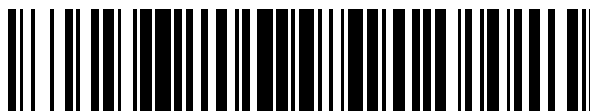


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 861**

51 Int. Cl.:

C07D 491/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2012** **E 12806004 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2797925**

54 Título: **Proceso para la preparación de (1R,4R)-6'-fluor-(N,N-dimetil- y N-metil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4,b]indol]-4-amina**

30 Prioridad:

12.12.2011 EP 11009765

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.07.2016

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

PRÜHS, STEFAN;
GRIEBEL, CARSTEN y
HELL, WOLFGANG

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 577 861 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

Proceso para la preparación de (1R,4R)-6'-fluor-(N,N-dimetil- y N-metil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina y (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina o sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de las mismas.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una clase de principios activos que tiene una excelente eficacia analgésica son compuestos ciclohexano espirocíclico sustituidos, que se dan a conocer, entre otras referencias, en los documentos WO 2004/043967 y WO 2008/040481.

15 Dos compuestos particulares de gran interés para su uso en el tratamiento del dolor, como dolor agudo, visceral, neuropático, por cáncer y crónico, son (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina (en adelante también denominada (1R,4R)-1) y (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina (en adelante también denominada (1R,4R)-2).

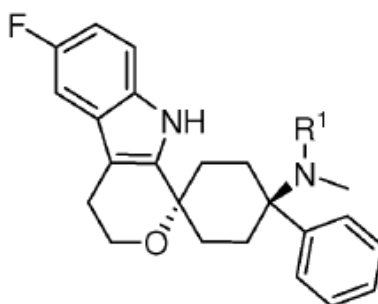
20 Los compuestos ciclohexano espirocíclico sustituidos, como (1R,4R)-1 y (1R,4R)-2 se preparan convencionalmente mediante una síntesis en múltiples pasos que incluye una reacción oxa-Pictet-Spengler como uno de los pasos clave, tal como se describe por ejemplo en el documento WO 2004/043967.

Sin embargo, los procesos conocidos hasta ahora para preparar los compuestos (1R,4R)-1 y (1R,4R)-2, o sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos, no son satisfactorios en todos los aspectos y existe una demanda de procesos ventajosos para la preparación de estos compuestos.

25 En particular existe una demanda de un proceso alternativo que permita controlar la diastereoselectividad de dicho proceso de forma dirigida, es decir que permita preparar (1R,4R)-1 y (1R,4R)-2, o sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de los mismos, en una forma diastereoisoméricamente pura y, así, suprimir al menos en parte la formación de diastereoisómeros no deseados.

30 Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso alternativo que permita preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) representada más abajo, es decir, compuestos (1R,4R)-1 y (1R,4R)-2, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable de los mismos. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso de este tipo que tenga ventajas con respecto a los procesos convencionales para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en particular con respecto a la influencia en la estereoselectividad, como la diastereoselectividad del proceso de forma dirigida y la supresión al menos parcial de la formación de subproductos no deseados y/o de diastereoisómeros no deseados, y además con respecto al empleo de condiciones medioambientalmente aceptables, en especial en vista de una síntesis a gran escala de (1R,4R)-1 y (1R,4R)-2 en cantidades de multigramo.

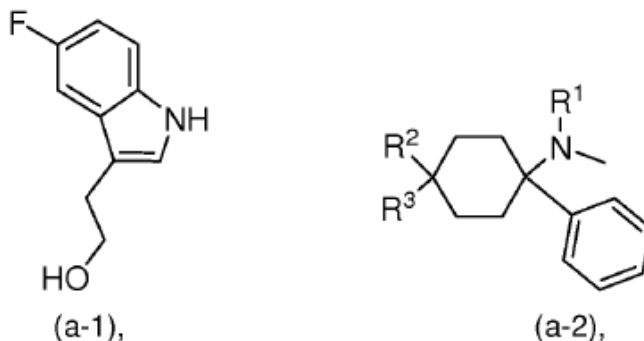
35 Este objeto se logra mediante el objeto de las reivindicaciones, es decir, mediante un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo,



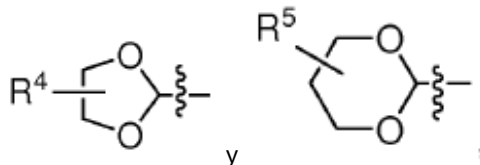
(I),

donde R^1 representa H o CH_3 ,

que comprende un paso (a) de hacer un compuesto de acuerdo con la fórmula (a-1) con un compuesto de acuerdo con la fórmula (a-2), en cada caso opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, por ejemplo en forma de una sal clorhidrato correspondiente, en presencia de al menos un ácido monoprótico o diprótico como agente promotor,



donde los grupos R^2 y R^3 del compuesto de acuerdo con la fórmula (a-2) representan juntos $=O$ o, junto con el átomo de carbono que los une, forman una fracción cíclica seleccionada de entre el grupo consistente en



- 10 donde R^4 y R^5 representan en cada caso, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en H y CH_3 ,

en al menos un ácido carboxílico como medio de reacción, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), donde R^1 tiene el significado arriba definido.

- 15 Sorprendentemente se ha comprobado que el proceso de la invención permite preparar (1R,4R)-1 y (1R,4R)-2 en formas diastereoisoméricamente puras en al menos un ácido carboxílico tal como ácido acético como medio de reacción, es decir, permite emplear condiciones medioambientalmente aceptables, en especial en vista de una síntesis a gran escala de ((1R,4R)-1) y ((1R,4R)-2) en cantidades multigramo. Por consiguiente, el proceso de la invención permite evitar el uso de disolventes, tales como disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano, evaluados al menos como medioambientalmente críticos. Además, cuando se emplea al menos un ácido carboxílico como medio de reacción en el paso (a) del proceso de la invención, se ha comprobado que dicho medio de reacción puede emplearse en una cantidad inferior en volumen en comparación con el empleo de un disolvente halogenado, tal como diclorometano, en el paso (a), es decir, para que tenga lugar el paso (a) del proceso de la invención no es necesaria una dilución fuerte, como en el caso de un disolvente halogenado como medio de reacción, lo que demuestra adicionalmente el respeto del proceso de la invención con el medio ambiente. Además, debido a la menor dilución, el tamaño del reactor en el que se lleva a cabo el proceso de la invención se puede reducir considerablemente, la menor dilución hace que el proceso de la invención sea más rentable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 30 El compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) donde R^1 representa CH_3 , es decir, el compuesto (1R,4R)-1, se puede denominar sistemáticamente como (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina o como "1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans)".

- 35 El compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) donde R^1 representa H, es decir, el compuesto (1R,4R)-2, se puede denominar sistemáticamente como (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina o como "1,1-(3-metilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans)".

El compuesto según la fórmula general (I) puede estar presente en forma de base libre. La definición de base libre del compuesto según la fórmula general (I) tal como se utiliza aquí incluye solvatos, en particular hidratos, formas amorfas, cocristales y formas cristalinas, preferentemente incluye solvatos, en particular hidratos, cocristales y

formas cristalinas. Para los fines de la especificación, el concepto "base libre" significa que el compuesto de la fórmula general (I) no está presente en forma de sal, en particular no está presente en forma de una sal de adición de ácido. El grupo funcional más básico del compuesto de la fórmula general (I) es su fracción N,N-dimetilamino que, por tanto, de acuerdo con la invención, en la forma de "base libre" no está protonada ni cuaternizada. Dicho de otro modo, el par de electrones libres del átomo de nitrógeno de la fracción N,N-dimetilamino está presente como una base de Lewis. Los especialistas conocen métodos para determinar si una sustancia química está presente en forma de base libre o en forma de sal, en forma de solvato, en forma cocrystalina o cristalina, por ejemplo RMN en estado sólido con ^{14}N o ^{15}N , difracción de rayos X, IR, DSC, TGA, Raman, XPS. Para evaluar la presencia de protonación también se puede utilizar RMN- ^1H registrado en solución.

