

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 259**

51 Int. Cl.:

C07D 491/107 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2012 PCT/EP2012/075004**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13087591**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2012 E 12798312 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2797924**

54 Título: **Formas sólidas de (1R,4R)-6'-fluor-(N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico**

30 Prioridad:

12.12.2011 EP 11009774

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

11.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GRUSS, MICHAEL;
PRÜHS, STEFAN y
KLUGE, STEFAN**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 589 259 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 sólidas de (1R,4R)-6'-fluor-(N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico

5

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a formas sólidas 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 ácido sulfúrico, como sulfato o 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, en particular

10 formas cristalinas y/o formas amorfas de los mismos, a composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden estas formas sólidas, al uso de estas formas sólidas y a un proceso para su obtención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los medicamentos farmacéuticamente activos pueden existir en diferentes formas sólidas. Por ejemplo, un medicamento puede existir en diferentes formas cristalinas que tienen distintas propiedades físicas y químicas.

15 Las distintas propiedades físicas pueden hacer que formas cristalinas diferentes del mismo fármaco tengan rendimientos de procesamiento y almacenamiento muy diferentes. Estas propiedades físicas incluyen, por ejemplo, estabilidad termodinámica, morfología cristalina (configuración, forma, estructura, tamaño de partícula, distribución granulométrica, grado de cristalinidad, color), comportamiento de onda, aptitud a la fluencia, densidad, densidad en masa, densidad de polvo, densidad aparente, densidad vibrada,

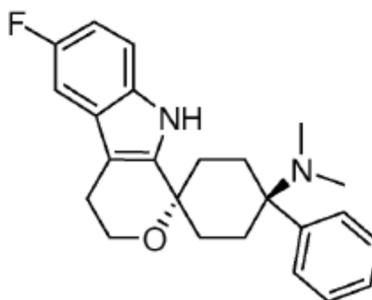
20 consumibilidad, vaciabilidad, dureza, deformabilidad, molturabilidad, compresibilidad, compactabilidad, fragilidad, elasticidad, propiedades calóricas (en particular punto de fusión), solubilidad (en particular solubilidad en equilibrio, dependencia de la solubilidad del pH), disolución (en particular velocidad de disolución, velocidad de disolución intrínseca), reconstituibilidad, higroscopicidad, pegajosidad, adhesividad, tendencia a la carga electrostática y similares.

25 Además, las propiedades químicas diferentes pueden hacer que formas cristalinas distintas del mismo medicamento tengan propiedades de rendimiento diferentes. Por ejemplo, una forma cristalina de baja higroscopicidad (en relación con otras formas cristalinas) puede tener una estabilidad química superior y una mayor estabilidad de vida útil en almacenamiento (véase R. Hilfiker, Polymorphism, 2006 Wiley VCH, pp 235-242).

30 Además, los diferentes estereoisómeros de un compuesto pueden formar formas cristalinas diferentes. En algunos casos esta diferencia se puede aprovechar para permitir la separación de los estereoisómeros entre sí.

Un compuesto particular muy interesante para su uso en el tratamiento del dolor, como dolor agudo, visceral, neuropático, por cáncer y crónico, es (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina, tal como se representa más abajo en la fórmula (I) (también nominada en

35 adelante (1R,4R)-1)



(I).

Las formas sólidas de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina conocidas hasta la fecha no son satisfactorias en todos los aspectos y existe una demanda de formas sólidas ventajosas.

- 5 Un objeto de la invención es proporcionar formas o modificaciones de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que tengan ventajas en comparación con las formas o modificaciones del estado anterior de la técnica.

Este objeto se logra mediante la presente invención, es decir, con una forma sólida de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico.

- 10 Se ha comprobado que mediante la conversión 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 en una forma sólida de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico, tal como una sal sulfato o 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, opcionalmente en forma de un solvato de la misma, se puede mejorar la solubilidad
- 15 en agua del compuesto.

- Sorprendentemente se ha comprobado que una conversión 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 en una forma sólida de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico, tal como una sal sulfato o 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, opcionalmente en forma de un solvato de la misma, y una cristalización
- 20 subsiguiente, purifican el compuesto.

- Además, sorprendentemente se ha comprobado que es posible preparar diferentes formas cristalinas de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico, tales como sulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, opcionalmente en forma de sus solvatos, que presentan
- 25 propiedades fundamentalmente diferentes. Aquí se describen estas formas cristalinas de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1a y b (Fig. 1a y 1b) muestran los patrones PXRD de las formas cristalinas A y B.

- 30 Las Figuras 2a-h (Figuras 2a-h) muestran los espectros Raman de las formas cristalinas A, B, C, D, H, I, J y K, respectivamente.

Las Figuras 3a-c (Figuras 3a-c) muestran los patrones PXRD de las formas cristalinas E, F y G, respectivamente, en cada caso calculados en base a los parámetros determinados en un experimento SCXRD correspondiente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

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

En la forma sólida de acuerdo con la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) está presente en forma de una sal de adición de ácido del compuesto según la fórmula general (I) y ácido sulfúrico.

- 10 La definición de la forma sólida del compuesto según la fórmula general (I) y ácido sulfúrico, es decir, de una sal de adición de ácido del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y ácido sulfúrico, incluye sales, solvatos, cocristales, compuestos polimórficos, formas amorfas y formas complejas multicomponente. El grupo funcional más básico del compuesto según la fórmula general (I) es su fracción N,N-dimetilamino, que de este modo, de acuerdo con la invención, preferentemente está protonada. Los especialistas conocen métodos para
- 15 determinar si una sustancia química está presente en forma de sal, de forma cocrystalina, cristalina o como base libre, opcionalmente en cada caso en su forma solvatada, como ^{14}N o ^{15}N -RMN en estado sólido, difracción de rayos X, IR, DSC, TGA, Raman, y XPS. También se puede utilizar la ^1H -RMN en solución para considerar la presencia de protonación.

- 20 Las formas sólidas de la invención abarcan preferentemente formas sólidas del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y ácido sulfúrico, es decir, sales de adición de ácido del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y ácido sulfúrico, en cualquier proporción estequiométrica del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y ácido sulfúrico.

- 25 En particular, las formas sólidas del compuesto según la fórmula general (I) y ácido sulfúrico, es decir, sales de adición de ácido del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y ácido sulfúrico, se seleccionan de entre el grupo consistente en sulfatos y hemisulfatos, es decir, entre el grupo consistente en sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

- 30 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 forma sólida según la invención en una forma monocatiónica monoprotónada junto con un anión hidrogenosulfato (HSO_4^-) como contraión, en una relación estequiométrica $(1,0 \pm 0,2):1,0$, de forma especialmente preferente en una relación estequiométrica $(1,0 \pm 0,1):1,0$, en particular en una relación estequiométrica $1,0:1,0$.

- 35 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 forma sólida según la invención en una forma monocatiónica monoprotónada junto con un dianión sulfato (SO_4^{2-}) como contraión, en una relación estequiométrica $(2,0 \pm 0,2):1,0$, de forma especialmente preferente en una relación estequiométrica $(2,0 \pm 0,1):1,0$, en particular en una relación estequiométrica $2,0:1,0$.

A no ser que se especifique explícitamente otra cosa, todos los valores 2θ se refieren a un difractograma de rayos X medido utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ a una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$ determinada a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$.

- 40 A no ser que se especifique explícitamente otra cosa, todos los valores en ppm se refieren a ppm en peso, es decir ppm.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una forma sólida de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma sólida de hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

- 5 La forma sólida de acuerdo con la invención puede ser una forma cristalina o una forma amorfa, que puede estar en forma de no solvato o de solvato.

Las mezclas de formas cristalinas y/o formas amorfas también están incluidas en el alcance de la presente invención.

En una realización preferente, la forma sólida según la invención es una forma amorfa.

- 10 Los especialistas conocen métodos adecuados para preparar formas amorfas. Por ejemplo, se pueden obtener formas amorfas o mezclas amorfas por los siguientes métodos:

- i. precipitación a partir de solución;
- ii. liofilización;
- iii. secado por pulverización;
- 15 iv. extrusión de masas fundidas;
- v. evaporación flash;
- vi. enfriamiento rápido de la masa fundida;
- vii. molienda a temperatura ambiente o a temperatura de nitrógeno líquido; y/o
- viii. utilizando tecnología de cristalización por capilaridad.

20

En una realización preferente, la forma sólida según la invención es una forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico, en particular una forma cristalina de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina o una forma cristalina de hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, de forma especialmente preferente una forma cristalina de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

25

En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina según la invención tiene un pico de difracción de rayos X a $9,7 \pm 1,1$ (20) y/o un pico de difracción de rayos X a $17,7 \pm 1,0$ (20) y/o un pico de difracción de rayos X a $18,2 \pm 1,0$ (20) y/o un pico de difracción de rayos X a $25,7 \pm 1,0$ (20).

30

Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$ en 2θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2θ en cada caso es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ .

- 35 De forma especialmente preferente, la forma cristalina según la invención tiene un pico de difracción de rayos X a $9,7 \pm 0,7$ (2θ) y/o un pico de difracción de rayos X a $17,7 \pm 0,7$ (2θ) y/o un pico de difracción de rayos X a $18,2 \pm 0,7$ (2θ) y/o un pico de difracción de rayos X a $25,7 \pm 0,7$ (2θ).

De forma incluso más preferente la forma cristalina según la invención tiene un pico de difracción de rayos X a $9,7 \pm 0,5$ (2θ) y/o un pico de difracción de rayos X a $17,7 \pm 0,5$ (2θ) y/o un pico de difracción de rayos X a $18,2 \pm 0,5$ (2θ) y/o un pico de difracción de rayos X a $25,7 \pm 0,5$ (2θ).

40

Preferentemente, dicho(s) pico(s) de difracción de rayos X presenta(n) una intensidad relativa de al menos un 20%, preferiblemente al menos un 25%, de forma especialmente preferente al menos un 30%, de forma todavía más preferente al menos un 40%, de forma totalmente más preferente al menos un 45% y en particular al menos un 50%.

5 En otra realización preferente, la forma cristalina según la invención tiene

uno o más picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) seleccionados entre el grupo consistente en 10 ± 4 (2θ), 18 ± 4 (2θ), 26 ± 4 (2θ) y 34 ± 4 (2θ),

preferentemente uno o más picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) seleccionados entre el grupo consistente en 10 ± 3 (2θ), 18 ± 3 (2θ), 26 ± 3 (2θ) y 34 ± 3 (2θ),

10 de forma especialmente preferente uno o más picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) seleccionados entre el grupo consistente en 10 ± 2 (2θ), 18 ± 2 (2θ), 26 ± 2 (2θ) y 34 ± 2 (2θ),

de forma todavía más preferente uno o más picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) seleccionados entre el grupo consistente en 10 ± 1 (2θ), 18 ± 1 (2θ), 26 ± 1 (2θ) y 34 ± 1 (2θ), (2θ),

en particular uno o más picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) seleccionados entre el grupo
15 consistente en $9,7 \pm 1,0$ (2θ), $17,7 \pm 1,0$ (2θ), $18,2 \pm 1,0$ (2θ) y $25,7 \pm 1,0$ (2θ).

Preferentemente, la forma cristalina según la invención tiene una o más bandas Raman a $916 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $2980 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o a $3076 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, preferentemente al menos dos bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $2980 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y $3076 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

20 En una realización preferente, la forma cristalina de acuerdo con la invención tiene al menos tres bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $2980 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y $3076 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$. En una realización especialmente preferente, la forma cristalina según la invención tiene al menos cuatro, de forma todavía más preferente al menos cinco, de forma incluso más preferente al menos seis de estas bandas, en particular tiene todas estas siete bandas.

25 En otra realización preferente, la forma cristalina de acuerdo con la invención tiene

una o más bandas Raman a $1000 \pm 750 \text{ cm}^{-1}$, y/o a $3000 \pm 750 \text{ cm}^{-1}$,

preferentemente, una o más bandas Raman a $1000 \pm 250 \text{ cm}^{-1}$, $1500 \pm 250 \text{ cm}^{-1}$, y/o a $3000 \pm 250 \text{ cm}^{-1}$,

de forma especialmente preferente, una o más bandas Raman a $916 \pm 40 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 40 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 40 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 40 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 40 \text{ cm}^{-1}$, $2980 \pm 40 \text{ cm}^{-1}$ y/o a $3076 \pm 40 \text{ cm}^{-1}$,

30 en particular, una o más bandas Raman a $916 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $2980 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o a $3076 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

La forma sólida según la invención puede ser un no solvato o un solvato. Por tanto, la forma cristalina según la invención puede ser un no solvato o un solvato.

En una realización preferente, la forma sólida, preferentemente la forma cristalina, es un no solvato.

35 En una forma de realización preferente, la forma de no solvato no contiene ningún disolvente.

En otra forma de realización preferente, la forma de no solvato puede contener hasta un 1,5% en peso de agua.

En otra forma de realización preferente, la forma de no solvato no contiene ninguna impureza.

El término "impurezas" en el sentido de la presente invención se puede entender preferiblemente como reactivos o productos de descomposición de éstos, que han sido empleados en la síntesis del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y/o en la síntesis de la forma sólida de éste según la invención, o como productos de descomposición o reacción de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina o de ácido sulfúrico.

En otra realización preferente, la forma sólida, preferentemente la forma cristalina, es un solvato. Preferentemente, el solvato se selecciona entre hidratos, solvatos de 1,4-dioxano, solvatos de piridina, solvatos de sulfóxido de dimetilo, N-metil pirrolidona, ácido acético, ácido propiónico, tetrahidrofurano y tolueno, o mezclas de los mismos. De forma especialmente preferente, el solvato se selecciona entre hidratos, solvatos de sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, ácido acético, o mezclas de los mismos. Un solvato particularmente preferente es un hidrato.

En una forma de realización preferente, la forma solvato no contiene ninguna impureza.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma sólida, en particular la forma cristalina, de acuerdo con la presente invención.

En una realización preferente, el proceso incluye el paso de

(a-1) precipitar la sal de sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre.

Para los fines de la especificación, el concepto "base libre" significa que el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) no está presente en forma de una sal, en particular no está presente en forma de una sal de adición de ácido.

Pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas como disolventes en una solución o suspensión, preferentemente una solución, de este tipo, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Son disolventes preferentes THF, DMSO, NMP, ácido acético, mezclas de ácido acético y dimetilacetamida, mezclas de acetona y THF, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de THF y DMSO.

En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico para disolver la base libre del compuesto según la fórmula general (I) es una mezcla de acetona y THF. Preferentemente, la relación acetona:THF está en el intervalo de 30:1 y 1:30, de forma especialmente preferente en el intervalo de entre 15:1 y 1:15 (volumen/volumen, es decir v/v).

El paso (a-1) se puede llevar a cabo por la adición de ácido sulfúrico.

En una realización preferente, el ácido sulfúrico se añade en forma de solución.

En una realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente acuoso, es decir una solución acuosa de ácido sulfúrico.

5 En otra realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes ciertos alcoholes, como etanol, isopropanol y n-butanol, y éteres, como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico.

En una realización preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

10 En otra realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre no contienen el mismo disolvente.

En una realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico es una solución acuosa y la solución de la base libre es un disolvente orgánico donde está disuelta la base libre.

15 Preferentemente, la solución contiene ácido sulfúrico en una concentración en el intervalo de 0,01 mol/l y 15 mol/l, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 0,02 mol/l y 12,5 mol/l, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 0,05 mol/l y 10 mol/l, de forma incluso más preferente en el intervalo entre 0,1 mol/l y 7,5 mol/l, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 0,2 mol/l y 10 mol/l, y en particular en el intervalo entre 0,3 mol/l y 5 mol/l.

Preferentemente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar, en particular para formar una sal sulfato.

20 En otra realización preferente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en una cantidad molar menor que la cantidad molar de la base libre, en particular para formar una sal hemisulfato.

25 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (a-1) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

30 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, de forma todavía más preferente al menos 5 minutos, de forma incluso más preferente al menos 10 minutos, de forma totalmente preferente al menos 20 minutos y en particular al menos 30 minutos.

En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 1 día y en particular al menos 2 días.

35 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 12 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 2 horas, de forma incluso más preferente como máximo 60 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 45 minutos y en particular como máximo 30 minutos.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención también incluye el paso (b-1) de separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-1).

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención también incluye el paso (c-1) de secar el sólido obtenido en el paso (b-1).

- 5 En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire, corriente de nitrógeno o corriente de argón.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma especialmente preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

- 10 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-1) tiene lugar dentro de un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de

(a-2) disolver el sulfato o el hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

- 15 Pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas como disolventes en una solución de este tipo, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Son disolventes preferentes THF, DMSO, mezclas de THF y DMSO, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de ácido acético y dimetilacetamida (DMAc).
- 25

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (a-2) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes respectivos, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

- 30 En una realización preferente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso (b-2) de evaporar el disolvente de la solución obtenida en el paso (a-2).

Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo con un rotavapor.

35

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente.

En otra realización preferente, el proceso incluye además el paso (b-2') de precipitar sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en el paso (a-2), preferentemente por adición de un precipitante.

Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en el paso (a-2) y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente como máximo 10°C, de forma todavía más preferente como máximo 4-8°C, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 60°C por debajo de la temperatura de acuerdo con el paso (a-2).

En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo por adición de un medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina es difícilmente soluble ("antisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en ésteres, como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; alcoholes, como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol; éteres, como metil terc-butil éter, dietil éter y diisopropil éter; cetonas, como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; nitrilos, como acetonitrilo; piridina, ácido acético y agua, y DMSO. Son particularmente preferentes DMSO, 2-butanona (MEK), 2-propanol y agua; siendo especialmente preferentes 2-butanona (MEK) y 2-propanol.

La cantidad del medio en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina es difícilmente soluble, el precipitante o antisolvente se seleccionan preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

La cantidad total del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble también se puede dividir en varias porciones, preferentemente dos o tres porciones. En esta realización, la precipitación del componente disuelto comienza preferentemente después de la adición de la última porción.

La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de haber añadido el precipitante, preferiblemente la cantidad total del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos. Preferentemente, la precipitación del componente disuelto comienza dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 60 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 30 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 5 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 60 segundos y en particular como máximo 10 segundos.

Además, la cantidad del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina es difícilmente soluble, del precipitante o del antisolvente se seleccionan preferentemente de modo que el componente disuelto precipite por completo o que al menos hasta un 90% de la cantidad inicial del mismo precipite dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 80 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 70 minutos y de forma totalmente preferente como máximo 60 minutos después de haber añadido toda la cantidad del antisolvente.

El paso (b-2') también se puede llevar a cabo exponiendo la solución obtenida en el paso (a-2) a una atmósfera que contiene un disolvente en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina es difícilmente soluble, es decir, mediante una técnica de cristalización por difusión de vapor.

En esta realización, como disolvente para el paso (a-2) se elige preferentemente diclorometano y la solución obtenida en el paso (a-2) se expone preferentemente a una atmósfera que contiene hexano.

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, después del paso (b-2) o respectivamente (b-2'), todos los demás pasos se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0°C, preferentemente entre 35 y 5°C, de forma especialmente preferente entre 25 y 15°C.

5 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (b-2') se agita durante un período de tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, y de forma totalmente preferente al menos 5 minutos.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso (c-2') de separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

10 Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso (d-2') de secar el sólido obtenido en el paso (c-2').

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener, también es posible evaporar el disolvente a una temperatura elevada, por ejemplo en el intervalo entre 20°C y 60°C.

15 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso (a-3) de suspender el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

20 Pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas como disolventes en una solución de este tipo, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Son disolventes preferentes alcoholes como metanol o agua, de forma particularmente preferente alcoholes como metanol.

30 En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 90°C, de forma todavía más preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C, de forma totalmente preferente no superior a 40°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.

35 En otra realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de 100-40°C, de forma especialmente preferente 90-50°C y de forma totalmente preferente 85-60°C.

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 16 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas y en particular al menos 2 días.

40 Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso (b-3) de separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-3).

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso (c-3) de secar el sólido obtenido en el paso (b-3).

5 En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-3) puede tener lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, es preferible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar, y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-3) tiene lugar dentro de un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

10 En otra realización preferente, el proceso comprende el paso (a-4) de someter a reacción 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, en un ácido carbónico, como medio de reacción, en presencia de ácido sulfúrico, para formar sulfato o hemisulfato, preferentemente hidrosulfato, de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

15 En el sentido de la presente invención, un "derivado protegido de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona" significa preferentemente un derivado de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona donde el grupo ceto del compuesto está protegido por un grupo protector adecuado, por ejemplo está presente en forma de un grupo etilenglicol. El paso de reacción (a-4) de acuerdo con la presente invención es una reacción de oxa-Pictet-Spengler, que se da a conocer, por ejemplo, en S.-Y. Chou y col., Heterocycles 2003, 60, 1095 y M. Zott y col.,
20 Tetrahedron: Asymmetry 1993, 4, 2307.

Cualquier ácido carbónico adecuado puede servir como medio de reacción en el paso (a-4) según la presente invención. El medio de reacción preferentemente sirve como disolvente para el material de partida empleado, es decir para los compuestos 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, preferentemente también como disolvente para el ácido sulfúrico.

25 Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) según la presente invención está en estado líquido a temperatura ambiente.

Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) se selecciona de entre el grupo consistente en los ácidos acético, trifluoroacético, propiónico, láctico, 3-hidroxi propiónico, butírico, isobutírico, acrílico y metacrílico, o mezclas de los mismos. Preferentemente, el ácido carbónico empleado
30 como medio de reacción en el paso (a) se selecciona entre el grupo consistente en 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 carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido acético.

35 En otra realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido propiónico.

Preferentemente, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma. Por ejemplo, si se utilizan 200 mg de cada uno de los materiales de partida, el
40 ácido carbónico como medio de reacción se emplea en una cantidad en peso entre 1 g y 12 g. De forma especialmente preferente, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso 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 de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma.

5 Preferentemente, el ácido sulfúrico como agente promotor se emplea en el paso (a-4) en una cantidad 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 de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos.

10 Preferentemente, el ácido sulfúrico empleado en el paso (a-4) según el procedimiento de la invención es soluble, preferiblemente soluble a temperatura ambiente, en el medio de reacción empleado en el paso (a-4).

15 El tiempo de reacción del paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción, y los especialistas lo pueden determinar para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. Preferentemente, el tiempo de reacción para realizar el paso (a) no es superior a 24 horas, de forma especialmente preferente no es superior a 18 horas. De forma todavía más 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.

20 Preferentemente, la agitación de la mezcla de reacción se lleva a cabo en el paso (a-4).

25 La temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo el tiempo de reacción, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción y los especialistas la pueden determinar para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. Preferentemente, la temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) 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 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-4) del proceso de la invención es de al menos 30°C, preferentemente al menos 40°C, de forma especialmente preferente al menos 50°C.

30 En una realización particularmente preferente

- el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;
- el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma.

En una realización muy particularmente preferente

- el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;

- el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma;
- 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, la forma sólida del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y ácido sulfúrico precipita a partir de la mezcla de reacción durante la realización del paso (a-4) y, por tanto, se puede obtener en el paso (a-4) en forma de un precipitado, preferiblemente por filtración de la mezcla de reacción, es decir, separando, preferentemente filtrando, el precipitado.

Así, preferentemente el proceso según la invención incluye además el paso de (b-4) separar, preferentemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-4).

El sólido obtenido en el paso (b-4) se puede purificar opcionalmente, por ejemplo por (c-4) llevando a cabo opcionalmente los pasos (a-2) y (b-2) o (b-2') o llevando a cabo los pasos (a-3) y (b-3).

El sólido obtenido en el paso (b-4) además se puede recrystalizar opcionalmente de forma bien conocida por los especialistas, por ejemplo por recrystalización a partir de un disolvente adecuado. Alternativamente, el sólido obtenido también se puede someter a resolución cromatográfica.

Los especialistas pueden determinar los disolventes adecuados utilizando ensayos preliminares e incluyen disolventes 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 metil terc-butil éter, disetil 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 carbónicos, 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. Técnicas de recrystalización bien conocidas de 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 calentar la mezcla, seguido de una precipitación de dicha sal de adición de ácido, preferentemente por adición de otro medio, o seguido de una evaporación del disolvente empleado para la disolución.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma sólida, preferentemente una forma cristalina, de sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, de forma especialmente preferente una forma cristalina de sulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

En adelante, cualquier referencia a una "forma cristalina" se refiere a una forma cristalina de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina o a una forma cristalina de hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina A.

Preferentemente, la forma cristalina A de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un solvato, de forma especialmente preferente un hidrato, en particular un monohidrato de ésta.

- 5 Preferentemente, la forma cristalina A de acuerdo con la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $7,3 \pm 0,2$ (2θ), $9,2 \pm 0,2$ (2θ), $18,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ), $21,3 \pm 0,2$ (2θ) y $25,6 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $7,3 \pm 0,2$ (2θ), $9,2 \pm 0,2$ (2θ), $18,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ) y/o $21,3 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $18,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ) y/o $21,3 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $18,5 \pm 0,2$ (2θ).

En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina A comprende picos de difracción de rayos X a $7,3 \pm 0,2$ (2θ), $9,2 \pm 0,2$ (2θ), $18,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ), $21,3 \pm 0,2$ (2θ), $25,6 \pm 0,2$ (2θ) y opcionalmente a $14,6 \pm 0,2$ (2θ) y $30,0 \pm 0,2$ (2θ).

- 15 La forma cristalina A de acuerdo con la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $15,7 \pm 0,2$ (2θ), $19,4 \pm 0,2$ (2θ), $21,0 \pm 0,2$ (2θ), $25,4 \pm 0,2$ (2θ), $27,8 \pm 0,2$ (2θ), $29,0 \pm 0,2$ (2θ), y $33,9 \pm 0,2$ (2θ).

- Además, la forma cristalina A de acuerdo con la invención se puede caracterizar porque, además de uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $7,3 \pm 0,2$ (2θ), $9,2 \pm 0,2$ (2θ), $18,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ), $21,3 \pm 0,2$ (2θ) y $25,6 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $14,6 \pm 0,2$ (2θ), $15,7 \pm 0,2$ (2θ), $19,4 \pm 0,2$ (2θ), $21,0 \pm 0,2$ (2θ), $25,4 \pm 0,2$ (2θ), $27,8 \pm 0,2$ (2θ), $29,0 \pm 0,2$ (2θ), $30,0 \pm 0,2$ (2θ) y $33,9 \pm 0,2$ (2θ); puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $20,7 \pm 0,2$ (2θ), $21,8 \pm 0,2$ (2θ), $23,2 \pm 0,2$ (2θ), $24,6 \pm 0,2$ (2θ), $25,0 \pm 0,2$ (2θ), $26,5 \pm 0,2$ (2θ), $27,0 \pm 0,2$ (2θ) y $29,5 \pm 0,2$ (2θ).

- Adicionalmente, la forma cristalina A de acuerdo con la invención se puede caracterizar porque, además de uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $7,3 \pm 0,2$ (2θ), $9,2 \pm 0,2$ (2θ), $18,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ), $21,3 \pm 0,2$ (2θ) y $25,6 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $14,6 \pm 0,2$ (2θ), $15,7 \pm 0,2$ (2θ), $19,4 \pm 0,2$ (2θ), $21,0 \pm 0,2$ (2θ), $25,4 \pm 0,2$ (2θ), $27,8 \pm 0,2$ (2θ), $29,0 \pm 0,2$ (2θ), $30,0 \pm 0,2$ (2θ) y $33,9 \pm 0,2$ (2θ); y también opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $20,7 \pm 0,2$ (2θ), $21,8 \pm 0,2$ (2θ), $23,2 \pm 0,2$ (2θ), $24,6 \pm 0,2$ (2θ), $25,0 \pm 0,2$ (2θ), $26,5 \pm 0,2$ (2θ), $27,0 \pm 0,2$ (2θ) y $29,5 \pm 0,2$ (2θ); puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $16,8 \pm 0,2$ (2θ), $20,3 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ), $27,4 \pm 0,2$ (2θ), $28,2 \pm 0,2$ (2θ), $32,4 \pm 0,2$ (2θ), $32,9 \pm 0,2$ (2θ) y $34,4 \pm 0,2$ (2θ).

Todos los valores 2θ se refieren a un difractograma de rayos X medido utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de 1,54060 Å.

- En los análisis DSC, la forma cristalina A de acuerdo con la presente invención preferentemente presenta múltiples eventos endotérmicos, preferentemente con picos de temperatura a $169\text{-}179^\circ\text{C}$, $205\text{-}215^\circ\text{C}$ y $231\text{-}241^\circ\text{C}$, de forma especialmente preferente con picos de temperatura a $170\text{-}178^\circ\text{C}$, $206\text{-}214^\circ\text{C}$ y $232\text{-}240^\circ\text{C}$, de forma todavía más preferente con picos de temperatura a $171\text{-}177^\circ\text{C}$, $207\text{-}213^\circ\text{C}$ y $233\text{-}239^\circ\text{C}$, de forma incluso más preferente con picos de temperatura a $172\text{-}176^\circ\text{C}$, $208\text{-}212^\circ\text{C}$ y $234\text{-}238^\circ\text{C}$.

y presenta un evento endotérmico con un pico de temperatura en el intervalo de 237-247°C, preferentemente en el intervalo de 238-246°C, de forma especialmente preferente en el intervalo de 239-245°C, de forma todavía más preferente en el intervalo de 240-244°C, de forma incluso más preferente en el intervalo de 241-243°C.

5 La forma cristalina A de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1571 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2983 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3074 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

10 La forma cristalina A de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1571 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2983 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3074 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman adicionales seleccionadas de entre el grupo $173 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $684 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $925 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1298 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1464 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina A según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1571 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2983 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3074 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $173 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $684 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $925 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1298 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1464 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

15 La forma cristalina A según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo $204 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $370 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $490 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $597 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $620 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $826 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $886 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1115 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1164 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1197 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1219 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1265 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1374 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1442 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2906 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2925 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2957 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

20 La forma cristalina A de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $538 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $786 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1629 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2852 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina A arriba descrita.

25 En una realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-1) precipitar la sal de sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre.

30 Como disolventes en una solución o suspensión pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, preferentemente una solución, de este tipo, como en 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y
35 ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos.

40 Preferentemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en agua, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y mezclas de los mismos.

Son especialmente preferentes los disolventes seleccionados entre el grupo consistente en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetona, diclorometano, metanol, etanol, isopropanol, agua y mezclas de los mismos, en particular mezclas THF/agua, THF/acetona y acetona/agua. De forma totalmente preferente se utiliza una mezcla de THF y acetona.

5 El paso (a-1) se puede llevar a cabo por la adición de ácido sulfúrico.

En una realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente acuoso, es decir una solución acuosa de ácido sulfúrico.

En otra realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes ciertos alcoholes como etanol, isopropanol y n-butanol y éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o ácidos carbónicos como ácido acético y ácido propiónico.

En una realización preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

En otra realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre no contienen el mismo disolvente.

En una realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico es una solución acuosa y la solución de la base libre es un disolvente orgánico en el que está disuelta la base libre.

Preferentemente, una solución acuosa que contiene ácido sulfúrico se añade a una solución de la base libre en acetona y THF.

20 Preferentemente, la solución contiene ácido sulfúrico en una concentración en el intervalo entre 0,01 mol/l y 15 mol/l, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 0,02 mol/l y 12,5 mol/l, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 0,05 mol/l y 10 mol/l, de forma incluso más preferente en el intervalo entre 0,1 mol/l y 7,5 mol/l, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 0,2 mol/l y 10 mol/l, y en particular en el intervalo entre 0,3 mol/l y 5 mol/l.

25 Preferentemente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar, en particular para formar una sal de sulfato.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-1) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular en un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, de forma todavía más preferente al menos 5 minutos, de forma incluso más preferente al menos 10 minutos, de forma totalmente preferente al menos 20 minutos y en particular al menos 30 minutos.

En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 1 día y en particular al menos 2 días.

En otra realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 12 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 2 horas, de forma incluso más preferente como máximo 60 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 45 minutos y en particular como máximo 30 minutos.

5

Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de (b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-1).

Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de (c-1) secar el sólido obtenido en el paso (b-1).

10 En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire, corriente de nitrógeno o corriente de argón.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma especialmente preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

15 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-1) se realiza en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

20 Como disolventes en una solución de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos, como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, como tolueno;

25 hidrocarburos saturados, como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados, como diclorometano y cloroformo; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos.

30 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-2) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes respectivos, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular en un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en el paso (a-2).

35 Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el proceso según la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo con un rotavapor.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente.

En otra realización preferente, el proceso incluye además el paso de (b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en el paso (a-2).

5 Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso según la invención, el paso (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en el paso (a-2) y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente como máximo 10°C, de forma todavía más preferente como máximo 4-8°C, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 60°C por debajo de la temperatura de acuerdo con el paso (a-2).

10 En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo por adición de un medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble ("antidisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en ésteres, como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; alcoholes, como metanol, etanol, 1-propanol, 15 2-propanol; éteres, como metil terc-butil éter, dietil éter y diisopropil éter; cetonas, como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; nitrilos, como acetonitrilo; piridina, ácido acético y agua, y DMSO. Son particularmente preferentes DMSO, 2-butanona (MEK), 2-propanol, y agua; siendo especialmente preferentes 2-butanona (MEK) y 2-propanol.

20 La cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, el precipitante o antidisolvente, se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

25 La cantidad total de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble también se puede dividir en varias porciones, preferentemente dos o tres porciones. En esta realización, la precipitación del componente disuelto comienza preferentemente después de la adición de la última porción.

La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de haber añadido el precipitante, preferiblemente la cantidad total del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos.

30 El paso (b-2') también se puede llevar a cabo exponiendo la solución obtenida en el paso (a-2) a una atmósfera que contiene un disolvente en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble.

35 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, después del paso (b-2) o respectivamente (b-2'), todos los demás pasos se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0°C, preferentemente entre 35 y 5°C, de forma especialmente preferente entre 25 y 15°C.

Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (b-2') se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, y de forma totalmente preferente al menos 5 minutos.

