

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 786**

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/EP2012/075003**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13087590**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2012 E 12798311 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2797923**

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

30 Prioridad:

12.12.2011 EP 11009773

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

16.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLUGE, STEFAN;
GRUSS, MICHAEL y
SIEBER, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 605 786 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 clorhidrato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a formas sólidas de clorhidrato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4b]indol]-4-amina, en particular formas cristalinas y/o formas amorfas de las mismas, a composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden estas formas sólidas, al uso de estas formas sólidas y a un proceso para obtenerlas.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

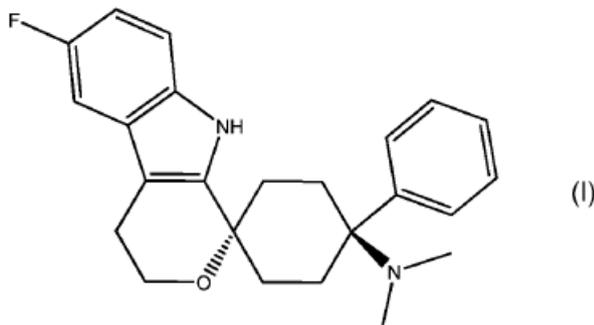
Los fármacos farmacéuticamente activos pueden existir en diferentes formas sólidas. Por ejemplo, un fármaco puede existir en diferentes formas cristalinas que tienen diferentes propiedades físicas y químicas.

Propiedades físicas diferentes 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, capacidad de fluencia, densidad, densidad aparente, densidad de polvo, densidad en masa, densidad vibrada, consumibilidad, vaciabilidad, dureza, deformabilidad, molturabilidad, compresibilidad, compactabilidad, fragilidad, elasticidad, propiedades térmicas [en particular punto de fusión], solubilidad [en particular solubilidad en equilibrio, dependencia del pH de la solubilidad], disolución [en particular velocidad de disolución, velocidad de disolución intrínseca], reconstituibilidad, higroscopicidad, pegajosidad, adhesividad, tendencia a la carga electrostática y similares.

Además, propiedades químicas diferentes pueden hacer que formas cristalinas diferentes del mismo fármaco tengan propiedades de rendimiento diferentes. Por ejemplo, una forma cristalina que tiene una 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).

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 medicamento particular de gran interés para su uso en el tratamiento del dolor canceroso (y otras afecciones con dolor agudo, visceral, neuropático 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. Este fármaco se muestra a continuación como compuesto de fórmula (I).



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

Las 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 conocidas hasta la fecha no son satisfactorias en todos los aspectos y existe una demanda de formas sólidas ventajosas.

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 ha logrado mediante la presente invención.

- 5 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[3,4,b]indol]-4-amina en la sal clorhidrato, opcionalmente en forma de solvato de la misma, se puede mejorar la solubilidad en agua del compuesto.

- 10 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[3,4,b]indol]-4-amina en la sal clorhidrato, opcionalmente en forma de solvato de la misma, y una cristalización subsiguiente purifican el compuesto.

Además, sorprendentemente se ha comprobado que es posible preparar diferentes formas cristalinas de clorhidrato 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 solvatos de las mismas, que tienen propiedades fundamentalmente diferentes. Aquí se describen estas formas cristalinas de la invención.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1a-g muestran los patrones PXRD de las formas cristalinas A, B, C, D, E, F y G.

Las Figuras 2a-G muestran los espectros Raman de las formas cristalinas A, B, C, D, E, F y G.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 20 El compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) se puede denominar sistemáticamente como "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.

- 25 En la forma sólida de acuerdo con la invención, el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) está presente en forma de clorhidrato. La definición del clorhidrato del compuesto según la fórmula general (I) tal como se utiliza aquí incluye sales, solvatos, cocrystalos, compuestos polimórficos, formas amorfas y formas complejas multicomponente. Para el objetivo de la especificación, el término "clorhidrato" significa preferentemente que el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) está presente en forma de la sal de adición de ácido clorhídrico. El grupo funcional más básico del compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) es su fracción N,N-dimetilamino, que así, según la invención, preferentemente está protonada. Los especialistas conocen métodos para determinar si una sustancia química está presente en forma de sal, en forma cocrystalina, forma cristalina o como base libre, opcionalmente en cada caso en forma solvatada de las mismas, como RMN en estado sólido ¹⁴N o ¹⁵N, difracción de rayos X, IR, DSC, TGA, Raman, y XPS. También se puede utilizar ¹H-RMN registrada en solución para considerar la presencia de protonación.

