ?
 C27 C26 H26A 109.1 . . . ?
 C25 C26 H26A 109.1 . . . ?
 C27 C26 H26B 109.1 . . . ?
 C25 C26 H26B 109.1 . . . ?
 H26A C26 H26B 107.9 . . . ?
 C26 C27 H27A 109.5 . . . ?
 C26 C27 H27B 109.5 . . . ?
 H27A C27 H27B 109.5 . . . ?
 C26 C27 H27C 109.5 . . . ?
 H27A C27 H27C 109.5 . . . ?

H27B C27 H27C 109.5 . . . ?
 C33 C28 C29 118.2(4) . . . ?
 C33 C28 C25 119.6(3) . . . ?
 C29 C28 C25 122.2(3) . . . ?
 C30 C29 C28 120.1(4) . . . ?
 C30 C29 H29 120.0 . . . ?
 C28 C29 H29 120.0 . . . ?
 C31 C30 C29 122.0(4) . . . ?
 C31 C30 H30 119.0 . . . ?
 C29 C30 H30 119.0 . . . ?
 C30 C31 C32 118.4(4) . . . ?
 C30 C31 H31 120.8 . . . ?
 C32 C31 H31 120.8 . . . ?
 O2 C32 C31 117.4(4) . . . ?
 O2 C32 C33 122.3(4) . . . ?
 C31 C32 C33 120.3(4) . . . ?
 C28 C33 C32 121.1(4) . . . ?
 C28 C33 H33 119.5 . . . ?
 C32 C33 H33 119.5 . . . ?

<u>diff</u> rn_measured_fraction_theta_max	0.775
<u>diff</u> rn_refl ^s _theta_full	75.11
<u>diff</u> rn_measured_fraction_theta_full	0.775
<u>refine</u> _diff_density_max	0.686
<u>refine</u> _diff_density_min	-0.696
<u>refine</u> _diff_density_rms	0.072

Ejemplo 13: Análisis de la Estructura de Cristal Único de la Forma B

Un trozo incoloro de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol preparado de acuerdo con uno de los Ejemplos 7 a 9 de dimensiones aproximadas 0,44 x 0,40 x 0,35 mm se montó en una fibra de vidrio en una orientación al azar. El examen preliminar y la recogida de datos se realizaron con radiación Mo K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) en un difractor Nonius KappaCCD.

Las constantes de celda y una matriz de orientación para la recogida de datos se obtuvieron a partir de una aproximación mínimo-cuadrática utilizando los ángulos de decalaje de 6172 reflexiones en el rango de $5 < \theta < 27^\circ$. Los parámetros de las celdas ortorrómbicas y el volumen calculado son:

$a = 7,0882(3)$, $b = 11,8444(6)$, $c = 17,6708(11) \text{ \AA}$, $V = 1483,6(2) \text{ \AA}^3$. Para $Z = 4$ y el peso de fórmula 257,79, la densidad calculada es de $1,15 \text{ g.cm}^{-3}$. La mosaicidad refinada DENZO/SCALEPACK fue de $0,68^\circ$ ($<1 \text{ mol}$, $<2 \text{ pobre}$) indicando una calidad de cristal moderada. Se determinó el grupo espacial mediante el programa ABSEN. A partir de la presencia sistemática de:

$$h00 \quad h=2n$$

$$0k0 \quad k=2n$$

$$00l \quad l=2n$$

y a partir de aproximación mínimo-cuadrática posterior, se determinó que el grupo espacial era $P2_12_12_1$ (Nº 19).

Se recogieron los datos hasta un valor 2θ máximo de $55,0^\circ$, a una temperatura de $343 \pm 1 \text{ K}$.

Se comparan en la Tabla 3 los datos procedentes de los Ejemplos 12 y 13:

Tabla 3

	Forma A (monoclínica)	Forma B (ortorrómbica)
Fórmula	C ₁₄ H ₂₄ ClNO	C ₁₄ H ₂₄ ClNO
M.W. g/mol	257,79	257,79
Grupo espacial	Nº 4, $P2_1$	Nº 19, $P2_12_12_1$
Z (Nº de Unidades)	4	4
a/Å	7,110(3)	7,0882(3)
b/Å	11,615(4)	11,8444(6)
c/Å	17,425(6)	17,6708(11)
$\alpha/^\circ$	90	90
$\beta/^\circ$	95,00(3)	90
$\gamma/^\circ$	90	90
Volumen celda elemental Å ³	1434	1484
Densidad (calc) g/cm	1,20	1,15