40 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (d-2') secar el sólido obtenido en el paso (c-2').

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno.

5 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

10 Como disolventes en una suspensión de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas utilizados, 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-
15 butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres, como metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los
20 mismos. Disolventes preferentes son alcoholes como metanol o agua, de forma particularmente preferente alcoholes como metanol.

25 En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 90°C, de forma todavía más preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C, de forma totalmente preferente no superior a 40°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.

En otra realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de 100-40°C, de forma especialmente preferente 90-50°C y de forma totalmente preferente 85-60°C.

25 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 16 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas y en particular al menos 2 días.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso de (b-3) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-3).

30 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-3) secar el sólido obtenido en el paso (b-3).

35 En el proceso según la invención, el paso (c-3) puede tener lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, es preferible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar, y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-3) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

De forma totalmente preferente se emplea un proceso que incluye los pasos (a-1) y (b-1) para preparar la forma cristalina A.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina A que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina B.

Preferentemente, la forma cristalina B de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un no solvato del mismo.

Preferentemente, la forma cristalina B según la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) seleccionados entre el grupo consistente en $10,2 \pm 0,2$ (20), $15,8 \pm 0,2$ (20), $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,4 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20), $22,8 \pm 0,2$ (20), y $25,9 \pm 0,2$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina incluye picos de difracción de rayos X a $15,8 \pm 0,2$ (20), $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,4 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20), $22,8 \pm 0,2$ (20), y/o $25,9 \pm 0,2$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina incluye picos de difracción de rayos X a $15,8 \pm 0,2$ (20), $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,4 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20) y/o $22,8 \pm 0,2$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina incluye picos de difracción de rayos X a $15,8 \pm 0,2$ (20), $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20) y/o $22,8 \pm 0,2$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina incluye picos de difracción de rayos X a $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20) y/o $22,8 \pm 0,2$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina incluye picos de difracción de rayos X a $17,5 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20) y/o $22,8 \pm 0,2$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina incluye picos de difracción de rayos X a $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20) y/o $22,8 \pm 0,2$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina incluye picos de difracción de rayos X a $17,5 \pm 0,2$ (20), y/o $22,8 \pm 0,2$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina incluye picos de difracción de rayos X a $17,5 \pm 0,2$ (20) y/o $22,8 \pm 0,2$ (20).

En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina B incluye uno o más picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) seleccionados entre el grupo consistente en $10,2 \pm 0,2$ (20), $15,8 \pm 0,2$ (20), $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,4 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20), $22,8 \pm 0,2$ (20), y $25,9 \pm 0,2$ (20), y opcionalmente a $22,5 \pm 0,2$ (20), $23,1 \pm 0,2$ (20) y $27,9 \pm 0,2$ (20).

La forma cristalina B de acuerdo con la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $11,4 \pm 0,2$ (20), $14,5 \pm 0,2$ (20), $17,1 \pm 0,2$ (20), $18,9 \pm 0,2$ (20), $19,2 \pm 0,2$ (20), $26,9 \pm 0,2$ (20) y $27,2 \pm 0,2$ (20).

Por otro lado, la forma cristalina B según la invención se puede caracterizar porque, además de uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,2 \pm 0,2$ (20), $15,8 \pm 0,2$ (20), $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,4 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20), $22,8 \pm 0,2$ (20), y $25,9 \pm 0,2$ (20), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $11,4 \pm 0,2$ (20), $14,5 \pm 0,2$ (20), $17,1 \pm 0,2$ (20), $18,9 \pm 0,2$ (20), $19,2 \pm 0,2$ (20), $22,5 \pm 0,2$ (20), $23,1 \pm 0,2$ (20), $26,9 \pm 0,2$ (20), $27,2 \pm 0,2$ (20), $27,9 \pm 0,2$ (20); adicionalmente puede incluir al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $7,7 \pm 0,2$ (20), $21,0 \pm 0,2$ (20), $21,7 \pm 0,2$ (20), $25,2 \pm 0,2$ (20), $26,6 \pm 0,2$ (20), $27,4 \pm 0,2$ (20), $28,4 \pm 0,2$ (20) y $32,2 \pm 0,2$ (20).

La forma cristalina B según la invención también se puede caracterizar porque, además de uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,2 \pm 0,2$ (20), $15,8 \pm 0,2$ (20), $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,4 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20), $22,8 \pm 0,2$ (20) y $25,9 \pm 0,2$ (20), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $11,4 \pm 0,2$ (20), $14,5 \pm 0,2$ (20), $17,1 \pm 0,2$ (20), $18,9 \pm 0,2$ (20), $19,2 \pm 0,2$ (20), $22,5 \pm 0,2$ (20), $23,1 \pm 0,2$ (20), $26,9 \pm 0,2$ (20), $27,2 \pm 0,2$ (20), $27,9 \pm 0,2$ (20); y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $7,7 \pm 0,2$ (20), $21,0 \pm 0,2$ (20), $21,7 \pm 0,2$ (20), $25,2 \pm 0,2$ (20), $26,6 \pm 0,2$ (20), $27,4 \pm 0,2$ (20), $28,4 \pm 0,2$ (20) y $32,2 \pm 0,2$ (20); adicionalmente puede incluir al menos un pico de difracción de rayos X

ES 2 589 259 T3

seleccionado entre el grupo consistente en $8,8 \pm 0,2$ (20), $9,9 \pm 0,2$ (20), $13,9 \pm 0,2$ (20), $19,9 \pm 0,2$ (20), $22,0 \pm 0,2$ (20), $23,9 \pm 0,2$ (20), $26,2 \pm 0,2$ (20), $29,3 \pm 0,2$ (20), $30,6 \pm 0,2$ (20), $31,4 \pm 0,2$ (20), $33,0 \pm 0,2$ (20), $33,2 \pm 0,2$ (20) y $33,7 \pm 0,2$ (20).

5 Todos los valores 2θ se refieren a un difractograma de rayos X medido utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.

En los análisis DSC, la forma cristalina B de acuerdo con la presente invención preferentemente

muestra un evento endotérmico con un pico de temperatura en el intervalo de $247\text{-}257^\circ\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $248\text{-}256^\circ\text{C}$, de forma especialmente preferente en el intervalo de $249\text{-}255^\circ\text{C}$, de forma todavía más preferente en el intervalo de $250\text{-}254^\circ\text{C}$, de forma incluso más preferente en el intervalo de $251\text{-}253^\circ\text{C}$,
10 y muestra un evento endotérmico con un pico de temperatura en el intervalo de $250\text{-}260^\circ\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $251\text{-}259^\circ\text{C}$, de forma especialmente preferente en el intervalo de $252\text{-}258^\circ\text{C}$, de forma todavía más preferente en el intervalo de $253\text{-}257^\circ\text{C}$, de forma incluso más preferente en el intervalo de $254\text{-}256^\circ\text{C}$.

La forma cristalina B de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$,
15 $1308 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1584 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2978 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3078 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina B de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$,
20 $1308 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1584 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2978 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3078 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo $175 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $686 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $928 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1467 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2985 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina B de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$,
 $1308 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1584 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2978 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3078 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $175 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $686 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $928 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1467 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2985 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

25 La forma cristalina B de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $187 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $205 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $370 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $599 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $621 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $821 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1008 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1221 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1295 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1370 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1442 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1452 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1601 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2913 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2956 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3038 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3059 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

30 La forma cristalina B de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $254 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $275 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $396 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $413 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $433 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $703 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $886 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1050 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1113 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1133 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1167 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1201 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1266 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1625 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2940 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina B arriba descrita.

35 En una realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-1) precipitar la sal de sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre.

40 Como disolventes en una solución o suspensión, preferentemente una solución, de este tipo, pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos, como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, como tolueno; hidrocarburos saturados, como n-pentano, n-hexano y n-heptano; 5 hidrocarburos clorados, como diclorometano y cloroformo; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos.

El paso (a-1) se puede llevar a cabo por la adición de ácido sulfúrico.

En una realización preferente, el ácido sulfúrico se añade en forma de solución.

10 En una realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente acuoso, es decir una solución acuosa de ácido sulfúrico.

En otra realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes alcoholes como etanol, isopropanol y n-butanol, y éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o ácidos carbónicos como ácido acético y ácido 15 propiónico.

En una realización preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

En otra realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre no contienen el mismo disolvente.

20 En una realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico es una solución acuosa y la solución de la base libre es un disolvente orgánico en el que está disuelta la base libre.

Preferentemente, la solución contiene ácido sulfúrico en una concentración en el intervalo entre 0,01 mol/l y 15 mol/l, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 0,02 mol/l y 12,5 mol/l, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 0,05 mol/l y 10 mol/l, de forma incluso más preferente en el intervalo entre 0,1 25 mol/l y 7,5 mol/l, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 0,2 mol/l y 10 mol/l, y en particular en el intervalo entre 0,3 mol/l y 5 mol/l.

Preferentemente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar, en particular para formar una sal sulfato.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-1) se lleva a cabo a una temperatura igual o 30 inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita 35 durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, de forma todavía más preferente al menos 5 minutos, de forma incluso más preferente al menos 10 minutos, de forma totalmente preferente al menos 20 minutos y en particular al menos 30 minutos.

En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas,

de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 1 día y en particular al menos 2 días.

5 En otra realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un período de tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 12 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 2 horas, de forma incluso más preferente como máximo 60 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 45 minutos y en particular como máximo 30 minutos.

Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de (b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-1).

10 Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de (c-1) secar el sólido obtenido en el paso (b-1).

En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire, corriente de nitrógeno o corriente de argón.

15 En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma especialmente preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-1) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

20 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

25 Como disolventes en una solución de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos.

30 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-2) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes respectivos, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

35 En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en el paso (a-2).

Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo con un rotavapor.

40 Preferentemente, en el proceso según la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente.

En otra realización preferente, el proceso incluye además el paso de (b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en el paso (a-2), preferentemente por adición de un precipitante.

- 5 Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso según la invención, el paso (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en el paso (a-2) y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente como máximo 10°C, de forma todavía más preferente como máximo 4-8°C, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 60°C por debajo de la temperatura de acuerdo con el paso (a-2).
- 10 En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo por la adición de un medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble ("antisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en ésteres, como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; alcoholes, como metanol, etanol, 1-propanol,
- 15 2-propanol; éteres, como metil terc-butil éter, dietil éter y diisopropil éter; cetonas, como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; nitrilos, como acetonitrilo; piridina, ácido acético y agua, y DMSO.

- 20 La cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, el precipitante o antisolvente se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

- 25 La cantidad total del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble también se puede dividir en varias porciones, preferentemente dos o tres porciones. En esta realización, la precipitación del componente disuelto comienza preferentemente después de la adición de la última porción.

- 30 La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de haber añadido el precipitante, preferiblemente la cantidad total del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos. Preferentemente, la precipitación del componente disuelto comienza dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 60 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 30 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 5 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 60 segundos y en particular como máximo 10 segundos.

- 35 Además, la cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, el precipitante o antisolvente se selecciona preferentemente de modo que el componente disuelto precipite por completo o que al menos hasta un 90% de la cantidad inicial del mismo precipite dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 80 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 70 minutos y de forma totalmente preferente como máximo 60 minutos después de haber añadido toda la cantidad del antisolvente.

- 40 El paso (b-2') también se puede llevar a cabo exponiendo la solución obtenida en el paso (a-2) a una atmósfera que contiene un disolvente en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, es decir, mediante una técnica de cristalización por difusión de vapor.

Preferentemente, en el proceso según la invención, después del paso (b-2) o respectivamente (b-2'), todos los demás pasos se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0°C, preferentemente entre 35 y 5°C, de forma especialmente preferente entre 25 y 15°C.

5 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (b-2') se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, y de forma totalmente preferente al menos 5 minutos.

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

10 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (d-2') secar el sólido obtenido en el paso (c-2').

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno.

15 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

20 Como disolventes en una suspensión de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, tales ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los
25 mismos. Disolventes preferentes son alcoholes como metanol o agua, de forma particularmente preferente alcoholes como metanol.

De forma totalmente preferente, dicho disolvente es un alcohol, preferiblemente metanol.

30 En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 90°C, de forma todavía más preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C, de forma totalmente preferente no superior a 40°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.

En otra realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 100-40°C, de forma especialmente preferente 90-50°C y de forma totalmente preferente 85-60°C.

35 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 16 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas y en particular al menos 2 días.

40 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-3) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-3).

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-3) secar el sólido obtenido en el paso (b-3).

5 En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-3) puede tener lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, es preferible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar, y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-3) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

10 En otra realización preferente, el proceso comprende el paso de (a-4) someter a reacción 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, en un ácido carbónico como medio de reacción en presencia de ácido sulfúrico para formar sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

15 Cualquier ácido carbónico adecuado puede servir como medio de reacción en el paso (a-4) de acuerdo con la presente invención. El medio de reacción sirve preferentemente como disolvente para el material de partida empleado, es decir, para los compuestos 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, preferentemente también como disolvente para ácido sulfúrico.

Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) de acuerdo con la presente invención está en estado líquido a temperatura ambiente.

20 Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) se selecciona entre el grupo consistente en los ácidos acético, trifluoroacético, propiónico, láctico, 3-hidroxi propiónico, butírico, isobutírico, acrílico y metacrílico, o mezclas de los mismos. Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a) se selecciona entre el grupo consistente en ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido propiónico, o mezclas de los mismos. El ácido acético y el ácido propiónico son
25 particularmente preferentes. El ácido acético es totalmente preferente.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido acético.

En otra realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido propiónico.

30 Preferentemente, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma. Por ejemplo, si se utilizan 400 mg de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en una cantidad en peso entre 2 g y 24 g. De forma especialmente preferente, el ácido carbónico como medio de reacción se
35 emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso 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 de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma.

40 Preferentemente, el ácido sulfúrico como agente promotor se emplea en el paso (a-4) en una cantidad 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 de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos.

Preferentemente, el ácido sulfúrico empleado en el paso (a-4) según el procedimiento de la invención es soluble, preferiblemente soluble a temperatura ambiente, en el medio de reacción empleado en el paso (a-4).

- 5 El tiempo de reacción del paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción, y los especialistas lo pueden determinar 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 todavía más 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, la agitación de la mezcla de reacción se lleva a cabo en el paso (a-4).

- 15 La temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo el tiempo de reacción, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción y los especialistas la pueden determinar para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. Preferentemente, la temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) 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 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-4) del proceso de la invención es de al menos 30°C, preferentemente al menos 40°C, de forma especialmente preferente al menos 50°C.

En una realización particularmente preferente

- 25 • el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;
- el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma.

30 En una realización muy particularmente preferente

- el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;
- 35 • el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma;
- 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.

40 Preferentemente, la forma sólida del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y ácido sulfúrico precipita a partir de la mezcla de reacción durante la realización del paso (a-4) y, por tanto, se puede obtener en el paso (a-4)

en forma de precipitado, preferiblemente por filtración de la mezcla de reacción, es decir, separando, preferentemente filtrando, el precipitado.

Así, preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-4) separar, preferentemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-4).

- 5 El sólido obtenido en el paso (b-4) se puede purificar opcionalmente, por ejemplo por (c-4) llevando a cabo opcionalmente los pasos (a-2) y (b-2) o (b-2') o llevando a cabo los pasos (a-3) y (b-3).

El sólido obtenido en el paso (b-4) además se puede recrystalizar opcionalmente de forma conocida por los especialistas, por ejemplo por recrystalización a partir de un disolvente adecuado. Alternativamente, el sólido obtenido también se puede someter a resolución cromatográfica.

- 10 Los especialistas pueden determinar disolventes adecuados utilizando ensayos preliminares e incluyen disolventes 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 metil terc-butil 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 carbónicos, 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. 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 calentar la mezcla, seguido de una precipitación de dicha sal de adición de ácido, preferentemente por adición de otro medio, o seguido de una evaporación del disolvente empleado para la disolución.
- 15
- 20
- 25 Es particularmente preferente un proceso que comprende los pasos (a-3) y (b-3) o los pasos (a-4) y (b-4) para la preparación de la forma cristalina B, siendo especialmente preferente un proceso que comprende los pasos (a-3) y (b-3).

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina B que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

- 30 Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina C.

Preferentemente, la forma cristalina C de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un sulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un solvato, de forma especialmente preferente un solvato de N-metilpirrolidona (NMP) de la misma.

- 35 La forma cristalina C según la presente invención se puede caracterizar porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $917 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1573 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $1588 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- La forma cristalina C según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $917 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1573 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $1588 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $156 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1463 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2927 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2948 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2951 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2971 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3056 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3068 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 40

La forma cristalina C según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $917 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1573 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1588 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $156 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1463 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2927 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2948 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2951 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2971 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3056 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3068 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 5 La forma cristalina C según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo $178 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $205 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $276 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $370 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $491 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $598 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1026 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1045 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1218 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1308 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1369 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1444 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1476 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1488 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2903 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2992 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3030 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 10 La forma cristalina C según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre $392 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $409 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $437 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $461 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $471 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $517 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $538 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $621 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $681 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $702 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $787 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $825 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $889 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $983 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1118 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1131 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $169 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1202 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1232 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1629 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3034 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina C tal como se describe más arriba.

En una realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-1) precipitar la sal de sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre.

- 20 Como disolventes en una solución o suspensión, preferentemente una solución, de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos, como acetonitrilo;
- 25 hidrocarburos aromáticos, como tolueno; hidrocarburos saturados, como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados, como diclorometano y cloroformo; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, DMSO, NMP, ácido acético, mezclas de ácido acético y dimetilacetamida, mezclas de acetona y THF, mezclas de DMSO y ácido acético, y
- 30 mezclas de THF y DMSO.

El paso (a-1) se puede llevar a cabo mediante la adición de ácido sulfúrico.

En una realización preferente, el ácido sulfúrico se añade en forma de solución.

En una realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente acuoso, es decir una solución acuosa de ácido sulfúrico.

- 35 En otra realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes alcoholes como etanol, isopropanol y n-butanol, y éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o ácidos carbónicos como ácido acético y ácido propiónico.

- 40 En una realización preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

En otra realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre no contienen el mismo disolvente.

En una realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico es una solución acuosa y la solución de la base libre es un disolvente orgánico en el que está disuelta la base libre.

5 Preferentemente, la solución contiene ácido sulfúrico en una concentración en el intervalo entre 0,01 mol/l y 15 mol/l, de forma especialmente preferente entre 0,02 mol/l y 12,5 mol/l, de forma todavía más preferente entre 0,05 mol/l y 10 mol/l, de forma incluso más preferente entre 0,1 mol/l y 7,5 mol/l, de forma totalmente preferente entre 0,2 mol/l y 10 mol/l, y en particular en el intervalo entre 0,3 mol/l y 5 mol/l.

10 Preferentemente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar, en particular para formar una sal sulfato.

En otra realización preferente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en una cantidad molar menor que la cantidad molar de la base libre, en particular para formar una sal hemisulfato.

15 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-1) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

20 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, de forma todavía más preferente al menos 5 minutos, de forma incluso más preferente al menos 10 minutos, de forma totalmente preferente al menos 20 minutos y en particular al menos 30 minutos.

25 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 1 día y en particular al menos 2 días.

30 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 12 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 2 horas, de forma incluso más preferente como máximo 60 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 45 minutos y en particular como máximo 30 minutos.

Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de (b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-1).

Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de (c-1) secar el sólido obtenido en el paso (b-1).

35 En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire, corriente de nitrógeno o corriente de argón.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma especialmente preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

40 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-1) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

- 5 Como disolventes en una solución de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos, como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, como tolueno; 10 hidrocarburos saturados, como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados, como diclorometano y cloroformo; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, ácido acético, NMP, DMSO, mezclas de THF y DMSO, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de ácido acético y dimetilacetamida (DMAc). La NMP es particularmente preferente.
- 15 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-2) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes respectivos, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

- 20 En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en el paso (a-2).

Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo con un rotavapor.

- 25 Preferentemente, en el proceso según la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente.

En otra realización preferente, el proceso incluye además el paso de (b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en el paso (a-2), preferentemente por adición de un precipitante.

- 30 Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en el paso (a-2) y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente como máximo 10°C, de forma todavía más preferente como máximo 4-8°C, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 60°C por debajo de la temperatura de acuerdo con el paso (a-2).

- 35 En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo por la adición de un medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble ("antidisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en ésteres, como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; alcoholes, como metanol, etanol, 1-propanol, 40 2-propanol; éteres, como metil terc-butil éter, dietil éter y diisopropil éter; cetonas, como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; nitrilos, como acetonitrilo; piridina, ácido acético y agua, y DMSO. Son particularmente preferentes DMSO, 2-butanona (MEK), 2-propanol, y agua; siendo especialmente preferentes 2-butanona (MEK) y 2-propanol.

La cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, el precipitante o antidisolvente se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

- 5 La cantidad total de medio en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble también se puede dividir en varias porciones, preferentemente dos o tres porciones. En esta realización, la precipitación del componente disuelto comienza preferentemente después de la adición de la última porción.

- 10 La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de haber añadido el precipitante, preferiblemente la cantidad total del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos. Preferentemente, la precipitación del componente disuelto comienza dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 60 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 30 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 5 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 60 segundos y en particular como máximo 15 10 segundos.

- 20 Además, la cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, el precipitante o antidisolvente se selecciona preferentemente de modo que el componente disuelto precipite por completo o que al menos hasta un 90% de la cantidad inicial del mismo precipite dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 80 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 70 minutos y de forma totalmente preferente como máximo 60 minutos después de haber añadido toda la cantidad del antidisolvente.

- 25 El paso (b-2') también se puede llevar a cabo exponiendo la solución obtenida en el paso (a-2) a una atmósfera que contiene un disolvente en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, es decir, mediante una técnica de cristalización por difusión de vapor.

En esta realización, como disolvente para el paso (a-2) se elige preferentemente diclorometano y la solución obtenida en el paso (a-2) se expone preferentemente a una atmósfera que contiene hexano.

- 30 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, después del paso (b-2) o respectivamente (b-2'), todos los demás pasos se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0°C, preferentemente entre 35 y 5°C, de forma especialmente preferente entre 25 y 15°C.

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (b-2') se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, y de forma totalmente preferente al menos 5 minutos.

- 35 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (d-2') secar el sólido obtenido en el paso (c-2').

- 40 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener también es posible evaporar el disolvente a una temperatura elevada, por ejemplo en el intervalo entre 20°C y 60°C.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

5 Como disolventes en una suspensión de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos.

15 En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 90°C, de forma todavía más preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C, de forma totalmente preferente no superior a 40°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.

20 En otra realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 100-40°C, de forma especialmente preferente 90-50°C y de forma totalmente preferente 85-60°C.

Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 16 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas y en particular al menos 2 días.

25 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-3) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-3).

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-3) secar el sólido obtenido en el paso (b-3).

30 En el proceso según la invención, el paso (c-3) puede tener lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, es preferible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar, y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-3) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

35 Es particularmente preferente un proceso que comprende los pasos (a-2) y (b-2) o (b-2') para la preparación de la forma cristalina C.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina C que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina D.

Preferentemente, la forma cristalina D de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un sulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un solvato del mismo, de forma especialmente preferente un solvato de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que contiene DMSO y agua.

5

La forma cristalina D según la presente invención se puede caracterizar porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $918 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1004 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1581 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2977 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina D según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $918 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1004 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1581 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2977 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $155 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $172 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $966 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1310 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2990 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3057 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3067 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

10

La forma cristalina D según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $918 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1004 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1581 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2977 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $155 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $172 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $966 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1310 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2990 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3057 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3067 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

15

La forma cristalina D según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre $369 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $392 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $427 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $491 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $600 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $619 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $680 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $691 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $829 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $982 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1047 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1106 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1199 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1217 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1374 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1462 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1598 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1630 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2929 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2941 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2948 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3032 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3080 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

20

La forma cristalina D de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $183 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $205 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $261 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $277 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $288 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $516 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $714 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1118 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1264 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1343 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1476 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2866 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

25

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina D tal como se describe más arriba.

En una realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-1) precipitar la sal de sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre.

30

Como disolventes en una solución o suspensión, preferentemente una solución, de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, DMSO, NMP, ácido acético, mezclas de ácido acético y dimetilacetamida, mezclas de acetona y THF, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de THF y DMSO.

35

40

El paso (a-1) se puede llevar a cabo por adición de ácido sulfúrico.

En una realización preferente, el ácido sulfúrico se añade en forma de solución.

En una realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente acuoso, es decir una solución acuosa de ácido sulfúrico.

5 En otra realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes alcoholes como etanol, isopropanol y n-butanol, y éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o ácidos carbónicos como ácido acético y ácido propiónico.

10 En una realización preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

En otra realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre no contienen el mismo disolvente.

En una realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico es una solución acuosa y la solución de la base libre es un disolvente orgánico en el que está disuelta la base libre.

15 Preferentemente, la solución contiene ácido sulfúrico en una concentración en el intervalo entre 0,01 mol/l y 15 mol/l, de forma especialmente preferente entre 0,02 mol/l y 12,5 mol/l, de forma todavía más preferente entre 0,05 mol/l y 10 mol/l, de forma incluso más preferente entre 0,1 mol/l y 7,5 mol/l, de forma totalmente preferente entre 0,2 mol/l y 10 mol/l, y en particular entre 0,3 mol/l y 5 mol/l.

20 Preferentemente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar, en particular para formar una sal sulfato.

En otra realización preferente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en una cantidad molar menor que la cantidad molar de la base libre, en particular para formar una sal hemisulfato.

25 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (a-1) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

30 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, de forma todavía más preferente al menos 5 minutos, de forma incluso más preferente al menos 10 minutos, de forma totalmente preferente al menos 20 minutos y en particular al menos 30 minutos.

35 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 1 día y en particular al menos 2 días.

40 En otra realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 12 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 2 horas, de forma incluso más preferente como máximo 60 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 45 minutos y en particular como máximo 30 minutos.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención también incluye el paso de (b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-1).

Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de (c-1) secar el sólido obtenido en el paso (b-1).

- 5 En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire, corriente de nitrógeno o corriente de argón.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma especialmente preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

- 10 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-1) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

- 15 Como disolventes en una solución de este tipo se pueden emplear disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos, como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos, como tolueno;
- 20 hidrocarburos saturados, como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados, como diclorometano y cloroformo; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, ácido acético, NMP, DMSO, mezclas de THF y DMSO, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de ácido acético y dimetil acetamida (DMAC). El DMSO es particularmente preferente.

- 25 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-2) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes respectivos, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

- 30 En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en el paso (a-2).

Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo con un rotavapor.

- 35 Preferentemente, en el proceso según la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente.

En otra realización preferente, el proceso incluye además el paso de (b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en el paso (a-2), preferentemente por adición de un precipitante.

- 40 Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en el paso (a-2) y/o enfriando

la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente como máximo 10°C, de forma todavía más preferente como máximo 4-8°C, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 60°C por debajo de la temperatura de acuerdo con el paso (a-2).

- 5 En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo por adición de un medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble ("antidisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; alcoholes como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol; éteres como metil terc-butil éter, dietil éter y diisopropil éter; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; nitrilos como acetonitrilo; piridina, ácido acético y agua, y DMSO. Son particularmente preferentes DMSO, 2-butanona (MEK), 2-propanol y agua; siendo especialmente preferentes 2-butanona (MEK) y 2-propanol.

- 15 La cantidad del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, del precipitante o del antidisolvente se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

- 20 La cantidad total del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble también se puede dividir en varias porciones, preferentemente dos o tres porciones. En esta realización, la precipitación del componente disuelto comienza preferentemente después de la adición de la última porción.

- 25 La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de haber añadido el precipitante, preferiblemente la cantidad total del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos. Preferentemente, la precipitación del componente disuelto comienza dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 60 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 30 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 5 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 60 segundos y en particular como máximo 10 segundos.

- 30 Además, la cantidad del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, el precipitante o antidisolvente, se selecciona preferentemente de tal modo que el componente disuelto se precipite por completo o que al menos hasta un 90% de la cantidad inicial del mismo se precipite dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 80 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 70 minutos y de forma totalmente preferente como máximo 60 minutos después de haber añadido toda la cantidad del antidisolvente.

- 35 El paso (b-2') también se puede llevar a cabo exponiendo la solución obtenida en el paso (a-2) a una atmósfera que contiene un disolvente en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, es decir, mediante una técnica de cristalización por difusión de vapor.

- 40 En esta realización, como disolvente para el paso (a-2) se elige preferentemente diclorometano y la solución obtenida en el paso (a-2) se expone preferentemente a una atmósfera que contiene hexano.

Preferentemente, en el proceso según la invención, después del paso (b-2) o respectivamente (b-2'), todos los demás pasos se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0°C, preferentemente entre 35 y 5°C, de forma especialmente preferente entre 25 y 15°C.

5 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (b-2') se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, y de forma totalmente preferente al menos 5 minutos.

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

10 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (d-2') secar el sólido obtenido en el paso (c-2').

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener también es posible evaporar el disolvente a una temperatura elevada, por ejemplo dentro del intervalo entre 20°C y 60°C.

15 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

20 Como disolventes en una suspensión de este tipo se pueden emplear disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos.

25

30 En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 90°C, de forma todavía más preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C, de forma totalmente preferente no superior a 40°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.

En otra realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 100-40°C, de forma especialmente preferente 90-50°C y de forma totalmente preferente 85-60°C.

35 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 16 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas y en particular al menos 2 días.

40 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-3) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-3).

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-3) secar el sólido obtenido en el paso (b-3).

- 5 En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-3) puede tener lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, es preferible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar, y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-3) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

- 10 Es particularmente preferente un proceso que comprende los pasos (a-2) y (b-2) o (b-2') para la preparación de la forma cristalina D.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina D que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina E.

- 15 Preferentemente, la forma cristalina E de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un solvato, de forma especialmente preferente un solvato de DMSO del mismo, en particular un solvato del mismo que contiene tres moléculas de DMSO.

- 20 Preferentemente, la forma cristalina E según la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,6 \pm 1,0$ (20), $15,9 \pm 1,0$ (20), $17,2 \pm 1,0$ (20), $19,5 \pm 1,0$ (20), $20,3 \pm 1,0$ (20), y $22,1 \pm 1,0$ (20), en una realización preferente medidos a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente medidos a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de 1,54060 Å. Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2θ . Preferentemente, 25 la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ .

- 30 En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina E comprende picos de difracción de rayos X a $10,6 \pm 1,0$ (20), $15,9 \pm 1,0$ (20), $17,2 \pm 1,0$ (20), $19,5 \pm 1,0$ (20), $20,3 \pm 1,0$ (20), y $22,1 \pm 1,0$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina E comprende picos de difracción de rayos X a $10,6 \pm 1,0$ (20), $15,9 \pm 1,0$ (20), $17,2 \pm 1,0$ (20), $19,5 \pm 1,0$ (20), y $20,3 \pm 1,0$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $17,2 \pm 1,0$ (20), $19,5 \pm 1,0$ (20) y/o $20,3 \pm 1,0$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $20,3 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2θ . Preferentemente, la 35 incertidumbre en los valores 2θ caso es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina E se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina E, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, 40 en cada caso utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de 1,54060 Å.

- En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina E comprende picos de difracción de rayos X a $10,6 \pm 1,0$ (2Θ), $15,9 \pm 1,0$ (20), $17,2 \pm 1,0$ (20), $19,5 \pm 1,0$ (20), $20,3 \pm 1,0$ (20), y $22,1 \pm 1,0$ (2Θ), y opcionalmente a $13,7 \pm 1,0$ (20) y $19,8 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina E se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina E, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.
- 5
- 10 La forma cristalina E de acuerdo con la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $17,8 \pm 1,0$ (20), $19,9 \pm 1,0$ (20), $20,6 \pm 1,0$ (20), $21,9 \pm 1,0$ (20), $25,6 \pm 1,0$ (20), y $29,3 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina E se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina E, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.
- 15
- Además, la forma cristalina E según la invención se puede caracterizar porque, además de uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,6 \pm 1,0$ (20), $15,9 \pm 1,0$ (20), $17,2 \pm 1,0$ (20), $19,5 \pm 1,0$ (20), $20,3 \pm 1,0$ (20), y $22,1 \pm 1,0$ (20) y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $13,7 \pm 1,0$ (20), $17,8 \pm 1,0$ (20), $19,8 \pm 1,0$ (20), $19,9 \pm 1,0$ (20), $20,6 \pm 1,0$ (20), $21,9 \pm 1,0$ (20), $25,6 \pm 1,0$ (20), y $29,3 \pm 1,0$ (20); adicionalmente puede tener al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $9,2 \pm 1,0$ (20), $12,1 \pm 1,0$ (20), $12,8 \pm 1,0$ (20), $17,4 \pm 1,0$ (20), $18,7 \pm 1,0$ (20), $22,0 \pm 1,0$ (20), $22,2 \pm 1,0$ (20) y $34,4 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina E se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina E, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.
- 20
- 25
- 30
- Opcionalmente, la forma cristalina E según la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $11,4 \pm 1,0$ (20), $12,6 \pm 1,0$ (20), $17,1 \pm 1,0$ (20), $21,0 \pm 1,0$ (20), $23,7 \pm 1,0$ (20), $25,3 \pm 1,0$ (20), y $26,0 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina E se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina E, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.
- 35
- 40

Todos los valores 2Θ con respecto a la forma cristalina E se refieren a un difractograma de rayos X de polvo (*x-ray powder diffractogram - XRPD*) que se puede obtener utilizando una radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de

onda de 1,54060 Å a 298 K (± 5 K) o a 100 K (± 5 K), que ha sido calculada a partir de un difractograma de cristal simple (*single crystal diffractogram* - SCXRD) medido utilizando radiación $\text{MoK}\alpha$ con una longitud de onda de 0,71073 Å a 100 K (± 5 K). Debido al hecho de que el SCXRD se determinó a 100 K (± 5 K), las posiciones de picos determinadas mediante un difractograma XRPD medido a 298 K (± 5 K) pueden diferir a causa de variaciones dependientes de la temperatura de los parámetros de red cristalina de la célula unitaria. Por lo tanto, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$, preferentemente $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ .

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina E tal como se describe más arriba.

En una realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-1) precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre.

Como disolventes en una solución o suspensión, preferentemente una solución, de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos tales como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, DMSO, NMP, ácido acético, mezclas de ácido acético y dimetilacetamida, mezclas de acetona y THF, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de THF y DMSO.

El paso (a-1) se puede llevar a cabo por adición de ácido sulfúrico.

En una realización preferente, el ácido sulfúrico se añade en forma de solución.

En una realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente acuoso, es decir una solución acuosa de ácido sulfúrico.

En otra realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes algunos alcoholes como etanol, isopropanol y n-butanol, y éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o ácidos carbónicos como ácido acético y ácido propiónico.

En una realización preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

En otra realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre no contienen el mismo disolvente.

En una realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico es una solución acuosa y la solución de la base libre es un disolvente orgánico en el que está disuelta la base libre.

Preferentemente, la solución contiene ácido sulfúrico en una concentración en el intervalo entre 0,01 mol/l y 15 mol/l, de forma especialmente preferente entre 0,02 mol/l y 12,5 mol/l, de forma todavía más preferente entre

0,05 mol/l y 10 mol/l, de forma incluso más preferente entre 0,1 mol/l y 7,5 mol/l, de forma totalmente preferente entre 0,2 mol/l y 10 mol/l, y en particular entre 0,3 mol/l y 5 mol/l.

Preferentemente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar, en particular para formar una sal sulfato.

- 5 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-1) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

- 10 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, de forma todavía más preferente al menos 5 minutos, de forma incluso más preferente al menos 10 minutos, de forma totalmente preferente al menos 20 minutos y en particular al menos 30 minutos.

- 15 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 1 día y en particular al menos 2 días.

- 20 En otra realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 12 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 2 horas, de forma incluso más preferente como máximo 60 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 45 minutos y en particular como máximo 30 minutos.

Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de (b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-1).

- 25 Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de (c-1) secar el sólido obtenido en el paso (b-1).

En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire, corriente de nitrógeno o corriente de argón.

- 30 En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma especialmente preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-1) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

- 35 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

- 40 Como disolventes en una solución de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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, tales como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres, como metil terc-butil éter, dietil éter,

5 tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, ácido acético, NMP, DMSO, mezclas de THF y DMSO, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de ácido acético y dimetil acetamida (DMAc).

10 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-2) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes respectivos, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en el paso (a-2).

15 Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo con un rotavapor.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente.

20 En otra realización preferente, el proceso incluye además el paso de (b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en el paso (a-2), preferentemente por adición de un precipitante.

25 Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en el paso (a-2) y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente como máximo 10°C, de forma todavía más preferente como máximo 4-8°C, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 60°C por debajo de la temperatura de acuerdo con el paso (a-2).

30 En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo por adición de un medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble ("antisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; alcoholes como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter y diisopropil éter; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; nitrilos como acetonitrilo; piridina, ácido acético y agua, y DMSO. Son particularmente preferentes DMSO, 2-butanona (MEK), 2-propanol y el agua; siendo especialmente preferentes 2-butanona (MEK) y 2-propanol.

La cantidad del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, de precipitante o de antisolvente se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

40 La cantidad total del medio en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble también se puede dividir en varias porciones, preferentemente dos o tres porciones. En esta realización, la precipitación del componente disuelto comienza preferentemente después de la adición de la última porción.

La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de haber añadido el precipitante, preferiblemente la cantidad total del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos. Preferentemente, la precipitación del componente disuelto comienza dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 60 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 30 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 5 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 60 segundos y en particular como máximo 10 segundos.

Además, la cantidad del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, de precipitante o de antidisolvente se selecciona preferentemente de tal modo que el componente disuelto se precipite por completo o que al menos hasta un 90% de la cantidad inicial del mismo se precipite dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 80 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 70 minutos y de forma totalmente preferente como máximo 60 minutos después de haber añadido toda la cantidad del antidisolvente.

El paso (b-2') también se puede llevar a cabo exponiendo la solución obtenida en el paso (a-2) a una atmósfera que contiene un disolvente en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, es decir, mediante una técnica de cristalización por difusión de vapor.

En esta realización, como disolvente para el paso (a-2) se elige preferentemente diclorometano y la solución obtenida en el paso (a-2) se expone preferentemente a una atmósfera que contiene hexano.

Preferentemente, en el proceso según la invención, después del paso (b-2) o respectivamente (b-2'), todos los demás pasos se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0°C, preferentemente entre 35 y 5°C, de forma especialmente preferente entre 25 y 15°C.

Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (b-2') se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, y de forma totalmente preferente al menos 5 minutos.

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (d-2') secar el sólido obtenido en el paso (c-2').

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener también es posible evaporar el disolvente a una temperatura elevada, por ejemplo dentro del intervalo entre 20°C y 60°C.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

Como disolventes en una suspensión de este tipo se pueden emplear disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil

éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son alcoholes como metanol o agua, siendo particularmente preferentes alcoholes como el metanol.

En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 90°C, de forma todavía más preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C, de forma totalmente preferente no superior a 40°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.

En otra realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de 100-40°C, de forma especialmente preferente 90-50°C y de forma totalmente preferente 85-60°C.

Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 16 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas y en particular al menos 2 días.

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-3) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-3).

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-3) secar el sólido obtenido en el paso (b-3).

En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-3) puede tener lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, es preferible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar, y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-3) tiene lugar dentro de un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

En otra realización preferente, el proceso comprende el paso de (a-4) someter a reacción 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, en un ácido carbónico como medio de reacción, en presencia de ácido sulfúrico, para formar sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

Cualquier ácido carbónico adecuado puede servir como medio de reacción en el paso (a-4) de acuerdo con la presente invención. El medio de reacción sirve preferentemente como disolvente para el material de partida empleado, es decir, para los compuestos 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, preferentemente también como disolvente para ácido sulfúrico.

Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) de acuerdo con la presente invención está en estado líquido a temperatura ambiente.

Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) se selecciona entre el grupo consistente en 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 carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a) se selecciona entre el grupo consistente en 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.

- 5 En una realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido acético.

En otra realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido propiónico.

- 10 Preferentemente, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma. Por ejemplo, si se utilizan 400 mg de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en una cantidad en peso entre 2 g y 24 g. De forma especialmente preferente, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso entre 7 y 50 veces, de forma todavía más preferente entre 10
15 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 de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma.

- 20 Preferentemente, el ácido sulfúrico como agente promotor se emplea en el paso (a-4) en una cantidad 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 de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos.

- 25 Preferentemente, el ácido sulfúrico empleado en el paso (a-4) de acuerdo con el procedimiento de la invención es soluble, preferiblemente soluble a temperatura ambiente, en el medio de reacción empleado en el paso (a-4).

- 30 El tiempo de reacción del paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción, y los especialistas lo pueden determinar 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 todavía más 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.

- 35 Preferentemente, la agitación de la mezcla de reacción se lleva a cabo en el paso (a-4).

- 40 La temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo el tiempo de reacción, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción y los especialistas la pueden determinar para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. Preferentemente, la temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) 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 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-4) del proceso de la invención es de al menos 30°C, preferentemente al menos 40°C, de forma especialmente preferente al menos 50°C.

En una realización particularmente preferente

- 5
- el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;
 - el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma.

10 En una realización muy particularmente preferente

- el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;
- el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma;
- 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.

20 Preferentemente, la forma sólida del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y ácido sulfúrico precipita a partir de la mezcla de reacción durante la realización del paso (a-4) y, por tanto, se puede obtener en el paso (a-4) en forma de un precipitado, preferiblemente por filtración de la mezcla de reacción, es decir, separando, preferentemente filtrando, el precipitado.

25 Así, preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-4) separar, preferentemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-4).

El sólido obtenido en el paso (b-4) se puede purificar opcionalmente, por ejemplo (c-4) llevando a cabo opcionalmente los pasos (a-2) y (b-2) o (b-2') o llevando a cabo los pasos (a-3) y (b-3).

30 El sólido obtenido en el paso (b-4) además se puede recrystalizar opcionalmente de forma bien conocida por los especialistas, por ejemplo por recrystalización a partir de un disolvente adecuado. Alternativamente, el sólido obtenido también se puede someter a resolución cromatográfica.

35 Los disolventes adecuados pueden ser determinados por los especialistas utilizando ensayos preliminares e incluyen disolventes 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 metil terc-butil 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 carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y mezclas de los mismos. Son particularmente preferentes

40 ácido acético, mezclas de DMSO y ácido acético, mezclas de THF y DMSO, y mezclas de ácido acético y dimetilacetamida. 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 calentar la mezcla, seguido de una precipitación de dicha sal de adición de ácido,

preferentemente mediante adición de otro medio, o seguido de una evaporación del disolvente empleado para la disolución.

De forma particularmente preferente se emplea un proceso que incluye los pasos (a-2) y (b-2) o (b-2') o los pasos (a-4) y (b-4) para la preparación de la forma cristalina E, siendo especialmente preferente un proceso
5 que comprende los pasos (a-3) y (b-3) o (b-2').

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina E que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina F.

Preferentemente, la forma cristalina F de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un solvato del mismo, de forma especialmente preferente un solvato de ácido acético del mismo, en particular un solvato del mismo que contiene dos moléculas de ácido acético.
10

Preferentemente, la forma cristalina F según la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,2 \pm 1,0$ (20), $11,6 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $18,3 \pm 1,0$ (20), $19,3 \pm 1,0$ (20), y $24,5 \pm 1,0$ (20), en una realización preferente medidos a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente medidos a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$. Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ .
15
20

En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina F comprende picos de difracción de rayos X a $10,2 \pm 1,0$ (20), $11,6 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $18,3 \pm 1,0$ (20), y $19,3 \pm 1,0$ (20), y $24,5 \pm 1,0$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $10,2 \pm 1,0$ (20), $11,6 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $18,3 \pm 1,0$ (20), y $19,3 \pm 1,0$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $10,2 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20) y $19,3 \pm 1,0$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $19,3 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina F se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina F, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.
25
30

En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina F comprende picos de difracción de rayos X a $10,2 \pm 1,0$ (20), $11,6 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $18,3 \pm 1,0$ (20), y $19,3 \pm 1,0$ (20), y $24,5 \pm 1,0$ (20) y opcionalmente a $12,4 \pm 1,0$ (20) y $19,5 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina F se refieren a una medición
35
40

a $298\text{ K} \pm 5\text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina F, a una medición a $100\text{ K} \pm 5\text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060\text{ \AA}$.

La forma cristalina F según la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $12,0 \pm 1,0$ (20), $12,4 \pm 1,0$ (20), $18,6 \pm 1,0$ (20), $19,5 \pm 1,0$ (20), $21,6 \pm 1,0$ (20), y $24,7 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina F se refieren a una medición a $298\text{ K} \pm 5\text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina F, a una medición a $100\text{ K} \pm 5\text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060\text{ \AA}$.

Además, la forma cristalina F según la invención se puede caracterizar porque, además de uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,2 \pm 1,0$ (20), $11,6 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $18,3 \pm 1,0$ (20), y $19,3 \pm 1,0$ (20), y $24,5 \pm 1,0$ (20) y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $12,0 \pm 1,0$ (20), $12,4 \pm 1,0$ (20), $18,6 \pm 1,0$ (20), $19,5 \pm 1,0$ (20), $21,6 \pm 1,0$ (20), y $24,7 \pm 1,0$ (20), adicionalmente puede tener al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $9,5 \pm 1,0$ (20), $10,4 \pm 1,0$ (20), $22,0 \pm 1,0$ (20), $23,3 \pm 1,0$ (20), $23,6 \pm 1,0$ (20), $24,6 \pm 1,0$ (20), $26,8 \pm 1,0$ (20) y $28,8 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina F se refieren a una medición a $298\text{ K} \pm 5\text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina F, a una medición a $100\text{ K} \pm 5\text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060\text{ \AA}$.

Opcionalmente, la forma cristalina F según la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $22,6 \pm 1,0$ (20), $27,5 \pm 1,0$ (20), $30,4 \pm 1,0$ (20), $38,1 \pm 1,0$ (20), y $39,0 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina F se refieren a una medición a $298\text{ K} \pm 5\text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina F, a una medición a $100\text{ K} \pm 5\text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060\text{ \AA}$.

Todos los valores 2Θ con respecto a la forma cristalina F se refieren a un difractograma de rayos X de polvo (XRPD) que se puede obtener utilizando una radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060\text{ \AA}$ a 298 K ($\pm 5\text{ K}$) o a 100 K ($\pm 5\text{ K}$), que ha sido calculada a partir de un difractograma de cristal simple (SCXRD) medido utilizando radiación $\text{MoK}\alpha$ con una longitud de onda de $0,71073\text{ \AA}$ a 100 K ($\pm 5\text{ K}$). Debido al hecho de que el SCXRD se determinó a 100 K ($\pm 5\text{ K}$), las posiciones de picos determinadas mediante un XRPD medido a 298 K ($\pm 5\text{ K}$) pueden diferir a causa de variaciones dependientes de la temperatura de los parámetros de red cristalina de la célula unitaria. Por lo tanto, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$, preferentemente $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ .

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina F tal como se describe más arriba.

5 En una realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-1) precipitar la sal sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre.

10 Como disolventes en una solución o suspensión, preferentemente una solución, de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, DMSO, NMP, ácido acético, 15 mezclas de ácido acético y dimetilacetamida, mezclas de acetona y THF, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de THF y DMSO.

20 En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico para disolver la base libre del compuesto según la fórmula general (I) es una mezcla de acetona y THF. Preferentemente, la relación acetona:THF está en el intervalo entre 15:1 y 1:15, de forma especialmente preferente entre 12:1 y 1:12 (volumen/volumen).

El paso (a-1) se puede llevar a cabo por adición de ácido sulfúrico.

En una realización preferente, el ácido sulfúrico se añade en forma de solución.

En una realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente acuoso, es decir una solución acuosa de ácido sulfúrico.

25 En otra realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes algunos alcoholes como etanol, isopropanol y n-butanol, y éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o ácidos carbónicos como ácido acético y ácido propiónico.

30 En una realización preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

En otra realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre no contienen el mismo disolvente.

En una realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico es una solución acuosa y la solución de la base libre es un disolvente orgánico en el que está disuelta la base libre.

35 Preferentemente, la solución contiene ácido sulfúrico en una concentración en el intervalo entre 0,01 mol/l y 15 mol/l, de forma especialmente preferente entre 0,02 mol/l y 12,5 mol/l, de forma todavía más preferente entre 0,05 mol/l y 10 mol/l, de forma incluso más preferente entre 0,1 mol/l y 7,5 mol/l, de forma totalmente preferente entre 0,2 mol/l y 10 mol/l, y en particular entre 0,3 mol/l y 5 mol/l.

40 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (a-1) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior

a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

5 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, de forma todavía más preferente al menos 5 minutos, de forma incluso más preferente al menos 10 minutos, de forma totalmente preferente al menos 20 minutos y en particular al menos 30 minutos.

10 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 1 día y en particular al menos 2 días.

15 En otra realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 12 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 2 horas, de forma incluso más preferente como máximo 60 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 45 minutos y en particular como máximo 30 minutos.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención también incluye el paso de (b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-1).

20 Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención también incluye el paso de (c-1) secar el sólido obtenido en el paso (b-1).

En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire, corriente de nitrógeno o corriente de argón.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma especialmente preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

25 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-1) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

30 Como disolventes en una solución de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano
 35 (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, ácido acético, NMP, DMSO, mezclas de THF y DMSO, mezclas de DMSO y
 40 ácido acético, y mezclas de ácido acético y dimetilacetamida (DMAc).

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (a-2) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes respectivos, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

- 5 En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en el paso (a-2).

Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente 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.

En otra realización preferente, el proceso incluye además el paso de (b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en el paso (a-2), preferentemente por adición de un precipitante.

- 15 Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en el paso (a-2) y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente como máximo 10°C, de forma todavía más preferente como máximo 4-8°C, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 60°C por debajo de la temperatura de acuerdo con el paso (a-2).

En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo mediante la adición de un medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble ("antidisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de iso-propilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; alcoholes como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol; éteres como metil terc-butil éter, dietil éter y diisopropil éter; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; nitrilos como acetonitrilo; piridina, ácido acético y agua, y DMSO. Son particularmente preferentes DMSO, 2-butanona (MEK), 2-propanol y agua; siendo especialmente preferentes 2-butanona (MEK) y 2-propanol.

- 30 La cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, del precipitante o del antidisolvente, se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

La cantidad total del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble también se puede dividir en varias porciones, preferentemente dos o tres porciones. En esta realización, la precipitación del componente disuelto comienza preferentemente después de la adición de la última porción.

- 40 La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de haber añadido el precipitante, preferiblemente la cantidad total del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos. Preferentemente, la precipitación del componente disuelto comienza dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 60 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 30 minutos, de forma incluso más preferente como

máximo 5 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 60 segundos y en particular como máximo 10 segundos.

5 Además, la cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, del precipitante o del antidisolvente se selecciona preferentemente de modo que el componente disuelto precipite por completo o que al menos hasta un 90% de la cantidad inicial del mismo precipite en un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 80 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 70 minutos y de forma totalmente preferente como máximo 60 minutos después de haber añadido toda la cantidad del antidisolvente.

10 El paso (b-2') también se puede llevar a cabo exponiendo la solución obtenida en el paso (a-2) a una atmósfera que contiene un disolvente donde el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, es decir, mediante una técnica de cristalización por difusión de vapor.

15 En esta realización, como disolvente para el paso (a-2) se elige preferentemente diclorometano y la solución obtenida en el paso (a-2) se expone preferentemente a una atmósfera que contiene hexano.

Preferentemente, en el proceso según la invención, después del paso (b-2) o respectivamente (b-2'), todos los demás pasos se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0°C, preferentemente entre 35 y 5°C, de forma especialmente preferente entre 25 y 15°C.

20 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (b-2') se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, y de forma totalmente preferente al menos 5 minutos.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso de (c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

25 Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso de (d-2') secar el sólido obtenido en el paso (c-2').

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener también es posible evaporar el disolvente a una temperatura elevada, por ejemplo dentro del intervalo entre 20°C y 60°C.

30 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

35 Como disolventes en una suspensión de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los

40

mismos. Disolventes preferentes son alcoholes tales como metanol o agua, siendo particularmente preferentes alcoholes tales como metanol.

5 En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 90°C, de forma todavía más preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C, de forma totalmente preferente no superior a 40°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.

En otra realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de 100-40°C, de forma especialmente preferente 90-50°C y de forma totalmente preferente 85-60°C.

10 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 16 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas y en particular al menos 2 días.

15 Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso de (b-3) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-3).

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso de (c-3) secar el sólido obtenido en el paso (b-3).

20 En el proceso según la invención, el paso (c-3) puede tener lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, es preferible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar, y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-3) tiene lugar un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

25 En otra realización preferente, el proceso comprende el paso de (a-4) someter a reacción 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, en un ácido carbónico, como medio de reacción, en presencia de ácido sulfúrico para formar sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

30 En el sentido de la presente invención, un "derivado protegido de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona" significa preferentemente un derivado de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona en el que el grupo ceto de dicho compuesto está protegido por un grupo protector adecuado, por ejemplo está presente en forma de un grupo etilenglicol. El paso de reacción (a-4) de acuerdo con la presente invención es una reacción de oxa-Pictet-Spengler, que se da a conocer, por ejemplo, en S.-Y. Chou y col., Heterocycles 2003, 60, 1095 y M. Zott y col., Tetrahedron: Asymmetry 1993, 4, 2307.

35 Cualquier ácido carbónico adecuado puede servir como medio de reacción en el paso (a-4) de acuerdo con la presente invención. El medio de reacción sirve preferentemente como disolvente para el material de partida empleado, es decir, para los compuestos 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, preferentemente también como disolvente para el ácido sulfúrico.

40 Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) según la presente invención está en estado líquido a temperatura ambiente.

Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) se selecciona entre el grupo consistente en 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 carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a) se selecciona entre el grupo consistente en 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.

5 En una realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido acético.

10 En otra realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido propiónico.

Preferentemente, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma. Por ejemplo, si se utilizan 400 mg de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en una cantidad en peso entre 2 g y 24 g. De forma especialmente preferente, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso 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 de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma.

20 Preferentemente, el ácido sulfúrico como agente promotor se emplea en el paso (a-4) en una cantidad 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 de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos.

25 Preferentemente, el ácido sulfúrico empleado en el paso (a-4) de acuerdo con el procedimiento de la invención es soluble, preferiblemente soluble a temperatura ambiente, en el medio de reacción empleado en el paso (a-4).

30 El tiempo de reacción del paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción, y los especialistas lo pueden determinar 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 todavía más 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.

35 Preferentemente, la agitación de la mezcla de reacción se lleva a cabo en el paso (a-4).

40 La temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo el tiempo de reacción, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción y los especialistas la pueden determinar para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. Preferentemente, la temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) 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 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-4) del proceso de la invención es de al menos 30°C, preferentemente al menos 40°C, de forma especialmente preferente al menos 50°C.

En una realización particularmente preferente

- 5
- el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;
 - el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en
- 10
- peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma.

En una realización muy particularmente preferente

- el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;
- 15
- el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma;
 - 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
- 20
- el tiempo de reacción del paso (a) oscila entre 3 horas y 16 horas.

Preferentemente, la forma sólida del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y ácido sulfúrico precipita a partir de la mezcla de reacción durante la realización del paso (a-4) y, por tanto, se puede obtener en el paso (a-4) en forma de un precipitado, preferiblemente mediante filtración de la mezcla de reacción, es decir, separando, preferentemente filtrando, el precipitado.

- 25
- Así, preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-4) separar, preferentemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-4).

El sólido obtenido en el paso (b-4) se puede purificar opcionalmente, por ejemplo (c-4) llevando a cabo opcionalmente los pasos (a-2) y (b-2) o (b-2') o llevando a cabo los pasos (a-3) y (b-3).

- 30
- El sólido obtenido en el paso (b-4) además se puede recrystalizar opcionalmente de forma bien conocida por los especialistas, por ejemplo por recrystalización a partir de un disolvente adecuado. Alternativamente, el sólido obtenido también se puede someter a resolución cromatográfica.

- 35
- Los disolventes adecuados pueden ser determinados por los especialistas utilizando ensayos preliminares e incluyen disolventes 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 metil terc-butil 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
- 40
- carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y mezclas de los mismos. Son particularmente preferentes ácido acético, mezclas de DMSO y ácido acético, mezclas de THF y DMSO, y mezclas de ácido acético y dimetilacetamida. 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 calentar la mezcla, seguido de una precipitación de dicha sal de adición de ácido, preferentemente mediante adición de otro medio, o seguido de una evaporación del disolvente empleado para la disolución.

- 5 De forma particularmente preferente se emplea un proceso que incluye los pasos (a-1) y (b-1) y los pasos (a-4) y (b-4) para la preparación de la forma cristalina F, siendo especialmente preferente un proceso que comprende los pasos (a-1) y (b-1).

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina F que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

- 10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina G.

Preferentemente, la forma cristalina G de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un no solvato del mismo.

- 15 Preferentemente, la forma cristalina G según la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,3 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $17,9 \pm 1,0$ (20), $18,8 \pm 1,0$ (20), $23,0 \pm 1,0$ (20), y $26,2 \pm 1,0$ (20), en una realización preferente medidos a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente medidos a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$. Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2θ . Preferentemente,
- 20 la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ .

- En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina G comprende picos de difracción de rayos X a $10,3 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $17,9 \pm 1,0$ (20), $18,8 \pm 1,0$ (20), $23,0 \pm 1,0$ (20), y $26,2 \pm 1,0$ (20). En algunas
- 25 realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $10,3 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $17,9 \pm 1,0$ (20), $18,8 \pm 1,0$ (20), y $23,0 \pm 1,0$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $16,0 \pm 1,0$ (20), $17,9 \pm 1,0$ (20) y $18,8 \pm 1,0$ (20). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $18,8 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2θ . Preferentemente, la
- 30 incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina G se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina G, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada
- 35 caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.

- En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina G comprende picos de difracción de rayos X a $10,3 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $17,9 \pm 1,0$ (20), $18,8 \pm 1,0$ (20), $23,0 \pm 1,0$ (20), y $26,2 \pm 1,0$ (20) y opcionalmente a $14,6 \pm 1,0$ (20) y $19,0 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más
- 40 preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina G se refieren a una medición

a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina G, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.

La forma cristalina G de acuerdo con la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $14,6 \pm 1,0$ (20), $17,7 \pm 1,0$ (20), $18,6 \pm 1,0$ (20), $19,0 \pm 1,0$ (20), $22,8 \pm 1,0$ (20), y $23,1 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina G se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina G, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.

Además, la forma cristalina G de acuerdo con la invención se puede caracterizar porque, además de uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,3 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $17,9 \pm 1,0$ (20), $18,8 \pm 1,0$ (20), $23,0 \pm 1,0$ (20), y $26,2 \pm 1,0$ (20) y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $14,6 \pm 1,0$ (20), $17,7 \pm 1,0$ (20), $18,6 \pm 1,0$ (20), $19,0 \pm 1,0$ (20), $22,8 \pm 1,0$ (20), y $23,1 \pm 1,0$ (20), adicionalmente puede tener al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $18,9 \pm 1,0$ (20), $21,2 \pm 1,0$ (20), $22,0 \pm 1,0$ (20), $22,9 \pm 1,0$ (20), $23,3 \pm 1,0$ (20), $27,4 \pm 1,0$ (20), $28,2 \pm 1,0$ (20) y $29,6 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina G se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina G, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.

Opcionalmente, la forma cristalina G de acuerdo con la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $12,9 \pm 1,0$ (20), $17,4 \pm 1,0$ (20), $23,4 \pm 1,0$ (20), $28,5 \pm 1,0$ (20), y $28,9 \pm 1,0$ (20). Tal como se indica más arriba, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$ in 2Θ . Preferentemente, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ . En una realización preferente, estos picos de difracción de rayos X con respecto a la forma cristalina G se refieren a una medición a $298 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en otra realización preferente se refieren, con respecto a la forma cristalina G, a una medición a $100 \text{ K} \pm 5 \text{ K}$, en cada caso utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$.

Todos los valores 2Θ con respecto a la forma cristalina G se refieren a un difractograma de rayos X de polvo (XRPD) que se puede obtener utilizando una radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,54060 \text{ \AA}$ a 298 K ($\pm 5 \text{ K}$) o a 100 K ($\pm 5 \text{ K}$), que ha sido calculada a partir de un difractograma de cristal simple (SCXRD) medido utilizando radiación $\text{MoK}\alpha$ con una longitud de onda de $0,71073 \text{ \AA}$ a 100 K ($\pm 5 \text{ K}$). Debido al hecho de que el SCXRD se determinó a 100 K ($\pm 5 \text{ K}$), las posiciones de picos determinadas mediante un XRPD medido a 298 K ($\pm 5 \text{ K}$) pueden diferir a causa de variaciones dependientes de la temperatura de los parámetros de red cristalina de la célula unitaria. Por lo tanto, la incertidumbre en los valores 2Θ es $\pm 1,0^\circ$, preferentemente $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún

más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2Θ .

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina G tal como se describe más arriba.

- 5 En una realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-1) precipitar la sal sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre.

10 Para los fines de la especificación, el concepto "base libre" significa que el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) no está presente en forma de una sal, en particular no está presente en forma de una sal de adición de ácido.

15 Como disolventes en una solución o suspensión, preferentemente una solución, de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, DMSO, NMP, ácido acético, 20 mezclas de ácido acético y dimetilacetamida, mezclas de acetona y THF, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de THF y DMSO.

25 En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico para disolver la base libre del compuesto según la fórmula general (I) es una mezcla de acetona y THF. Preferentemente, la relación entre acetona y THF está en el intervalo entre 15:1 y 1:15, de forma especialmente preferente entre 12:1 y 1:12 (volumen/volumen).

El paso (a-1) se puede llevar a cabo por adición de ácido sulfúrico.

En una realización preferente, el ácido sulfúrico se añade en forma de solución.

30 En una realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente acuoso, es decir una solución acuosa de ácido sulfúrico.

En otra realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes alcoholes como etanol, isopropanol y n-butanol y éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o ácidos carbónicos como ácido acético y ácido propiónico.

35 En una realización preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

En otra realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre no contienen el mismo disolvente.

40 En una realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico es una solución acuosa y la solución de la base libre es un disolvente orgánico en el que está disuelta la base libre.

Preferentemente, la solución contiene ácido sulfúrico en una concentración en el intervalo entre 0,01 mol/l y 15 mol/l, de forma especialmente preferente entre 0,02 mol/l y 12,5 mol/l, de forma todavía más preferente entre 0,05 mol/l y 10 mol/l, de forma incluso más preferente entre 0,1 mol/l y 7,5 mol/l, de forma totalmente preferente entre 0,2 mol/l y 10 mol/l, y en particular entre 0,3 mol/l y 5 mol/l.

- 5 Preferentemente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar, en particular para formar una sal sulfato.

En otra realización preferente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en una cantidad molar menor que la cantidad molar de la base libre, en particular para formar una sal hemisulfato.

- 10 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (a-1) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

- 15 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, de forma todavía más preferente al menos 5 minutos, de forma incluso más preferente al menos 10 minutos, de forma totalmente preferente al menos 20 minutos y en particular al menos 30 minutos.

- 20 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 1 día y en particular al menos 2 días.

- 25 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 12 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 2 horas, de forma incluso más preferente como máximo 60 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 45 minutos y en particular como máximo 30 minutos.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención también incluye el paso de (b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-1).

- 30 Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención también incluye el paso de (c-1) secar el sólido obtenido en el paso (b-1).

En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire, corriente de nitrógeno o corriente de argón.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma especialmente preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

- 35 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-1) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

- 40 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

Como disolventes en una solución de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos.

10 Disolventes preferentes son THF, ácido acético, NMP, DMSO, mezclas de THF y DMSO, mezclas de DMSO y ácido acético, y mezclas de ácido acético y dimetilacetamida (DMAc).

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (a-2) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes respectivos, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en el paso (a-2).

Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo por medio de un rotavapor.

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente.

En otra realización preferente, el proceso incluye además el paso de (b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en el paso (a-2), preferentemente por adición de un precipitante. Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en el paso (a-2) y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente como máximo 10°C, de forma todavía más preferente como máximo 4-8°C, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 60°C por debajo de la temperatura de acuerdo con el paso (a-2).

En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo por adición de un medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble ("antidisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; alcoholes como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol; éteres como metil terc-butil éter, dietil éter y diisopropil éter; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; nitrilos como acetonitrilo; piridina, ácido acético y agua, y DMSO. Son particularmente preferentes DMSO, 2-butanona (MEK), 2-propanol y agua; siendo especialmente preferentes 2-butanona (MEK) y 2-propanol.

La cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, del precipitante o del antidisolvente se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

La cantidad total de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble también se puede dividir en varias porciones, preferentemente dos o tres porciones. En esta realización, la precipitación del componente disuelto comienza preferentemente después de la adición de la última porción.

- 5 La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de haber añadido el precipitante, preferiblemente la cantidad total del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos. Preferentemente, la precipitación del componente disuelto comienza dentro de un periodo de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 60 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 30 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 5 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 60 segundos y en particular como máximo 10 segundos.

- 15 Además, la cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, el precipitante o del antidisolvente se selecciona preferentemente de modo que el componente disuelto precipite por completo o que al menos hasta un 90% de la cantidad inicial del mismo precipite dentro de un periodo de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 80 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 70 minutos y de forma totalmente preferente como máximo 60 minutos después de haber añadido toda la cantidad del antidisolvente.

- 20 El paso (b-2') también se puede llevar a cabo exponiendo la solución obtenida en el paso (a-2) a una atmósfera que contiene un disolvente donde el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, es decir, mediante una técnica de cristalización por difusión de vapor.

En esta realización, como disolvente para el paso (a-2) se elige preferentemente diclorometano y la solución obtenida en el paso (a-2) se expone preferentemente a una atmósfera que contiene hexano.

- 25 Preferentemente, en el proceso según la invención, después del paso (b-2) o respectivamente (b-2'), todos los demás pasos se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0°C, preferentemente entre 35 y 5°C, de forma especialmente preferente entre 25 y 15°C.

- 30 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (b-2') se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, y de forma totalmente preferente al menos 5 minutos.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso de (c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso de (d-2') secar el sólido obtenido en el paso (c-2').

- 35 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener también es posible evaporar el disolvente a una temperatura elevada, por ejemplo dentro del intervalo entre 20°C y 60°C.

- 40 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

Como disolventes en una suspensión de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son alcoholes tales como metanol o agua, siendo particularmente preferentes alcoholes tales como metanol.

En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 90°C, de forma todavía más preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C, de forma totalmente preferente no superior a 40°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.

En otra realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de 100-40°C, de forma especialmente preferente 90-50°C y de forma totalmente preferente 85-60°C.

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 16 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas y en particular al menos 2 días.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso de (b-3) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-3).

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención incluye además el paso de (c-3) secar el sólido obtenido en el paso (b-3).

En el proceso según la invención, el paso (c-3) puede tener lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, es preferible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar, y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-3) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

En otra realización preferente, el proceso comprende el paso de (a-4) someter a reacción 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, en un ácido carbónico como medio de reacción en presencia de ácido sulfúrico para formar sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.

En el sentido de la presente invención, un "derivado protegido de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona" significa preferentemente un derivado de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona en el que el grupo ceto de dicho compuesto está protegido por un grupo protector adecuado, por ejemplo está presente en forma de un grupo etilenglicol. El paso de reacción (a-4) de acuerdo con la presente invención es una reacción de oxa-Pictet-Spengler, que se da a conocer, por ejemplo, en S.-Y. Chou y col., Heterocycles 2003, 60, 1095 y M. Zott y col., Tetrahedron: Asymmetry 1993, 4, 2307.