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 CuKα con una longitud de onda de 1,54060 Å determinada a 23±3°C.

- 35 Un aspecto de la presente invención se refiere a una forma sólida de clorhidrato 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. 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 un solvato.

- 40 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.

Los especialistas conocen métodos adecuados para la preparación de formas amorfas. Por ejemplo, se pueden obtener formas amorfas o mezclas amorfas mediante los siguientes métodos:

- 45 i) precipitación a partir de solución;
 ii) liofilización;
 iii) secado por pulverización;
 iv) extrusión de masas fundidas;
 v) evaporación súbita;
 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.

5 En una realización preferente, la forma sólida de acuerdo con la invención es una forma cristalina de clorhidrato de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4b]indol]-4-amina.

10 En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina de acuerdo con la invención tiene un pico de difracción de rayos X a $14,3 \pm 0,5$ (2θ) y/o un pico de difracción de rayos X a $17,1 \pm 0,5$ (2θ) y/o un pico de difracción de rayos X a $18,9 \pm 0,5$ (2θ) y/o un pico de difracción de rayos X a $19,6 \pm 0,5$ (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 $1,54060 \text{ \AA}$.

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%.

15 Preferentemente, la forma cristalina de acuerdo con la invención tiene al menos dos picos Raman seleccionados entre el grupo consistente en $918 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1299 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y $1583 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

20 En una realización preferente, la forma cristalina de acuerdo con la invención tiene al menos tres picos Raman seleccionados entre el grupo consistente en $918 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1299 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y $1583 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$. En una realización especialmente preferente, la forma cristalina de acuerdo con la invención tiene todos estos cuatro picos.

La forma sólida de acuerdo con 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 cristalina es un no solvato.

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

25 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.

30 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 según la fórmula (I) y/o en la síntesis de la forma sólida de éste de acuerdo con 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[3,4b]indol]-4-amina o ácido clorhídrico o el agente empleado para generar *in situ* ácido clorhídrico.

35 En otra realización preferente, la forma cristalina es un solvato. Preferentemente, el solvato se selecciona de entre hidratos, solvatos de 1,4-dioxano y solvatos de piridina, o mezclas de los mismos.

En una forma de realización preferente, la forma de 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

40 (a-1) precipitar la sal clorhidrato 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 la fórmula general (I) no está presente en forma de sal, en particular no está presente en forma de una sal de adición de ácido.

45 Como disolventes en una solución o suspensión de este tipo pueden ser utilizados disolventes convencionales conocidos por los especialistas, como agua o disolventes orgánicos seleccionados de entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres como

5 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, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos.

El paso (a-1) se puede llevar a cabo por adición de cloruro de hidrógeno.

En una realización preferente, el cloruro de hidrógeno se añade en forma de cloruro de hidrógeno gas.

10 En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno se produce *in situ* por medio de una reacción, por ejemplo por la adición de cloruro de trimetilsililo a una solución acuosa.

En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno está en forma de solución.

En una realización preferente, la solución es una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente acuoso, el ácido clorhídrico es particularmente preferente.

15 En otra realización preferente, la solución consiste en una solución de cloruro de hidrógeno 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.

Preferentemente, la solución que contiene cloruro de hidrógeno y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

20 Preferentemente, la solución contiene cloruro de hidrógeno 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 cloruro de hidrógeno se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar.

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

30 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-1) 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, 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 obtenida en el paso (a-1) se agita durante un período de 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 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

45 (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).

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, preferiblemente 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.

- 5 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.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de

- 10 (a-2) disolver clorhidrato 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 suspensión de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, en particular disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como metil terc-butil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos saturados, como n-pentano, n-hexano y n-heptano, y el agua son menos adecuados, ya que el compuesto clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble en estas sustancias.

Preferentemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en diclorometano, N-metil-2-pirrolidona, metanol, dimetilformamida y mezclas de los mismos.

- 25 En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano y metanol. Preferentemente, la relación entre el diclorometano y el metanol está en el intervalo entre 10:1 y 1:10, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 7:1 y 1:5, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 6:1 y 1:3, de forma incluso más preferente en el intervalo entre 5:1 y 1:1, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 4:1 y 2:1, y en particular en el intervalo entre 3,5:1 y 2,5:1 (volumen/volumen).

- 30 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 80°C, de forma especialmente preferente no superior a 60°C, de forma incluso más preferente no superior a 40°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 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.

- 40 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 clorhidrato 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).