Los datos para la Forma B según se recogen en un documento comúnmente conocido como "cif" para la referencia completa de las distancias interiores de la molécula se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

```

_audit_creation_method          SHELXL-97
_chemical_name_systematic
;
?
;
_chemical_name_common          ?
_chemical_melting_point        ?
_chemical_formula_moiety       ?
_chemical_formula_sum
'C14 H2 H22 Cl N O'
_chemical_formula_weight       257.79

loop
_atom_type_symbol

_atom_type_description
_atom_type_scatter_dispersion_real
_atom_type_scatter_dispersion_imag
_atom_type_scatter_source
'C' 'C' 0.0033 0.0016
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'Cl' 'Cl' 0.1484 0.1585
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'O' 'O' 0.0106 0.0060
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'N' 'N' 0.0061 0.0033
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'
'H' 'H' 0.0000 0.0000
'International Tables Vol C Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4'

_symmetry_cell_setting         ?
_symmetry_space_group_name_H-M ?

loop
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
'x, y, z'
'-x+1/2, -y, z+1/2'
'-x, y+1/2, -z+1/2'
'x+1/2, -y+1/2, -z'

_cell_length_a                 7.0882(3)
_cell_length_b                 11.8444(6)
_cell_length_c                 17.6708(11)
_cell_angle_alpha              90.00
_cell_angle_beta               90.00
_cell_angle_gamma              90.00
_cell_volume                   1483.56(13)
_cell_formula_units_Z          4
_cell_measurement_temperature  343 (2)
_cell_measurement_reflns_used  ?
_cell_measurement_theta_min    ?
_cell_measurement_theta_max    ?

_exptl_crystal_description     ?
_exptl_crystal_colour         ?
_exptl_crystal_size_max       ?
_exptl_crystal_size_mid       ?
_exptl_crystal_size_min       ?
_exptl_crystal_density_meas   ?
_exptl_crystal_density_diffrn 1.154
_exptl_crystal_density_method 'not measured'
_exptl_crystal_F_000          560
_exptl_absorpt_coefficient_mu  0.244
_exptl_absorpt_correction_type ?
_exptl_absorpt_correction_T_min ?
_exptl_absorpt_correction_T_max ?
_exptl_absorpt_process_details ?

_exptl_special_details

```

```

_diffrn_ambient_temperature      343 (2)
_diffrn_radiation_wavelength     0.71073
_diffrn_radiation_type           MoK\alpha
_diffrn_radiation_source         'fine-focus sealed tube'
_diffrn_radiation_monochromator  graphite
_diffrn_measurement_device_type  ?
_diffrn_measurement_method       ?

_diffrn_detector_area_resol_mean ?
_diffrn_standards_number         ?
_diffrn_standards_interval_count ?
_diffrn_standards_interval_time ?
_diffrn_standards_decay_%        ?
_diffrn_reflns_number            3207
_diffrn_reflns_av_R_equivalents  0.0000
_diffrn_reflns_av_sigmaI/netI    0.0554
_diffrn_reflns_limit_h_min       -9
_diffrn_reflns_limit_h_max       9
_diffrn_reflns_limit_k_min       -15
_diffrn_reflns_limit_k_max       15
_diffrn_reflns_limit_l_min       -22
_diffrn_reflns_limit_l_max       22
_diffrn_reflns_theta_min         5.04
_diffrn_reflns_theta_max         27.49
_reflns_number_total             3207
_reflns_number_gt                2527
_reflns_threshold_expression     >2sigma(I)

_computing_data_collection       ?
_computing_cell_refinement       ?
_computing_data_reduction        ?
_computing_structure_solution    'SHELXS-97 (Sheldrick, 1990)'
_computing_structure_refinement  'SHELXL-97 (Sheldrick, 1997)'
_computing_molecular_graphics    ?
_computing_publication_material ?