Cualquier ácido carbónico adecuado puede servir como medio de reacción en el paso (a-4) de acuerdo con la presente invención. El medio de reacción sirve preferentemente como disolvente para el material de partida empleado, es decir, para los compuestos 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, preferentemente también como un disolvente para el ácido sulfúrico.

- 5 Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) de acuerdo con la presente invención está en estado líquido a temperatura ambiente.

Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) se selecciona entre el grupo consistente en 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 Preferentemente, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a) se selecciona entre el grupo consistente en 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 carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido acético.

- 15 En otra realización particularmente preferente de la presente invención, el ácido carbónico empleado como medio de reacción en el paso (a-4) es ácido propiónico.

Preferentemente, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso del material de partida. Por ejemplo, si se utilizan 400 mg de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en una cantidad en peso entre 2 g y 24 g. De forma especialmente preferente, el ácido carbónico como medio de reacción se emplea en el paso (a-4) en una cantidad en peso 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 de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o de un derivado protegido de la misma.

- 25 Preferentemente, el ácido sulfúrico como agente promotor se emplea en el paso (a-4) en una cantidad 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 de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma.
- 30

Preferentemente, el ácido sulfúrico empleado en el paso (a-4) según el procedimiento de la invención es soluble, preferiblemente soluble a temperatura ambiente, en el medio de reacción empleado en el paso (a-4).

El tiempo de reacción del paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo la temperatura, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción, y los especialistas lo pueden determinar 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 todavía más 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.

35

40

Preferentemente, la agitación de la mezcla de reacción se lleva a cabo en el paso (a-4).

La temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) puede variar en función de diversos parámetros, por ejemplo el tiempo de reacción, la estequiometría, la naturaleza del compuesto con el que se ha de realizar la reacción, o la naturaleza del medio de reacción y los especialistas la pueden determinar para cada proceso en cuestión utilizando ensayos preliminares. Preferentemente, la temperatura de reacción a la que se lleva a cabo el paso (a-4) 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 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-4) del proceso de la invención es de al menos 30°C, preferentemente al menos 40°C, de forma especialmente preferente al menos 50°C.

10 En una realización particularmente preferente

- el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;
- el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma.

En una realización muy particularmente preferente

- el ácido sulfúrico se emplea en el paso (a-4) en una cantidad que oscila entre 1,10 y 1,30 equivalentes con respecto a la cantidad molar de 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol o 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos;
- el o los ácidos carbónicos empleados como medio de reacción en el paso (a) son ácido acético o ácido propiónico, preferentemente en una cantidad en peso entre 5 y 60 veces mayor que la cantidad total en peso de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de la misma;
- 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, la forma sólida del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y ácido sulfúrico precipita a partir de la mezcla de reacción durante la realización del paso (a-4) y, por tanto, se puede obtener en el paso (a-4) en forma de un precipitado, preferiblemente mediante filtración de la mezcla de reacción, es decir, separando, preferentemente filtrando, el precipitado.

Así, preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-4) separar, preferentemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-4).

El sólido obtenido en el paso (b-4) se puede purificar opcionalmente, por ejemplo (c-4) llevando a cabo opcionalmente los pasos (a-2) y (b-2) o (b-2') o llevando a cabo los pasos (a-3) y (b-3).

35 El sólido obtenido en el paso (b-4) además se puede recrystalizar opcionalmente de forma bien conocida por los especialistas, por ejemplo por recrystalización a partir de un disolvente adecuado. Alternativamente, el sólido obtenido también se puede someter a resolución cromatográfica.

40 Los disolventes adecuados pueden ser determinados por los especialistas utilizando ensayos preliminares e incluyen disolventes 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 metil terc-butil 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 carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y mezclas de los mismos. Son particularmente preferentes ácido acético, mezclas de DMSO y ácido acético, mezclas de THF y DMSO y mezclas de ácido acético y dimetilacetamida. Técnicas de recristalización 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 calentar la mezcla, seguido de una precipitación de dicha sal de adición de ácido, preferentemente mediante adición de otro medio, o seguido de una evaporación del disolvente empleado para la disolución.

De forma particularmente preferente se emplea un proceso que incluye los pasos (a-1) y (b-1) y los pasos (a-4) y (b-4) para la preparación de la forma cristalina G, siendo especialmente preferente un proceso que comprende los pasos (a-1) y (b-1).

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina G que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

En una realización preferente de la presente invención, las formas cristalinas E, F y G se caracterizan por picos XRPD calculados como reflexiones de Cu-K α a 298 K \pm 5 K en base a mediciones de Mo-K α de cristal simple a 100 K \pm 5 K.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina H.

Preferentemente, la forma cristalina H de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un solvato del mismo, de forma especialmente preferente un hidrato del mismo.

La forma cristalina H según la presente invención se puede caracterizar porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en 917 \pm 2 cm $^{-1}$, 1003 \pm 2 cm $^{-1}$, 1572 \pm 2 cm $^{-1}$ y 1586 \pm 2 cm $^{-1}$.

La forma cristalina H de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en 917 \pm 2 cm $^{-1}$, 1003 \pm 2 cm $^{-1}$, 1572 \pm 2 cm $^{-1}$, y 1586 \pm 2 cm $^{-1}$ y/o una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en 162 \pm 2 cm $^{-1}$, 175 \pm 2 cm $^{-1}$, 1028 \pm 2 cm $^{-1}$ y 1038 \pm 2 cm $^{-1}$.

La forma cristalina H de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en 926 \pm 2 cm $^{-1}$, 1116 \pm 2 cm $^{-1}$, 1165 \pm 2 cm $^{-1}$, 1200 \pm 2 cm $^{-1}$, 1220 \pm 2 cm $^{-1}$, 1265 \pm 2 cm $^{-1}$, 1311 \pm 2 cm $^{-1}$, 1360 \pm 2 cm $^{-1}$, 1374 \pm 2 cm $^{-1}$, 1443 \pm 2 cm $^{-1}$ y 1466 \pm 2 cm $^{-1}$.

La forma cristalina H de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en 370 \pm 2 cm $^{-1}$, 396 \pm 2 cm $^{-1}$, 415 \pm 2 cm $^{-1}$, 430 \pm 2 cm $^{-1}$, 439 \pm 2 cm $^{-1}$, 450 \pm 2 cm $^{-1}$, 458 \pm 2 cm $^{-1}$, 472 \pm 2 cm $^{-1}$, 490 \pm 2 cm $^{-1}$, 518 \pm 2 cm $^{-1}$, 538 \pm 2 cm $^{-1}$, 597 \pm 2 cm $^{-1}$, 621 \pm 2 cm $^{-1}$, 628 \pm 2 cm $^{-1}$, 685 \pm 2 cm $^{-1}$, 708 \pm 2 cm $^{-1}$, 826 \pm 2 cm $^{-1}$ y 888 \pm 2 cm $^{-1}$.

ES 2 589 259 T3

La forma cristalina H de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $213 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $238 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $257 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $284 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $341 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $353 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $566 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $982 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina I.

- 5 Preferentemente, la forma cristalina I de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un solvato del mismo, de forma especialmente preferente un solvato de tolueno del mismo.

- 10 La forma cristalina I de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1570 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1582 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 15 La forma cristalina I de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1570 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $1582 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y/o una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $169 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $368 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $397 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $434 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina I de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $187 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $207 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $259 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $451 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $491 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $680 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $923 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1031 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1037 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1201 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1296 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1311 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 20 La forma cristalina I de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $1478 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1466 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1459 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1454 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1443 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1375 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1358 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1339 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1264 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1157 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1113 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1057 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $986 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $824 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $788 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $633 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $621 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $604 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 25 La forma cristalina I de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en 598 ± 2 y $539 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina J.

- 30 Preferentemente, la forma cristalina J de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un solvato del mismo, de forma especialmente preferente un solvato de THF del mismo.

La forma cristalina J según la presente invención se puede caracterizar porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1572 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1585 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 35 La forma cristalina J según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1572 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $1585 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y/o una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $175 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $258 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $371 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $441 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina J según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $207 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $415 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $489 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $519 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, 539

$\pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $598 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $621 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $685 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $708 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $825 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $888 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1029 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1037 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina J según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $1466 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1443 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1376 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$,
 5 $1342 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1321 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1310 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1266 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1225 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1219 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1207 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1166 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1135 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1116 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1083 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1071 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1046 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $983 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina J según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $949 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $925 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $787 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina K.

Preferentemente, la forma cristalina K de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico es un sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferentemente un sulfato del mismo, de forma especialmente preferente un solvato de THF y/o un hidrato del mismo.

15 La forma cristalina K de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $918 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1004 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1568 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1583 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina K de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $918 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1004 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1568 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y
 20 $1583 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y/o una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $170 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $257 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $396 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $489 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

La forma cristalina K de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $155 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $207 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $369 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $433 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $455 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $514 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $537 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $566 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $599 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $621 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $630 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $680 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $717 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
 25

La forma cristalina K de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman adicionales seleccionadas entre el grupo consistente en $1629 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1465 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1438 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1371 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1342 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1315 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1295 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1267 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1219 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1199 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1115 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1076 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1051 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1030 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $982 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $889 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $829 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $787 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
 30

Otros aspectos de la presente invención se refieren a un proceso para la producción de las formas cristalinas H, I, J y K, en cada caso independientemente entre sí, tal como se describe más arriba.

En una realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-1) precipitar la sal sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre.
 35

Como disolventes en una solución o suspensión, preferentemente una solución, de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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;
 40 cetonas, como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres, como

5 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, DMSO, NMP, ácido acético, mezclas de ácido acético y dimetilacetamida, mezclas de acetona y THF, mezclas de DMSO y ácido acético y mezclas de THF y DMSO.

10 En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico para disolver la base libre del compuesto según la fórmula general (I) es una mezcla de acetona y THF. Preferentemente, la relación acetona:THF está en el intervalo entre 15:1 y 1:15, de forma especialmente preferente entre 12:1 y 1:12 (volumen/volumen).

El paso (a-1) se puede llevar a cabo por adición de ácido sulfúrico.

En una realización preferente, el ácido sulfúrico se añade en forma de solución.

En una realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente acuoso, es decir una solución acuosa de ácido sulfúrico.

15 En otra realización preferente, la solución es una solución de ácido sulfúrico en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes alcoholes como etanol, isopropanol y n-butanol y éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano o ácidos carbónicos como ácido acético y ácido propiónico.

20 En una realización preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

En otra realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico y la solución de la base libre no contienen el mismo disolvente.

En una realización particularmente preferente, la solución que contiene ácido sulfúrico es una solución acuosa y la solución de la base libre es un disolvente orgánico en el que está disuelta la base libre.

25 Preferentemente, la solución contiene ácido sulfúrico en una concentración en el intervalo entre 0,01 mol/l y 15 mol/l, de forma especialmente preferente entre 0,02 mol/l y 12,5 mol/l, de forma todavía más preferente entre 0,05 mol/l y 10 mol/l, de forma incluso más preferente entre 0,1 mol/l y 7,5 mol/l, de forma totalmente preferente entre 0,2 mol/l y 10 mol/l, y en particular entre 0,3 mol/l y 5 mol/l.

30 Preferentemente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar, en particular para formar una sal sulfato.

En otra realización preferente, el ácido sulfúrico se añade a la solución o suspensión de la base libre en una cantidad molar menor que la cantidad molar de la base libre, en particular para formar una sal hemisulfato.

35 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (a-1) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, de forma todavía más preferente al menos 5 minutos, de forma

incluso más preferente al menos 10 minutos, de forma totalmente preferente al menos 20 minutos y en particular al menos 30 minutos.

5 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 6 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 1 día y en particular al menos 2 días.

10 En una realización preferente, la suspensión o solución obtenida en el paso (a-1) se agita durante un tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 12 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 2 horas, de forma incluso más preferente como máximo 60 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 45 minutos y en particular como máximo 30 minutos.

Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención también incluye el paso de (b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-1).

15 Preferentemente, el proceso de acuerdo con la invención también incluye el paso de (c-1) secar el sólido obtenido en el paso (b-1).

En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire, corriente de nitrógeno o corriente de argón.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma especialmente preferente en un vacío de 1 a 500 mbar y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

20 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-1) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

25 Como disolventes en una solución de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano
30 (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los mismos. Disolventes preferentes son THF, ácido acético, NMP, DMSO, mezclas de THF y DMSO, mezclas de DMSO y
35 ácido acético, y mezclas de ácido acético y dimetil acetamida (DMAc).

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (a-2) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes respectivos, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

40 En una realización preferente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-2) evaporar el disolvente de la solución obtenida en el paso (a-2).

Los especialistas conocen métodos adecuados para evaporar el disolvente. Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el disolvente se evapora al aire, con una corriente de aire o una corriente de gas inerte, en particular una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, también es posible evaporar el disolvente bajo vacío, por ejemplo por medio de un rotavapor.

- 5 Preferentemente, en el proceso según la invención, el disolvente se evapora a temperatura ambiente.

En otra realización preferente, el proceso incluye además el paso de (b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución obtenida en el paso (a-2), preferentemente por adición de un precipitante.

- 10 Los especialistas conocen métodos de precipitación adecuados. En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (b-2') se puede llevar a cabo reduciendo el volumen de la solución obtenida en el paso (a-2) y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de como máximo 15°C, de forma especialmente preferente como máximo 10°C, de forma todavía más preferente como máximo 4-8°C, y/o enfriando la solución, preferentemente a una temperatura de al menos 10°C, de forma especialmente preferente al menos 30°C, de forma incluso más preferente al menos 60°C por debajo de la temperatura de acuerdo con el paso (a-2).

- 15 En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo mediante la adición de un medio en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble ("antidisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2). Dicho medio se selecciona preferentemente entre el grupo consistente en ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; alcoholes como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol; éteres como metil terc-butil éter, dietil éter y diisopropil éter; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; nitrilos como acetonitrilo; piridina, ácido acético y agua, y DMSO. Son particularmente preferentes DMSO, 2-butanona (MEK), 2-propanol y agua; siendo especialmente preferentes 2-butanona (MEK) y 2-propanol.

- 20 La cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, del precipitante o del antidisolvente se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

- 25 La cantidad total del medio en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble también se puede dividir en varias porciones, preferentemente dos o tres porciones. En esta realización, la precipitación del componente disuelto comienza preferentemente después de la adición de la última porción.

- 30 La precipitación del componente disuelto comienza preferentemente bien inmediatamente después de haber añadido el precipitante, preferiblemente la cantidad total del precipitante, bien alternativamente con una demora de 2 segundos a 120 minutos. Preferentemente, la precipitación del componente disuelto comienza dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 60 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 30 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 5 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 60 segundos y en particular como máximo 10 segundos.

- 35 Además, la cantidad de medio en el que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, del precipitante o del antidisolvente se selecciona preferentemente de modo que el componente disuelto precipite por completo o que al menos hasta un 90% de la cantidad inicial del mismo precipite dentro de un período de tiempo de como máximo 90 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 80 minutos, de forma incluso más

preferente como máximo 70 minutos y de forma totalmente preferente como máximo 60 minutos después de haber añadido toda la cantidad del antidisolvente.

5 El paso (b-2') también se puede llevar a cabo exponiendo la solución obtenida en el paso (a-2) a una atmósfera que contiene un disolvente en el que el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina solo es difícilmente soluble, es decir, mediante una técnica de cristalización por difusión de vapor.

En esta realización, como disolvente para el paso (a-2) se elige preferentemente diclorometano y la solución obtenida en el paso (a-2) se expone preferentemente a una atmósfera que contiene hexano.

10 Preferentemente, en el proceso según la invención, después del paso (b-2) o respectivamente (b-2'), todos los demás pasos se llevan a cabo a una temperatura entre 40 y 0°C, preferentemente entre 35 y 5°C, de forma especialmente preferente entre 25 y 15°C.

Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (b-2') se agita durante un tiempo de al menos 1 minuto, preferiblemente al menos 2 minutos, de forma especialmente preferente al menos 3 minutos, y de forma totalmente preferente al menos 5 minutos.

15 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (d-2') secar el sólido obtenido en el paso (c-2').

20 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, dependiendo de la forma cristalina que se desee obtener también es posible evaporar el disolvente a una temperatura elevada, por ejemplo dentro del intervalo entre 20°C y 60°C.

25 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de (a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente.

30 Como disolventes en una suspensión de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, 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 metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), 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; ácidos carbónicos, como ácido acético y ácido propiónico; y también N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO); y mezclas de los
35 mismos. Disolventes preferentes son alcoholes tales como metanol o agua, siendo particularmente preferentes alcoholes tales como metanol.

40 En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del disolvente respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 100°C, de forma especialmente preferente no superior a 90°C, de forma todavía más preferente no superior a 80°C, de forma incluso más preferente no superior a 60°C, de forma totalmente preferente no superior a 40°C y en particular dentro de un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.

En otra realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de 100-40°C, de forma especialmente preferente 90-50°C y de forma totalmente preferente 85-60°C.

5 Preferentemente, en el proceso según la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de al menos 2 horas, preferiblemente al menos 4 horas, de forma especialmente preferente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 16 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas y en particular al menos 2 días.

Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (b-3) separar, preferiblemente filtrar, el sólido obtenido en el paso (a-3).

10 Preferentemente, el proceso según la invención incluye además el paso de (c-3) secar el sólido obtenido en el paso (b-3).

En el proceso de acuerdo con la invención, el paso (c-3) puede tener lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno. No obstante, es preferible un secado bajo vacío, de forma especialmente preferente en un vacío de 0 a 900 mbar, de forma incluso más preferente en un vacío de 1 a 500 mbar, y en particular en un vacío de 10 a 200 mbar.

15 Preferentemente, en el proceso según la invención, el paso (c-3) tiene lugar en un intervalo de temperatura entre 0 y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 50°C y de forma especialmente preferente entre 20 y 40°C.

Otros aspectos de la invención se refieren a formas cristalinas H, I, J y K, que se pueden obtener independientemente entre sí mediante el proceso arriba descrito.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina que se obtiene mediante un proceso que comprende los pasos de:

(a-1) precipitar la sal sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre; y

(b-1) separar, preferiblemente filtrar, el sólido;

25 disolviéndose o suspendiéndose la base libre en un disolvente o mezcla de disolventes seleccionados entre el grupo consistente en acetona, 2-butanona, una mezcla de etanol y THF, acetato de etilo, THF, 1,4-dioxano, 1-butanol, una mezcla de acetona y H₂O, y una mezcla de THF y H₂O,

o

(a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente; y

30 (b-2) evaporar el disolvente de la solución, o

(b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución;

seleccionándose el disolvente entre el grupo consistente en 2-propanol, 2-butanona, acetato de isobutilo, TBME, etanol, 1-butanol, tolueno y H₂O,

35 o

(a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente, y agitar la suspensión resultante; y

(b-3) separar, preferentemente filtrar, el sólido;

seleccionándose el disolvente entre el grupo consistente en 2-propanol, 2-butanona, acetato de isobutilo, TBME, etanol, 1-butanol, tolueno y H₂O.

5 En algunas realizaciones, las formas sólidas de la presente invención permiten obtener (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en forma de la sal sulfato o hemisulfato con altos rendimientos y pureza. Estas formas se distinguen además porque tienen propiedades fundamentalmente diferentes, que pueden proporcionar ventajas.

En algunas realizaciones, las formas sólidas de la presente invención se caracterizan por una mayor facilidad de manipulación y permiten una dosificación más precisa (o incluso exacta) del principio activo.

10 En algunas realizaciones se ha comprobado sorprendentemente que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina puede formar una forma de no solvato (formas cristalinas B y G), un hidrato (forma cristalina A) y diferentes solvatos con disolventes orgánicos y/o agua (formas cristalinas C, D, E y F).

15 En algunas realizaciones se ha comprobado sorprendentemente que el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina puede formar diferentes solvatos con disolventes orgánicos y/o agua (formas cristalinas H, I, J y K).

20 En algunas realizaciones se ha comprobado sorprendentemente que algunas formas cristalinas o mezclas de las mismas se obtienen mediante técnicas de cristalización con tiempos de equilibrado cortos. En algunas realizaciones se ha comprobado sorprendentemente que la forma cristalina A representa la forma más dominante que se puede obtener mediante estas técnicas de cristalización rápida siempre que no se haya evitado la presencia de agua y/o humedad.

Además, se ha comprobado que la forma cristalina B no es higroscópica. En algunas realizaciones se ha comprobado que la forma cristalina B se puede obtener a partir de la forma cristalina A tratando la forma cristalina A en un alcohol como metanol.

25 En algunas realizaciones se ha comprobado que algunas formas cristalinas, como la forma cristalina B, se pueden obtener mediante técnicas de cristalización más lenta. En algunas realizaciones se ha comprobado sorprendentemente que la forma cristalina A se puede convertir en otras formas cristalinas tales como las formas cristalinas B, C y D mediante estas técnicas de cristalización más lenta.

30 El alcance de la presente invención también incluye mezclas de las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, I, J y K, preferentemente mezclas de dos o tres de estas formas cristalinas.

En una realización preferente, la forma cristalina de acuerdo con la invención se convierte a continuación en una forma amorfa.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende una mezcla de al menos dos formas sólidas, preferentemente cristalinas, tal como se describen aquí; o una mezcla de al menos una forma sólida, preferentemente cristalina tal como se describe aquí, con una forma sólida, preferentemente cristalina, de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro-[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base libre), en cualquier proporción de mezcla.

40 En una realización preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende adicionalmente una forma sólida, preferentemente cristalina, de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base libre). Por consiguiente, de acuerdo con

esta invención, la composición farmacéutica comprende una mezcla de la forma sólida, preferentemente cristalina, de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base libre) y una sal de ácido sulfúrico de la misma, preferentemente la sal bisulfato, tal como se describe aquí.

- 5 Preferentemente, el contenido total de la sal de ácido sulfúrico de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferiblemente la sal bisulfato, es de como máximo 2.000 ppm, de forma especialmente preferente como máximo 1.000 ppm, de forma más preferente como máximo 750 ppm, de forma todavía más preferente como máximo 500 ppm, de forma incluso más preferente como máximo 250 ppm, de forma totalmente preferente como máximo 100 ppm y en particular como
- 10 máximo 50 ppm en relación con la cantidad total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base libre + sales).

- Preferentemente, el contenido total de la sal de ácido sulfúrico (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, preferiblemente la sal bisulfato, está dentro del intervalo de 1 ppm a 500 ppm, de forma especialmente preferente de 4 ppm a 440 ppm, de forma más
- 15 preferente de 7 ppm a 380 ppm, de forma todavía más preferente de 10 ppm a 300 ppm, de forma incluso más preferente de 13 ppm a 220 ppm, de forma totalmente preferente de 17 ppm a 140 ppm y en particular de 20 ppm a 60 ppm en relación con la cantidad total de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base libre + sales).

- Los especialistas conocen métodos adecuados para determinar el contenido de sal de ácido sulfúrico de
- 20 (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, incluyendo, por ejemplo, XRPD, análisis elemental, espectroscopía Raman, espectroscopía infrarroja, métodos cromatográficos, espectroscopía RMN, análisis térmico, electroforesis, espectroscopía de absorción atómica, métodos térmicos de espectroscopía de rayos X con dispersión de energía, que incluyen, entre otros, por
- 25 ejemplo DSC, TGA, DSC de temperatura modulada, DSC de alta velocidad, punto de fusión, XRPD de platina caliente, microscopía de platina caliente, calor de solución, análisis microtérmico, calorimetría, microcalorimetría.

- En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma sólida, en particular una forma cristalina, y/o una forma amorfa y/o una mezcla de al menos dos formas sólidas, preferentemente cristalinas, tal como se describen aquí y/o una mezcla de al menos una forma sólida, preferentemente cristalina, tal como se describe
- 30 aquí, con una forma amorfa y/o una mezcla de al menos una forma sólida, preferentemente cristalina, tal como se describe aquí con la forma cristalina de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base libre) tal como se describe aquí, para su uso en el tratamiento del dolor.

- En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para tratar el dolor, que consisten en administrar
- 35 una forma sólida tal como se describe aquí a un paciente que lo requiera (por ejemplo, un paciente al que se le haya diagnosticado un trastorno de dolor).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para tratar el dolor, que consisten en administrar una composición farmacéutica que comprende una forma sólida tal como se describe aquí a un paciente que lo requiera (por ejemplo, un paciente al que se le haya diagnosticado un trastorno de dolor).

- 40 Tal como se utiliza aquí, el término "dolor" incluye preferentemente, de forma no exclusiva, dolor seleccionado entre el grupo consistente en dolor inflamatorio, dolor posoperatorio, dolor neuropático, dolor neuropático diabético, dolor agudo, dolor crónico, dolor visceral, dolor por migraña y dolor por cáncer.

En algunas realizaciones preferentes, la forma sólida, en particular la forma cristalina y/o la forma amorfa de acuerdo con la invención, está prevista para ser utilizada en el tratamiento del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico (véase WO 2008/040481).

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma sólida, en particular una forma cristalina y/o una forma amorfa tal como se describen aquí, y opcionalmente uno o más aditivos y/o adyuvantes adecuados tales como los abajo descritos.

10 En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 40% en peso de una o más de las formas sólidas, en particular las formas cristalinas y/o formas amorfas aquí descritas. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 20% en peso de una o más de las formas sólidas, en particular las formas cristalinas y/o formas amorfas aquí descritas. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 10% en peso de una o más de las formas sólidas, en particular las formas cristalinas y/o formas amorfas aquí descritas. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 5% en peso de una o más de las formas sólidas, en particular las formas cristalinas y/o formas amorfas aquí descritas. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 1% en peso de una o más de las formas sólidas, en particular las formas cristalinas y/o formas amorfas aquí descritas. En algunas realizaciones preferentes, la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente un 0,01% en peso y aproximadamente un 1% en peso de una o más de las formas sólidas, en particular las formas cristalinas y/o formas amorfas aquí descritas.

Preferentemente, dicha composición farmacéutica puede utilizarse para el tratamiento del dolor.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende una forma sólida, en particular una forma cristalina y/o una forma amorfa tal como se describen aquí. En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende la composición farmacéutica tal como se describe aquí. En una realización preferente, el medicamento es una forma farmacéutica sólida. El medicamento se produce preferentemente para la administración oral. No obstante, también son posibles otras formas de administración, por ejemplo administración bucal, sublingual, transmucosal, rectal, intralumbar, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intramuscular, intaglütea, intracutánea y subcutánea.

30 Dependiendo de la configuración, el medicamento (forma de dosificación) contiene preferentemente aditivos y/o adyuvantes adecuados. Los aditivos y/o adyuvantes adecuados en el sentido de la invención son todos ellos sustancias conocidas por los especialistas en la técnica de la formación de formulaciones galénicas. La selección de estos adyuvantes y también de la cantidad a utilizar dependen de la vía de administración del medicamento, es decir, vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local.

35 En algunas realizaciones preferentes, la forma de dosificación comprende 40 ± 35 μg , preferiblemente 40 ± 30 μg , de forma especialmente preferente 40 ± 25 μg , de forma más preferente 40 ± 20 μg , de forma incluso más preferente 40 ± 15 μg , de forma totalmente preferente 40 ± 10 μg y en particular 40 ± 5 μg de una o más de las formas cristalinas aquí descritas. En algunas otras realizaciones preferentes, la forma de dosificación comprende 400 ± 375 μg o 400 ± 350 , preferiblemente 400 ± 300 μg , de forma especialmente preferente 400 ± 250 μg , de forma más preferente 400 ± 200 μg , de forma incluso más preferente 400 ± 150 μg , de forma totalmente preferente 40 ± 100 μg y en particular 400 ± 50 μg de una o más de las formas cristalinas aquí descritas.

Preparaciones adecuadas para la administración oral son aquellas que están en forma de pastillas, pastillas masticables, pastillas para chupar, cápsulas, gránulos, gotas, líquidos o jarabes, y las preparaciones adecuadas para administración parenteral, tópica y por inhalación son soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles y aerosoles. Otra posibilidad consiste en supositorios para la administración 5 rectal. La aplicación en un depósito en forma disuelta, un parche o un apósito, posiblemente con la adición de agentes promotores de la penetración en la piel, son ejemplos de formas de administración percutánea adecuadas.

Ejemplos de adyuvantes y aditivos para formas de administración oral son disgregantes, lubricantes, aglutinantes, materiales de carga, agentes de desmoldeo, posiblemente disolventes, saborizantes, azúcar, en 10 particular vehículos, diluyentes, agentes colorantes, antioxidantes, etc.

Para los supositorios se pueden utilizar ceras o ésteres de ácidos grasos, entre otros, y para las formas de administración parenteral se pueden utilizar sustancias vehículo, conservantes, agentes auxiliares de suspensión, etc.

Los adyuvantes pueden ser, por ejemplo,: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, 15 polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melazas, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, cauchos naturales y sintéticos, goma arábiga, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de 20 sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, polioxietileno y ésteres de ácido graso de propileno, ésteres de ácido graso de sorbitano, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, 25 talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

La producción de estos medicamentos y composiciones farmacéuticas se lleva a cabo utilizando medios, dispositivos, métodos y procesos bien conocidos en el campo de la tecnología farmacéutica, tal como se describen, por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro, 17 edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular parte 8, capítulos 76 a 93.

Así, por ejemplo, para una formulación sólida como una pastilla, la sustancia activa del fármaco se puede 30 granular con una sustancia vehículo farmacéutico, por ejemplo constituyentes de pastillas convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o cauchos farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticamente aceptables tales como agua, por ejemplo, para formar una composición sólida que contiene la sustancia activa en una dispersión homogénea. Tal como se 35 utiliza aquí, el concepto "dispersión homogénea" significa que las sustancias activas están dispersas uniformemente por toda la composición, de modo que ésta se puede dividir fácilmente en formas de dosificación estándar con una efectividad idéntica, como pastillas, cápsulas, pastillas para chupar. La composición sólida se divide en formas de dosificación estándar. Las pastillas o píldoras también se pueden revestir o componer de otro modo para preparar una forma de dosificación de liberación lenta. Agentes de revestimiento adecuados 40 incluyen ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa, por ejemplo.

En una realización de la presente invención, la forma sólida, en particular la forma cristalina y/o la forma amorfa tal como se describen aquí, están presentes en una forma de liberación inmediata.

En otra realización de la presente invención, la forma sólida, en particular la forma cristalina y/o la forma amorfa tal como se describe aquí, está presente al menos en parte en una forma de liberación controlada. En particular, el ingrediente activo puede ser liberado lentamente desde preparaciones que se pueden administrar por vía oral, rectal o percutánea.

- 5 El medicamento se puede producir preferentemente para ser administrado una vez al día, dos veces al día (*bid*) o tres veces al día, siendo preferente la administración una vez al día o dos veces al día (*bid*).

Tal como se utiliza aquí, el concepto liberación controlada se refiere a cualquier tipo de liberación diferente a la liberación inmediata, como una liberación retardada, mantenida, lenta, prolongada y similares. Estos términos son bien conocidos para cualquier persona especialista en la técnica, al igual que los medios, dispositivos,
10 métodos y procesos utilizados para obtener este tipo de liberación.

En otra realización de la presente invención

- el medicamento se fabrica para la administración oral; y/o
- el medicamento es una forma farmacéutica sólida y/o comprimida y/o revestida con una película; y/o
- el medicamento libera la forma sólida, en particular la forma cristalina y/o la forma amorfa tal como se describe aquí, lentamente desde una matriz; y/o
- 15 • el medicamento contiene la forma sólida, en particular la forma cristalina y/o la forma amorfa, en una cantidad del 0,001 y 99,999% en peso, preferiblemente del 0,1 al 99,9% en peso, de forma todavía más preferente del 1,0 al 99,0% en peso, de forma incluso más preferente del 2,5 al 80% en peso, de forma totalmente preferente del 5,0 al 50% en peso y en particular del 7,5 al 40% en peso, basado en el peso total del medicamento; y/o
- 20 • el medicamento contiene un vehículo farmacéuticamente compatible y/o adyuvantes farmacéuticamente compatibles; y/o
- el medicamento tiene una masa total entre 25 y 2.000 mg, preferiblemente de 50 a 1.800 mg, de forma especialmente preferente de 60 a 1.600 mg, de forma incluso más preferente de 70 a 1.400 mg, de forma totalmente preferente de 80 a 1.200 mg y en particular de 100 a 1.000 mg; y/o
- 25 • el medicamento se selecciona entre el grupo consistente en pastillas, cápsulas, píldoras y gránulos.

El medicamento se puede suministrar como una pastilla simple y como una pastilla revestida (por ejemplo como una pastilla o pastilla para chupar revestida con una película). Normalmente, las pastillas son redondas y biconvexas, pero también son posibles formas oblongas. Además, son posibles gránulos, esferas, píldoras o microcápsulas, que están contenidos en sobres o cápsulas o comprimidos para formar pastillas desintegrantes.
30

En otro más de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso de la forma sólida, en particular la forma cristalina y/o la forma amorfa tal como se describen aquí, para la producción de un medicamento. Preferentemente, dicho medicamento es adecuado para el tratamiento del dolor.

En otro más de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso de la forma sólida, en particular la forma cristalina y/o la forma amorfa tal como se describen aquí, para el tratamiento del dolor.
35

Además, la presente invención se refiere a un método para tratar el dolor en un paciente, preferentemente un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz de una forma sólida, en particular una forma cristalina y/o una forma amorfa tal como se describe aquí, a un paciente.

EJEMPLOS

40 Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención de forma más detallada, pero no han de ser interpretados como restrictivos.