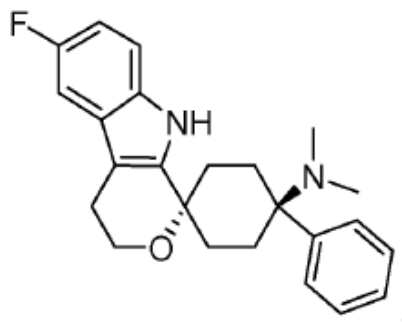
- 10 No obstante, el compuesto según la fórmula general (I) también puede estar presente en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo. En el sentido de esta invención, el concepto "sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable" comprende una sal de al menos un compuesto de la fórmula (I) y al menos un ácido fisiológicamente aceptable, preferentemente en cualquier relación estequiométrica entre el compuesto de fórmula general (I) y el ácido fisiológicamente aceptable. La sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable está en estado sólido, en particular en forma cristalina, cocrystalina y/o en forma amorfa. La sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable también puede incluir al menos un disolvente y, por consiguiente, también puede estar en forma de solvato. Ácidos fisiológicamente aceptables en el sentido de esta invención son ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente compatibles, en particular cuando se utilizan en seres humanos y/u otros mamíferos. Ejemplos de ácidos fisiológicamente aceptables son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, carbónico, fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, maleico, láctico, cítrico, glutámico, sacárico, monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2, 3 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido hipúrico y ácido aspártico. Los ácidos trifluorometanosulfónico, sulfúrico y clorhídrico son preferentes. El ácido sulfúrico y el ácido clorhídrico son particularmente
- 25 preferentes, siendo el ácido sulfúrico totalmente preferente.

Dentro del alcance de la presente invención, el símbolo

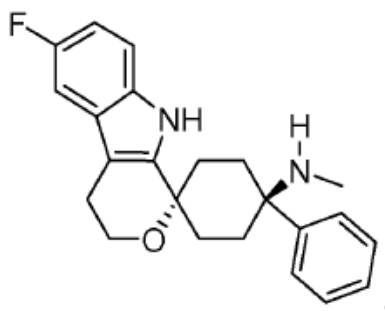


utilizado en las fórmulas o estructuras parciales indica un enlace de un residuo correspondiente con la estructura general superior respectiva.

- 30 En una realización preferente de acuerdo con la presente invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es



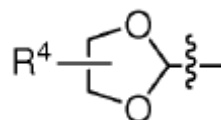
en concreto (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina, o es



- 35 en concreto (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4b]indol]-4-amina,

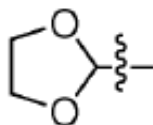
en cada caso opcionalmente en forma de sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable de las mismas. Es particularmente preferente un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 , es decir, para la preparación de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable de la misma.

En otra realización preferente de acuerdo con la presente invención, en el compuesto (a-2), que se emplea en el paso (a), los grupos R^2 y R^3 del compuesto de la fórmula (a-2) representan juntos =O o, junto con el átomo de carbono que los une, forman la fracción cíclica



- 10 donde R^4 representa 0, 1, 2, 3 o 4, preferentemente 0, 1 o 2, sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en H y CH_3 . De forma especialmente preferente, R^4 representa H, es decir, R^4 no está presente.

Preferentemente, en el compuesto (a-2), que se emplea en el paso (a), los grupos R^2 y R^3 del compuesto la fórmula (a-2) representan juntos =O o, junto con el átomo de carbono que los une, forman la fracción cíclica



- 15 De forma especialmente preferente, en el compuesto (a-2), que se emplea en el paso (a), los grupos R^2 y R^3 del compuesto de la fórmula (a-2) representan juntos =O.

El paso de reacción (a) de acuerdo con la presente invención es una reacción Oxa-Pictet-Spengler, que se conoce por ejemplo por S.-Y. Chou y col., *Heterocycles* 2003, 60, 1095 y M. Zott y col., *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 2307.

- 20 La reacción del compuesto de la fórmula (a-1) con el compuesto de la fórmula (a-2) en el paso (a) del proceso de acuerdo con la presente invención tiene lugar en al menos un ácido carboxílico como medio de reacción. El medio de reacción sirve preferentemente como disolvente para el material de partida empleado, es decir, para los compuestos según las fórmulas (a-1) y (a-2), preferentemente también como disolvente para el agente promotor empleado.

- 25 Cualquier ácido carboxílico adecuado puede servir como medio de reacción en el paso (a) de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, el ácido carboxílico empleado como medio de reacción en el paso (a) de acuerdo con la presente invención está en estado líquido a temperatura ambiente. La temperatura ambiente en el sentido de la presente invención es una temperatura de $23^{\circ}C \pm 7^{\circ}C$.

- 30 En otra realización preferente de la presente invención, el ácido carboxílico empleado como medio de reacción en el paso (a) se selecciona de entre el grupo consistente en ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido 3-hidroxipropiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido acrílico y ácido metacrílico, o mezclas de los mismos. Preferentemente, el ácido carboxílico empleado como medio de reacción en el paso (a) se selecciona entre el grupo consistente en ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido propiónico, o mezclas de los mismos. El ácido acético y el ácido propiónico son particularmente preferentes. El ácido acético es totalmente preferente.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carboxílico empleado como medio de reacción en el paso (a) es ácido acético.

En otra realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carboxílico empleado como medio de reacción en el paso (a) es ácido propiónico.

- 40 Preferentemente, el ácido carboxílico como medio de reacción se emplea en el paso (a) en una cantidad en peso que es entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso del material de partida de acuerdo con la fórmula (a-2). Por ejemplo, si se emplean 400 mg del compuesto de la fórmula (a-2), el ácido carboxílico como medio de reacción se emplea en una cantidad en peso que oscila entre 2 g y 24 g. De forma especialmente preferente, el ácido carboxílico como medio de reacción se emplea en el paso (a) en una cantidad en peso que es entre 7 y 50 veces, de forma todavía más preferente entre 10 y 45 veces, de forma incluso más preferente entre 12 y 40 veces,

en particular entre 15 y 35 veces, y de forma totalmente preferente entre 20 y 30 veces mayor que la cantidad total en peso del material de partida de acuerdo con la fórmula (a-2).

La reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (a-1) con un compuesto de acuerdo con la fórmula (a-2) en el paso (a) del proceso según la presente invención tiene lugar en presencia de al menos un ácido monoprótico o diprótico como agente promotor.

Preferentemente, el agente promotor empleado en el paso (a) de acuerdo con el proceso de la invención es soluble, preferiblemente soluble a temperatura ambiente, en el medio de reacción empleado en el paso (a).

Preferentemente, el agente promotor consiste en al menos un ácido monoprótico o diprótico seleccionado entre el grupo consistente en ácidos inorgánicos y ácidos sulfónicos. Los ácidos inorgánicos son totalmente preferentes.