```

_refine_special_details

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

```

_refine_ls_structure_factor_coef  Fsqd
_refine_ls_matrix_type           full
_refine_ls_weighting_scheme       calc
_refine_ls_weighting_details      'calc w=1/[\s^2^(Fo^2)+(0.0664P)^2+0.0700P] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3'
_atom_sites_solution_primary      direct
_atom_sites_solution_secondary    difmap
_atom_sites_solution_hydrogens    geom
_refine_ls_hydrogen_treatment     mixed
_refine_ls_extinction_method      SHELXL
_refine_ls_extinction_coef        0.033(7)
_refine_ls_extinction_expression  'Fc^*=kFc[1+0.001xFc^2\l^3/sin(2\q)]^-1/4^'
_refine_ls_abs_structure_details  'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881'
_refine_ls_abs_structure_Flack    -0.03(8)
_refine_ls_number_reflns          3207

```

```

_refine_ls_number_parameters      167
_refine_ls_number_restraints      0
_refine_ls_R_factor_all           0.0598
_refine_ls_R_factor_gt            0.0440
_refine_ls_wR_factor_ref          0.1246
_refine_ls_wR_factor_gt          0.1137
_refine_ls_goodness_of_fit_ref    1.012
_refine_ls_restrained_S_all       1.012
_refine_ls_shift/su_max           0.001
_refine_ls_shift/su_mean          0.000

```

loop_

```

_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
_atom_site_U_iso_or_equiv
_atom_site_adp_type
_atom_site_occupancy
_atom_site_symmetry_multiplicity
_atom_site_calc_flag
_atom_site_refinement_flags
_atom_site_disorder_assembly
_atom_site_disorder_group
C1 C1 0.79778(8) -0.19590(5) 0.76458(4) 0.0741(2) Uani 1 1 d . . . .
O33 O 0.4870(3) 0.0085(2) 0.34428(12) 0.0944(7) Uani 1 1 d . . . .
H33 H 0.516(4) 0.066(2) 0.329(2) 0.080(10) Uiso 1 1 d . . . .
N6 N 0.5522(3) 0.15710(17) 0.75449(11) 0.0635(5) Uani 1 1 d . . . .
H6 H 0.471(3) 0.1983(17) 0.7365(13) 0.054(6) Uiso 1 1 d . . . .
C1 C 1.1558(4) -0.0160(3) 0.5596(2) 0.0984(9) Uani 1 1 d . . . .
H1A H 1.0962 -0.0753 0.5313 0.148 Uiso 1 1 calc R . . .
H1B H 1.2620 -0.0460 0.5867 0.148 Uiso 1 1 calc R . . .
H1C H 1.1980 0.0419 0.5256 0.148 Uiso 1 1 calc R . . .
C2 C 1.0168(3) 0.0333(2) 0.61491(17) 0.0746(7) Uani 1 1 d . . . .
H2A H 1.0815 0.0871 0.6472 0.090 Uiso 1 1 calc R . . .
H2B H 0.9682 -0.0266 0.6469 0.090 Uiso 1 1 calc R . . .
C3 C 0.8514(3) 0.09247(19) 0.57579(13) 0.0585(5) Uani 1 1 d . . . .
H3 H 0.9079 0.1455 0.5398 0.070 Uiso 1 1 calc R . . .
C4 C 0.7395(3) 0.16542(17) 0.63274(13) 0.0585(5) Uani 1 1 d . . . .
H4 H 0.8312 0.2119 0.6602 0.070 Uiso 1 1 calc R . . .
C5 C 0.6394(3) 0.09217(18) 0.69087(13) 0.0635(5) Uani 1 1 d . . . .
H5A H 0.5415 0.0492 0.6655 0.076 Uiso 1 1 calc R . . .
H5B H 0.7293 0.0388 0.7117 0.076 Uiso 1 1 calc R . . .
C6 C 0.4611(5) 0.0782(3) 0.80888(19) 0.0960(9) Uani 1 1 d . . . .
H6A H 0.3594 0.0393 0.7842 0.144 Uiso 1 1 calc R . . .
H6B H 0.4128 0.1200 0.8512 0.144 Uiso 1 1 calc R . . .
H6C H 0.5524 0.0243 0.8264 0.144 Uiso 1 1 calc R . . .
C7 C 0.6834(5) 0.2342(3) 0.79430(17) 0.0952(9) Uani 1 1 d . . . .
H7A H 0.7907 0.1923 0.8120 0.143 Uiso 1 1 calc R . . .
H7B H 0.6200 0.2680 0.8366 0.143 Uiso 1 1 calc R . . .
H7C H 0.7246 0.2922 0.7601 0.143 Uiso 1 1 calc R . . .
C31 C 0.7273(3) 0.01306(18) 0.52863(12) 0.0569(5) Uani 1 1 d . . . .
C32 C 0.6643(3) 0.04721(19) 0.45831(13) 0.0613(5) Uani 1 1 d . . . .
H32 H 0.6984 0.1181 0.4403 0.074 Uiso 1 1 calc R . . .
C33 C 0.5509(3) -0.0219(2) 0.41378(14) 0.0679(6) Uani 1 1 d . . . .
C34 C 0.5050(3) -0.1291(2) 0.43950(16) 0.0735(7) Uani 1 1 d . . . .
H34 H 0.4325 -0.1772 0.4097 0.088 Uiso 1 1 calc R . . .
C35 C 0.5679(4) -0.1637(2) 0.50977(16) 0.0750(7) Uani 1 1 d . . . .
H35 H 0.5352 -0.2351 0.5274 0.090 Uiso 1 1 calc R . . .
C36 C 0.6782(3) -0.09456(19) 0.55416(14) 0.0658(6) Uani 1 1 d . . . .
H36 H 0.7200 -0.1195 0.6012 0.079 Uiso 1 1 calc R . . .
C41 C 0.6029(4) 0.2461(2) 0.59309(16) 0.0802(7) Uani 1 1 d . . . .
H41A H 0.5030 0.2036 0.5700 0.120 Uiso 1 1 calc R . . .
H41B H 0.6693 0.2879 0.5549 0.120 Uiso 1 1 calc R . . .
H41C H 0.5506 0.2975 0.6295 0.120 Uiso 1 1 calc R . . .