En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

	iBuOAc	acetato de isobutilo
	1BuOH	n-butanol (1-butanol)
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
5	EA	análisis elemental
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	IPE	diisopropil éter
10	MeCN	acetonitrilo
	MEK	2-butanona
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
15	1PrOH	n-propanol (1-propanol)
	2PrOH	isopropanol (2-propanol)
	h.r.	humedad relativa
	TA o t.a.	temperatura ambiente, preferiblemente 20-25°C
	sec	segundos
20	TBME	metil terc-butil éter
	THF	tetrahidrofurano
	RMN	espectroscopía por resonancia magnética nuclear
	PXRD	difracción de rayos X de polvo
	XRPD	difracción de polvo de rayos x
25	SCXRD	difracción de rayos X de cristal simple
	FT Raman	espectroscopía Raman por transformación de Fourier
	TG-FTIR	termogravimetría acoplada a espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
	DSC	calorimetría diferencial de barrido
	DVS	adsorción dinámica de vapor
30	A no ser que se especifique otra cosa, las mezclas de disolventes son siempre en volumen/volumen.	

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

Alternativa 1:

En un matraz se cargaron a 0°C (4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (3 g, 13,82 mmol), 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol (2,47 g, 13,82 mmol) y 150 ml de diclorometano. Después se añadió rápidamente una solución de éster trimetilsilílico de ácido trifluorometanosulfónico (3 ml, 15,5 mmol) en 3 ml de diclorometano. El color de la mezcla de reacción cambió a violeta y la temperatura aumentó a 10°C. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 20 minutos. Entre tanto precipitó un sólido. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 3 a 3,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 50 ml de NaOH (1N) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos. El color cambió a amarillo y precipitó un sólido. Con el fin de completar la precipitación, la mezcla de reacción (dos fases líquidas) se agitó durante otros 20 minutos mientras se enfriaba en un baño de hielo. Finalmente se filtró el sólido. El sólido resultante (4,2 g) se recrystalizó a continuación en 800 ml de 2-propanol. Rendimiento: 3,5 g.

Para aumentar el rendimiento, el filtrado líquido (agua y diclorometano) se separó. La solución acuosa se extrajo 3 veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reunieron y secaron con MgSO₄ y a continuación

se retiró el disolvente hasta sequedad. A continuación, el sólido resultante (1,7 g) se recrystalizó bajo reflujo en 800 ml de 2-propanol.

Alternativa 2

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. Después se añaden a 45-50°C 8,44 ml (0,158 mol) de ácido sulfúrico a lo largo de un período de 20-30 segundos. El sólido resultante se agita durante 4-16 h a 50-60°C. La mezcla se enfría a 20°C, se filtra y a continuación se lava con 72 ml tanto de ácido acético como de isopropanol. El sólido 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 h. El sólido se filtra y se lava con 144 ml de isopropanol. Luego se añaden 450 ml de sulfóxido de dimetilo (DMSO) para disolver el sólido a 80-87°C. Después se añaden 1.200 ml de isopropanol y la mezcla se enfría a temperatura ambiente. El sólido se filtra después de 3-24 h 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 h. El sólido se filtra y se seca en vacío. Rendimiento: 50-60%.

15 Alternativamente, en lugar de ácido sulfúrico se puede emplear otro ácido monoprotico o diprotico, como ácido trifluorometanosulfónico.

Síntesis de la forma cristalina A

Alternativa 1

150 mg de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se disolvieron en 25 ml de acetona y 1 ml de THF. Después se añadieron 0,8 ml de ácido sulfúrico (0,5M en H₂O). La sal precipitó después de un breve tiempo de agitación. La suspensión resultante se agitó durante 1 día a TA. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina A, que se caracterizó mediante RMN, PXRD, FT Raman, TG-FTIR, DSC y análisis elemental (véase la sección "Análisis").

25 Mediante la adición de 2 ml de TBME a 30 mg de la forma cristalina A, agitación de la suspensión resultante durante 5 días a TA y separación, preferentemente filtrado, del sólido resultante y secado de dicho sólido al aire, se sigue obteniendo la forma cristalina A de acuerdo con la caracterización mediante FT Raman y TG-FTIR (véase la sección "Análisis").

Alternativa 2

30 205 mg de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se disolvieron en 34 ml de acetona y 1,4 ml de THF. Después se añadieron 1,1 ml de ácido sulfúrico (0,5M en H₂O). La sal precipitó después de un breve tiempo de agitación. La suspensión resultante se agitó durante 4 días a TA. El precipitado se filtró y se secó al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina A, que se caracterizó mediante FT Raman (véase la sección "Análisis").

35 *Síntesis de la forma cristalina B*

Alternativa 1

150 mg de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se disolvieron en 25 ml de acetona y 2 ml de THF. Después se añadieron 0,8 ml de ácido sulfúrico (0,5M en H₂O). La sal precipitó después de un breve tiempo de agitación. La suspensión resultante se agitó durante 3 días a TA. El precipitado se filtró y se secó al aire. Después se añadieron 2 ml de MeOH al sólido obtenido.

La suspensión resultante se agitó a TA durante 3 días. El sólido resultante se filtró y se secó al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina B, que se caracterizó mediante RMN, PXRD, FT Raman y TG-FTIR (véase la sección "Análisis").

Alternativa 2

- 5 A 30 mg de la forma cristalina A se le añadieron 2 ml de MeOH. La suspensión se agitó durante 5 días a TA. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina B, que se caracterizó mediante RMN, PXRD, FT Raman, TG-FTIR, DSC, análisis elemental y DVS (véase la sección "Análisis").

Síntesis de la forma cristalina C

10 *Alternativa 1*

100 mg de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se disolvieron en 8 ml de THF. Después se añadieron 0,5 ml de ácido sulfúrico (0,5M en H₂O). La suspensión resultante se agitó a 50°C durante 1 h, a TA durante 3 días, a 50°C durante 6 h y a TA a lo largo de la noche. El sólido resultante se filtró y después se disolvió en 4 ml de NMP caliente (120°C - 130°C). La solución resultante se enfrió a TA a lo largo de la noche. El precipitado resultante se filtró y se secó al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina C, que se caracterizó mediante FT Raman y RMN (véase la sección "Análisis").

Alternativa 2

- 20 mg de la forma cristalina A se disolvieron en 2 ml de NMP. La solución se guardó en una atmósfera saturada de MEK. El precipitado resultante se filtró y se secó al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina C, que se caracterizó mediante FT Raman y TG-FTIR (véase la sección "Análisis").

Alternativa 3

- 20 mg de la forma cristalina A se disolvieron en 2 ml de NMP. La solución se guardó en una atmósfera saturada de 2-propanol. El precipitado resultante se filtró y se secó al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina C. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina C, que se caracterizó mediante FT Raman (véase la sección "Análisis").

Síntesis de la forma cristalina D

- 100 mg de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se disolvieron en 18 ml de acetona y 2 ml de THF. Después se añadieron 0,5 ml de ácido sulfúrico (0,5M en H₂O). La suspensión resultante se agitó durante 1 h a 50°C, 3 días a TA, 6 h a 50°C y a lo largo de la noche a TA. El sólido se filtró y se disolvió en 8 ml de DMSO caliente (120°C - 130°C). La solución resultante se enfrió a TA a lo largo de la noche. El precipitado resultante se filtró y se secó al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina D, que se caracterizó mediante FT Raman y TG-FTIR (véase la sección "Análisis").

35 *Síntesis de la forma cristalina E*

- 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-fenilciclohexano) se disolvieron en 717 ml de ácido acético. La mezcla se calentó a 45-50°C bajo agitación. Después se añadieron a 45-50°C 8,44 ml (0,158 mol) de ácido sulfúrico a lo largo de un período de 20-30 segundos. El sólido resultante se agitó durante 4-16 h a 50-60°C. La mezcla se enfrió a 20°C y se filtró. Después, 2 g del sólido obtenido se disolvieron en 65 ml de THF/DMSO y la solución resultante se filtró y se

guardó al aire a lo largo de la noche. Los cristales resultantes se filtraron y el agua madre se dejó durante más de 48 h al aire. Los cristales simples resultantes se filtraron y se llevó a cabo un análisis de estructura de cristal simple (SCXRD) (rendimiento: aproximadamente 130 mg). A partir de los datos de SCXRD se calculó el patrón de PXRD correspondiente (véase la sección "Análisis").

5 *Síntesis de la forma cristalina F*

5 g de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se disolvieron en 500 ml de ácido acético a 60°C y se añadieron 1,25 equivalentes de ácido sulfúrico. Después de 16 h, el sólido resultante se filtró y se disolvió en 400 ml de ácido acético y 150 ml de dimetilacetamida (DMAc) a 95°C. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente sin agitación. Los cristales resultantes se analizaron mediante análisis de cristal simple (SCXRD). A partir de los datos de SCXRD se calculó el patrón de PXRD correspondiente (véase la sección "Análisis").

Síntesis de la forma cristalina G

5 g de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina se disolvieron en 500 ml de ácido acético a 60°C y se añadieron 1,25 equivalentes de ácido sulfúrico. Después de 16 h, el sólido resultante se filtró y 1,5 g del sólido húmedo resultante se disolvieron en 80 ml de ácido acético a 90°C. Luego se añadieron 10 ml de DMSO y la solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente sin agitación. Los cristales resultantes se analizaron mediante análisis de cristal simple (SCXRD). A partir de los datos de SCXRD se calculó el patrón de PXRD correspondiente (véase la sección "Análisis").

Síntesis de la forma cristalina H

20 De 0,05 ml a 0,1 ml de H₂O se añadieron a la forma cristalina L en el pocillo de una placa de microtitulación (*microtiter plate* - MTP). La MTP se agitó a TA en un Eppendorf Thermo-Mixer durante 3-4 días. Por razones de seguridad, los disolventes se evaporaron bajo corriente de nitrógeno antes de caracterizar el sólido cristalino obtenido mediante FT Raman (véase la sección "Análisis").

Síntesis de la forma cristalina I

25 Se preparó una solución madre de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en 5 ml de acetona (16,8 mg/ml) (solución A). También se preparó una segunda solución madre (10 ml) de ácido sulfúrico en H₂O con una concentración de 0,5 mol/l (solución B). En un pocillo de una placa de microtitulación se mezclaron 197,3 µl de la solución A que contenían 1,0 mg de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y 2,7 µl de la solución B que contenían 0,1 mg de ácido sulfúrico, con lo que se obtuvo una solución que tenía un volumen total de 200 µl. Luego se llevó a cabo una cristalización mediante evaporación de los disolventes a TA bajo corriente de nitrógeno (0,4 ml/min). Luego se añadieron de 0,05 ml a 0,1 ml de tolueno al sólido obtenido en el pocillo de una placa de microtitulación (MTP). La MTP se agitó a TA en un Eppendorf Thermo-Mixer durante 3-4 días. Por razones de seguridad, los disolventes se evaporaron bajo corriente de nitrógeno antes de caracterizar el sólido cristalino obtenido mediante FT Raman (véase la sección "Análisis").

Síntesis de la forma cristalina J

40 Se preparó una solución madre de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en 5 ml de THF (16,8 mg/ml) (solución A). También se preparó una segunda solución madre (10 ml) de ácido sulfúrico en H₂O con una concentración de 0,5 mol/l (solución B). En un pocillo de una placa de microtitulación se mezclaron 191,5 µl de la solución A que contenían 3,2 mg de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y 8,5 µl de la solución B que contenían 0,4 mg de ácido sulfúrico, con lo que se obtuvo una solución que tenía un volumen

total de 200 μ l. Luego se llevó a cabo una cristalización mediante evaporación de los disolventes a TA bajo corriente de nitrógeno (0,4 ml/min). El sólido resultante se caracterizó mediante FT Raman (véase la sección "Análisis").

Síntesis de la forma cristalina K

- 5 Se preparó una solución madre de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en 5 ml de THF (16,8 mg/ml) (solución A). También se preparó una segunda solución madre (10 ml) de ácido sulfúrico en H₂O con una concentración de 0,5 mol/l (solución B). En un pocillo de una placa de microtitulación se mezclaron 183,7 μ l de la solución A que contenían 3,1 mg de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y 16,3 μ l de la
 10 solución B que contenían 0,8 mg de ácido sulfúrico, con lo que se obtuvo una solución que tenía un volumen total de 200 μ l. Luego se llevó a cabo una cristalización mediante evaporación de los disolventes a TA bajo corriente de nitrógeno (0,4 ml/min). El sólido resultante se caracterizó mediante FT Raman (véase la sección "Análisis").

Síntesis de una forma cristalina L

- 15 20 mg de la forma cristalina A se disolvieron en 2 ml de DMSO. La solución se guardó en una atmósfera saturada de MEK. El precipitado resultante se filtró y se secó al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina L.

Síntesis de una forma cristalina M

- 20 20 mg de la forma cristalina A se disolvieron en 2 ml de DMSO. La solución se guardó en una atmósfera saturada de 2-propanol. El precipitado resultante se filtró y se secó al aire. De este modo se obtuvo un sólido cristalino de la forma cristalina M.

Síntesis de otras formas cristalinas mediante experimentos de filtro rápido

Método 1:

- 25 Se preparó una solución madre de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente (solución A). También se preparó una segunda solución madre de ácido sulfúrico en H₂O con una concentración de 0,5 mol/l (solución B). En un pocillo de una placa de microtitulación se mezclaron una solución A que contenía (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y una solución B que contenía ácido sulfúrico, con lo que se obtuvo una solución que tenía un volumen total de 200 μ l. Luego se llevó a cabo una cristalización mediante
 30 evaporación de los disolventes a TA bajo corriente de nitrógeno (0,4 ml/min). En este contexto se empleó una relación molar de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico de (2,0 \pm 0,2):1,0.

Método 2:

- 35 Tal como se describe en el *Método 1*: no obstante, se empleó una relación molar de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico de (1,0 \pm 0,2):1,0.

En todos los experimentos se obtuvieron formas cristalinas. Las muestras obtenidas se caracterizaron mediante microscopía Raman utilizando una cámara CCD refrigerada NIR potenciado, láser de diodo estabilizado 785 nm de excitación, Renishaw System 1000, como detector. Las mediciones se llevaron a cabo con un objetivo

50x o un objetivo 20x de larga distancia de trabajo (rango de medición: 2000-100 cm⁻¹). Los espectros Raman se clasificaron en clases Raman utilizando el *software* "Peak compare".

Los resultados de estos experimentos se muestran en la siguiente Tabla M1.

Tabla M1

Exp. nº	Disolvente	Clase Raman de la muestra cristalina obtenida según el método 1	Clase Raman de la muestra cristalina obtenida según el método 2
E1	S1: acetona	20	20
E2	S2: etanol/THF	20	20
E3	S3: acetato de etilo	20	20
E4	S4: THF	71	20
E5	S5: 1,4- dioxano	+	+
E6	S6: 1-butanol	15	15
E7	S7: acetona/H ₂ O	56	20
E8	S8: THF/H ₂ O	20	20

5

Método 3:

A las muestras obtenidas en el *método 1* se les añadió un disolvente en el pocillo de una placa de microtitulación (MTP). La MTP se agitó a TA en un Eppendorf Thermo-Mixer durante 3-4 días. Por razones de seguridad, los disolventes se evaporaron bajo corriente de nitrógeno antes de caracterizar el sólido cristalino obtenido mediante microscopía Raman.

10

Método 4:

A las muestras obtenidas en el *método 2* se les añadió un disolvente en el pocillo de una placa de microtitulación (MTP). La MTP se agitó a TA en un Eppendorf Thermo-Mixer durante 3-4 días. Por razones de seguridad, los disolventes se evaporaron bajo corriente de nitrógeno antes de caracterizar el sólido cristalino obtenido mediante microscopía Raman.

15

En todos los experimentos se obtuvieron formas cristalinas. Las muestras obtenidas se caracterizaron mediante microscopía Raman utilizando una cámara CCD refrigerada NIR potenciado, láser de diodo estabilizado 785 nm de excitación, Renishaw System 1000, como detector. Las mediciones se llevaron a cabo con un objetivo 50x o un objetivo 20x de larga distancia de trabajo (rango de medición: 2000-100 cm⁻¹). Los espectros Raman se clasificaron en clases Raman utilizando el *software* "Peak compare".

20

Los resultados de estos experimentos se muestran en la siguiente Tabla M2.

25

Tabla M2

Exp. n°	Muestra utilizada en los métodos 3 y 4, obtenida en el exp. n°	Disolvente	Clase Raman de la muestra cristalina obtenida según el método 3	Clase Raman de la muestra cristalina obtenida según el método 4
E9	E1	S9: 2-propanol	15	20
E10	E2	S10: 2-butanona	15 y 20	40
E11	E3	S11: acetato de isobutilo	20	+
E12	E4	S12: TBME	15	20
E13	E5	S13: etanol	2	+
E14	E6	S14: 1-butanol	15	15 y 44
E15	E7	S15: tolueno	25 y 70	+
E16	E8	S16: H ₂ O	55	20

Análisis

A. RMN

- 5 Los espectros ¹H-RMN de las formas cristalinas correspondían a la estructura de sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina. Los espectros ¹H-RMN muestran desplazamientos de picos en comparación con el espectro de la base libre, lo que indica también la formación de sal.

B. Análisis elemental (EA)

10 Forma Cristalina A

El resultado del análisis de composición elemental se muestra en la Tabla B1. Dicho resultado confirma la formación de sal.

Tabla B1

Elemento	Hallado	Calculado*
C	57,78	58,28
H	6,19	6,32
N	5,52	5,66
O	19,51	19,41
F	3,89	3,84
S	6,40	6,48

* Calculado para C₂₄H₂₇FN₂O·H₂SO₄·H₂O

15 Forma Cristalina B

El resultado del análisis de composición elemental se muestra en la Tabla B2. Dicho resultado confirma la formación de sal.

Tabla B2

Elemento	Hallado	Calculado*
C	58,5	60,49
H	6,3	6,13

Elemento	Hallado	Calculado*
N	6,4	5,88
O	16,9	16,79
F	3,8	3,99
S	5,5	6,73

* Calculado para $C_{24}H_{27}FN_2O \cdot H_2SO_4$

C. XRPD (difractograma de rayos X de polvo)

El término PXRD se puede utilizar como sinónimo de XRPD.

C.1 Mediciones

- 5 Los análisis XRPD se llevaron a cabo en geometría de transmisión con un difractómetro de rayos X de polvo Philips X'pert PW 3040, utilizando radiación $CuK\alpha$ monocromatizada por medio de un monocristal de germanio a $298 K \pm 5 K$. Las distancias-d se calcularon a partir de los valores 2θ , tomándose como base la longitud de onda de 1,54060 Å. El análisis del valor-d se llevó a cabo con el *software* EVA versión 10, 0, 0, 0. El $CuK\alpha_2$ se eliminó mediante el *software* y únicamente se incluyeron en la lista las líneas hasta $35^\circ 2\theta$. En general, los
- 10 valores 2θ tienen una tasa de error de $\pm 0,2^\circ$ en 2θ . Por lo tanto, el error experimental en los valores de distancia-d depende de la localización del pico. Los valores de distancia-d se pueden calcular a partir de valores 2θ utilizando la ley de Bragg.

- Las muestras se midieron sin ningún tratamiento especial aparte de la aplicación de una ligera presión para obtener una superficie plana. Se utilizó una atmósfera de aire ambiente. Para evitar la contaminación de los
- 15 equipos, las muestras se sellaron con lámina kapton.

La Figura 1a muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina A.

La Figura 1b muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina B.

Forma Cristalina A

- La Figura 1a muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina A. La Tabla C1 muestra la lista de picos de la
- 20 forma cristalina A. La incertidumbre en los valores 2θ es de $\pm 0,2^\circ$ en 2θ ; I. rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad relativa máxima es 100.

Tabla C1

2θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
7,27	12,2	590	47
9,16	9,6	556	44
12,71	7,0	38,1	3
14,58	6,1	470	37
15,74	5,62	390	31
16,76	5,29	207	16
17,96	4,93	891	71
18,50	4,79	1258	100
19,39	4,57	405	32
20,29	4,37	149	12
20,68	4,29	223	18
21,04	4,22	434	35
21,35	4,16	692	55

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
21,78	4,08	203	16
23,19	3,83	300	24
23,67	3,76	214	17
24,64	3,61	291	23
24,97	3,56	172	14
25,43	3,50	375	30
25,62	3,47	553	44
26,05	3,42	218	17
26,39	3,37	136	11
26,96	3,30	196	16
27,78	3,21	423	34
28,25	3,16	159	13
28,98	3,08	410	33
29,54	3,02	190	15
30,05	2,97	510	41
32,44	2,76	133	11
32,94	2,72	130	10
33,32	2,69	105	8
33,90	2,64	286	23
34,42	2,60	169	13

Forma Cristalina B

La Figura 1b muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina B. La Tabla C2 muestra la lista de picos de la forma cristalina B. La incertidumbre en los valores 2 θ es de $\pm 0,2^\circ$ en 2 θ ; I. rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad relativa máxima es 100.

Tabla C2

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
7,72	11,4	365	33
8,81	10,0	131	12
9,95	8,9	114	10
10,23	8,6	443	40
10,62	8,3	44,4	4
10,80	8,2	47	4
11,40	7,8	168	15
12,60	7,0	70	6
13,04	6,8	74,3	7
13,95	6,3	121	11
14,54	6,1	223	20
15,85	5,59	848	77
17,10	5,18	175	16
17,52	5,06	1097	100
17,67	5,02	1090	99
18,37	4,83	633	58
18,62	4,76	928	85
18,85	4,70	327	30

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
19,23	4,61	250	23
19,86	4,47	156	14
21,02	4,22	199	18
21,74	4,09	205	19
22,08	4,02	129	12
22,46	3,96	518	47
22,84	3,89	980	90
23,15	3,84	509	46
23,88	3,72	154	14
25,27	3,52	256	23
25,87	3,44	721	66
26,21	3,40	163	15
26,64	3,34	271	25
26,95	3,31	368	34
27,18	3,28	302	28
27,43	3,25	211	19
27,86	3,20	420	38
28,43	3,14	215	20
29,31	3,04	204	19
29,85	2,99	105	10
30,58	2,92	134	12
31,45	2,84	121	11
32,26	2,77	260	24
32,99	2,71	113	10
33,25	2,68	170	16
33,69	2,66	123	11

C.2 Cálculos

Las tablas de picos y las representaciones gráficas de los difractogramas se produjeron en base a los datos de cristal simple utilizando el programa WinXPow (THEO 1.11, versión PKS_2.01) de la compañía STOE.

- 5 La Figura 3a muestra el patrón PXRD de la forma cristalina E calculado sobre la base de los parámetros determinados en el experimento SCXRD correspondiente.

La Figura 3b muestra el patrón PXRD de la forma cristalina F calculado sobre la base de los parámetros determinados en el experimento SCXRD correspondiente.

- 10 La Figura 3c muestra el patrón PXRD de la forma cristalina G calculado sobre la base de los parámetros determinados en el experimento SCXRD correspondiente.

Los parámetros utilizados para los cálculos de los difractogramas de PXRD (Figuras 3a-c) se muestran en la siguiente Tabla C3:

Tabla C3

ES 2 589 259 T3

Parámetro	Forma cristalina E	Forma cristalina F	Forma cristalina G
	Cristal simple obtenido como se describe arriba ("síntesis de la forma cristalina E")	Cristal simple obtenido como se describe arriba ("síntesis de la forma cristalina F")	Cristal simple obtenido como se describe arriba ("síntesis de la forma cristalina G")
Fórmula	$C_{24}H_{27}FN_2O \cdot H_2SO_4 \cdot 3DMSO$ ($C_6H_{18}O_3S_3$)	$C_{48}H_{54}F_2N_4O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2CH_3COOH$ ($C_4H_8O_4$)	$C_{24}H_{27}FN_2O \cdot H_2SO_4$
Simetría de Laue	Monoclínica 2/m (b)	Triclínica - 1	Triclínica - 1
Tipo de Red Cristalina	Primitiva	Primitiva	Primitiva
Peso Molecular	711,03	975,26	476,61
Z	4,0	2,0	2,0
Grupo Espacial	P21/c	P-1	P-1
Radiación	Cu (1,540598)	Cu (1,540598)	Cu (1,540598)
Generación Patrón Completo	Sí (casilla marcada)	Sí (casilla marcada)	Sí (casilla marcada)
2 Theta (Mín., Máx.)	0,1, 50,0	0,1, 50,0	0,1, 50,0
Parámetros Celulares A	13,401	10,549	9,756
Parámetros Celulares B	16,622	15,012	10,602
Parámetros Celulares C	15,839	15,837	12,164
Parámetros Celulares Alfa	90,0	74,131	98,559
Parámetros Celulares Beta	105,797	86,480	105,991
Parámetros Celulares Gamma	90,0	80,662	105,867
Geometría	Transmisión	Transmisión	Transmisión
Monocromador	Germanio	Germanio	Germanio
Función de Perfil	Pearson	Pearson	Pearson
μ^*T	0,0	0,0	0,0
Exponente Pearson	2,0	2,0	2,0
2 Theta (Mín., Máx., Paso)	0,1, 50,0, 0,02	0,1, 50,0, 0,02	0,1, 50,0, 0,02
Media Anchura	0,1, 0,0	0,1, 0,0	0,1, 0,0
Intensidad Máx.	100000,0	100000,0	100000,0
Generación Picos Alfa2	No (casilla no marcada)	No (casilla no marcada)	No (casilla no marcada)
Área de Muestra Constante	No (casilla no marcada)	No (casilla no marcada)	No (casilla no marcada)

Forma Cristalina E

La Figura 3a muestra el patrón PXRD de la forma cristalina E calculado en base a los parámetros determinados en el experimento SCXRD correspondiente. La Tabla C4 muestra la lista de picos calculados obtenida mediante el programa de ordenador WinXPow para la forma cristalina E. La incertidumbre en los valores 2θ es de $\pm 1,0^\circ$,

preferentemente $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ ; I. rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad relativa máxima es 100.

5

Tabla C4

Valor d Å	2θ	I. rel. %
9,46	9,34	11
8,31	10,64	21
7,74	11,43	8
7,30	12,12	16
6,99	12,66	10
6,93	12,77	14
6,45	13,72	18
6,15	14,39	8
5,56	15,94	25
5,18	17,11	11
5,16	17,16	35
5,09	17,39	13
5,09	17,41	15
5,00	17,74	12
4,99	17,75	18
4,73	18,74	17
4,55	19,51	41
4,48	19,80	40
4,46	19,89	22
4,37	20,30	100
4,31	20,57	18
4,30	20,65	8
4,23	21,00	7
4,06	21,87	17
4,04	22,00	12
4,01	22,15	21
3,99	22,25	14
3,96	22,44	27
3,76	23,65	9
3,51	25,36	16
3,49	25,48	17
3,47	25,65	20
3,46	25,70	9
3,42	26,06	11
3,05	29,29	15
2,60	34,42	9

Forma Cristalina F

La Figura 3b muestra el patrón PXRD de la forma cristalina F calculado sobre la base de los parámetros determinados en el experimento SCXRD correspondiente. La Tabla C5 muestra la lista de picos calculados obtenida mediante el programa de ordenador WinXPow para la forma cristalina F. La incertidumbre en los

10

valores 2θ es de $\pm 1,0^\circ$, preferentemente $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ ; I. rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad relativa máxima es 100.

5

Tabla C5

Valor d Å	2θ	I. rel. %
12,16	7,26	5
9,25	9,55	9
9,09	9,72	9
8,67	10,20	80
8,52	10,37	8
7,62	11,61	69
7,40	11,95	40
7,14	12,39	50
5,54	15,98	87
4,83	18,35	67
4,76	18,64	50
4,60	19,30	100
4,56	19,46	34
4,11	21,61	19
4,03	22,06	13
3,98	22,34	6
3,93	22,60	8
3,86	23,03	5
3,81	23,32	15
3,81	23,33	7
3,77	23,59	18
3,70	24,03	6
3,63	24,54	25
3,62	24,59	16
3,61	24,66	19
3,32	26,82	11
3,27	27,22	7
3,24	27,48	12
3,10	28,78	14
3,05	29,29	6
3,04	29,37	7
2,94	30,40	18
2,92	30,55	8
2,72	32,90	6
2,36	38,14	8
2,31	39,02	8

Forma Cristalina G

La Figura 3c muestra el patrón PXRD de la forma cristalina G calculado sobre la base de los parámetros determinados en el experimento SCXRD correspondiente. La Tabla C6 muestra la lista de picos calculados obtenida mediante el programa de ordenador WinXPow para la forma cristalina G. La incertidumbre en los

10

valores 2θ es de $\pm 1,0^\circ$, preferentemente $\pm 0,9^\circ$, preferiblemente $\pm 0,8^\circ$, de forma más preferente $\pm 0,7^\circ$, de forma todavía más preferente $\pm 0,6^\circ$, de forma aún más preferente $\pm 0,5^\circ$, de forma incluso más preferente $\pm 0,4^\circ$, en particular $\pm 0,3^\circ$, de forma totalmente preferente $\pm 0,2^\circ$, en 2θ ; I. rel. es la intensidad relativa de los picos respectivos. La intensidad relativa máxima es 100.

5

Tabla C6

Valor d Å	2θ	I. rel. %
8,55	10,33	16
8,05	10,98	4
6,92	12,79	5
6,26	14,13	5
6,05	14,64	10
5,53	16,00	21
5,10	17,39	4
5,00	17,72	16
4,95	17,92	29
4,75	18,66	14
4,71	18,81	100
4,68	18,93	8
4,65	19,05	13
4,19	21,21	8
4,03	22,06	8
3,91	22,75	11
3,88	22,93	8
3,86	23,03	13
3,84	23,11	11
3,81	23,30	9
3,80	23,40	9
3,40	26,23	9
3,25	27,42	10
3,16	28,26	7
3,12	28,55	6
3,08	28,93	7
3,01	29,66	7

D. SCXRD (Difracción de rayos X de Cristal Simple)

Se llevaron a cabo análisis SCXRD de las formas crystalinas E, F y G con un goniómetro Bruker D8 cono detector de área SMART APEX CCD a 100 K (± 5 K) utilizando radiación $\text{MoK}\alpha$ (longitud de onda de 0,71073 Å, Incoatec microsource, multilayer optics).

El análisis SCXRD mostró que en la forma cristalina E la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y el ácido sulfúrico están presentes en forma de una sal sulfato de solvato de DMSO de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, es decir, una forma cristalina de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que contiene tres moléculas de DMSO.

El análisis SCXRD mostró que en la forma cristalina F la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y el ácido sulfúrico están presentes en forma de una sal de

hemisulfato de solvato de ácido acético de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, es decir, una forma cristalina de hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que contiene dos moléculas de ácido acético.

- 5 El análisis SCXRD mostró que en la forma cristalina G la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y el ácido sulfúrico están presentes en forma de una sal de sulfato de ansovato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina, es decir, una forma cristalina de sulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina que no contiene ningún disolvente.

10 **E. Espectroscopia Raman FT (Espectroscopia Raman por Transformación de Fourier)**

Los espectros FT Raman se registraron en un espectrómetro Bruker RFS100 Raman (láser Nd-YAG 100 mW, excitación 1064 nm, potencia láser 100 mW, detector Ge, 64 exploraciones, 25-3500 cm^{-1} , resolución 2 cm^{-1}).

La Figura 2a muestra el espectro Raman de la forma cristalina A.

La Figura 2b muestra el espectro Raman de la forma cristalina B.

- 15 La Figura 2c muestra el espectro Raman de la forma cristalina C.

La Figura 2d muestra el espectro Raman de la forma cristalina D.

La Figura 2e muestra el espectro Raman de la forma cristalina H.

La Figura 2f muestra el espectro Raman de la forma cristalina I.

La Figura 2g muestra el espectro Raman de la forma cristalina J.

- 20 La Figura 2h muestra el espectro Raman de la forma cristalina K.

Las tablas de picos Raman se generaron utilizando el *software* OPUS, versión 3.1, *build*: 3, 0, 17 (20010216). La sensibilidad de la selección de picos se eligió de tal modo que se halló la mayor parte de los picos (normalmente entre el 0,5% y el 3%). Las características atribuidas accidentalmente a picos y que consistían obviamente en ruido se eliminaron a mano. Los picos están enumerados en una región espectral entre 3200 cm^{-1} y 150 cm^{-1} . Para la clasificación de la intensidad se utilizó la intensidad absoluta y el pico más intenso se ponderó a aproximadamente el 100%. La clasificación es la siguiente: muy fuerte (vs): $I > 80\%$; fuerte (s): $80\% \geq I > 60\%$; medio (m): $60\% \geq I > 40\%$; débil (w): $40\% \geq I > 20\%$; y muy débil (vw): $20\% \geq I$.

25

Forma cristalina A

- 30 3074 (s); 2983 (s); 2957 (w); 2925 (w); 2906 (w); 2852 (vw); 1629 (vw); 1583 (vs); 1571 (s); 1464 (m); 1442 (w); 1374 (w); 1298 (m); 1265 (w); 1219 (w); 1197 (w); 1164 (w); 1115 (w); 1028 (s); 1002 (s); 925 (m); 916 (s); 886 (w); 826 (w); 786 (vw); 684 (m); 620 (w); 597 (w); 538 (vw); 490 (w); 370 (w); 204 (w); 173 (vs).

Forma cristalina B

- 35 3078 (m); 3059 (w); 3038 (w); 2985 (m); 2978 (m); 2956 (w); 2940 (vw); 2913 (w); 1625 (vw); 1601 (w); 1584 (s); 1567 (vs); 1467 (m); 1452 (w); 1442 (w); 1370 (w); 1308 (m); 1295 (w); 1266 (vw); 1221 (w); 1201 (vw); 1167 (vw); 1133 (vw); 1113 (w); 1050 (vw); 1028 (w); 1008 (w); 1002 (m); 928 (m); 916 (m); 886 (vw); 821 (w); 703 (vw); 686 (m); 621 (w); 599 (w); 433 (vw); 413 (vw); 396 (vw); 370 (w); 275 (vw); 254 (w); 205 (w); 187 (w); 175 (m).