- 10 Ácidos sulfónicos adecuados que pueden emplearse como agente promotor en el paso (a) del proceso de la invención se seleccionan, por ejemplo, entre el grupo consistente en ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido hexano-1-sulfónico, y preferentemente se seleccionan entre el grupo consistente en ácido metanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico. El ácido sulfónico particularmente preferente es el ácido trifluorometanosulfónico. Los ácidos sulfónicos se pueden emplear en particular para preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^1 es CH_3 .

- 20 Ácidos inorgánicos adecuados que pueden emplearse como agente promotor en el paso (a) del proceso de la invención se seleccionan, por ejemplo, entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido hidrogenosulfúrico, fluoruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido nítrico y ácido sulfuroso, preferentemente se seleccionan entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y de forma especialmente preferente entre el grupo consistente en ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

En una realización preferente de la presente invención, el ácido monoprótico o diprótico empleado como agente promotor en el paso (a) se selecciona entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluorometanosulfónico, preferentemente entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluorometanosulfónico.

- 25 En otra realización preferente de la presente invención se emplea al menos un ácido sulfónico o al menos un ácido diprótico como agente promotor en el paso (a) para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 .

- 30 En una realización preferente de la presente invención, el agente promotor es al menos un ácido monoprótico, como ácido clorhídrico o ácido trifluorometano-sulfónico, o al menos un ácido diprótico, como ácido sulfúrico, en particular para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) donde R^1 es H.

En otra realización preferente de la presente invención, el agente promotor es al menos un ácido diprótico, como ácido sulfúrico, en particular para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 .

- 35 En otra realización preferente de la presente invención, el agente promotor es al menos un ácido monoprótico, como ácido trifluorometanosulfónico, o al menos un ácido diprótico, como ácido sulfúrico, en particular para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 . Por consiguiente, ácidos monopróticos o dipróticos que se pueden emplear como agente promotor en el paso (a) para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 se seleccionan de entre el grupo consistente en ácido sulfúrico y ácido trifluorometano-sulfónico, preferentemente cuando se utiliza ácido acético como medio de reacción.

- 40 En una realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido monoprótico o diprótico empleado como agente promotor en el paso (a) para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es ácido sulfúrico, en particular para preparar un compuesto según la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 .

En otra realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido monoprótico o diprótico empleado como agente promotor en el paso (a) para preparar un compuesto según la fórmula (I) es ácido trifluorometanosulfónico, en particular para preparar un compuesto según la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 .

- 45 Ácidos monopróticos o dipróticos particularmente preferentes que pueden emplearse como agente promotor en el paso (a) para preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) donde R^1 es H se seleccionan entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluorometanosulfónico.

- 50 En otra realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido monoprótico o diprótico empleado como agente promotor en el paso (a) para preparar un compuesto según la fórmula (I) es ácido clorhídrico, en particular para preparar un compuesto según la fórmula (I) donde R^1 es H.

También es particularmente preferente un proceso de la invención donde el grupo R^1 del compuesto según la fórmula (I) representa H y el agente promotor empleado en el paso (a) se selecciona entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluorometanosulfónico, siendo preferente el ácido clorhídrico, preferiblemente cuando se emplea ácido acético como medio de reacción.

- 5 Sorprendentemente se ha comprobado que mediante el proceso de la invención que incluye el paso (a) se puede influir de forma selectiva en la estereoselectividad, en particular la diastereoselectividad, de la formación del producto a través de la selección de las condiciones de reacción, en particular seleccionando el medio de reacción y el agente promotor. En particular, sorprendentemente se ha comprobado que mediante el proceso de la invención que incluye el paso (a) se forma exclusivamente el diastereoisómero (1R,4R)-2 deseado o una sal de adición de
- 10 ácido fisiológicamente aceptable del mismo con una configuración (R,R), mientras que se suprime la formación del diastereoisómero no deseado de configuración (S,S), es decir, (1S,4S)-2, evitando así complicados pasos de purificación o resolución para separar estos diastereoisómeros y evitando también el empleo de costosos reactivos quirales, catalizadores y/o ligandos. Además, se ha comprobado que mediante el proceso de la invención que incluye el paso (a) se forma exclusivamente el diastereoisómero (1R,4R)-1 deseado o una sal de adición de ácido
- 15 fisiológicamente aceptable del mismo de configuración (R,R), mientras que se suprime la formación del diastereoisómero no deseado de configuración (S,S), es decir, (1S,4S)-1, cuando se emplea un ácido diprótico o un ácido sulfónico monoprótico como agente promotor, evitando así complicados pasos de purificación o resolución para separar estos diastereoisómeros y evitando también el empleo de costosos reactivos quirales, catalizadores y/o ligandos (véanse la Tabla, los Ejemplos y los Ejemplos Comparativos).
- 20 Preferentemente, el ácido monoprótico o diprótico como agente promotor se emplea en el paso (a) en una cantidad que oscila entre 1,05 y 2,00 equivalentes, preferiblemente entre 1,10 y 1,90 equivalentes, de forma especialmente preferente entre 1,10 y 1,70 equivalentes, de forma todavía más preferente entre 1,10 y 1,50 equivalentes, de forma incluso más preferente entre 1,10 y 1,40 equivalentes, en particular entre 1,10 y 1,30 equivalentes, en cada caso con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (a-1) o del compuesto de la fórmula (a-2).
- 25 El tiempo de reacción del paso (a) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo temperatura, estequiometría, naturaleza del compuesto a someter a reacción, como la naturaleza del compuesto (a-2), la naturaleza del medio de reacción o las propiedades del agente promotor, y los especialistas pueden determinarlo para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. Preferentemente, el tiempo de reacción para realizar el paso (a) no es mayor de 24 horas, de forma especialmente preferente no es mayor de 18 horas. De forma
- 30 especialmente preferente, el tiempo de reacción oscila entre 1 hora y 20 horas, de forma incluso más preferente oscila entre 2 horas y 18 horas, en particular oscila entre 3 horas y 16 horas, y de forma totalmente preferente oscila entre 4 horas y 10 horas.

Preferentemente, en el paso (a) se realiza una agitación de la mezcla de reacción.

- 35 La temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo el tiempo de reacción, la estequiometría, la naturaleza del compuesto a someter a reacción, como la naturaleza del compuesto (a-2), la naturaleza del medio de reacción o las propiedades del agente promotor, y los especialistas pueden determinarla para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. Preferentemente, la temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a) del proceso de la invención oscila entre 20°C y 100°C, de forma especialmente preferente entre 30°C y 90°C, de forma todavía más preferente entre 40°C y 80°C, y
- 40 de forma incluso más preferente entre 40°C y 60°C. En otra realización preferente de la presente invención, la temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a) del proceso de la invención es de al menos 30°C, preferiblemente al menos 40°C, de forma especialmente preferente al menos 50°C.

En una realización particularmente preferente de la presente invención

- 45 el o los ácidos monopróticos o dipróticos empleados como agente promotor en el paso (a) son ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido trifluorometano-sulfónico, preferentemente ácido sulfúrico o ácido trifluorometanosulfónico, para preparar un compuesto según la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 , o ácido clorhídrico para preparar un compuesto según la fórmula (I) donde R^1 es H, de forma especialmente preferente ácido sulfúrico para preparar un compuesto según la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 , preferiblemente en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (a-1) o (a-2);
- 50 el o los ácidos carboxílicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso que es de 5 a 60 veces mayor que la cantidad total en peso del material de partida de la fórmula (a-2).