- 45 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
- 50 (a-2).

- En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo mediante la adición de un medio en el que el clorhidrato 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 sólo 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; 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.
- La cantidad de medio en el que el clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble, de precipitante o de antisolvente 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 clorhidrato 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 sólo 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 de medio en el que el clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble, de precipitante o de 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.
- 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 clorhidrato 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 sólo 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.
- 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 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 en el intervalo entre 20°C y 60°C .
- En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de

- (a-3) suspender el clorhidrato 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, en particular agua y disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahydrofurano, 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, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos.

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 en 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 .

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de tiempo 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 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 .

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma sólida, preferentemente una forma cristalina, de clorhidrato 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 clorhidrato 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 acuerdo con la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,8 \pm 0,2$ (2θ), $17,0 \pm 0,2$ (2θ), $17,5 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ) y $25,5 \pm 0,2$. En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $17,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ) y $25,5 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $25,5 \pm 0,2$ (2θ).

En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina A comprende picos de difracción de rayos X a $10,8 \pm 0,2$ (2θ), $17,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $25,5 \pm 0,2$ (2θ) y opcionalmente a $17,5 \pm 0,2$ (2θ).

ES 2 605 786 T3

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 $8,4 \pm 0,2$ (2θ), $20,0 \pm 0,2$ (2θ), $20,7 \pm 0,2$ (2θ), $24,1 \pm 0,2$ (2θ), $27,9 \pm 0,2$ (2θ), $30,2 \pm 0,2$ (2θ), $30,8 \pm 0,2$ (2θ) y $34,3 \pm 0,2$ (2θ).

- 5 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 $10,8 \pm 0,2$ (2θ), $17,0 \pm 0,2$ (2θ), $17,5 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ) y $25,5 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $8,4 \pm 0,2$ (2θ), $20,0 \pm 0,2$ (2θ), $20,7 \pm 0,2$ (2θ), $24,1 \pm 0,2$ (2θ), $27,9 \pm 0,2$ (2θ), $30,2 \pm 0,2$ (2θ), $30,8 \pm 0,2$ (2θ) y $34,3 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $21,6 \pm 0,2$ (2θ), $22,3 \pm 0,2$ (2θ), $23,6 \pm 0,2$ (2θ), $26,3 \pm 0,2$ (2θ), $28,4 \pm 0,2$ (2θ), $33,7 \pm 0,2$ (2θ) y $34,6 \pm 0,2$ (2θ).

- 15 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 $10,8 \pm 0,2$ (2θ), $17,0 \pm 0,2$ (2θ), $17,5 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ) y $25,5 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $8,4 \pm 0,2$ (2θ), $20,0 \pm 0,2$ (2θ), $20,7 \pm 0,2$ (2θ), $24,1 \pm 0,2$ (2θ), $27,9 \pm 0,2$ (2θ), $30,2 \pm 0,2$ (2θ), $30,8 \pm 0,2$ (2θ) y $34,3 \pm 0,2$ (2θ), y también opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $21,6 \pm 0,2$ (2θ), $22,3 \pm 0,2$ (2θ), $23,6 \pm 0,2$ (2θ), $26,3 \pm 0,2$ (2θ), $28,4 \pm 0,2$ (2θ), $33,7 \pm 0,2$ (2θ), y $34,6 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $12,3 \pm 0,2$ (2θ), $13,1 \pm 0,2$ (2θ), $22,6 \pm 0,2$ (2θ), $23,3 \pm 0,2$ (2θ), $26,8 \pm 0,2$ (2θ), $29,2 \pm 0,2$ (2θ), $31,5 \pm 0,2$ (2θ) y $32,4 \pm 0,2$ (2θ).

- 20 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 A según la presente invención presenta preferentemente un evento endotérmico con un pico de temperatura a $258\text{-}268^\circ\text{C}$, preferiblemente a $259\text{-}267^\circ\text{C}$, de forma especialmente preferente a $260\text{-}266^\circ\text{C}$, de forma incluso más preferente a $261\text{-}265^\circ\text{C}$ y en particular a $262\text{-}265^\circ\text{C}$.

- 25 Preferentemente, la forma cristalina A de acuerdo con la presente invención presenta otro evento endotérmico, preferiblemente en un intervalo de temperatura de $210\text{-}275^\circ\text{C}$.