Forma cristalina C

3068 (m); 3056 (m); 3034 (vw); 3030 (vw); 2992 (w); 2971 (s); 2951 (m); 2948 (m); 2927 (m); 2903 (w); 1629 (vw); 1588 (vs); 1573 (vs); 1488 (w); 1476 (w); 1463 (m); 1444 (w); 1369 (w); 1308 (w); 1232 (vw); 1218 (w); 1202 (vw); 1169 (vw); 1131 (vw); 1118 (w); 1045 (w); 1026 (w); 1004 (w); 983 (vw); 917 (s); 889 (w); 825 (w); 5 787 (vw); 702 (vw); 681 (m); 621 (w); 598 (w); 538 (vw); 517 (vw); 491 (w); 471 (vw); 461 (vw); 437 (w); 409 (vw); 392 (vw); 370 (w); 276 (w); 205 (w); 178 (w), 156 (m).

Forma cristalina D

3080 (w); 3067 (m); 3057 (m); 3032 (w); 2990 (s); 2977 (m); 2948 (w); 2941 (w); 2929 (w); 2866 (vw); 1630 (w); 1598 (w); 1581 (s); 1567 (vs); 1476 (vw); 1462 (w); 1374 (w); 1343 (vw); 1310 (m); 1264 (vw); 1217 (w); 1199 10 (w); 1118 (vw); 1106 (w); 1047 (w); 1002 (s); 982 (w); 966 (m); 918 (vs); 829 (w); 714 (vw); 691 (w); 680 (w); 619 (w); 600 (w); 516 (vw); 491 (w); 427 (w); 392 (w); 369 (w); 288 (vw); 277 (vw); 261 (w); 205 (m); 183 (w), 172 (m), 155 (m).

Forma cristalina H

1586 (m); 1572 (m); 1466 (w); 1443 (w); 1374 (w); 1360 (w); 1311 (w); 1299 (w); 1265 (w); 1220 (w); 1200 (w); 15 1165 (w); 1116 (w); 1038 (m); 1028 (m); 1003 (m); 982 (vw); 926 (w); 917 (m); 888 (w); 826 (w); 708 (w); 685 (w); 628 (w); 621 (w); 597 (w); 566 (vw); 538 (w); 518 (w); 490 (m); 472 (w); 458 (w); 450 (m); 439 (m); 430 (m); 415 (m); 396 (m); 370 (m); 353 (w); 341 (w); 284 (w); 257 (m); 238 (w); 213 (m); 175 (vs); 162 (s).

Forma cristalina I

1582 (s); 1570 (s); 1478 (s); 1466 (s); 1459 (s); 1454 (s); 1443 (s); 1375 (m); 1358 (m); 1339 (m); 1311 (s); 20 1296 (s); 1264 (m); 1201 (s); 1157 (m); 1113 (m); 1057 (m); 1037 (s); 1031 (s); 1003 (vs); 986 (m); 923 (s); 916 (m); 824 (m); 788 (m); 680 (s); 633 (m); 621 (m); 604 (m); 598 (m); 539 (w), 491 (s); 451 (s); 434 (vs); 397 (vs); 368 (vs); 259 (s); 207 (s); 187 (s); 169 (vs).

Forma cristalina J

1585 (m); 1572 (m); 1466 (m); 1443 (m); 1376 (m); 1342 (m); 1321 (m); 1310 (m); 1299 (s); 1266 (m); 1225 (m); 25 1219 (m); 1207 (m); 1166 (m); 1135 (m); 1116 (m); 1083 (m); 1071 (m); 1046 (m); 1037 (s); 1029 (s); 1003 (s); 983 (m); 949 (m); 925 (m); 916 (s); 888 (s); 825 (s); 787 (m); 708 (s); 685 (s); 621 (s); 598 (s); 539 (s); 519 (s); 489 (s); 441 (s); 415 (s); 371 (vs); 257 (vs); 207 (s); 175 (vs).

Forma cristalina K

1629 (w); 1583 (s); 1568 (s); 1465 (m); 1438 (m); 1371 (w); 1342 (w); 1315 (m); 1295 (m); 1267 (w); 1219 (w); 30 1199 (w); 1115 (w); 1076 (w); 1051 (w); 1030 (m); 1004 (s); 982 (m); 918 (m); 889 (w); 829 (m); 787 (w); 717 (w); 680 (s); 630 (w); 621 (m); 599 (m); 566 (w); 537 (w); 514 (m); 489 (s); 455 (m); 433 (s); 396 (s); 369 (s); 257 (s); 207 (s); 170 (vs); 155 (vs).

F. DSC (calorimetría diferencial de barrido)

35 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC): dispositivo de referencia Perkin Elmer DSC 7. A no ser que se especifique otra cosa, las muestras se pesaron en un crisol de oro sellado. La medición se llevó a cabo en una corriente de nitrógeno dentro de un intervalo de temperatura entre -50°C y 350°C con una tasa de calentamiento de 10°C/min. Las temperaturas especificadas en relación con los análisis DSC son las temperaturas de los valores máximos de pico, a no ser que se especifique otra cosa.

En la siguiente Tabla F, " ΔH " significa "calor específico", y "pico" significa que se ha observado un evento térmico a la temperatura con la temperatura de pico dada.

Tabla F	
DSC	
Forma cristalina A	paso a 130,1°C, $\Delta C_p = 0,4 \text{ J/g}^\circ\text{C}$
	múltiples eventos endotérmicos a 174,0°C, 209°C y 236°C
Forma cristalina B	pico a 241,6°C, $\Delta H = -30 \text{ J/g}$
	pico endotérmico a 251,9°C, $\Delta H = 57 \text{ J/g}$
	pico endotérmico a 254,4°C, $\Delta H = -82 \text{ J/g}$

5 **G. TG-FTIR (termogravimetría acoplada con espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier)**

Los análisis termogravimétricos acoplados con espectroscopia infrarroja por transformación de Fourier (TG-FTIR) se registraron con un Netzsch Thermo-Microwaage TG 209 y un espectrómetro Bruker FT-IR Vector 22 (crisol de aluminio (abierto o con microabertura), atmósfera de nitrógeno, tasa de calentamiento 10°C/min, de 25 a 350°C).

- 10 Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina A mostraron una pérdida de peso del 4,43% dentro del intervalo de temperatura entre la TA y 225°C, que es atribuible a una pérdida de peso de agua, lo que indica que la forma cristalina A contiene agua como disolvente encerrado, es decir, sobre la base de estas mediciones la forma cristalina A es un hidrato.

- 15 Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina B mostraron una pérdida de peso del 0,3% dentro del intervalo de temperatura entre la TA y 250°C, lo que indica que la forma cristalina B no contiene ningún disolvente encerrado (es decir, es un anhidrato, en particular un anhidrato).

- 20 Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina C mostraron una pérdida de peso del 17,2% dentro del intervalo de temperatura entre la TA y 250°C, que es atribuible a una pérdida de peso de NMP, lo que indica que la forma cristalina C contiene NMP como disolvente encerrado, es decir, sobre la base de estas mediciones la forma cristalina C es un solvato.

Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina D mostraron una pérdida de peso del 18,3% dentro del intervalo de temperatura entre la TA y 250°C. La pérdida de peso es atribuible a una pérdida de peso de DMSO y agua, lo que indica que la forma cristalina D contiene DMSO y agua como disolvente encerrado, es decir, sobre la base de estas mediciones la forma cristalina D es un solvato.

25 **H. Adsorción Dinámica de Vapor (DVS)**

Forma cristalina B

- 30 La forma cristalina B se caracterizó mediante adsorción dinámica de vapor (DVS) utilizando un analizador de adsorción de vapor de múltiples muestras Projekt Messtechnik SPS 11-100n. Para los análisis DVS, cada muestra se dispuso en un crisol de Al y se permitió que se equilibrara al 50% h.r. (humedad relativa) antes de comenzar un programa de humedad predefinido durante el cual se determina el cambio de peso de la muestra.

- 35 Aunque la higroscopicidad se midió de una forma ligeramente diferente, se clasificó de acuerdo con la Farmacopea Europea de la siguiente manera: muy higroscópico (vh): aumento de la masa $\geq 15 \%$; higroscópico (h): el aumento de la masa es menor del 15% y mayor o igual al 2%; ligeramente higroscópico (sh): el aumento de la masa es menor del 2% y mayor o igual al 0,2%, no higroscópico (nh): el aumento de la masa es menor del 0,2%; deliquescente (d): absorbe suficiente agua para formar un líquido.

En una muestra de la forma cristalina B se llevó a cabo una DVS de acuerdo con el siguiente programa: 2 h al 50% h.r.; 50% h.r. → 0% h.r. (10%/h); 5 h al 0% h.r.; 0 → 95% h.r. (5%/h); 3 h al 95% h.r.; 95 → 50% (10%/h), y 2 h al 50 % h.r.

5 La DVS mostró dos ciclos reversibles sin cambios de masa significativos ($\Delta m < 0,2\%$), es decir, se comprobó que la muestra no era higroscópica (nh).

Otra muestra de la forma cristalina B se guardó a TA y con un 85% de h.r. durante 24 h para análisis de higroscopiedad. Se comprobó que la muestra no era higroscópica (nh) ($\Delta m < 0,10\%$).

Forma cristalina A

10 Otra muestra de la forma cristalina A (4,57 mg) se guardó a TA y con un 80% de h.r. durante 24 h para análisis de higroscopiedad. El peso determinado después del almacenamiento era de 4,85 mg. Se comprobó que la muestra era higroscópica (h) ($\Delta m < 6,10\%$).

I. Solubilidad en Agua

La solubilidad acuosa se determinó en H₂O bidestilada a partir de soluciones acuosas (tiempo de equilibrado 24 h, TA). La concentración se midió mediante HPLC y se determinó el pH de las soluciones saturadas.

15

Tabla I

	solubilidad [mg/l]	pH resultante
base libre	< 0,30	8,4
sulfato (forma cristalina A)	1,03	2,0
sulfato (forma cristalina B)	1,20	2,7

A partir de los datos de solubilidad mostrados en la Tabla I es evidente que la formación de sal de sulfato tanto de la forma cristalina A como de la forma cristalina B mejora la solubilidad acuosa del compuesto.

J. Estabilidad Física y Química

20 En este experimento, la estabilidad física y química del sulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (en la forma cristalina B) se comparó con la de la base libre.

25 Los análisis de estabilidad se llevaron a cabo bajo dos condiciones. Las muestras se guardaron durante cuatro semanas con una h.r. del 75% a 40°C en viales abiertos y durante una semana a 80°C en viales cerrados. La pureza se determinó mediante HPLC. Los resultados se resumen en la Tabla J.

Tabla J

	Ref.	4 semanas a 40°C, h.r. 75%		1 semana a 80°C	
	Pureza [% área]	Pureza [% área]	PXRD	Pureza [% área]	PXRD
base libre	99,7	99,5	nuevos picos y cambios de picos	99,7	nuevos picos y cambios de picos
sulfato (forma cristalina B)	100,0	99,7	sin cambios	99,8	sin cambios

La sal de sulfato no mostró ninguna degradación significativa después del análisis de estabilidad, mientras que la base libre mostró cambios claros.

K. Difracción de Cristal Simple

Las mediciones se realizaron utilizando radiación MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, Incoatec Microsource) y un Bruker
5 AXS D8-Goniometer equipado con un detector SMART APEX-CCD a 100 K.

Los datos de cristal de las formas cristalinas E, F y G están resumidos en las siguientes tablas K1 - K15.

Forma cristalina E

10

Tabla K1: Datos de cristal y refinamiento estructural para la forma cristalina E.

Fórmula empírica	C ₃₀ H ₄₇ FN ₂ O ₈ S ₄
Peso de fórmula	710,94
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo de espacio	P 2 ₁ /c
Dimensiones de la célula unitaria	a = 13,401 (4) Å α = 90 grados b = 16,622(5) Å β = 105,797(7) grados c = 15,839(5) Å γ = 90 grados
Volumen	3394,9(18) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1,391 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,336 mm ⁻¹
F(000)	1512
Tamaño de cristal	0,20 x 0,20 x 0,15 mm
Intervalo theta para adquisición de datos	1,81 a 26,54 grados
Intervalos de índice	-16 ≤ h ≤ 15, -20 ≤ k ≤ 17, -18 ≤ l ≤ 19
Reflexiones recogidas	24958
Reflexiones independientes	7034 [R(int) = 0,0702]
Corrección de absorción	Semiempírica de equivalentes
Transmisión máx. y mín.	0,951 y 0,936
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	7034/5/414
Bondad de ajuste en F ²	1,108
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0752, wR2 = 0,1904
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1024, wR2 = 0,2106
Diferencia máxima pico y valle	1,134 y -1,007 e.Å ⁻³

ES 2 589 259 T3

Tabla K2: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) (es decir, ($\times 10^4$)) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) (es decir ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)) para la forma cristalina E. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	7837(1)	6403(1)	3437(1)	21(1)
O(1)	8140(2)	5684(2)	3970(2)	33(1)
O(2)	8491(2)	6514(2)	2866(2)	38(1)
O(3)	6749(2)	6421(2)	3023(2)	45(1)
O(4)	8091(2)	7129(2)	4081(2)	35(1)
S(2)	2991(1)	2330(1)	4135(1)	30(1)
O(5)	3263(2)	2649(2)	5070(2)	39(1)
C(1)	4150(4)	2345(4)	3847(4)	72(2)
C(2)	2854(5)	1278(3)	4211(3)	61(2)
S(3A)	4115(2)	4593(2)	2337(2)	32(1)
O(6A)	4430(6)	4372(6)	3303(5)	35(2)
C(3)	3833(5)	3668(4)	1802(4)	79(2)
C(4)	5127(4)	4930(4)	2120(4)	63(2)
S(3B)	4756(4)	3976(3)	2533(4)	32(1)
O(6B)	4594(6)	4112(7)	3447(5)	39(2)
S(3C)	4040(3)	4475(2)	2570(3)	32(1)
S(4A)	6693(2)	1275(2)	5177(2)	60(1)
O(7A)	5950(6)	640(5)	5086(5)	106(3)
C(5)	7205(5)	1477(4)	6283(4)	63(2)
C(6)	7840(6)	896(5)	5057(5)	86(2)
S(4B)	7303(8)	1621(6)	5394(6)	60(1)
S(4C)	6713(8)	836(7)	5430(7)	60(1)
O(7B)	6050(9)	1492(7)	4659(8)	40(4)
F(1)	11329(2)	4113(1)	605(2)	42(1)
O(8)	8817(2)	2712(1)	4176(2)	23(1)
N(1)	9191(2)	4586(2)	3026(2)	21(1)
N(2)	7397(2)	4926(2)	5222(2)	19(1)
C(7)	10794(3)	4251(2)	1214(3)	29(1)
C(8)	10642(3)	3619(2)	1724(2)	25(1)
C(9)	10080(3)	3791(2)	2328(2)	21(1)
C(10)	9706(3)	4582(2)	2384(2)	21(1)
C(11)	9233(3)	3821(2)	3370(2)	20(1)
C(12)	8729(3)	3578(2)	4067(2)	20(1)
C(13)	9802(3)	2387(2)	4155(2)	25(1)
C(14)	9962(3)	2464(2)	3245(2)	24(1)
C(15)	9772(3)	3319(2)	2970(2)	20(1)
C(16)	9232(3)	3997(2)	4943(2)	20(1)
C(17)	8687(3)	3798(2)	5642(2)	19(1)
C(18)	7520(3)	4006(2)	5377(2)	19(1)
C(19)	7979(3)	5429(2)	5980(2)	24(1)
C(20)	6305(3)	5220(2)	4935(2)	24(1)
C(21)	7026(3)	3573(2)	4495(2)	21(1)
C(22)	7572(3)	3749(2)	3778(2)	21(1)

ES 2 589 259 T3

	x	y	z	U(eq)
C(23)	7000(3)	3756(2)	6076(2)	20(1)
C(24)	7548(3)	3713(2)	6956(2)	25(1)
C(25)	7098(3)	3431(2)	7593(3)	31(1)
C(26)	6069(3)	3212(2)	7359(3)	30(1)
C(27)	5494(3)	3267(2)	6493(3)	28(1)
C(28)	5950(3)	3531(2)	5857(2)	25(1)
C(29)	9871(3)	5205(2)	1851(2)	25(1)
C(30)	10426(3)	5028(2)	1260(3)	29(1)

Tabla K3-A: Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina E.

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
S(1)-O(3)	1,427(3)	C(8)-H(8)	0,9500
S(1)-O(2)	1,432(3)	C(9)-C(10)	1,418(5)
S(1)-O(1)	1,456(3)	C(9)-C(15)	1,432(5)
S(1)-O(4)	1,557(3)	C(10)-C(29)	1,391(5)
O(4)-H(40)	0,833(19)	C(11)-C(15)	1,367(5)
S(2)-O(5)	1,520(3)	C(11)-C(12)	1,498(5)
S(2)-C(1)	1,734(5)	C(12)-C(22)	1,519(5)
S(2)-C(2)	1,766(5)	C(12)-C(16)	1,534(5)
C(1)-H(1A)	0,9800	C(13)-C(14)	1,520(5)
C(1)-H(1B)	0,9800	C(13)-H(13A)	0,9900
C(1)-H(1C)	0,9800	C(13)-H(13B)	0,9900
C(2)-H(2A)	0,9800	C(14)-C(15)	1,487(5)
C(2)-H(2B)	0,9800	C(14)-H(14A)	0,9900
C(2)-H(2C)	0,9800	C(14)-H(14B)	0,9900
S(3A)-O(6A)	1,517(9)	C(16)-C(17)	1,520(5)
S(3A)-C(4)	1,590(7)	C(16)-H(16A)	0,9900
S(3A)-C(3)	1,747(7)	C(16)-H(16B)	0,9900
C(3)-H(3A)	0,9800	C(17)-C(18)	1,543(5)
C(3)-H(3B)	0,9800	C(17)-H(17A)	0,9900
C(3)-H(3C)	0,9800	C(17)-H(17B)	0,9900
C(4)-H(4A)	0,9800	C(18)-C(23)	1,519(5)
C(4)-H(4B)	0,9800	C(18)-C(21)	1,550(5)
C(4)-H(4C)	0,9800	C(19)-H(19A)	0,9800
S(3B)-O(6B)	1,540(9)	C(19)-H(19B)	0,9800
S(4A)-O(7A)	1,430(8)	C(19)-H(19C)	0,9800
S(4A)-C(6)	1,720(8)	C(20)-H(20A)	0,9800
S(4A)-C(5)	1,731(6)	C(20)-H(20B)	0,9800
C(5)-H(5A)	0,9800	C(20)-H(20C)	0,9800
C(5)-H(5B)	0,9800	C(21)-C(22)	1,537(5)
C(5)-H(5C)	0,9800	C(21)-H(21A)	0,9900
C(6)-H(6A)	0,9800	C(21)-H(21B)	0,9900
C(6)-H(6B)	0,9800	C(22)-H(22A)	0,9900
C(6)-H(6C)	0,9800	C(22)-H(22B)	0,9900
S(4C)-O(7B)	1,696(17)	C(23)-C(24)	1,390(5)

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
F(1)-C(7)	1,368(4)	C(23)-C(28)	1,404(5)
O(8)-C(13)	1,435(4)	C(24)-C(25)	1,390(5)
O(8)-C(12)	1,450(4)	C(24)-H(24)	0,9500
N(1)-C(10)	1,376(5)	C(25)-C(26)	1,376(6)
N(1)-C(11)	1,379(4)	C(25)-H(25)	0,9500
N(1)-H(1N)	0,879(19)	C(26)-C(27)	1,382(6)
N(2)-C(20)	1,491(4)	C(26)-H(26)	0,9500
N(2)-C(19)	1,495(4)	C(27)-C(28)	1,384(5)
N(2)-C(18)	1,552(4)	C(27)-H(27)	0,9500
N(2)-H(2N)	0,893(19)	C(28)-H(28)	0,9500
C(7)-C(8)	1,374(5)	C(29)-C(30)	1,378(5)
C(7)-C(30)	1,391(5)	C(29)-H(29)	0,9500
C(8)-C(9)	1,399(5)	C(30)-H(30)	0,9500

Tabla K3-B: (continuación de Tabla K3-A) Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina E.

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
O(3)-S(1)-O(2)	115,63(19)	H(14A)-C(14)-H(14B)	108,5
O(3)-S(1)-O(1)	111,80(19)	C(11)-C(15)-C(9)	106,6(3)
O(2)-S(1)-O(1)	110,52(17)	C(11)-C(15)-C(14)	121,1(3)
O(3)-S(1)-O(4)	107,37(18)	C(9)-C(15)-C(14)	132,2(3)
O(2)-S(1)-O(4)	104,53(17)	C(17)-C(16)-C(12)	112,3(3)
O(1)-S(1)-O(4)	106,25(17)	C(17)-C(16)-H(16A)	109,1
S(1)-O(4)-H(40)	113(4)	C(12)-C(16)-H(16A)	109,1
O(5)-S(2)-C(1)	104,9(2)	C(17)-C(16)-H(16B)	109,1
O(5)-S(2)-C(2)	106,3(2)	C(12)-C(16)-H(16B)	109,1
C(1)-S(2)-C(2)	98,6(3)	H(16A)-C(16)-H(16B)	107,9
S(2)-C(1)-H(1A)	109,5	C(16)-C(17)-C(18)	113,9(3)
S(2)-C(1)-H(1B)	109,5	C(16)-C(17)-H(17A)	108,8
H(1A)-C(1)-H(1B)	109,5	C(18)-C(17)-H(17A)	108,8
S(2)-C(1)-H(1C)	109,5	C(16)-C(17)-H(17B)	108,8
H(1A)-C(1)-H(1C)	109,5	C(18)-C(17)-H(17B)	108,8
H(1B)-C(1)-H(1C)	109,5	H(17A)-C(17)-H(17B)	107,7
S(2)-C(2)-H(2A)	109,5	C(23)-C(18)-C(17)	111,9(3)
S(2)-C(2)-H(2B)	109,5	C(23)-C(18)-C(21)	111,2(3)
H(2A)-C(2)-H(2B)	109,5	C(17)-C(18)-C(21)	107,1(3)
S(2)-C(2)-H(2C)	109,5	C(23)-C(18)-N(2)	109,5(3)
H(2A)-C(2)-H(2C)	109,5	C(17)-C(18)-N(2)	108,7(3)
H(2B)-C(2)-H(2C)	109,5	C(21)-C(18)-N(2)	108,3(3)
O(6A)-S(3A)-C(4)	106,5(4)	N(2)-C(19)-H(19A)	109,5
O(6A)-S(3A)-C(3)	103,9(5)	N(2)-C(19)-H(19B)	109,5
C(4)-S(3A)-C(3)	106,8(4)	H(19A)-C(19)-H(19B)	109,5
O(7A)-S(4A)-C(6)	109,7(4)	N(2)-C(19)-H(19C)	109,5
O(7A)-S(4A)-C(5)	108,6(4)	H(19A)-C(19)-H(19C)	109,5

ES 2 589 259 T3

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
C(6)-S(4A)-C(5)	93,6(3)	H(19B)-C(19)-H(19C)	109,5
C(13)-O(8)-C(12)	114,7(3)	N(2)-C(20)-H(20A)	109,5
C(10)-N(1)-C(11)	108,2(3)	N(2)-C(20)-H(20B)	109,5
C(10)-N(1)-H(1N)	112,3(3)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109,5
C(11)-N(1)-H(1N)	128(3)	N(2)-C(20)-H(20C)	109,5
C(20)-N(2)-C(19)	108,4(3)	H(20A)-C(20)-H(20C)	109,5
C(20)-N(2)-C(18)	115,1(3)	H(20B)-C(20)-H(20C)	109,5
C(19)-N(2)-C(18)	114,5(3)	C(22)-C(21)-C(18)	113,9(3)
C(20)-N(2)-H(2N)	112,3(3)	C(22)-C(21)-H(21A)	108,8
C(19)-N(2)-H(2N)	101(3)	C(18)-C(21)-H(21A)	108,8
C(18)-N(2)-H(2N)	109(3)	C(22)-C(21)-H(21B)	108,8
F(1)-C(7)-C(8)	118,4(3)	C(18)-C(21)-H(21B)	108,8
F(1)-C(7)-C(30)	112,3(3)	H(21A)-C(21)-H(21B)	107,7
C(8)-C(7)-C(30)	124,6(4)	C(12)-C(22)-C(21)	113,2(3)
C(7)-C(8)-C(9)	116,0(3)	C(12)-C(22)-H(22A)	108,9
C(7)-C(8)-H(8)	122,0	C(21)-C(22)-H(22A)	108,9
C(9)-C(8)-H(8)	122,0	C(12)-C(22)-H(22B)	108,9
C(8)-C(9)-C(10)	119,9(3)	C(21)-C(22)-H(22B)	108,9
C(8)-C(9)-C(15)	133,3(3)	H(22A)-C(22)-H(22B)	107,8
C(10)-C(9)-C(15)	106,8(3)	C(24)-C(23)-C(28)	117,1(3)
N(1)-C(10)-C(29)	129,8(3)	C(24)-C(23)-C(18)	121,5(3)
N(1)-C(10)-C(9)	107,9(3)	C(28)-C(23)-C(18)	121,4(3)
C(29)-C(10)-C(9)	122,3(3)	C(23)-C(24)-C(25)	122,0(4)
C(15)-C(11)-N(1)	110,5(3)	C(23)-C(24)-H(24)	119,0
C(15)-C(11)-C(12)	125,3(3)	C(25)-C(24)-H(24)	119,0
N(1)-C(11)-C(12)	124,2(3)	C(26)-C(25)-C(24)	119,7(4)
O(8)-C(12)-C(11)	108,5(3)	C(26)-C(25)-H(25)	120,2
O(8)-C(12)-C(22)	105,4(3)	C(24)-C(25)-H(25)	120,2
C(11)-C(12)-C(22)	110,9(3)	C(25)-C(26)-C(27)	119,8(4)
O(8)-C(12)-C(16)	110,0(3)	C(25)-C(26)-H(26)	120,1
C(11)-C(12)-C(16)	111,6(3)	C(27)-C(26)-H(26)	120,1
C(22)-C(12)-C(16)	110,4(3)	C(26)-C(27)-C(28)	120,4(4)
O(8)-C(13)-C(14)	111,0(3)	C(26)-C(27)-H(27)	119,8
O(8)-C(13)-H(13A)	109,4	C(28)-C(27)-H(27)	119,8
C(14)-C(13)-H(13A)	109,4	C(27)-C(28)-C(23)	121,0(3)
O(8)-C(13)-H(13B)	109,4	C(27)-C(28)-H(28)	119,5
C(14)-C(13)-H(13B)	109,4	C(23)-C(28)-H(28)	119,5
H(13A)-C(13)-H(13B)	108,0	C(30)-C(29)-C(10)	117,3(3)
C(15)-C(14)-C(13)	107,6(3)	C(30)-C(29)-H(29)	121,4
C(15)-C(14)-H(14A)	110,2	C(10)-C(29)-H(29)	121,4
C(13)-C(14)-H(14A)	110,2	C(29)-C(30)-C(7)	119,9(4)
C(15)-C(14)-H(14B)	110,2	C(29)-C(30)-H(30)	120,1
C(13)-C(14)-H(14B)	110,2	C(7)-C(30)-H(30)	120,1

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

Tabla K4: Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) (es decir, ($\times 10^4$)) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) (es decir ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)) para la forma cristalina E.

	x	y	z	U(eq)
H(4O)	7720(3)	7150(3)	4420(3)	58(17)
H(1A)	4366	2904	3805	109
H(1B)	4055	2079	3278	109
H(1C)	4685	2062	4294	109
H(2A)	3497	1051	4588	91
H(2B)	2711	1040	3624	91
H(2C)	2279	1160	4463	91
H(3A)	4464	3339	1926	118
H(3B)	3576	3757	1168	118
H(3C)	3303	3388	2012	118
H(4A)	5360	5419	2463	94
H(4B)	4969	5056	1493	94
H(4C)	5676	4523	2269	94
H(5A)	6656	1679	6528	95
H(5B)	7753	1883	6358	95
H(5C)	7497	982	6589	95
H(6A)	8091	470	5490	129
H(6B)	8357	1328	5147	129
H(6C)	7727	675	4465	129
H(1N)	8900(3)	5014(19)	3180(3)	46(14)
H(2N)	7700(3)	5070(2)	4810(2)	34(12)
H(8)	10904	3096	1670	30
H(13A)	9837	1812	4326	30
H(13B)	10363	2676	4584	30
H(14A)	10678	2308	3257	29
H(14B)	9474	2109	2827	29
H(16A)	9967	3831	5152	24
H(16B)	9215	4586	4850	24
H(17A)	9030	4095	6185	23
H(17B)	8768	3216	5776	23
H(19A)	7868	5999	5829	37
H(19B)	8720	5305	6114	37
H(19C)	7729	5311	6494	37
H(20A)	5989	5175	5423	36
H(20B)	5911	4894	4441	36
H(20C)	6298	5784	4753	36
H(21A)	7040	2986	4601	25
H(21B)	6291	3739	4280	25
H(22A)	7250	3417	3256	25
H(22B)	7463	4321	3604	25
H(24)	8253	3881	7128	30

ES 2 589 259 T3

	x	y	z	U(eq)
H(25)	7498	3391	8187	38
H(26)	5755	3022	7792	36
H(27)	4781	3123	6333	34
H(28)	5547	3561	5263	30
H(29)	9611	5731	1893	30
H(30)	10559	5436	884	35

Tabla K5: Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($^2 \times 10^3$) (es decir ($^2 \times 10^3$)) de la forma cristalina E. El exponente de factor de desplazamiento anisotrópico adopta la forma $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	26(1)	18(1)	20(1)	1(1)	10(1)	2(1)
O(1)	43(2)	22(1)	40(2)	11(1)	22(1)	9(1)
O(2)	54(2)	33(2)	37(2)	2(1)	31(1)	0(1)
O(3)	30(2)	64(2)	36(2)	-9(2)	-2(1)	8(2)
O(4)	44(2)	25(2)	44(2)	-12(1)	26(1)	-8(1)
S(2)	33(1)	32(1)	25(1)	-5(1)	7(1)	5(1)
O(5)	40(2)	50(2)	31(2)	-17(1)	17(1)	-3(11)
C(1)	63(3)	117(5)	53(3)	-45(3)	43(3)	-39(3)
C(2)	111(5)	112.3(3)	31(3)	112.3(3)	20(3)	-26(3)
F(1)	62(2)	31(1)	48(2)	-2(1)	42(1)	2(1)
O(8)	25(1)	15(1)	30(1)	2(1)	11(1)	1(1)
N(1)	26(2)	14(1)	24(2)	-1(1)	12(1)	3(1)
N(2)	22(2)	17(2)	19(2)	2(1)	7(1)	0(1)
C(7)	37(2)	26(2)	31(2)	-5(2)	21(2)	-1(2)
C(8)	28(2)	20(2)	30(2)	-4(2)	13(2)	2(2)
C(9)	25(2)	17(2)	23(2)	-3(1)	9(1)	-1(1)
C(10)	23(2)	17(2)	24(2)	-2(1)	7(1)	-1(1)
C(11)	21(2)	17(2)	22(2)	-1(1)	7(1)	1(1)
C(12)	24(2)	16(2)	22(2)	2(1)	10(1)	0(1)
C(13)	28(2)	16(2)	33(2)	5(2)	12(2)	4(2)
C(14)	25(2)	17(2)	33(2)	-2(2)	13(2)	1(1)
C(15)	20(2)	19(2)	23(2)	-2(1)	6(1)	2(1)
C(16)	18(2)	19(2)	22(2)	-1(1)	6(1)	0(1)
C(17)	20(2)	16(2)	22(2)	0(1)	7(1)	1(1)
C(18)	21(2)	16(2)	20(2)	3(1)	6(1)	2(1)
C(19)	27(2)	18(2)	27(2)	-4(1)	5(2)	-2(2)
C(20)	22(2)	24(2)	26(2)	2(2)	6(2)	4(2)
C(21)	20(2)	20(2)	22(2)	0(1)	7(1)	0(1)
C(22)	21(2)	20(2)	22(2)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(23)	22(2)	15(2)	23(2)	2(1)	7(1)	2(1)
C(24)	24(2)	28(2)	24(2)	3(2)	5(2)	4(2)
C(25)	32(2)	39(2)	24(2)	6(2)	10(2)	3(2)
C(26)	32(2)	32(2)	33(2)	8(2)	21(2)	3(2)
C(27)	23(2)	30(2)	36(2)	5(2)	14(2)	0(2)
C(28)	25(2)	24(2)	26(2)	4(2)	112.3(3)	2(2)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(29)	32(2)	16(2)	29(2)	-2(2)	13(2)	1(2)
C(30)	38(2)	24(2)	29(2)	-1(2)	18(2)	-6(2)

Forma cristalina F

Tabla K6: Datos de cristal y refinamiento estructural para la forma cristalina F.