En una realización muy particularmente preferente de la presente invención

- el o los ácidos monopróticos o dipróticos empleados como agente promotor en el paso (a) son ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido trifluorometano-sulfónico, preferentemente ácido sulfúrico o ácido trifluorometanosulfónico, para preparar un compuesto según la fórmula (I) donde R^1 es CH_3 , o ácido clorhídrico para preparar un compuesto según la fórmula (I) donde R^1 es H, de forma especialmente preferente ácido sulfúrico para preparar un compuesto de fórmula (I) donde R^1 es CH_3 , preferiblemente en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula (a-1) o de la fórmula (a-2);
- el o los ácidos carboxílicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso que es de 5 a 60 veces mayor que la cantidad total en peso del material de partida de fórmula (a-2);
- la temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a) oscila entre 40°C y 80°C, preferentemente entre 40°C y 60°C; y
- el tiempo de reacción del paso (a) oscila entre 3 horas y 16 horas.

Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) se obtiene en el paso (a) en forma de una sal de adición de ácido de un compuesto según la fórmula (I) y el agente promotor. Preferentemente, dicha sal de adición de ácido precipita a partir de la mezcla de reacción del paso (a), es decir, el compuesto según la fórmula general (I) precipita en forma de una sal de adición de ácido a partir de la mezcla de reacción durante la realización del paso (a) y, por tanto, se puede obtener a partir del paso (a) en forma de precipitado, preferentemente por filtración de la mezcla de reacción, es decir, filtrando el precipitado. Por tanto, preferentemente, el proceso de la invención comprende además un paso (a') de filtrado de la sal de adición de ácido obtenida en el paso (a). A este respecto, el concepto "sal de adición de ácido" comprende en el sentido de esta invención una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), preferentemente un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y al menos un agente promotor, preferentemente un agente promotor, es decir, un ácido monoprótico o diprótico empleado como agente promotor, preferentemente en una proporción estequiométrica entre el compuesto de fórmula general (I) y el agente promotor. Si el agente promotor es un ácido fisiológicamente aceptable, la sal de adición de ácido formada y obtenida es una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable. La sal de adición de ácido está en estado sólido, en particular en forma cristalina, cocrystalina y/o en forma amorfa, o en una forma compleja multicomponente, es decir, una mezcla de las mismas. La sal de adición de ácido también puede incluir al menos una molécula disolvente, como ácido acético o ácido propiónico o DMSO y, por tanto, también puede estar en forma de solvato.

La sal de adición de ácido así obtenida en el paso (a) está en estado sólido, en particular en forma cristalina, cocrystalina y/o amorfa, opcionalmente en cada caso en forma solvatada o como no solvato.

Si se utiliza ácido clorhídrico como agente promotor en el paso (a) del proceso de la invención, el compuesto según la fórmula (I), preferiblemente donde R^1 es H, se obtiene preferentemente en el paso (a) en forma de una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula (I) y ácido clorhídrico, de forma especialmente preferente en forma de clorhidrato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina o de clorhidrato de (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina.

Si se utiliza ácido sulfúrico como agente promotor en el paso (a) del proceso de la invención, el compuesto según la fórmula (I) se obtiene preferentemente en el paso (a) en forma de una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula (I) y ácido sulfúrico, en cualquier relación estequiométrica del compuesto de fórmula (I) y ácido sulfúrico, de forma especialmente preferente en forma de la sal sulfato correspondiente, es decir, en forma de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina o de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina, y/o en forma de la sal hemisulfato correspondiente, es decir en forma de hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina, de forma todavía más preferente en forma de la sal sulfato correspondiente, es decir, en forma de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina o sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina.

A este respecto, para los fines de la especificación, el término "sulfato" significa preferentemente que el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) está presente en la sal de adición de ácido en una forma monocatiónica monoprotonada junto con un anión bisulfato (HSO_4^-) como contraión, en una relación estequiométrica $(1,0 \pm 0,2):1,0$, de forma especialmente preferente en una relación estequiométrica de $(1,0 \pm 0,1):1,0$, en particular en una relación estequiométrica de $1,0:1,0$.

A este respecto, para los fines de la especificación, el término "hemisulfato" significa preferentemente que el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) está presente en la sal de adición de ácido en una forma monocatiónica monoprotonada junto con un dianión sulfato (SO_4^{2-}) como contraión, en una relación estequiométrica

de $(2,0 \pm 0,2):1,0$, de forma especialmente preferente en una relación estequiométrica de $(2,0 \pm 0,1):1,0$, en particular en una relación estequiométrica de $2,0:1,0$.

Si se utiliza ácido trifluorometanosulfónico como agente promotor en el paso (a) del proceso de la invención, el compuesto según la fórmula (I) se obtiene preferentemente en el paso (a) en forma de una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) y ácido trifluorometanosulfónico, de forma especialmente preferente en forma de trifluorometanosulfonato de $(1R,4R)$ -6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina o trifluorometanosulfonato de $(1R,4R)$ -6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina.

Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en forma de una sal de adición de ácido de un compuesto según la fórmula (I) y un agente promotor se forma exclusivamente en el paso (a) del proceso de la invención, en particular cuando R^1 es CH_3 y el agente promotor es ácido sulfúrico o ácido trifluorometano-sulfónico o cuando R^1 es H y el agente promotor es ácido sulfúrico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido clorhídrico.

La sal de adición de ácido obtenida después de realizar el paso (a) se puede recrystalizar opcionalmente de forma conocida por los especialistas en la técnica, por ejemplo por recrystalización a partir de un disolvente adecuado, o se puede someter a resolución cromatográfica, por ejemplo para separar subproductos no deseados o el estereoisómero no deseado. Los disolventes adecuados pueden ser determinados por los especialistas en la técnica utilizando ensayos preliminares, e incluyen disolventes tales como agua o disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes, como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos saturados como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo (DMSO); ácidos carboxílicos como ácido acético y ácido propiónico, y mezclas de los mismos. Son particularmente preferentes el ácido acético, mezclas de DMSO y ácido acético, mezclas de THF y DMSO y mezclas de ácido acético y dimetilacetamida. Las técnicas de recrystalización bien conocidas por los especialistas incluyen, por ejemplo, los pasos de disolver primero la sal de adición de ácido obtenida en el paso (a) en un disolvente adecuado, opcionalmente calentando la mezcla, y a continuación precipitar dicha sal de adición de ácido, preferentemente por adición de otro medio, o a continuación evaporar el disolvente empleado para la disolución.

Opcionalmente, el proceso de la invención puede comprender además un paso (a'') de secado de la sal de adición de ácido obtenida en el paso (a) y/o (a'), preferentemente antes de llevar a cabo el paso (b). El paso (a'') puede tener lugar bajo aire, flujo de nitrógeno o flujo de argón. Además, el paso (a'') puede tener lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma todavía más preferente 1 a 500 mbar y en particular con un vacío de 10 a 200 mbar. Adicionalmente, el paso (a'') puede tener lugar en un intervalo de temperaturas de 0 a 60°C, preferentemente de 10°C a 50°C y de forma especialmente preferente de 20 a 40°C.

El proceso de la invención permite preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo, que se puede obtener en el paso (a), (a') y/o (a''). Además, el proceso de la invención permite preparar un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en forma de base libre mediante la conversión adicional del producto obtenido en el paso (a).

Por consiguiente, opcionalmente, la sal de adición de ácido obtenida en el paso (a), (a') y/o (a'') se puede convertir en la base libre del compuesto de fórmula general (I) en un paso (b). Dicha conversión se puede efectuar de forma conocida por los especialistas en la técnica. La conversión de acuerdo con el paso (b) se lleva preferentemente a cabo en presencia de al menos una base, de forma especialmente preferente en un medio de reacción en presencia de al menos una base.