```

```

loop_
  _atom_site_aniso_label
  _atom_site_aniso_U_11
  _atom_site_aniso_U_22
  _atom_site_aniso_U_33
  _atom_site_aniso_U_23
  _atom_site_aniso_U_13
  _atom_site_aniso_U_12
C1 0.0707(3) 0.0656(3) 0.0860(4) 0.0046(3) -0.0013(3) -0.0128(3)
O33 0.1018(14) 0.1073(16) 0.0741(13) 0.0123(12) -0.0167(10) -0.0428(12)
N6 0.0630(10) 0.0682(10) 0.0594(12) 0.0060(8) 0.0034(9) 0.0149(9)

C1 0.0675(14) 0.106(2) 0.122(3) -0.0124(19) 0.0145(15) 0.0174(15)
C2 0.0520(11) 0.0864(16) 0.0854(17) -0.0006(13) -0.0005(11) 0.0117(11)
C3 0.0520(10) 0.0639(11) 0.0597(12) 0.0054(9) 0.0044(9) -0.0018(9)
C4 0.0619(11) 0.0541(10) 0.0594(12) 0.0039(8) -0.0006(9) 0.0009(8)
C5 0.0679(12) 0.0575(11) 0.0650(13) 0.0048(10) 0.0092(11) 0.0092(10)
C6 0.1016(19) 0.100(2) 0.087(2) 0.0228(17) 0.0333(17) 0.0144(17)
C7 0.0951(18) 0.118(2) 0.0731(17) -0.0210(15) -0.0121(16) -0.0001(18)
C31 0.0529(9) 0.0585(11) 0.0592(12) 0.0021(9) 0.0123(9) 0.0037(9)
C32 0.0597(11) 0.0633(12) 0.0609(13) 0.0000(9) 0.0078(10) -0.0083(9)
C33 0.0645(11) 0.0813(15) 0.0578(13) -0.0030(11) 0.0069(10) -0.0135(12)
C34 0.0689(13) 0.0707(14) 0.0809(17) -0.0113(13) 0.0153(12) -0.0161(11)
C35 0.0866(15) 0.0585(12) 0.0799(17) 0.0007(11) 0.0238(14) -0.0033(12)
C36 0.0717(13) 0.0584(11) 0.0672(13) 0.0039(10) 0.0129(12) 0.0062(11)
C41 0.0963(17) 0.0707(14) 0.0734(16) 0.0141(12) 0.0053(14) 0.0239(13)

```

_geom_special_details

```

;
All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes)
are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken
into account individually in the estimation of esds in distances, angles
and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only
used when they are defined by crystal symmetry. An approximate
(isotropic)
treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.
;

```

```

loop_
  _geom_bond_atom_site_label_1
  _geom_bond_atom_site_label_2
  _geom_bond_distance
  _geom_bond_site_symmetry_2
  _geom_bond_publ_flag
O33 H33 0.76(3) . ?
O33 C33 1.358(3) . ?
N6 H6 0.82(2) . ?
N6 C7 1.481(4) . ?
N6 C6 1.488(3) . ?
N6 C5 1.496(3) . ?
C1 C2 1.505(4) . ?
C2 C3 1.531(3) . ?
C3 C31 1.534(3) . ?
C3 C4 1.546(3) . ?
C4 C5 1.520(3) . ?
C4 C41 1.530(3) . ?
C31 C32 1.381(3) . ?
C31 C36 1.396(3) . ?
C32 C33 1.391(3) . ?
C33 C34 1.387(4) . ?
C34 C35 1.382(4) . ?
C35 C36 1.377(4) . ?