Fórmula empírica	C ₅₂ H ₆₄ F ₂ N ₄ O ₁₀ S
Peso de fórmula	975,13
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo de espacio	P 1
Dimensiones de la célula unitaria	a = 10,549(5) Å α = 74,131 (8) grados b = 15,012(7) Å β = 86,480(9) grados c = 15,837(8) Å γ = 80,662(8) grados
Volumen	2380(2) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,361 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,141 mm ⁻¹
F(000)	1036
Tamaño de cristal	0,24 x 0,18 x 0,08 mm
Intervalo theta para adquisición de datos	1,43 a 30,77 grados
Intervalos de índice	-15 ≤ h ≤ 14, -21 ≤ k ≤ 21, -22 ≤ l ≤ 15
Reflexiones recogidas	24212
Reflexiones independientes	13421 [R(int) = 0,0627]
Corrección de absorción	Semiempírica de equivalentes
Transmisión máx. y mín.	0,989 y 0,967
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	13421/33/650
Bondad de ajuste en F ²	1,033
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0688, wR2 = 0,1638
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1039, wR2 = 0,1899
Diferencia máxima pico y valle	0,690 y -0,552 e.Å ⁻³

- 5 Tabla K7: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) (es decir, ($\times 10^4$)) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\times 10^3$) (es decir ($\times 10^3$)) para la forma cristalina F. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	2479(1)	36(1)	7266(1)	21(1)
O(1)	2664(2)	-985(1)	7597(1)	25(1)
O(2)	3516(2)	403(1)	7601(1)	27(1)
O(3)	2558(2)	326(1)	6308(1)	46(1)
O(4)	1237(2)	419(1)	7569(2)	51(1)
F(1)	576(1)	3068(1)	4360(1)	25(1)
O(5)	6992(1)	4316(1)	2203(1)	16(1)

ES 2 589 259 T3

	x	y	z	U(eq)
N(1)	5303(2)	2255(1)	2941(1)	15(1)
N(2)	9532(2)	1735(1)	1599(1)	16(1)
C(1)	1763(2)	2831(2)	4013(1)	18(1)
C(2)	2507(2)	3517(2)	3701(1)	16(1)
C(3)	3711(2)	3265(1)	3342(1)	14(1)
C(4)	4102(2)	2321(1)	3325(1)	14(1)
C(5)	5671(2)	3130(1)	2718(1)	13(1)
C(6)	6915(2)	3345(1)	2279(1)	13(1)
C(7)	5825(2)	4950(1)	1972(1)	16(1)
C(8)	4837(2)	4783(1)	2712(1)	16(1)
C(9)	4727(2)	3762(1)	2947(1)	14(1)
C(10)	7058(2)	3170(1)	1367(1)	14(1)
C(11)	8355(2)	3354(1)	942(1)	15(1)
C(12)	9517(2)	2792(1)	1490(1)	13(1)
C(13)	9500(3)	1477(2)	756(2)	26(1)
C(14)	10616(2)	1121(2)	2136(2)	21(1)
C(15)	9337(2)	2968(1)	2402(1)	13(1)
C(16)	8049(2)	2791(1)	2844(1)	14(1)
C(17)	10773(2)	3090(1)	1045(1)	14(1)
C(18)	11825(2)	3064(2)	1538(2)	20(1)
C(19)	12935(2)	3390(2)	1145(2)	23(1)
C(20)	13009(2)	3758(2)	249(2)	21(1)
C(21)	11976(2)	3782(2)	-256(2)	21(1)
C(22)	10877(2)	3451(2)	138(1)	18(1)
C(23)	3312(2)	1642(1)	3649(1)	16(1)
C(24)	2123(2)	1906(2)	4001(1)	19(1)
F(2)	-4343(1)	2934(1)	9435(1)	30(1)
O(6)	2057(1)	4088(1)	7199(1)	16(1)
N(3)	296(2)	2066(1)	7929(1)	16(1)
N(4)	4796(2)	1665(1)	6444(1)	16(1)
C(25)	-3183(2)	2686(2)	9073(2)	21(1)
C(26)	-2414(2)	3360(2)	8751(1)	18(1)
C(27)	-1234(2)	3092(1)	8372(1)	15(1)
C(28)	-888(2)	2148(2)	8335(1)	16(1)
C(29)	697(2)	2930(1)	7709(1)	14(1)
C(30)	1945(2)	3128(1)	7261(1)	14(1)
C(31)	908(2)	4741(1)	6979(1)	17(1)
C(32)	-70(2)	4585(1)	7728(1)	16(1)
C(33)	-204(2)	3570(1)	7961(1)	14(1)
C(34)	2107(2)	2956(1)	6349(1)	15(1)
C(35)	3372(2)	3224(1)	5917(1)	15(1)
C(36)	4582(2)	2712(1)	6435(1)	13(1)
C(37)	4713(3)	1499(2)	5559(2)	25(1)
C(38)	6027(2)	1134(2)	6846(2)	30(1)
C(39)	4370(2)	2778(1)	7388(1)	14(1)
C(40)	3082(2)	2553(1)	7813(1)	14(1)

	x	y	z	U(eq)
C(41)	5769(2)	3141(1)	6017(1)	14(1)
C(42)	5854(2)	3554(2)	5113(1)	17(1)
C(43)	6912(2)	3958(2)	4738(1)	20(1)
C(44)	7918(2)	3964(2)	5255(2)	20(1)
C(45)	7852(2)	3561(2)	6148(2)	19(1)
C(46)	6789(2)	3158(2)	6526(1)	17(1)
C(47)	-1693(2)	1484(2)	8665(2)	20(1)
C(48)	-2860(2)	1762(2)	9039(2)	22(1)
O(7)	9556(2)	916(1)	4158(1)	25(1)
O(8)	7776(2)	531(1)	4899(1)	33(1)
C(49)	8869(2)	876(2)	4800(2)	24(1)
C(50)	9140(3)	1224(2)	5563(2)	32(1)
O(9)	5406(2)	588(2)	899(1)	45(1)
O(10A)	3487(4)	233(4)	1381(3)	44(2)
O(10B)	3752(5)	862(4)	1685(3)	68(3)
C(51)	4170(3)	772(2)	928(2)	57(1)
C(52)	3594(3)	1271(2)	58(2)	46(1)

Tabla K8-A: Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina F.

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
S(1)-O(4)	1,451(2)	C(15)-H(15B)	0,9900	C(35)-C(36)	1,536(3)
S(1)-O(3)	1,461(2)	C(16)-H(16A)	0,9900	C(35)-H(35A)	0,9900
S(1)-O(1)	1,4630(17)	C(16)-H(16B)	0,9900	C(35)-H(35B)	0,9900
S(1)-O(2)	1,4861(18)	C(17)-C(18)	1,385(3)	C(36)-C(41)	1,533(3)
F(1)-C(1)	1,369(2)	C(17)-C(22)	1,395(3)	C(36)-C(39)	1,539(3)
O(5)-C(7)	1,429(2)	C(18)-C(19)	1,388(3)	C(37)-H(37A)	0,9800
O(5)-C(6)	1,444(2)	C(18)-H(18)	0,9500	C(37)-H(37B)	0,9800
N(1)-C(4)	1,372(3)	C(19)-C(20)	1,377(3)	C(37)-H(37C)	0,9800
N(1)-C(5)	1,377(2)	C(19)-H(19)	0,9500	C(38)-H(38A)	0,9800
N(1)-H(1N)	0,8800	C(20)-C(21)	1,381(3)	C(38)-H(38B)	0,9800
N(2)-C(13)	1,492(3)	C(20)-H(20)	0,9500	C(38)-H(38C)	0,9800
N(2)-C(14)	1,492(3)	C(21)-C(22)	1,381 (3)	C(39)-C(40)	1,525(3)
N(2)-C(12)	1,546(3)	C(21)-H(21)	0,9500	C(39)-H(39A)	0,9900
N(2)-H(2N)	0,91 (2)	C(22)-H(22)	0,9500	C(39)-H(39B)	0,9900
C(1)-C(2)	1,363(3)	C(23)-C(24)	1,383(3)	C(40)-H(40A)	0,9900
C(1)-C(24)	1,385(3)	C(23)-H(23)	0,9500	C(40)-H(40B)	0,9900
C(2)-C(3)	1,396(3)	C(24)-H(24)	0,9500	C(41)-C(46)	1,391(3)
C(2)-H(2)	0,9500	F(2)-C(25)	1,360(3)	C(41)-C(42)	1,400(3)
C(3)-C(4)	1,418(3)	O(6)-C(31)	1,425(2)	C(42)-C(43)	1,380(3)
C(3)-C(9)	1,421(3)	O(6)-C(30)	1,442(2)	C(42)-H(42)	0,9500
C(4)-C(23)	1,391(3)	N(3)-C(28)	1,372(3)	C(43)-C(44)	1,382(3)

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
C(5)-C(9)	1,364(3)	N(3)-C(29)	1,376(3)	C(43)-H(43)	0,9500
C(5)-C(6)	1,487(3)	N(3)-H(3N)	0,8800	C(44)-C(45)	1,380(3)
C(6)-C(16)	1,525(3)	N(4)-C(38)	1,489(3)	C(44)-H(44)	0,9500
C(6)-C(10)	1,531(3)	N(4)-C(37)	1,499(3)	C(45)-C(46)	1,386(3)
C(7)-C(8)	1,516(3)	N(4)-C(36)	1,548(3)	C(45)-H(45)	0,9500
C(7)-H(7A)	0,9900	N(4)-H(4N)	0,94(2)	C(46)-H(46)	0,9500
C(7)-H(7B)	0,9900	C(25)-C(26)	1,370(3)	C(47)-C(48)	1,386(3)
C(8)-C(9)	1,496(3)	C(25)-C(48)	1,388(3)	C(47)-H(47)	0,9500
C(8)-H(8A)	0,9900	C(26)-C(27)	1,396(3)	C(48)-H(48)	0,9500
C(8)-H(8B)	0,9900	C(26)-H(26)	0,9500	O(7)-C(49)	1,205(3)
C(10)-C(11)	1,519(3)	C(27)-C(28)	1,421(3)	O(8)-C(49)	1,322(3)
C(10)-H(10A)	0,9900	C(27)-C(33)	1,425(3)	O(8)-H(80)	0,80(3)
C(10)-H(10B)	0,9900	C(28)-C(47)	1,387(3)	C(49)-C(50)	1,501(4)
C(11)-C(12)	1,537(3)	C(29)-C(33)	1,361(3)	C(50)-H(50A)	0,9800
C(11)-H(11A)	0,9900	C(29)-C(30)	1,490(3)	C(50)-H(50B)	0,9800
C(11)-H(11B)	0,9900	C(30)-C(40)	1,525(3)	C(50)-H(50C)	0,9800
C(12)-C(15)	1,534(3)	C(30)-C(34)	1,530(3)	O(9)-C(51)	1,289(3)
C(12)-C(17)	1,535(3)	C(31)-C(32)	1,518(3)	O(9)-H(90)	0,87(3)
C(13)-H(13A)	0,9800	C(31)-H(31A)	0,9900	O(10A)-C(51)	1,224(3)
C(13)-H(13B)	0,9800	C(31)-H(31B)	0,9900	O(10B)-C(51)	1,286(4)
C(13)-H(13C)	0,9800	C(32)-C(33)	1,493(3)	C(51)-C(52)	1,489(4)
C(14)-H(14A)	0,9800	C(32)-H(32A)	0,9900	C(52)-H(52A)	0,9800
C(14)-H(14B)	0,9800	C(32)-H(32B)	0,9900	C(52)-H(52B)	0,9800
C(14)-H(14C)	0,9800	C(34)-C(35)	1,524(3)	C(52)-H(52C)	0,9800
C(15)-C(16)	1,519(3)	C(34)-H(34A)	0,9900		
C(15)-H(15A)	0,9900	C(34)-H(34B)	0,9900		

Tabla K8-B: (continuación de Tabla K8-A) Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina F.

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
O(4)-S(1)-O(3)	110,14(14)	C(36)-N(4)-H(4N)	107,9(15)
O(4)-S(1)-O(1)	109,17(11)	F(2)-C(25)-C(26)	118,4(2)
O(3)-S(1)-O(1)	111,09(11)	F(2)-C(25)-C(48)	117,6(2)
O(4)-S(1)-O(2)	109,83(12)	C(26)-C(25)-C(48)	124,0(2)
O(3)-S(1)-O(2)	107,53(10)	C(25)-C(26)-C(27)	117,4(2)
O(1)-S(1)-O(2)	109,05(10)	C(25)-C(26)-H(26)	121,3
C(7)-O(5)-C(6)	115,34(15)	C(27)-C(26)-H(26)	121,3
C(4)-N(1)-C(5)	108,17(17)	C(26)-C(27)-C(28)	119,3(2)
C(4)-N(1)-H(1N)	125,9	C(26)-C(27)-C(33)	134,4(2)
C(5)-N(1)-H(1N)	125,9	C(28)-C(27)-C(33)	106,32(19)
C(13)-N(2)-C(14)	109,19(18)	N(3)-C(28)-C(47)	130,2(2)
C(13)-N(2)-C(12)	114,30(16)	N(3)-C(28)-C(27)	108,08(18)

ES 2 589 259 T3

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
C(14)-N(2)-C(12)	113,82(16)	C(47)-C(28)-C(27)	121,7(2)
C(13)-N(2)-H(2N)	101,9(15)	C(33)-C(29)-N(3)	110,37(19)
C(14)-N(2)-H(2N)	106,7(15)	C(33)-C(29)-C(30)	125,21(19)
C(12)-N(2)-H(2N)	110,0(15)	N(3)-C(29)-C(30)	124,42(18)
C(2)-C(1)-F(1)	118,2(2)	O(6)-C(30)-C(29)	108,05(16)
C(2)-C(1)-C(24)	124,4(2)	O(6)-C(30)-C(40)	104,64(16)
F(1)-C(1)-C(24)	117,42(19)	C(29)-C(30)-C(40)	111,51(17)
C(1)-C(2)-C(3)	117,5(2)	O(6)-C(30)-C(34)	109,85(16)
C(1)-C(2)-H(2)	121,3	C(29)-C(30)-C(34)	114,22(17)
C(3)-C(2)-H(2)	121,3	C(40)-C(30)-C(34)	108,14(17)
C(2)-C(3)-C(4)	119,16(19)	O(6)-C(31)-C(32)	110,69(17)
C(2)-C(3)-C(9)	134,2(2)	O(6)-C(31)-H(31A)	109,5
C(4)-C(3)-C(9)	106,58(19)	C(32)-C(31)-H(31A)	109,5
N(1)-C(4)-C(23)	130,42(19)	O(6)-C(31)-H(31B)	109,5
N(1)-C(4)-C(3)	108,01(18)	C(32)-C(31)-H(31B)	109,5
C(23)-C(4)-C(3)	121,6(2)	H(31A)-C(31)-H(31B)	108,1
C(9)-C(5)-N(1)	110,20(19)	C(33)-C(32)-C(31)	106,63(17)
C(9)-C(5)-C(6)	125,57(18)	C(33)-C(32)-H(32A)	110,4
N(1)-C(5)-C(6)	124,23(18)	C(31)-C(32)-H(32A)	110,4
O(5)-C(6)-C(5)	108,28(16)	C(33)-C(32)-H(32B)	110,4
O(5)-C(6)-C(16)	105,03(16)	C(31)-C(32)-H(32B)	110,4
C(5)-C(6)-C(16)	111,25(17)	H(32A)-C(32)-H(32B)	108,6
O(5)-C(6)-C(10)	109,52(16)	C(29)-C(33)-C(27)	107,10(19)
C(5)-C(6)-C(10)	112,42(17)	C(29)-C(33)-C(32)	121,6(2)
C(16)-C(6)-C(10)	110,05(17)	C(27)-C(33)-C(32)	131,09(19)
O(5)-C(7)-C(8)	110,80(17)	C(35)-C(34)-C(30)	110,91(17)
O(5)-C(7)-H(7A)	109,5	C(35)-C(34)-H(34A)	109,5
C(8)-C(7)-H(7A)	109,5	C(30)-C(34)-H(34A)	109,5
O(5)-C(7)-H(7B)	109,5	C(35)-C(34)-H(34B)	109,5
C(8)-C(7)-H(7B)	109,5	C(30)-C(34)-H(34B)	109,5
H(7A)-C(7)-H(7B)	108,1	H(34A)-C(34)-H(34B)	108,0
C(9)-C(8)-C(7)	106,84(17)	C(34)-C(35)-C(36)	115,20(17)
C(9)-C(8)-H(8A)	110,4	C(34)-C(35)-H(35A)	108,5
C(7)-C(8)-H(8A)	110,4	C(36)-C(35)-H(35A)	108,5
C(9)-C(8)-H(8B)	110,4	C(34)-C(35)-H(35B)	108,5
C(7)-C(8)-H(8B)	110,4	C(36)-C(35)-H(35B)	108,5
H(8A)-C(8)-H(8B)	108,6	H(35A)-C(35)-H(35B)	107,5
C(5)-C(9)-C(3)	107,04(18)	C(41)-C(36)-C(35)	110,66(17)
C(5)-C(9)-C(8)	121,08(19)	C(41)-C(36)-C(39)	111,04(16)
C(3)-C(9)-C(8)	131,68(19)	C(35)-C(36)-C(39)	108,16(17)
C(11)-C(10)-C(6)	111,82(17)	C(41)-C(36)-N(4)	108,60(16)
C(11)-C(10)-H(10A)	109,3	C(35)-C(36)-N(4)	109,94(16)
C(6)-C(10)-H(10A)	109,3	C(39)-C(36)-N(4)	108,41(15)
C(11)-C(10)-H(10B)	109,3	N(4)-C(37)-H(37A)	109,5
C(6)-C(10)-H(10B)	109,3	N(4)-C(37)-H(37B)	109,5

ES 2 589 259 T3

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
H(10A)-C(10)-H(10B)	107,9	H(37A)-C(37)-H(37B)	109,5
C(10)-C(11)-C(12)	114,62(17)	N(4)-C(37)-H(37C)	109,5
C(10)-C(11)-H(11A)	108,6	H(37A)-C(37)-H(37C)	109,5
C(12)-C(11)-H(11A)	108,6	H(37B)-C(37)-H(37C)	109,5
C(10)-C(11)-H(11B)	108,6	N(4)-C(38)-H(38A)	109,5
C(12)-C(11)-H(11B)	108,6	N(4)-C(38)-H(38B)	109,5
H(11A)-C(11)-H(11B)	107,6	H(38A)-C(38)-H(38B)	109,5
C(15)-C(12)-C(17)	111,29(17)	N(4)-C(38)-H(38C)	109,5
C(15)-C(12)-C(11)	107,34(17)	H(38A)-C(38)-H(38C)	109,5
C(17)-C(12)-C(11)	110,61(17)	H(38B)-C(38)-H(38C)	109,5
C(15)-C(12)-N(2)	108,13(16)	C(40)-C(39)-C(36)	115,74(17)
C(17)-C(12)-N(2)	110,00(16)	C(40)-C(39)-H(39A)	108,3
C(11)-C(12)-N(2)	109,39(16)	C(36)-C(39)-H(39A)	108,3
N(2)-C(13)-H(13A)	109,5	C(40)-C(39)-H(39B)	108,3
N(2)-C(13)-H(13B)	109,5	C(36)-C(39)-H(39B)	108,3
H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5	H(39A)-C(39)-H(39B)	107,4
N(2)-C(13)-H(13C)	109,5	C(39)-C(40)-C(30)	112,51(17)
H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5	C(39)-C(40)-H(40A)	109,1
H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5	C(30)-C(40)-H(40A)	109,1
N(2)-C(14)-H(14A)	109,5	C(39)-C(40)-H(40B)	109,1
N(2)-C(14)-H(14B)	109,5	C(30)-C(40)-H(40B)	109,1
H(14A)-C(14)-H(14B)	109,5	H(40A)-C(40)-H(40B)	107,8
N(2)-C(14)-H(14C)	109,5	C(46)-C(41)-C(42)	117,4(2)
H(14A)-C(14)-H(14C)	109,5	C(46)-C(41)-C(36)	121,13(19)
H(14B)-C(14)-H(14C)	109,5	C(42)-C(41)-C(36)	121,40(18)
C(16)-C(15)-C(12)	114,48(17)	C(43)-C(42)-C(41)	121,4(2)
C(16)-C(15)-H(15A)	108,6	C(43)-C(42)-H(42)	119,3
C(12)-C(15)-H(15A)	108,6	C(41)-C(42)-H(42)	119,3
C(16)-C(15)-H(15B)	108,6	C(42)-C(43)-C(44)	120,3(2)
C(12)-C(15)-H(15B)	108,6	C(42)-C(43)-H(43)	119,9
H(15A)-C(15)-H(15B)	107,6	C(44)-C(43)-H(43)	119,9
C(15)-C(16)-C(6)	112,66(17)	C(45)-C(44)-C(43)	119,2(2)
C(15)-C(16)-H(16A)	109,1	C(45)-C(44)-H(44)	120,4
C(6)-C(16)-H(16A)	109,1	C(43)-C(44)-H(44)	120,4
C(15)-C(16)-H(16B)	109,1	C(44)-C(45)-C(46)	120,6(2)
C(6)-C(16)-H(16B)	109,1	C(44)-C(45)-H(45)	119,7
H(16A)-C(16)-H(16B)	107,8	C(46)-C(45)-H(45)	119,7
C(18)-C(17)-C(22)	117,3(2)	C(45)-C(46)-C(41)	121,1(2)
C(18)-C(17)-C(12)	120,97(19)	C(45)-C(46)-H(46)	119,5
C(22)-C(17)-C(12)	121,63(19)	C(41)-C(46)-H(46)	119,5
C(17)-C(18)-C(19)	121,3(2)	C(48)-C(47)-C(28)	118,3(2)
C(17)-C(18)-H(18)	119,3	C(48)-C(47)-H(47)	120,9
C(19)-C(18)-H(18)	119,3	C(28)-C(47)-H(47)	120,9
C(20)-C(19)-C(18)	120,4(2)	C(47)-C(48)-C(25)	119,3(2)
C(20)-C(19)-H(19)	119,8	C(47)-C(48)-H(48)	120,3

ES 2 589 259 T3

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
C(18)-C(19)-H(19)	119,8	C(25)-C(48)-H(48)	120,3
C(19)-C(20)-C(21)	119,2(2)	C(49)-O(8)-H(80)	99(2)
C(19)-C(20)-H(20)	120,4	O(7)-C(49)-O(8)	123,2(2)
C(21)-C(20)-H(20)	120,4	O(7)-C(49)-C(50)	124,1(2)
C(20)-C(21)-C(22)	120,2(2)	O(8)-C(49)-C(50)	112,7(2)
C(20)-C(21)-H(21)	119,9	C(49)-C(50)-H(50A)	109,5
C(22)-C(21)-H(21)	119,9	C(49)-C(50)-H(50B)	109,5
C(21)-C(22)-C(17)	121,6(2)	H(50A)-C(50)-H(50B)	109,5
C(21)-C(22)-H(22)	119,2	C(49)-C(50)-H(50C)	109,5
C(17)-C(22)-H(22)	119,2	H(50A)-C(50)-H(50C)	109,5
C(24)-C(23)-C(4)	118,4(2)	H(50B)-C(50)-H(50C)	109,5
C(24)-C(23)-H(23)	120,8	C(51)-O(9)-H(90)	115(2)
C(4)-C(23)-H(23)	120,8	O(10A)-C(51)-O(10B)	59,4(3)
C(23)-C(24)-C(1)	119,0(2)	O(10A)-C(51)-O(9)	123,6(3)
C(23)-C(24)-H(24)	120,5	O(10B)-C(51)-O(9)	111,7(4)
C(1)-C(24)-H(24)	120,5	O(10A)-C(51)-C(52)	111,9(3)
C(31)-O(6)-C(30)	115,37(16)	O(10B)-C(51)-C(52)	127,3(3)
C(28)-N(3)-C(29)	108,12(18)	O(9)-C(51)-C(52)	113,5(2)
C(28)-N(3)-H(3N)	125,9	C(51)-C(52)-H(52A)	109,5
C(29)-N(3)-H(3N)	125,9	C(51)-C(52)-H(52B)	109,5
C(38)-N(4)-C(37)	108,36(19)	H(52A)-C(52)-H(52B)	109,5
C(38)-N(4)-C(36)	113,69(17)	C(51)-C(52)-H(52C)	109,5
C(37)-N(4)-C(36)	114,14(16)	H(52A)-C(52)-H(52C)	109,5
C(38)-N(4)-H(4N)	104,1(14)	H(52B)-C(52)-H(52C)	109,5
C(37)-N(4)-H(4N)	108,1(15)		

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

Tabla K9: Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) (es decir, ($\times 10^4$)) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) (es decir ($\text{Å}^2 \times 10^3$)) para la forma cristalina F.

	x	y	z	U(eq)
H(1N)	5760	1742	2852	18
H(2N)	8790(2)	1555(16)	1872(15)	19
H(2)	2219	4142	3726	19
H(7A)	5479	4865	1436	19
H(7B)	6001	5602	1841	19
H(8A)	5116	4954	3225	19
H(8B)	3997	5166	2520	19
H(10A)	6958	2513	1419	17
H(10B)	6367	3583	987	17
H(11A)	8402	4030	828	18
H(11B)	8413	3205	368	18
H(13A)	10262	1641	398	38
H(13B)	8725	1819	437	38
H(13C)	9492	802	880	38

ES 2 589 259 T3

	x	y	z	U(eq)
H(14A)	10505	464	2243	31
H(14B)	10625	1276	2697	31
H(14C)	11431	1221	1818	31
H(15A)	10029	2561	2785	16
H(15B)	9436	3627	2348	16
H(16A)	7992	2963	3408	17
H(16B)	7996	2114	2978	17
H(18)	11786	2819	2158	24
H(19)	13647	3359	1497	28
H(20)	13762	3992	-18	25
H(21)	12020	4028	-875	25
H(22)	10176	3469	-219	22
H(23)	3582	1012	3631	20
H(24)	1562	1459	4230	23
H(3N)	725	1551	7827	19
H(4N)	4160(2)	1376(16)	6813(16)	19
H(26)	-2673	3986	8784	22
H(31A)	542	4669	6445	21
H(31B)	1109	5387	6851	21
H(32A)	228	4748	8240	20
H(32B)	-906	4979	7544	20
H(34A)	2088	2286	6401	18
H(34B)	1384	3330	5977	18
H(35A)	3346	3907	5824	18
H(35B)	3445	3099	5333	18
H(37A)	5344	1816	5157	38
H(37B)	3848	1748	5329	38
H(37C)	4893	825	5612	38
H(38A)	6040	464	6916	44
H(38B)	6103	1242	7423	44
H(38C)	6748	1347	6466	44
H(39A)	5063	2344	7751	17
H(39B)	4457	3420	7402	17
H(40A)	3010	2678	8397	17
H(40B)	3049	1879	7900	17
H(42)	5169	3557	4749	21
H(43)	6949	4232	4122	24
H(44)	8647	4242	4998	24
H(45)	8541	3560	6507	23
H(46)	6757	2889	7142	21
H(47)	-1450	855	8636	24
H(48)	-3434	1324	9270	26
H(80)	7810(3)	360(2)	4460(2)	40
H(50A)	10057	1269	5563	48
H(50B)	8907	787	6112	48
H(50C)	8633	1844	5513	48

ES 2 589 259 T3

	x	y	z	U(eq)
H(90)	5770(3)	330(2)	1400(2)	54
H(52A)	3599	825	-294	69
H(52B)	4097	1763	-248	69
H(52C)	2708	1554	143	69

Tabla K10: Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($^2 \times 10^3$) (es decir ($^2 \times 10^3$)) de la forma cristalina F.
El exponente de factor de desplazamiento anisotrópico adopta la forma $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U11 + \dots + 2hka^*b^*U12]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	19(1)	13(1)	32(1)	-7(1)	4(1)	-5(1)
O(1)	19(1)	14(1)	41(1)	-6(1)	2(1)	-4(1)
O(2)	33(1)	22(1)	29(1)	-5(1)	-1(1)	-15(1)
O(3)	59(2)	47(1)	34(1)	3(1)	-8(1)	-33(1)
O(4)	27(1)	22(1)	107(2)	-31(1)	20(1)	-3(1)
F(1)	13(1)	35(1)	26(1)	-10(1)	8(1)	-3(1)
O(5)	15(1)	11(1)	22(1)	-6(1)	2(1)	-3(1)
N(1)	12(1)	13(1)	21(1)	-6(1)	3(1)	-2(1)
N(2)	15(1)	14(1)	20(1)	-7(1)	1(1)	-2(1)
C(1)	8(1)	30(1)	15(1)	-6(1)	2(1)	-2(1)
C(2)	14(1)	19(1)	13(1)	-6(1)	0(1)	0(1)
C(3)	14(1)	15(1)	14(1)	-4(1)	-2(1)	-1(1)
C(4)	12(1)	17(1)	15(1)	-6(1)	0(1)	-3(1)
C(5)	11(1)	13(1)	15(1)	-4(1)	-1(1)	-3(1)
C(6)	12(1)	11(1)	16(1)	-5(1)	2(1)	-3(1)
C(7)	15(1)	13(1)	19(1)	-4(1)	0(1)	-2(1)
C(8)	16(1)	12(1)	18(1)	-4(1)	1(1)	-2(1)
C(9)	14(1)	14(1)	14(1)	-4(1)	-1(1)	-2(1)
C(10)	13(1)	15(1)	15(1)	-4(1)	-1(1)	-4(1)
C(11)	14(1)	18(1)	13(1)	-4(1)	1(1)	-2(1)
C(12)	13(1)	12(1)	15(1)	-6(1)	1(1)	-4(1)
C(13)	33(2)	23(1)	26(1)	-14(1)	-3(1)	-4(1)
C(14)	17(1)	15(1)	28(1)	-4(1)	-2(1)	0(1)
C(15)	11(1)	15(1)	14(1)	-5(1)	1(1)	-3(1)
C(16)	14(1)	15(1)	14(1)	-5(1)	2(1)	-4(1)
C(17)	14(1)	14(1)	17(1)	-7(1)	2(1)	-2(1)
C(18)	17(1)	27(1)	16(1)	-6(1)	2(1)	-6(1)
C(19)	16(1)	34(1)	20(1)	-6(1)	1(1)	-10(1)
C(20)	16(1)	27(1)	21(1)	-7(1)	6(1)	-7(1)
C(21)	19(1)	24(1)	17(1)	-3(1)	4(1)	-3(1)
C(22)	14(1)	24(1)	17(1)	-7(1)	0(1)	-3(1)
C(23)	18(1)	16(1)	16(1)	-4(1)	1(1)	-5(1)
C(24)	15(1)	24(1)	18(1)	-3(1)	0(1)	-8(1)
F(2)	16(1)	41(1)	33(1)	-14(1)	10(1)	-2(1)
O(6)	15(1)	12(1)	24(1)	-8(1)	1(1)	-2(1)
N(3)	13(1)	14(1)	23(1)	-8(1)	4(1)	-2(1)
N(4)	16(1)	14(1)	19(1)	-6(1)	2(1)	-4(1)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(25)	9(1)	34(1)	19(1)	-9(1)	3(1)	-1(1)
C(26)	15(1)	23(1)	15(1)	-6(1)	-1(1)	1(1)
C(27)	14(1)	17(1)	13(1)	-6(1)	-2(1)	0(1)
C(28)	13(1)	20(1)	16(1)	-6(1)	2(1)	-2(1)
C(29)	14(1)	15(1)	16(1)	-4(1)	-1(1)	-5(1)
C(30)	14(1)	12(1)	16(1)	-5(1)	1(1)	-2(1)
C(31)	18(1)	14(1)	20(1)	-5(1)	-1(1)	1(1)
C(32)	17(1)	14(1)	19(1)	-6(1)	-1(1)	-1(1)
C(33)	14(1)	16(1)	14(1)	-7(1)	-1(1)	-2(1)
C(34)	12(1)	18(1)	16(1)	-6(1)	0(1)	-2(1)
C(35)	16(1)	16(1)	13(1)	-5(1)	1(1)	-2(1)
C(36)	14(1)	11(1)	14(1)	-5(1)	0(1)	-2(1)
C(37)	34(2)	23(1)	25(1)	-16(1)	9(1)	-10(1)
C(38)	23(1)	16(1)	48(2)	-9(1)	-7(1)	4(1)
C(39)	12(1)	16(1)	15(1)	-4(1)	1(1)	-3(1)
C(40)	15(1)	14(1)	14(1)	-5(1)	1(1)	-1(1)
C(41)	14(1)	13(1)	15(1)	-6(1)	3(1)	-2(1)
C(42)	16(1)	21(1)	17(1)	-7(1)	0(1)	-3(1)
C(43)	21(1)	21(1)	16(1)	-3(1)	4(1)	-5(1)
C(44)	18(1)	20(1)	23(1)	-5(1)	3(1)	-7(1)
C(45)	17(1)	24(1)	19(1)	-8(1)	1(1)	-6(1)
C(46)	17(1)	19(1)	17(1)	-6(1)	-1(1)	-4(1)
C(47)	17(1)	20(1)	25(1)	-7(1)	1(1)	-4(1)
C(48)	16(1)	31(1)	20(1)	-6(1)	2(1)	-7(1)
O(7)	21(1)	29(1)	24(1)	-4(1)	3(1)	-5(1)
O(8)	22(1)	40(1)	38(1)	-12(1)	7(1)	-9(1)
C(49)	17(1)	18(1)	32(1)	-1(1)	1(1)	0(1)
C(50)	31(2)	33(1)	36(2)	-17(1)	10(1)	-8(1)
O(9)	28(1)	68(2)	31(1)	-2(1)	2(1)	-9(1)
O(10A)	32(2)	50(3)	40(3)	12(2)	-1(2)	-18(2)
O(10B)	50(3)	78(5)	38(3)	20(3)	21(2)	31(3)
C(51)	31(2)	50(2)	56(2)	28(2)	21(2)	14(1)
C(52)	28(2)	40(2)	61(2)	1(1)	-3(1)	0(1)

Forma cristalina G

5

Tabla K11: Datos de cristal y refinamiento estructural para la forma cristalina G.

Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₉ FN ₂ O ₅ S
Peso de fórmula	476,55
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo de espacio	P -1

ES 2 589 259 T3

Dimensiones de la célula unitaria	a = 9,756(6) Å alfa = 98,559(15) grados b = 10,602(6) Å beta = 105,991(14) grados c = 12,164(7) Å gamma = 105,867 grados
Volumen	1128,7(11) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,402 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,191 mm ⁻¹
F(000)	504
Tamaño de cristal	0,20 x 0,04 x 0,02 mm
Intervalo theta para adquisición de datos	1,80 a 25,27 grados
Intervalos de índice	-11 <= h <= 10, -12 <= k <= 12, 0 <= l <= 14
Reflexiones recogidas	21344
Reflexiones independientes	4653 [R(int) = 0,1194]
Corrección de absorción	Semiempírica de equivalentes
Transmisión máx. y mín.	0,996 y 0,963
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	4653 / 0 / 309
Bondad de ajuste en F2	1,013
Índices R finales [$\sigma(I)$]	R1 = 0,0887, wR2 = 0,1864
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,2039, wR2 = 0,2309
Diferencia máxima pico y valle	0,417 y -0,515 e.Å-3

Tabla K12: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) (es decir, ($\times 10^4$)) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) (es decir ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)) para la forma cristalina G. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
F(1)	-1684(4)	5807(3)	-5541(3)	43(1)
O(5)	1965(4)	8121(4)	1201(3)	26(1)
N(1)	1824(6)	9537(5)	-1421(4)	26(1)
N(2)	4749(5)	12669(5)	2326(4)	22(1)
C(1)	-806(7)	6774(6)	-4530(5)	31(2)
C(2)	-646(7)	6410(6)	-3485(5)	28(2)
C(3)	268(6)	7429(6)	-2446(5)	22(1)
C(4)	977(6)	8742(6)	-2547(5)	21(1)
C(5)	1619(6)	8742(6)	-627(5)	22(1)
C(6)	2327(6)	9247(6)	681(5)	23(2)
C(7)	443(6)	7191(6)	671(5)	30(2)
C(8)	211(7)	6429(6)	-561(5)	28(2)
C(9)	683(7)	7468(6)	-1233(5)	25(2)
C(10)	1778(7)	10349(6)	1180(5)	24(2)
C(11)	2560(6)	10937(6)	2499(5)	22(1)
C(12)	4298(6)	11460(6)	2893(5)	21(1)
C(13)	6364(6)	13115(6)	2363(5)	30(2)
C(14)	4391(7)	13884(6)	2806(6)	36(2)
C(15)	4806(6)	10321(6)	2393(5)	24(2)
C(16)	4053(6)	9749(6)	1071(5)	22(1)
C(17)	5030(7)	11969(6)	4213(5)	26(2)

	x	y	z	U(eq)
C(18)	4207(7)	12301(6)	4934(5)	25(2)
C(19)	4839(7)	12731(6)	6140(5)	27(2)
C(20)	6344(7)	12881(6)	6685(5)	29(2)
C(21)	7168(7)	12550(6)	6012(6)	34(2)
C(22)	6531(7)	12091(6)	4796(5)	31(2)
C(23)	764(7)	9059(6)	-3635(5)	25(2)
C(24)	-139(7)	8067(6)	-4638(5)	28(2)
S(1)	3487(2)	13182(2)	-1021(1)	27(1)
O(1)	2914(5)	14338(4)	-657(4)	41(1)
O(2)	3628(5)	12448(4)	-111(3)	32(1)
O(3)	5002(5)	13842(4)	-1108(4)	39(1)
O(4)	2433(5)	12352(4)	-2133(3)	35(1)

Tabla K13-A: Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina G.

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
F(1)-C(1)	1,364(7)	C(12)-C(17)	1,510(8)
O(5)-C(6)	1,438(6)	C(12)-C(15)	1,532(8)
O(5)-C(7)	1,440(6)	C(13)-H(13A)	0,9800
N(1)-C(4)	1,386(7)	C(13)-H(13B)	0,9800
N(1)-C(5)	1,393(7)	C(13)-H(13C)	0,9800
N(1)-H(1N)	97(7)	C(14)-H(14A)	0,9800
N(2)-C(14)	1,503(7)	C(14)-H(14B)	0,9800
N(2)-C(13)	1,502(7)	C(14)-H(14C)	0,9800
N(2)-C(12)	1,559(7)	C(15)-C(16)	1,520(7)
N(2)-H(2N)	1,03(6)	C(15)-H(15A)	0,9900
C(1)-C(2)	1,364(8)	C(15)-H(15B)	0,9900
C(1)-C(24)	1,390(8)	C(16)-H(16A)	0,9900
C(2)-C(3)	1,416(8)	C(16)-H(16B)	0,9900
C(2)-H(2)	0,9500	C(17)-C(22)	1,401(8)
C(3)-C(9)	1,410(8)	C(17)-C(18)	1,410(8)
C(3)-C(4)	1,415(8)	C(18)-C(19)	1,374(8)
C(4)-C(23)	1,388(8)	C(18)-H(18)	0,9500
C(5)-C(9)	1,364(8)	C(19)-C(20)	1,388(8)
C(5)-C(6)	1,494(8)	C(19)-H(19)	0,9500
C(6)-C(10)	1,527(8)	C(20)-C(21)	1,368(8)
C(6)-C(16)	1,529(8)	C(20)-H(20)	0,9500
C(7)-C(8)	1,517(8)	C(21)-C(22)	1,388(8)
C(7)-H(7A)	0,9900	C(21)-H(21)	0,9500
C(7)-H(7B)	0,9900	C(22)-H(22)	0,9500
C(8)-C(9)	1,514(8)	C(23)-C(24)	1,375(8)
C(8)-H(8A)	0,9900	C(23)-H(23)	0,9500
C(8)-H(8B)	0,9900	C(24)-H(24)	0,9500
C(10)-C(11)	1,520(7)	S(1)-O(4)	1,431(4)
C(10)-H(10A)	0,9900	S(1)-O(2)	1,442(4)
C(10)-H(10B)	0,9900	S(1)-O(3)	1,492(4)

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
C(11)-C(12)	1,541(8)	S(1)-O(1)	1,536(4)
C(11)-H(11A)	0,9900	O(1)-H(1)	0,8400
C(11)-H(11B)	0,9900		

Tabla K13-B: (continuación de Tabla K13-A) Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina G.

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
C(6)-O(5)-C(7)	115,4(4)	C(15)-C(12)-C(11)	107,7(5)
C(4)-N(1)-C(5)	107,8(5)	C(17)-C(12)-N(2)	107,9(4)
C(4)-N(1)-H(1N)	119(4)	C(15)-C(12)-N(2)	109,1(4)
C(5)-N(1)-H(1N)	133(4)	C(11)-C(12)-N(2)	106,8(4)
C(14)-N(2)-C(13)	108,7(5)	N(2)-C(13)-H(13A)	109,5
C(14)-N(2)-C(12)	113,9(4)	N(2)-C(13)-H(13B)	109,5
C(13)-N(2)-C(12)	115,1(4)	H(13A)-C(13)-H(13B)	109,5
C(14)-N(2)-H(2N)	104(3)	N(2)-C(13)-H(13C)	109,5
C(13)-N(2)-H(2N)	101(4)	H(13A)-C(13)-H(13C)	109,5
C(12)-N(2)-H(2N)	113(3)	H(13B)-C(13)-H(13C)	109,5
F(1)-C(1)-C(2)	118,0(6)	N(2)-C(14)-H(14A)	109,5
F(1)-C(1)-C(24)	117,6(5)	N(2)-C(14)-H(14B)	109,5
C(2)-C(11)-C(24)	124,5(6)	H(14A)-C(14)-H(14B)	109,5
C(1)-C(2)-C(3)	117,0(6)	N(2)-C(14)-H(14C)	109,5
C(1)-C(2)-H(2)	121,5	H(14A)-C(14)-H(14C)	109,5
C(3)-C(2)-H(2)	121,5	H(14B)-C(14)-H(14C)	109,5
C(9)-C(3)-C(4)	106,9(5)	C(16)-C(15)-C(12)	113,8(5)
C(9)-C(3)-C(2)	134,2(6)	C(16)-C(15)-H(15A)	108,8
C(4)-C(3)-C(2)	118,9(5)	C(12)-C(15)-H(15A)	108,8
N(1)-C(4)-C(23)	130,6(6)	C(16)-C(15)-H(15B)	108,8
N(1)-C(4)-C(3)	107,8(5)	C(12)-C(15)-H(15B)	108,8
C(23)-C(4)-C(3)	121,5(6)	H(15A)-C(15)-H(15B)	107,7
C(9)-C(5)-N(1)	109,3(5)	C(15)-C(16)-C(6)	113,4(5)
C(9)-C(5)-C(6)	126,7(5)	C(15)-C(16)-H(16A)	108,9
N(1)-C(5)-C(6)	124,0(5)	C(6)-C(16)-H(16A)	108,9
O(5)-C(6)-C(5)	108,1(4)	C(15)-C(16)-H(16B)	108,9
O(5)-C(6)-C(10)	109,5(5)	C(6)-C(16)-H(16B)	108,9
C(5)-C(6)-C(10)	112,5(5)	H(16A)-C(16)-H(16B)	107,7
O(5)-C(6)-C(16)	104,3(4)	C(22)-C(17)-C(18)	116,2(5)
C(5)-C(6)-C(16)	112,2(5)	C(22)-C(17)-C(12)	122,5(6)
C(10)-C(6)-C(16)	109,9(5)	C(18)-C(17)-C(12)	121,2(6)
O(5)-C(7)-C(8)	110,3(5)	C(19)-C(18)-C(17)	122,2(6)
O(5)-C(7)-H(7A)	109,6	C(19)-C(18)-H(18)	118,9
C(8)-C(7)-H(7A)	109,6	C(17)-C(18)-H(18)	118,9
O(5)-C(7)-H(7B)	109,6	C(18)-C(19)-C(20)	120,1(6)
C(8)-C(7)-H(7B)	109,6	C(18)-C(19)-H(19)	120,0
H(7A)-C(7)-H(7B)	108,1	C(20)-C(19)-H(19)	120,0

	Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]		Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados]
C(9)-C(8)-C(7)	107,4(5)	C(21)-C(20)-C(19)	119,2(6)
C(9)-C(8)-H(8A)	110,2	C(21)-C(20)-H(20)	120,4
C(7)-C(8)-H(8A)	110,2	C(19)-C(20)-H(20)	120,4
C(9)-C(8)-H(8B)	110,2	C(20)-C(21)-C(22)	121,1(6)
C(7)-C(8)-H(8B)	110,2	C(20)-C(21)-H(21)	119,4
H(8A)-C(8)-H(8B)	108,5	C(22)-C(21)-H(21)	119,4
C(5)-C(9)-C(3)	108,2(5)	C(21)-C(22)-C(17)	121,2(6)
C(5)-C(9)-C(8)	119,5(5)	C(21)-C(22)-H(22)	119,4
C(3)-C(9)-C(8)	132,3(5)	C(17)-C(22)-H(22)	119,4
C(11)-C(10)-C(6)	113,2(5)	C(24)-C(23)-C(4)	119,1(6)
C(11)-C(10)-H(10A)	108,9	C(24)-C(23)-H(23)	120,4
C(6)-C(10)-H(10A)	108,9	C(4)-C(23)-H(23)	120,4
C(11)-C(10)-H(10B)	108,9	C(23)-C(24)-C(1)	118,9(6)
C(6)-C(10)-H(10B)	108,9	C(23)-C(24)-H(24)	120,6
H(10A)-C(10)-H(10B)	107,7	C(1)-C(24)-H(24)	120,6
C(10)-C(11)-C(12)	114,7(5)	O(4)-S(1)-O(2)	112,4(3)
C(10)-C(11)-H(11A)	108,6	O(4)-S(1)-O(3)	111,8(3)
C(12)-C(11)-H(11A)	108,6	O(2)-S(1)-O(3)	110,2(3)
C(10)-C(11)-H(11B)	108,6	O(4)-S(1)-O(1)	107,8(3)
C(12)-C(11)-H(11B)	108,6	O(2)-S(1)-O(1)	108,5(3)
H(11A)-C(11)-H(11B)	107,6	O(3)-S(1)-O(1)	105,9(3)
C(17)-C(12)-C(15)	112,2(5)	S(1)-O(1)-H(1)	109,5
C(17)-C(12)-C(11)	112,9(5)		

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

Tabla K14: Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($^2 \times 10^3$) (es decir ($\text{Å}^2 \times 10^3$)) para la forma cristalina G.

	x	y	z	U(eq)
H(1N)	2340(8)	10490(7)	-1320(6)	80(3)
H(2N)	4180(7)	12430(6)	1440(5)	50(2)
H(2)	-1127	5512	-3455	33
H(7A)	-280	7695	632	36
H(7B)	248	6542	1162	36
H(8A)	831	5827	-523	33
H(8B)	-864	5870	-958	33
H(10A)	1952	11085	769	29
H(10B)	676	9968	1019	29
H(11A)	2243	10233	2914	26
H(11B)	2211	11691	2746	26
H(13A)	6537	13857	1969	45
H(13B)	6573	12355	1958	45
H(13C)	7035	13424	3185	45
H(14A)	5097	14328	3607	53
H(14B)	3356	13600	2825	53

ES 2 589 259 T3

	x	y	z	U(eq)
H(14C)	4487	14519	2300	53
H(15A)	5914	10668	2573	29
H(15B)	4581	9581	2795	29
H(16A)	4395	8990	824	26
H(16B)	4384	10457	663	26
H(18)	3182	12225	4574	30
H(19)	4245	12926	6600	33
H(20)	6796	13209	7516	35
H(21)	8194	12636	6384	41
H(22)	7124	11856	4350	37
H(23)	1236	9949	-3686	30
H(24)	-303	8261	-5392	34
H(1)	3514	14838	-3	61

Tabla K15: Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) (es decir ($\text{Å}^2 \times 10^3$)) de la forma cristalina

G. El exponente de factor de desplazamiento anisotrópico adopta la forma $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
F(1)	45(3)	43(2)	27(2)	-4(2)	3(2)	7(2)
O(5)	18(3)	27(2)	34(3)	12(2)	10(2)	3(2)
N(1)	24(3)	28(3)	29(3)	13(3)	13(3)	9(3)
N(2)	11(3)	28(3)	26(3)	5(2)	10(2)	3(2)
C(1)	18(4)	37(4)	29(4)	-1(3)	0(3)	8(3)
C(2)	23(4)	26(4)	37(4)	10(3)	13(3)	7(3)
C(3)	10(3)	26(4)	25(4)	1(3)	3(3)	3(3)
C(4)	13(3)	26(4)	23(4)	0(3)	5(3)	8(3)
C(5)	13(3)	27(4)	38(4)	14(3)	16(3)	11(3)
C(6)	17(4)	25(4)	27(4)	9(3)	12(3)	1(3)
C(7)	15(4)	27(4)	37(4)	5(3)	6(3)	-5(3)
C(8)	15(4)	22(4)	39(4)	7(3)	5(3)	1(3)
C(9)	18(4)	22(4)	29(4)	-4(3)	7(3)	4(3)
C(10)	16(4)	27(4)	30(4)	6(3)	12(3)	4(3)
C(11)	17(4)	28(4)	28(4)	15(3)	13(3)	9(3)
C(12)	20(4)	26(3)	21(3)	8(3)	10(3)	11(3)
C(13)	16(4)	40(4)	34(4)	11(3)	14(3)	3(3)
C(14)	39(5)	31(4)	48(4)	8(3)	26(4)	19(3)
C(15)	11(3)	31(4)	30(4)	4(3)	6(3)	10(3)
C(16)	15(3)	23(3)	25(4)	-4(3)	9(3)	4(3)
C(17)	27(4)	22(3)	26(4)	8(3)	9(3)	3(3)
C(18)	27(4)	26(3)	27(4)	8(3)	16(3)	11(3)
C(19)	28(4)	28(4)	32(4)	9(3)	17(3)	9(3)
C(20)	36(4)	28(4)	18(4)	4(3)	5(3)	9(3)
C(21)	26(4)	31(4)	38(4)	3(3)	4(3)	6(3)
C(22)	26(4)	34(4)	31(4)	3(3)	11(3)	12(3)
C(23)	23(4)	33(4)	28(4)	11(3)	12(3)	17(3)
C(24)	20(4)	38(4)	25(4)	5(3)	3(3)	10(3)

ES 2 589 259 T3

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S(1)	24(1)	26(1)	31(1)	5(1)	14(1)	4(1)
O(1)	31(3)	33(3)	50(3)	-1(2)	8(2)	10(2)
O(2)	36(3)	34(3)	28(2)	14(2)	12(2)	7(2)
O(3)	24(3)	46(3)	41(3)	8(2)	19(2)	-4(2)
O(4)	31(3)	37(3)	25(3)	2(2)	6(2)	-1(2)

Reivindicaciones

1. Forma sólida de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico.
2. Forma sólida según la reivindicación 1, que es una forma sólida de sulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.
3. Forma sólida según la reivindicación 1 o 2, que es una forma cristalina o una forma amorfa.
4. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta uno o más picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) seleccionados entre el grupo consistente en $9,7 \pm 1,0$ (20), $17,7 \pm 1,0$ (20), $18,2 \pm 1,0$ (20) y $25,7 \pm 1,0$ (20), y/o una o más bandas Raman a $916 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1002 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $2980 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o a $3076 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.
5. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un no solvato o un solvato.
6. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta
 - A: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $7,3 \pm 0,2$ (20), $18,5 \pm 0,2$ (20), y $21,3 \pm 0,2$ (20); y/o bandas Raman a $173 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $684 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $925 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1298 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $1464 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; o
 - B: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20) y $22,8 \pm 0,2$ (20); y/o bandas Raman a $175 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $686 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $928 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1467 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $2985 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; o
 - C: bandas Raman a $156 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1463 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2927 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2948 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2951 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2971 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3056 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3068 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; o
 - D: bandas Raman a $155 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $172 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $966 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1310 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2990 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3057 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $3067 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; o
 - E: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $17,2 \pm 0,2$ (20), $19,5 \pm 0,2$ (20), y $20,3 \pm 0,2$ (20); o
 - F: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $10,2 \pm 0,2$ (20), $16,0 \pm 0,2$ (20), y $19,3 \pm 0,2$ (20); o
 - G: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $16,0 \pm 0,2$ (20), $17,9 \pm 0,2$ (20), y $18,8 \pm 0,2$ (20); o
 - H: bandas Raman a $917 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1572 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1586 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $162 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $175 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $1038 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; o
 - I: bandas Raman a $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1570 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1582 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $169 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $368 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $397 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $434 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; o
 - J: bandas Raman a $916 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1572 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1585 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $175 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $258 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $371 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $441 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ o

K: bandas Raman a $918 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1004 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1568 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; $170 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $257 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $396 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, y $489 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

7. Forma cristalina según la reivindicación 6, que
- 5 A: en análisis DSC presenta múltiples eventos endotérmicos y un evento exotérmico con una temperatura de pico en el intervalo de 237-247°C; o
- B: en análisis DSC presenta un evento endotérmico con una temperatura de pico en el intervalo de 247-257 y un evento exotérmico con una temperatura de pico en el intervalo de 250-260°C.
8. Composición farmacéutica que comprende al menos una forma sólida según las reivindicaciones 1, 2
10 o 3 o al menos una forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, que adicionalmente comprende una forma sólida de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina (base libre).
10. Proceso para obtener una forma sólida de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico según cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 7, que incluye los pasos de
- (a-1) precipitar la sal sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de una solución o suspensión de la base libre; y
- 20 (b-1) separar el sólido; o
- (a-2) disolver el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente; y
- (b-2) evaporar el disolvente de la solución, o
- 25 (b-2') precipitar el sulfato o hemisulfato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina a partir de la solución; o
- (a-3) suspender el sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina en un disolvente, y agitar la suspensión resultante; y
- (b-3) separar el sólido; o
- 30 (a-4) someter a reacción 2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etanol y 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona o un derivado protegido de los mismos, opcionalmente en forma de una sal de adición de ácido, en un ácido carbónico como medio de reacción, en presencia de ácido sulfúrico, para formar sulfato o hemisulfato de ((1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina; y
- 35 (b-4) separar el sólido precipitado;
- (c-4) llevar a cabo opcionalmente los pasos (a-2) y (b-2) o (b-2') o llevar a cabo los pasos (a-3) y (b-3).

11. Forma cristalina A de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación $\text{CuK}\alpha$) que comprende picos característicos a $7,3 \pm 0,2$ (20), $9,2 \pm 0,2$ (20), $18,0 \pm 0,2$ (20), $18,5 \pm 0,2$ (20), $21,3 \pm 0,2$ (20), $25,6 \pm 0,2$ (20) y opcionalmente a $14,6 \pm 0,2$ (20) y $30,0 \pm 0,2$ (20).
5
12. Forma cristalina B de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación $\text{CuK}\alpha$) que comprende picos característicos a $10,2 \pm 0,2$ (20), $15,8 \pm 0,2$ (20), $17,5 \pm 0,2$ (20), $17,7 \pm 0,2$ (20), $18,4 \pm 0,2$ (20), $18,6 \pm 0,2$ (20), $22,8 \pm 0,2$ (20), $25,9 \pm 0,2$ (20), y opcionalmente a $7,7 \pm 0,2$ (20) y $23,1 \pm 0,2$ (20).
10
13. Forma cristalina E de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación $\text{CuK}\alpha$) que comprende picos característicos a $10,6 \pm 1,0$ (20), $15,9 \pm 1,0$ (20), $17,2 \pm 1,0$ (20), $19,5 \pm 1,0$ (20), $20,3 \pm 1,0$ (20), $22,1 \pm 1,0$ (20), y opcionalmente a $13,7 \pm 1,0$ (20) y $19,8 \pm 1,0$ (20).
15
14. Forma cristalina F de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación $\text{CuK}\alpha$) que comprende picos característicos a $10,2 \pm 1,0$ (20), $11,6 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $18,3 \pm 1,0$ (20), $19,3 \pm 1,0$ (20), y $24,5 \pm 1,0$ (20), y opcionalmente a $12,4 \pm 1,0$ (20) y $19,5 \pm 1,0$ (20).
20
15. Forma cristalina G de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina y ácido sulfúrico según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación $\text{CuK}\alpha$) que comprende picos característicos a $10,3 \pm 1,0$ (20), $16,0 \pm 1,0$ (20), $17,9 \pm 1,0$ (20), $18,8 \pm 1,0$ (20), $23,0 \pm 1,0$ (20), y $26,2 \pm 1,0$ (20) y opcionalmente a $14,6 \pm 1,0$ (20) y $19,0 \pm 1,0$ (20).
25
16. Composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, que preferentemente comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 20% en peso de la forma cristalina.

intensidad relativa [%]

Fig. 1a

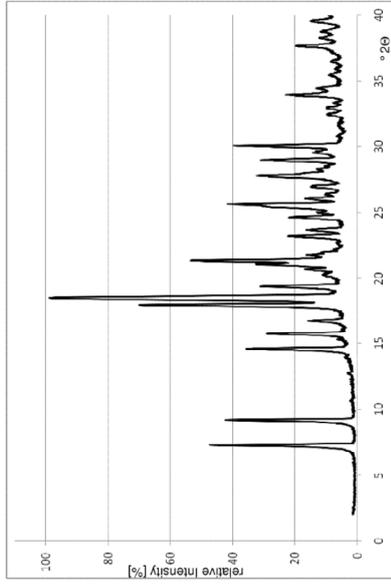
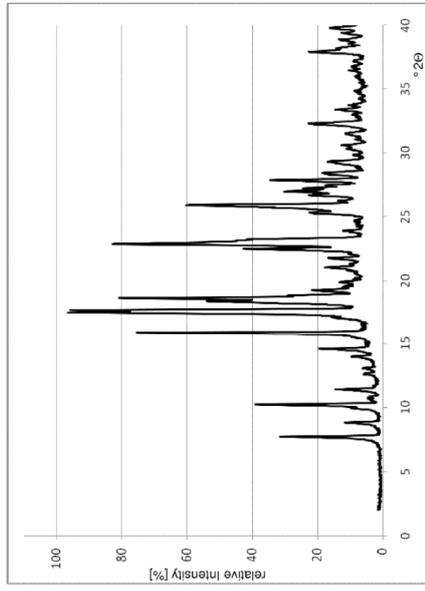
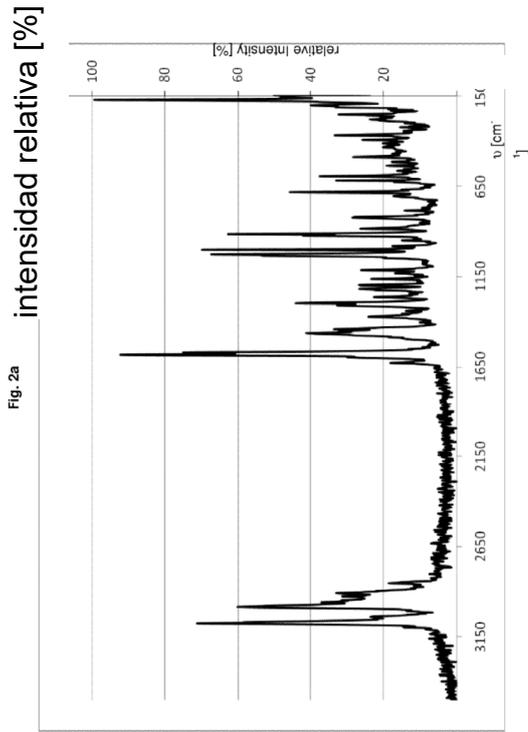
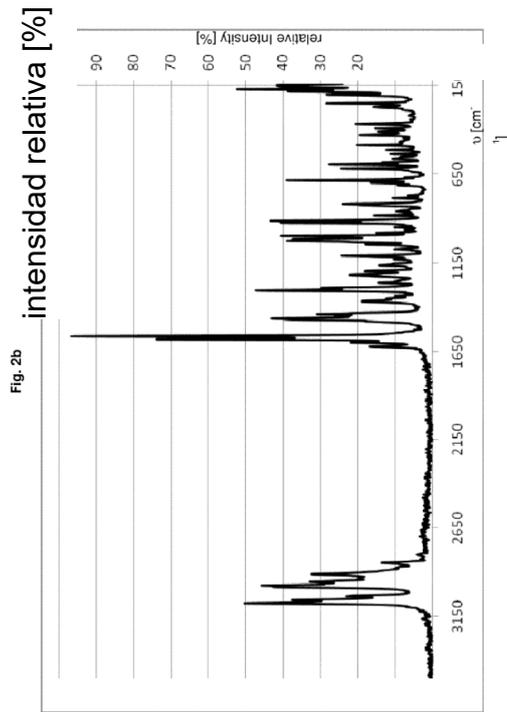


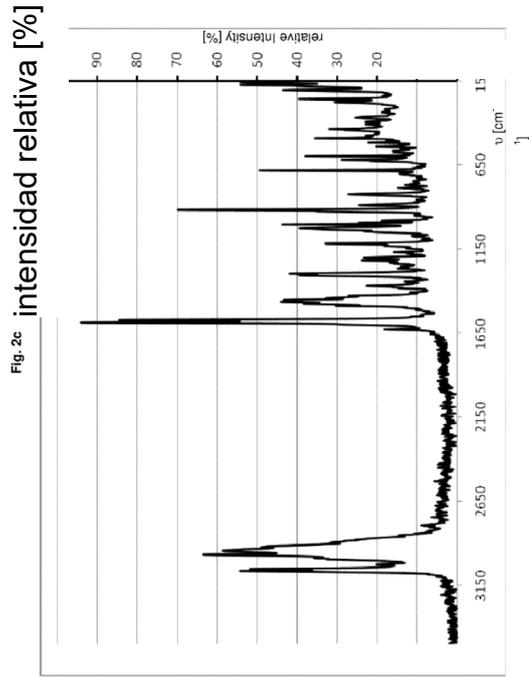
Fig. 1b



intensidad relativa [%]







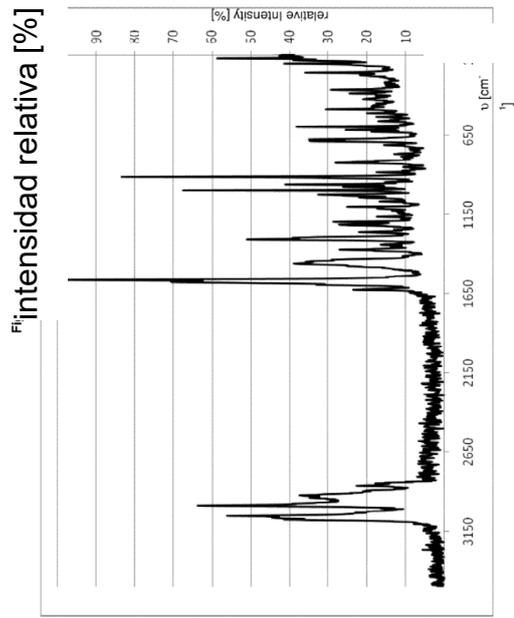
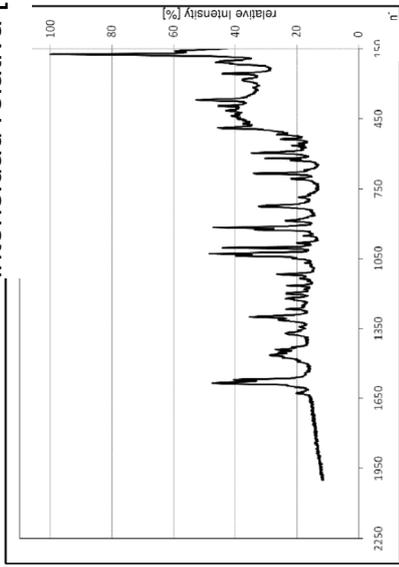


Fig. intensidad relativa [%]



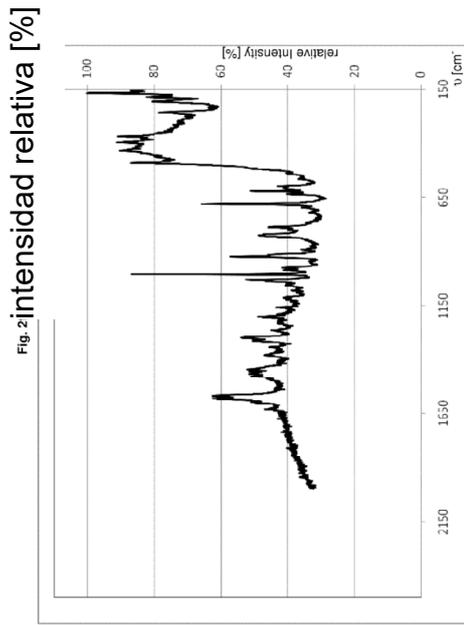
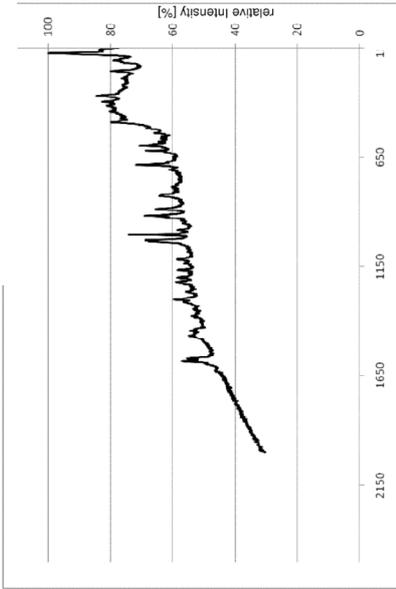
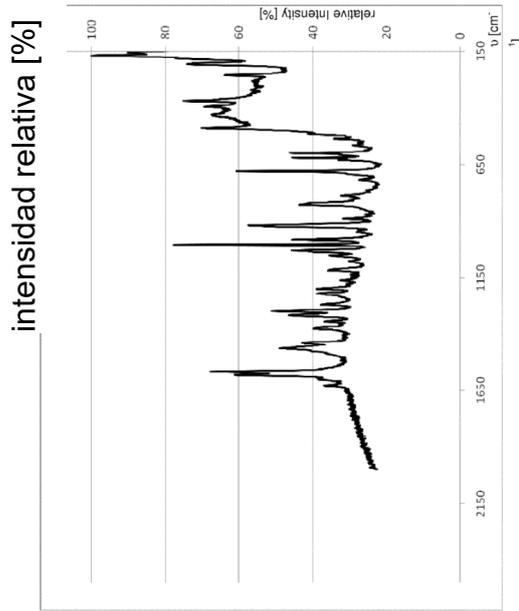
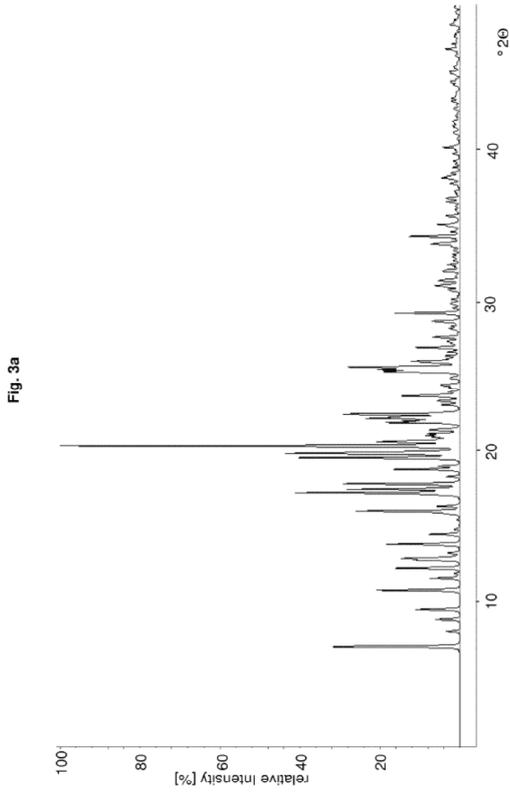


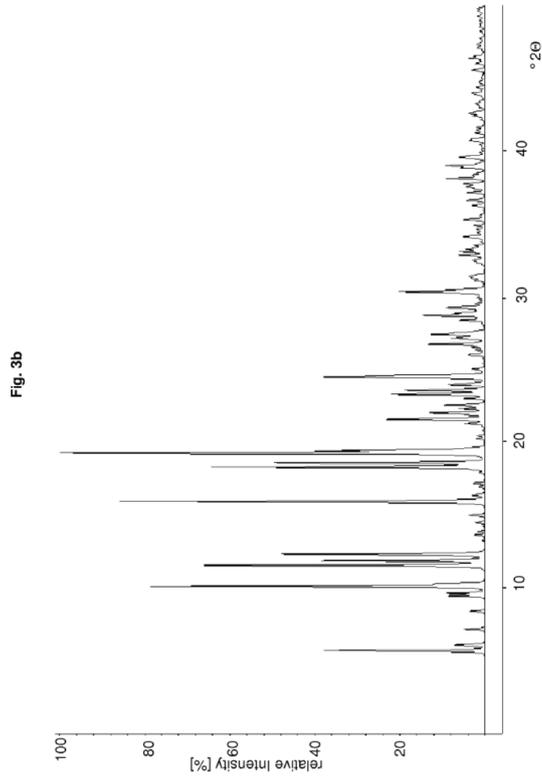
Fig. 2 intensidad relativa [%]





intensidad relativa [%]





intensidad relativa [%]