En una realización preferente de la presente invención, el proceso de la invención comprende además dicho paso (b) de conversión de la sal de adición de ácido obtenida en el paso (a), (a') y/o (a'') en la base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I).

La conversión de acuerdo con el paso (b) se puede llevar a cabo en cualquier medio de reacción adecuado. Preferentemente, el medio de reacción es un alcohol, preferiblemente seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol e isopropanol. Alcoholes particularmente preferentes son metanol, etanol e isopropanol o mezclas de los mismos.

Preferentemente, el precipitado, es decir, la sal de adición de ácido obtenida en el paso (a), se lava antes de su uso en el paso (b) con al menos un disolvente que sirve como medio de reacción en el paso (b), de forma especialmente preferente con al menos un alcohol, preferiblemente seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol e isopropanol.

En el paso (b) del proceso de la invención se puede emplear cualquier base adecuada. Preferentemente, la base es soluble en el medio de reacción empleado, si es que se emplea un medio de reacción de este tipo en el paso (b).

- 5 Bases adecuadas que pueden emplearse en el paso (b) del proceso de la invención se seleccionan preferentemente de entre el grupo consistente en 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), hidruro de sodio (NaH), hidruro de potasio, hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), aminas, es decir, aminas primarias, secundarias y terciarias, de forma especialmente preferente aminas seleccionadas entre el grupo consistente en $\text{NH}_2\text{alquilo}(\text{C}_{1-4})$ (alquilaminas), $\text{NH alquilo}(\text{C}_{1-4})_2$ (dialquilaminas) y $\text{N-alquilo}(\text{C}_{1-4})_3$ (trialquilaminas), y de forma incluso más preferente entre aminas como dietilamina o trietilamina, metanolato de sodio, terc-butolato de potasio (KOtBu) y mezclas de dos cualesquiera de las bases arriba mencionadas, en cualquier proporción de mezcla. De forma
- 10 especialmente preferente, la base empleada en el paso (b) se selecciona entre el grupo consistente en NaOH, KOH, y aminas, preferentemente aminas como dietilamina y trietilamina. En particular, la base empleada en el paso (b) se selecciona entre el grupo consistente en NaOH, KOH y aminas, en particular dietilamina. De forma totalmente preferente, la base empleada en el paso (b) es al menos una amina, preferentemente $\text{NHalquilo}(\text{C}_{1-4})_2$ (dialquilamina), de forma especialmente preferente dietilamina.
- 15 La base empleada en el paso (b) puede estar en forma de solución acuosa o alcohólica de la misma. Preferentemente, la base empleada en el paso (b) está en forma de una solución alcohólica de la misma.

Preferentemente, el paso (b) se lleva a cabo sin adición de agua, es decir, el medio de reacción es un medio de reacción no acuoso y la base empleada no está en forma de solución acuosa de la misma.

- 20 Preferentemente, la base se emplea en el paso (b) en una cantidad en peso que es de 1,2 a 20 veces mayor que la cantidad total en peso del material de partida de acuerdo con la fórmula (a-2) empleado en el paso (a). Por ejemplo, si la cantidad total en peso del material de partida según la fórmula (a-2) empleado en el paso (a) es de 200 mg, la base se emplea en una cantidad en peso que oscila entre 240 mg y 4 g. De forma especialmente preferente, la base se emplea en el paso (b) en una cantidad en peso que es de 1,5 a 17 veces, de forma todavía más preferente de 1,7 a 15 veces, de forma incluso más preferente de 1,8 a 12 veces, en particular de 1,9 a 10 veces y de forma
- 25 totalmente preferente de 2,0 a 8 veces mayor que la cantidad total en peso del material de partida según la fórmula (a-2) empleado en el paso (a).

En una realización particularmente preferente de la presente invención, el paso (b) se lleva a cabo

- en un medio de reacción seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol e isopropanol o mezclas de los mismos, preferentemente en etanol o isopropanol;
 - en presencia de al menos una base, preferentemente al menos una base seleccionada entre el grupo consistente en alquilaminas, dialquilaminas como dietilamina y trialquilaminas, preferentemente en presencia de una dialquilamina tal como dietilamina.
- 30

- 35 El tiempo de reacción del paso (b) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la naturaleza del medio de reacción o las propiedades de la base empleada, y los especialistas pueden determinarlo para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. No obstante, preferentemente, el tiempo de reacción para la realización del paso (b) no es mayor de 24 horas, de forma especialmente preferente no es mayor de 20 horas. De forma incluso más preferente, el tiempo de reacción oscila entre 30 minutos y 20 horas, de forma incluso más preferente oscila entre 45 minutos y 18 horas, en particular oscila entre 1 hora y 16 horas.

- 40 La temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (b) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo el tiempo de reacción, la estequiometría, la naturaleza del medio de reacción o las propiedades de la base empleada, y los especialistas pueden determinarlo para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. Preferentemente, la temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (b) del proceso de la invención oscila entre 20°C y 100°C, de forma especialmente preferente entre 20°C y 80°C, de forma todavía más preferente entre 20°C y 60°C, y de forma incluso más preferente entre 20°C y 40°C. En otra realización preferente de la presente
- 45 invención, el paso (b) se lleva a cabo a temperatura ambiente.

- 50 Opcionalmente, la base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) obtenida en el paso (b) se puede purificar adicionalmente de forma conocida por los especialistas en un paso de recristalización (c), preferentemente disolviendo primero la base libre del compuesto según la fórmula (I) obtenida en el paso (b) en un disolvente adecuado y llevando a cabo a continuación una precipitación de dicho compuesto, preferentemente por adición de otro medio o realizando a continuación una evaporación del disolvente empleado para la disolución. Sin embargo, preferentemente, en un paso (c) la base libre del componente de acuerdo con la fórmula (I) obtenida en el paso (b) se disuelve en un disolvente adecuado y a continuación se lleva a cabo una precipitación de dicho compuesto, preferiblemente por adición de otro medio.

En una realización preferente de la presente invención, el proceso de la invención comprende adicionalmente dicho paso (c).

5 Los especialistas pueden determinar mediante el uso de ensayos preliminares disolventes adecuados para disolver la base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) obtenida en el paso (b). Disolventes convencionales conocidos por los especialistas pueden utilizarse como disolventes en una suspensión de este tipo, en particular disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. 10 Preferentemente, el disolvente empleado para disolver la base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en el paso (c) es sulfóxido de dimetilo (DMSO).

15 Los especialistas también conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el paso (c) del proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora en aire, un flujo de aire o un flujo de gas inerte, en particular un flujo de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo con un rotavapor. Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente.

20 Sin embargo, preferiblemente, después de disolver en el paso (c) la base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) obtenida en el paso (b), dicho compuesto se precipita por la adición de otro medio.

Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c) se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en la primera parte del paso (c), es decir, de la solución obtenida por disolución de la base libre del compuesto de fórmula (I), y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente a lo sumo 10°C, de 25 forma todavía más preferente a lo sumo 4-8°C, para lograr una precipitación.

En una realización preferente, la segunda parte del paso (c) se lleva a cabo mediante la adición de un medio en el que la base libre del compuesto de fórmula (I) es muy poco soluble ("antisolvente") en la solución obtenida en la primera parte del paso (c).