```

```

loop_
  _geom_angle_atom_site_label_1
  _geom_angle_atom_site_label_2
  _geom_angle_atom_site_label_3
  _geom_angle
  _geom_angle_site_symmetry_1
  _geom_angle_site_symmetry_3
  _geom_angle_publ_flag
H33 O33 C33 118(3) . . ?
H6 N6 C7 104.9(15) . . ?
H6 N6 C6 108.8(16) . . ?
C7 N6 C6 110.7(2) . . ?
H6 N6 C5 107.8(16) . . ?
C7 N6 C5 114.5(2) . . ?
C6 N6 C5 110.0(2) . . ?
C1 C2 C3 112.7(3) . . ?
  C2 C3 C31 113.8(2) . . ?
  C2 C3 C4 110.8(2) . . ?
  C31 C3 C4 113.71(16) . . ?
  C5 C4 C41 111.75(18) . . ?
  C5 C4 C3 111.13(17) . . ?
  C41 C4 C3 112.08(19) . . ?
  N6 C5 C4 114.03(18) . . ?
  C32 C31 C36 118.5(2) . . ?
  C32 C31 C3 119.66(19) . . ?
  C36 C31 C3 121.8(2) . . ?
  C31 C32 C33 121.6(2) . . ?
  O33 C33 C34 117.5(2) . . ?
  O33 C33 C32 123.2(2) . . ?
  C34 C33 C32 119.3(2) . . ?
  C35 C34 C33 119.3(2) . . ?
  C36 C35 C34 121.2(2) . . ?
  C35 C36 C31 120.0(2) . . ?

  _diffrn_measured_fraction_theta_max    0.977
  _diffrn_reflns_theta_full              27.49
  _diffrn_measured_fraction_theta_full   0.977
  _refine_diff_density_max               0.265
  _refine_diff_density_min               -0.202
  _refine_diff_density_rms              0.061

```

Ejemplo 14: Espectro RAMAN de las Formas A y B

- 5 Se investigaron las Formas A y B mediante espectroscopía RAMAN. El espectrómetro RAMAN utilizado fue un Bruker Raman FT 100. El Microscopio RAMAN fue un Renishaw 1000 System, 20x Obj. Larga distancia de trabajo, láser de diodo 785 nm. La espectroscopía Raman fue capaz de distinguir claramente entre las Formas A y B. Las diferencias entre los espectros de las dos formas aparecen en la totalidad del rango espectral ($3200\text{-}50\text{ cm}^{-1}$), pero la diferencia en el rango entre $800\text{-}200\text{ cm}^{-1}$ fue más significativa.
- 10 Además, se investigaron las muestras mediante microscopio RAMAN. Los espectros de ambas formas eran también distinguibles. Aquí, se tomaron los espectros en el rango de número de onda $2.000\text{ - }100\text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 16: Experimento de difracción de rayos X en polvo a temperatura variable

- 15 Se realizó un experimento de difracción de rayos X en polvo a temperatura variable produciendo así la Forma B a partir de la Forma A. La Forma A se convirtió en Forma B de $40\text{ a }50^\circ\text{C}$ durante el experimento. El resultado es reversible con el cambio de la Forma B en la Forma A a temperatura más baja.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol que muestra al menos las líneas de rayos X (valores 2-theta) en un modelo de difracción en polvo, cuando se mide mediante radiación Cu K α , a 15,1 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 18,9 \pm 0,2, 20,4 \pm 0,2, 22,5 \pm 0,2, 27,3 \pm 0,2, 29,3 \pm 0,2 y 30,4 \pm 0,2 para su uso como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas.
5
2. Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según la reivindicación 1, que muestra además al menos las líneas de rayos X (valores 2-theta) de difracción en polvo, cuando se mide mediante radiación Cu K α , a, 14,5 \pm 0,2, 18,2 \pm 0,2, 20,4 \pm 0,2, 21,7 \pm 0,2 y 25,5 \pm 0,2.
10
3. Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque las celdas elementales tienen forma monoclinica.
4. Composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo la Forma cristalina A de clorhidrato de (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol según las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización en el tratamiento del dolor o de la incontinencia urinaria.
15
5. Composición farmacéutica para su utilización según la reivindicación 4 en el tratamiento del dolor.