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 $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1554 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2958 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3071 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 30 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 $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1554 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2958 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3071 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $691 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $914 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $926 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1034 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1156 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1295 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1316 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1372 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1441 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1470 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1582 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2882 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2907 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2935 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2986 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3020 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3041 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 40 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 $408 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $451 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $483 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $512 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $524 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $536 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $554 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $597 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $621 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $642 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $660 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $712 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $789 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $824 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $842 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $869 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $885 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $965 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1049 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1061 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1095 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1112 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1128 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1175 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1201 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1208 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1234 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1268 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1353 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1600 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1625 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2542 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2811 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2847 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2858 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3201 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

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

- 45 En una realización preferente, el proceso incluye el paso de

(a-1) precipitar la sal clorhidrato 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.

- 50 Como disolventes en una suspensión de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, en particular agua y disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona,

5 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos saturados como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos.

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

10 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 de THF/agua y acetona/agua.

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

En una realización preferente, el cloruro de hidrógeno se añade en forma cloruro de hidrógeno gas.

15 En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno se produce *in situ* por medio de una reacción, por ejemplo mediante la adición de cloruro de trimetilsililo a una solución acuosa.

En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno está en forma de solución.

En una realización preferente, la solución es una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente acuoso, el ácido clorhídrico es particularmente preferente.

20 En otra realización preferente, la solución es una solución de cloruro de hidrógeno 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.

Preferentemente, la solución que contiene cloruro de hidrógeno y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.

25 Preferentemente, la solución contiene el cloruro de hidrógeno 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.

30 Preferentemente, el cloruro de hidrógeno se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar.

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

35

Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-1) 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, 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.

40

En una realización preferente, la suspensión obtenida en el paso (a-1) se agita durante un período de 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.

45 En otra realización preferente, la suspensión 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).

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 o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o de nitrógeno.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, preferiblemente 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 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

- 15 (a-2) disolver el clorhidrato 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, en particular disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos saturados como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos saturados, como n-pentano, n-hexano y n-heptano, y el agua son menos adecuados, ya que el compuesto clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble en estas sustancias.

20

25

Preferentemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en diclorometano, N-metil-2-pirrolidona, metanol, dimetilformamida y mezclas de los mismos.

30

En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano y metanol. Preferentemente, la relación entre el diclorometano y el metanol está en el intervalo entre 10:1 y 1:10, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 7:1 y 1:5, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 6:1 y 1:3, de forma incluso más preferente en el intervalo entre 5:1 y 1:1, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 4:1 y 2:1, y en particular en el intervalo entre 3,5:1 y 2,5:1 (volumen/volumen).

35

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 respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 80°C, de forma especialmente preferente no superior a 60°C, de forma incluso más preferente no superior a 40°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).

40

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.

45

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 clorhidrato 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).

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).

10 En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo mediante la adición de un medio en el que el clorhidrato 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 sólo 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; 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. Son especialmente preferentes acetato de etilo, acetonitrilo, acetona y dietil éter.

20 La cantidad de medio en el que el clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble, de precipitante o de antisolvente, 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 clorhidrato 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 sólo 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 clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble.

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 .

35 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 según la invención incluye además el paso de

(c-2') separar, preferiblemente filtrar, el precipitado obtenido en el paso (b-2').

40 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.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de

45 (a-3) suspender el clorhidrato 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, en particular agua y disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona,
- 5 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos saturados como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos.
- 10 Preferentemente, el disolvente es agua.
- Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, 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 80°C, de forma especialmente preferente no superior a 60°C, de forma todavía más preferente no superior a 40°C, y en particular en un intervalo de temperatura entre 15 y 35°C.
- 15 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de tiempo 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.
- 20 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).
- 25 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
- 30 y 40°C.
- 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.
- 35 Preferentemente, la forma cristalina B de acuerdo con la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $10,6 \pm 0,2$ (2 θ), $17,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,6 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $22,2 \pm 0,2$ (2 θ), $26,7 \pm 0,2$ (2 θ) y $29,3 \pm 0,2$ (2 θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $18,6 \pm 0,2$ (2 θ) y $19,3 \pm 0,2$ (2 θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $18,6 \pm 0,2$ (2 θ).
- 40 En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina B comprende picos de difracción de rayos X a $10,6 \pm 0,2$ (2 θ), $17,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,6 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $26,7 \pm 0,2$ (2 θ), $29,3 \pm 0,2$ (2 θ) y opcionalmente a $22,2 \pm 0,2$ (2 θ).
- 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 $16,9 \pm 0,2$ (2 θ), $21,2 \pm 0,2$ (2 θ), $24,4 \pm 0,2$ (2 θ), $28,6 \pm 0,2$ (2 θ), $28,8 \pm 0,2$ (2 θ), $30,0 \pm 0,2$ (2 θ), $31,2 \pm 0,2$ (2 θ) y $31,7 \pm 0,2$ (2 θ).
- 45 Además, la forma cristalina B 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 $10,6 \pm 0,2$ (2 θ), $17,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,6 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $22,2 \pm 0,2$ (2 θ), $26,7 \pm 0,2$ (2 θ) y $29,3 \pm 0,2$ (2 θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $16,9 \pm 0,2$ (2 θ), $21,2 \pm 0,2$ (2 θ), $24,4 \pm 0,2$ (2 θ), $28,6 \pm 0,2$ (2 θ), $28,8 \pm 0,2$ (2 θ), $30,0 \pm 0,2$ (2 θ), $31,2 \pm 0,2$ (2 θ) y $31,7 \pm 0,2$ (2 θ),

adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $8,4 \pm 0,2$ (2θ), $11,4 \pm 0,2$ (2θ), $12,5 \pm 0,2$ (2θ), $15,5 \pm 0,2$ (2θ), $20,7 \pm 0,2$ (2θ), $21,4 \pm 0,2$ (2θ), $25,4 \pm 0,2$ (2θ), $27,9 \pm 0,2$ (2θ) y $30,7 \pm 0,2$ (2θ).

- 5 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 $10,6 \pm 0,2$ (2θ), $17,2 \pm 0,2$ (2θ), $18,6 \pm 0,2$ (2θ), $19,3 \pm 0,2$ (2θ), $22,2 \pm 0,2$ (2θ), $26,7 \pm 0,2$ (2θ) y $29,3 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $16,9 \pm 0,2$ (2θ), $21,2 \pm 0,2$ (2θ), $24,4 \pm 0,2$ (2θ), $28,6 \pm 0,2$ (2θ), $28,8 \pm 0,2$ (2θ), $30,0 \pm 0,2$ (2θ), $31,2 \pm 0,2$ (2θ) y $31,7 \pm 0,2$ (2θ), y también opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $8,4 \pm 0,2$ (2θ), $11,4 \pm 0,2$ (2θ), $12,5 \pm 0,2$ (2θ), $15,5 \pm 0,2$ (2θ), $20,7 \pm 0,2$ (2θ), $21,4 \pm 0,2$ (2θ), $25,4 \pm 0,2$ (2θ), $27,9 \pm 0,2$ (2θ) y $30,7 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $14,2 \pm 0,2$ (2θ), $27,1 \pm 0,2$ (2θ), $28,3 \pm 0,2$ (2θ), $32,9 \pm 0,2$ (2θ), $33,4 \pm 0,2$ (2θ), $33,8 \pm 0,2$ (2θ) y $34,7 \pm 0,2$ (2θ).

- 15 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 presenta preferentemente un evento endotérmico con un pico de temperatura a $261\text{-}271^\circ\text{C}$, preferiblemente a $262\text{-}270^\circ\text{C}$, de forma especialmente preferente a $263\text{-}269^\circ\text{C}$, de forma incluso más preferente a $264\text{-}268^\circ\text{C}$ y en particular a $265\text{-}268^\circ\text{C}$.

- 20 Preferentemente, la forma cristalina B de acuerdo con la presente invención presenta además otro evento endotérmico, preferiblemente en un intervalo de temperatura de $210\text{-}265^\circ\text{C}$.

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 $1300 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2992 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 25 La forma cristalina B de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $1300 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1583 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2992 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $183 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $919 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1001 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3054 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3069 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $160 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $208 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $491 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $683 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1120 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1374 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1436 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1463 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1481 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2870 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2906 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2922 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2931 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2958 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3034 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 35 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 $255 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $279 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $371 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $397 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $430 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $450 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $466 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $518 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $540 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $557 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $568 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $598 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $606 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $620 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $628 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $710 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $768 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $786 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $808 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $820 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $828 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $856 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $873 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $888 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $928 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $957 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $984 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1035 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1047 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1073 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1136 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1174 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1199 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1216 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1222 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1265 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1352 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1628 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2845 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina B arriba descrita, que incluye el paso de

(a-1) precipitar la sal de clorhidrato 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.

- 45 Como disolventes en una suspensión o solución de este tipo pueden emplearse disolventes convencionales conocidos por los especialistas, en particular agua y disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos saturados como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos.