30 Preferentemente, dicho medio empleado para precipitar la base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) se selecciona entre el grupo consistente en alcoholes, preferiblemente alcoholes seleccionados entre el grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, dietil éter, acetona y acetatos de alquilo tales como acetato de etilo, de forma especialmente preferente el medio empleado para precipitar la base libre del compuesto de fórmula (I) es un alcohol, y de forma incluso más preferente es isopropanol.

35 La cantidad del medio en el que la base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es muy poco soluble, el agente de precipitación o antisolvente, se selecciona preferentemente de modo que, después de su adición, comienza la precipitación del componente disuelto.

40 Si se lleva a cabo el paso (c), la base libre del compuesto de la fórmula (I) obtenida después de llevar a cabo el paso (b) preferiblemente primero se disuelve en un disolvente adecuado, preferentemente en DMSO, a una temperatura elevada, preferiblemente a una temperatura entre 50°C y 120°C, de forma especialmente preferente a una temperatura entre 60°C y 100°C, y de forma incluso más preferente a una temperatura entre 70°C y 90°C. Después, la mezcla resultante se enfría, preferentemente a una temperatura entre -5°C y 40°C, de forma especialmente preferente a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, y después se lleva a cabo una adición del medio empleado para la precipitación de la base libre del compuesto de fórmula (I) a dicha temperatura.

45 Si se lleva a cabo el paso (c), la base libre del compuesto de la fórmula (I) obtenida después en el paso (b) preferiblemente se lava antes de su uso en el paso (c) con al menos un disolvente utilizado como disolvente en el paso (c), de forma especialmente preferente con al menos un alcohol, preferiblemente seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol e isopropanol.

50 El tiempo de reacción del paso (c) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la naturaleza del medio de reacción o las propiedades de la base empleada, y los especialistas pueden determinarlo para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. No obstante, preferentemente, el tiempo de reacción para la realización del paso (c) no es mayor de 30 horas, de forma especialmente preferente no es mayor de 24 horas. De forma incluso más preferente, el tiempo de reacción oscila entre 30 minutos y 24 horas, de forma incluso más preferente oscila entre 45 minutos y 20 horas, en particular oscila entre 1 hora y 16 horas.

Opcionalmente, la base libre del compuesto según la fórmula (I) obtenida después de llevar a cabo el paso (c) se puede tratar adicionalmente con un disolvente adecuado en un paso (d).

En una realización preferente de la presente invención, el proceso de la invención comprende además dicho paso (d).

- 5 Los especialistas pueden determinar mediante el uso de ensayos preliminares disolventes adecuados que pueden emplearse en un paso (d). Preferentemente, el disolvente empleado en el paso (d) se selecciona entre el grupo consistente en alcoholes, preferentemente alcoholes seleccionados entre el grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol e isopropanol, dietil éter, acetona y acetatos de alquilo tales como acetato de etilo. Los acetatos de alquilo son particularmente preferentes, siendo totalmente preferente el acetato de etilo. Preferentemente, el compuesto
- 10 según la fórmula (I) obtenido después de llevar a cabo el paso (c) se disuelve o suspende en dicho disolvente, preferentemente a una temperatura elevada, de forma especialmente preferente a una temperatura entre 30°C y 80°C, de forma incluso más preferente a una temperatura entre 40°C y 70°C. Preferiblemente, el tiempo de reacción del paso (d) oscila entre 4 horas y 18 horas, de forma especialmente preferente entre 6 horas y 16 horas.

- 15 Los pasos (c) y/o (d) se pueden repetir con el fin de purificar adicionalmente el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en caso necesario.

- Opcionalmente, el compuesto según la fórmula (I) en forma de base libre tal como se obtiene después de llevar a cabo el paso (b), (c) o (d) se puede convertir en una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable correspondiente en un paso (e) a continuación del paso (b), (c) o (d). Dicha conversión se puede efectuar de un modo bien conocido por los especialistas. La salificación se lleva a cabo preferentemente en un disolvente, por
- 20 ejemplo dietil éter, diisopropil éter, etanol metanol, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en un medio de reacción prótico también es adecuado para preparar clorhidratos.

Preferentemente, durante los pasos (a), (b), (c), (d) y/o (e) del proceso de la invención se lleva a cabo una agitación.

Los pasos correspondientes al proceso de acuerdo con la presente invención se pueden llevar a cabo de forma discontinua (por lotes) o continua, siendo preferente el procedimiento discontinuo.

- 25 Como reactores entran en consideración, por ejemplo, para el procedimiento discontinuo, un reactor de suspensión y, para el procedimiento en continuo, un reactor de lecho fijo o de circulación.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero no están concebidos como limitativos del alcance de la misma.

30 Procedimiento general:

Paso (a)

- Un compuesto de acuerdo con la fórmula (a-1) (1 equivalente) y un compuesto de acuerdo con la fórmula (a-2) (1 equivalente) se disuelven en al menos un ácido carboxílico como medio de reacción, tal como ácido acético o ácido propiónico, empleándose el medio de reacción preferentemente en una cantidad en peso que es de 5 a 60 veces mayor que la cantidad total en peso del material de partida de acuerdo con la fórmula (a-2). La mezcla resultante se
- 35 calienta a una temperatura entre 20°C y 100°C y se añade al menos un ácido monoprótico o diprótico como agente promotor, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, preferentemente en una cantidad entre 1,05 y 2,00 equivalentes con respecto a la cantidad molar del compuesto de acuerdo con la fórmula (a-1) o (a-2), y la mezcla resultante se agita a dicha temperatura durante un tiempo entre 1 hora y 20 horas (tiempo de reacción). Durante el
- 40 tiempo de reacción se forma un precipitado, es decir, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) y un ácido, que después se filtra y preferentemente se lava con un disolvente, preferentemente con un alcohol tal como etanol o isopropanol.

Paso (b)

- Al precipitado obtenido en el paso (a) se le añade al menos una base, tal como dietilamina o hidróxido de sodio o
- 45 potasio, en un medio de reacción, preferentemente en un alcohol tal como isopropanol o etanol, empleándose la base preferentemente en el paso (b) en una cantidad en peso que es de 1,2 a 20 veces mayor que la cantidad en peso del material de partida de acuerdo con la fórmula (a-2). La mezcla resultante se agita durante un tiempo que oscila entre 30 minutos y 20 horas (tiempo de reacción) a una temperatura de reacción entre 20°C y 100°C, preferentemente a temperatura ambiente. Durante el tiempo de reacción se forma un precipitado, es decir, un

compuesto de acuerdo con la fórmula (I), en forma de base libre, que después se filtra y se lava con un disolvente, preferentemente con un alcohol tal como etanol o isopropanol.

Paso (c)

- 5 Al precipitado obtenido en el paso (b) se le añade un disolvente tal como DMSO y la mezcla resultante se calienta a una temperatura entre 50°C y 120°C hasta que el precipitado se disuelve por completo a dicha temperatura. Después, la mezcla se enfría a una temperatura entre -5°C y 40°C y a esta temperatura se añade otro medio, preferentemente un alcohol tal como isopropanol, para provocar la precipitación del producto deseado, es decir, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en forma de base libre en forma recristalizada, que se obtiene preferentemente después de un tiempo de reacción que oscila entre 30 minutos y 24 horas.

10 *Paso (d)*

Opcionalmente, el precipitado obtenido en el paso (c) se puede tratar adicionalmente con un disolvente adecuado, como acetato de etilo, preferentemente a una temperatura entre 40°C y 70°C durante un tiempo de reacción que oscila entre 6 horas y 16 horas.

Ejemplos de acuerdo con la invención

- 15 *Síntesis de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina ((1R,4R)-1)*

Ejemplo 1 - Ácido sulfúrico como ejemplo de ácido diprótico como agente promotor; ácido acético como medio de reacción en el paso (a)

- 20 23,65 g (0,132 mol) de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 28,68 g (0,132 mol) de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona se disuelven en 717 ml de ácido acético. La mezcla se calienta a 45-50°C bajo agitación. A una temperatura de 45-50°C se añaden 8,44 ml (0,158 mol) de ácido sulfúrico durante un período de 20-30 segundos. El sólido resultante se agita durante 4-16 horas a 50-60°C. La mezcla se enfría a 20°C, se filtra y posteriormente se lava con 72 ml de ácido acético y la misma cantidad de isopropanol. El sólido, es decir, una sal de adición de ácido de (1R,4R)-1 y ácido sulfúrico, se suspende en 550 ml de isopropanol y se añaden 42 ml de dietilamina. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 17-20 horas. El sólido se filtra y se lava con 144 ml de isopropanol. Después se añaden 450 ml de DMSO para disolver el sólido a 80-87°C. Luego se añaden 1.200 ml de isopropanol y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtra después de 3-24 horas y se lava con 200 ml de isopropanol. El sólido se suspende en 250 ml de acetato de etilo y se agita a 55-70°C durante 10-24 horas. El sólido se filtra y se seca en vacío. Rendimiento de (1R,4R)-1: 50-60%.

- 30 **Ejemplo 2 - Ácido trifluorometano sulfónico como ejemplo de ácido monoprótico como agente promotor; ácido acético como medio de reacción en el paso (a)**

- 35 4,48 g (0,025 mol) de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 5,43 g (0,025 mol) de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona se disuelven en 81 ml de ácido acético. La mezcla se calienta a 43°C bajo agitación. A una temperatura de 45-50°C se añaden 8,44 ml (0,158 mol) de ácido trifluorometanosulfónico durante un período de 20-30 segundos. El sólido resultante se agita durante 4-16 horas a 50-60°C. La mezcla se enfría a 20°C, se filtra y posteriormente se lava con 7 ml de ácido acético y 27 ml de etanol. El sólido, es decir, una sal de adición de ácido de (1R,4R)-1 y ácido trifluorometanosulfónico, se suspende en 25 ml de etanol y se añaden 4 ml de dietilamina. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 17-20 horas. El sólido se filtra y se lava con 25 ml de etanol. Después se añaden 120 ml de DMSO para disolver el sólido a 80-87°C. Luego se añaden 135 ml de isopropanol y la mezcla se enfría a 5°C. El sólido resultante se filtra después de 1 hora y se lava con 30 ml de isopropanol. El sólido se filtra y se seca en vacío. Rendimiento de (1R,4R)-1: 27% (pureza diastereoisomérica: 99,9%).

Síntesis de (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina ((1R,4R)-2)

- 45 **Ejemplo 3 - Ácido clorhídrico como ejemplo de ácido monoprótico como agente promotor; ácido acético como medio de reacción en el paso (a)**

- 50 6,32 g (0,035 mol) de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 10,0 g (0,035 mol) de la sal clorhidrato de 4-(metilamino)-4-fenil-1-(1,3-dioxolanil)ciclohexano se disuelven en 100 ml de ácido acético. La mezcla se calienta a 40°C bajo agitación. Después se añaden 0,84 ml (0,071 mol) de ácido clorhídrico. El sólido resultante se agita durante 4-16 horas a 40°C. La mezcla se enfría a 20°C, se filtra y posteriormente se lava con 20 ml de ácido acético y 10 ml de isopropanol. El sólido, es decir, una sal de adición de ácido de (1R,4R)-2 y ácido clorhídrico, se suspende en 30 ml de isopropanol y se añaden 6,7 ml de dietilamina. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante

17-20 horas. El sólido se filtra y se lava con 10 ml de isopropanol. Después se añaden 20 ml de DMSO para disolver el sólido a 80-87°C. Luego se añaden 50 ml de isopropanol y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtra después de 3-24 horas y se lava con 10 ml de isopropanol. El sólido se suspende en 30 ml de acetato de etilo y se agita a 55-70°C durante 2-24 horas. El sólido se filtra a 5-8°C, se lava con 5 ml de acetato de etilo y se seca en vacío. Rendimiento de (1R,4R)-2: 30-40%.

Ejemplos Comparativos (no correspondientes a la invención)

Síntesis de (1S,4S)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina ((1S,Ss)-1) (diastereoisómero no deseado)

Ejemplo Comparativo 1 - Ácido sulfúrico como agente promotor; etanol como medio de reacción en el paso (a)

4,48 g (0,025 mol) de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 5,43 g (0,025 mol) de 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona se disuelven en 81 ml de etanol. La mezcla se calienta a 45-50°C bajo agitación. A una temperatura de 45-50°C se añaden 3,06 g (0,031 mol) de ácido sulfúrico durante un período de 20-30 segundos. El sólido resultante se agita durante 1 hora a 50-60°C. Un control intermedio por DC muestra muy poca conversión y se añade 1 ml más de ácido sulfúrico. La mezcla se agita durante 16 horas a 55°C. La mezcla se enfría a 20°C, se filtra y se lava dos veces con 7 ml de etanol cada una. El sólido se suspende en 9 ml de etanol y se añaden 4 ml de dietilamina. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 17-20 horas. El sólido se filtra y se lava con 20 ml de etanol. Después se añaden 120 ml de DMSO para disolver el sólido a 80-87°C. Luego se añaden 140 ml de isopropanol y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtra después de 3-24 horas y se lava con 35 ml de isopropanol. El sólido se filtra y se seca. La analítica muestra un 78% de (1s,4s)-1, que es el diastereoisómero no deseado. Rendimiento de ((1S,4S)-1): 21%.

Ejemplo Comparativo 2 - Ácido fosfórico como ejemplo de un ácido triprótico como agente promotor; ácido acético como medio de reacción en el paso (a) (de acuerdo con el ejemplo 25 del documento WO 2004/043967)

Se disuelve 4-dimetilamino-4-fenilciclohexanona (217 mg, 1 mmol) y 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol (179 mg, 1 mmol) en ácido acético (4 ml). Después se añade lentamente ácido fosfórico (1 ml, 85% en peso) a esta mezcla. La mezcla se agita a TA durante 16 horas. La carga se procesa diluyéndola con agua (20 ml), ajustándola a pH 11 con NaOH 5M y extrayéndola con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se seca con sulfato de sodio y se evapora. El residuo (364 mg de sólido blanco) se suspende en etanol caliente (20 ml) y se combina con una solución también caliente de ácido cítrico (185 mg, 0,96 mmol) en etanol (5 ml). De este modo, el residuo se disuelve por completo. No se observa precipitación, aunque se lleve a cabo un enfriamiento a aproximadamente 5°C. El etanol se retira en un rotavapor y de este modo se obtiene el hemicitrato de (1S,4S)-1 (el diastereoisómero de mayor polaridad) con un rendimiento de 548 mg en forma de un sólido blanco. Dicho diastereoisómero es el diastereoisómero no deseado.

Los resultados experimentales de los Ejemplos 1-3 y los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se resumen en la siguiente Tabla:

Tabla

Paso (a) según ejemplo/ejemplo comparativo	Medio de reacción en el paso (a)	Agente promotor en el paso (a)	Producto obtenido
Ejemplo 1	Ácido acético	Ácido sulfúrico	(1R,4R)-1, ("trans"), diastereoisómero deseado según la invención
Ejemplo 2	Ácido acético	Ácido trifluorometano-sulfónico	(1R,4R)-1, ("trans"), diastereoisómero deseado según la invención
Ejemplo 3	Ácido acético	Ácido clorhídrico	(1R,4R)-2, ("trans"), diastereoisómero deseado según la invención
Ejemplo Comp.1	Etanol	Ácido sulfúrico	(1S,4S)-1, ("cis"), diastereoisómero no deseado
Ejemplo Comp.2 (según ej. 25 de WO2004/043967)	Ácido acético	Ácido fosfórico	(1S,4S)-1, ("cis"), diastereoisómero no deseado

Tal como se desprende de los resultados del Ejemplo Comparativo 1 mostrados en la Tabla, empleando un medio de reacción diferente de un ácido carboxílico, tal como un alcohol, en el paso (a) del proceso de la invención no es

posible obtener un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, por ejemplo el compuesto (1R,4R)-1, ya que únicamente se produce la forma diastereoisómerica no deseada (1S,4S)-1.

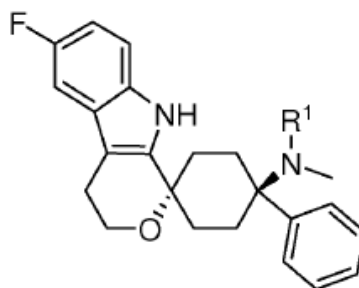
5 Tal como se desprende de los resultados del Ejemplo Comparativo 2 mostrados en la Tabla, empleando un ácido triprótico como ácido fosfórico en lugar de un ácido monoprótico o diprótico en el paso (a) del proceso de la invención no es posible obtener un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, por ejemplo el compuesto (1R,4R)-1, ya que únicamente se produce la forma diastereoisómerica no deseada (1S,4S)-1.

10 Únicamente de acuerdo con el proceso de la invención, es decir, según un proceso donde en el paso (a) se emplea al menos un ácido carboxílico y como agente promotor al menos un ácido monoprótico o diprótico, es posible obtener exclusivamente un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, es decir, un compuesto (1R,4R)-1 y (1R,4R)-2, respectivamente, teniendo cada uno de ellos la configuración (R,R) deseada, mientras que la formación del diastereoisómero (S,S) no deseado se suprime, tal como se desprende de los Ejemplos 1-3.

15 Además, tal como se desprende de los Ejemplos 1-3, el proceso de la invención permite preparar ((1R,4R)-1) y ((1R,4R)-2) en formas diastereoisoméricamente puras en al menos un ácido carboxílico como ácido acético como medio de reacción, es decir, permite emplear condiciones medioambientalmente aceptables, en especial en vista de una síntesis a gran escala de ((1R,4R)-1) y ((1R,4R)-2) en cantidades multigramo. Por tanto, el proceso de la invención permite evitar el uso de disolventes como disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano, evaluados al menos como medioambientalmente críticos. Además, el tamaño del reactor se puede reducir considerablemente debido a la menor dilución, lo que hace que el proceso sea más rentable.

REIVINDICACIONES

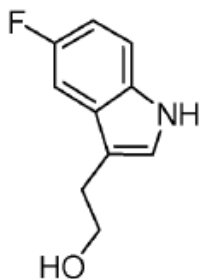
1. Proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo,



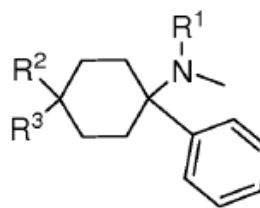
(I),

5 donde R^1 representa H o CH_3 ,

que incluye un paso (a) de hacer reaccionar un compuesto de acuerdo con la fórmula (a-1) con un compuesto de acuerdo con la fórmula (a-2), en cada caso opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, en presencia de al menos un ácido monoprótico o diprótico como agente promotor,

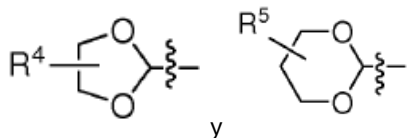


(a-1),



(a-2)

10 donde los grupos R^2 y R^3 del compuesto según la fórmula (a-2) representan juntos =O o, junto con el átomo de carbono que los une, forman una fracción cíclica seleccionada entre el grupo consistente en

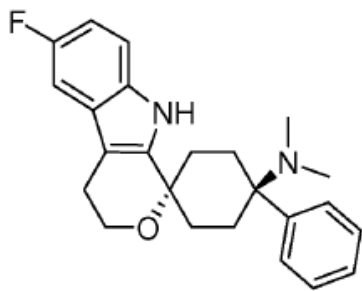


y

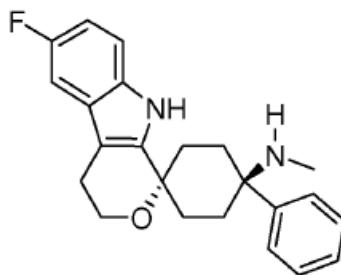
15 donde R^4 y R^5 representan en cada caso, independientemente entre sí, 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en H y CH_3 ,

en al menos un ácido carboxílico como medio de reacción, para obtener un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) donde R^1 tiene el significado arriba definido.

2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto según la fórmula (I) es



20 en concreto (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina, o es



en concreto (1R,4R)-6'-fluor-N-metil-4'-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4b]indol]-4-amina, en cada caso opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable de las mismas.

- 5 3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el ácido carboxílico utilizado como medio de reacción se selecciona entre el grupo consistente en ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido 3-hidroxipropiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido acrílico y ácido metacrílico, o mezclas de los mismos.
- 10 4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el ácido carboxílico utilizado como medio de reacción se selecciona entre el grupo consistente en ácido acético y ácido propiónico, y mezclas de los mismos.
- 5 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente promotor es soluble en el medio de reacción empleado en el paso (a).
- 15 6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente promotor se selecciona entre el grupo consistente en ácidos inorgánicos y ácidos sulfónicos.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente promotor se selecciona entre el grupo consistente en ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido hexano-1-sulfónico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido hidrogenosulfúrico, fluoruro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido nítrico y ácido sulfuroso.
- 20 8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente promotor se selecciona entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluorometanosulfónico.
9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) se obtiene en el paso (a) en forma de una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un agente promotor.
- 25 10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el grupo R^1 del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) representa CH_3 y el agente promotor se selecciona entre el grupo consistente en ácido sulfúrico y ácido trifluorometanosulfónico.
- 30 11. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el grupo R^1 del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) representa H y el agente promotor se selecciona entre el grupo consistente en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluorometanosulfónico.
12. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque adicionalmente comprende un paso (b) que consiste en convertir un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) obtenido en el paso (a) en forma de una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un agente promotor en la base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I).
- 35 13. Proceso según la reivindicación 12, caracterizado porque el paso (b) se lleva a cabo en un medio de reacción en presencia de al menos una base.
14. Proceso según la reivindicación 12 o 13, caracterizado porque el paso (b) se lleva a cabo en un medio de reacción seleccionado entre el grupo consistente en metanol, etanol e isopropanol o mezclas de los mismos, en presencia de al menos una base seleccionada entre el grupo consistente en alquilaminas, dialquilaminas y trialquilaminas.
- 40

- 15.** Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque adicionalmente comprende un paso (c) consistente en recrystalizar la base libre del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) obtenido en el paso (b).