- En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico es una mezcla de acetona y tetrahidrofurano. Preferentemente, la relación entre la acetona y el tetrahidrofurano está en el intervalo entre 100:1 y 1:1, preferiblemente en el intervalo entre 75:1 y 2:1, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 50:1 y 5:1, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 40:1 y 10:1, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 35:1 y 15:1, y en particular en el intervalo entre 30:1 y 15:1 (volumen/volumen).
- 5 El paso (a-1) se puede llevar a cabo mediante la adición de cloruro de hidrógeno.
- En una realización preferente, el cloruro de hidrógeno se añade en forma de cloruro de hidrógeno gas.
- 10 En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno se produce *in situ* por medio de una reacción, por ejemplo mediante la adición de cloruro de trimetilsililo a una solución acuosa.
- En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno está en forma de solución.
- En otra realización preferente, la solución es una solución de cloruro de hidrógeno 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.
- 15 En una realización especialmente preferente, la solución es una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente acuoso, el ácido clorhídrico es particularmente preferente.
- Preferentemente, la solución que contiene cloruro de hidrógeno y la solución de la base libre contienen el mismo disolvente.
- 20 Preferentemente, la solución contiene el cloruro de hidrógeno 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 cloruro de hidrógeno se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar.
- 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 80°C, de forma especialmente preferente no superior a 60°C, de forma incluso más preferente no superior a 40°C y en particular en un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.
- 30 En una realización preferente, la suspensión obtenida en el paso (a-1) se agita durante un período de 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.
- Preferentemente, el proceso según la invención también incluye el paso de
- 35 (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).
- En una realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o de nitrógeno.
- 40 En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, preferiblemente 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 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.
- 45 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de

- (a-2) disolver el clorhidrato 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, en particular disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; nitrilos como acetonitrilo; hidrocarburos aromáticos como tolueno; hidrocarburos saturados como n-pentano, n-hexano y n-heptano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y también N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos. Los hidrocarburos saturados, como n-pentano, n-hexano y n-heptano y el agua son menos adecuados, ya que el compuesto clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble en estas sustancias.

Preferentemente, el disolvente se selecciona entre diclorometano y mezclas de diclorometano y metanol.

- 15 En una realización preferente, el disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano y metanol. Preferentemente, la relación entre el diclorometano y el metanol está en el intervalo entre 10:1 y 1:10, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 7:1 y 1:5, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 6:1 y 1:3, de forma incluso más preferente en el intervalo entre 5:1 y 1:1, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 4:1 y 2:1, y en particular en el intervalo entre 3,5:1 y 2,5:1 (volumen/volumen).
- 20 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 respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 80°C, de forma especialmente preferente no superior a 60°C, de forma incluso más preferente no superior a 40°C y en particular en un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.

En una realización especialmente preferente, el proceso según la invención incluye además el paso de

- 25 (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.

- 30 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 clorhidrato 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).

- 35 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).

- 45 En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo mediante la adición de un medio en el que el clorhidrato 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 sólo 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; 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. Son especialmente preferentes acetato de etilo y acetonitrilo.

- 50 La cantidad de medio en el que el clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble, de precipitante o de

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 clorhidrato 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 sólo 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 10 segundos.

15 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 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.

20 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').

25 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.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de

(a-3) suspender el clorhidrato 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, en particular agua y disolventes orgánicos seleccionados entre el grupo consistente en alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo y acetato de isobutilo; cetonas como acetona, 2-butanona, pentan-2-ona, pentan-3-ona, hexan-2-ona y hexan-3-ona; éteres como terc-butil metil éter, dietil éter, tetrahydrofurano, 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, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo; y mezclas de los mismos.

40 En una realización preferente, el paso (a-3) se lleva a cabo 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 en 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.

45 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-3) se agita durante un período de tiempo 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).

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.

10 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.

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

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

15 Preferentemente, la forma cristalina C de acuerdo con la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $9,1 \pm 0,2$ (2 θ), $11,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,8 \pm 0,2$ (2 θ), $19,1 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $24,0 \pm 0,2$ (2 θ), $27,5 \pm 0,2$ (2 θ) y $28,2 \pm 0,2$ (2 θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $11,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,2 \pm 0,2$ (2 θ) y $27,5 \pm 0,2$ (2 θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $18,2 \pm 0,2$ (2 θ).

20 En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina C comprende picos de difracción de rayos X a $9,1 \pm 0,2$ (2 θ), $11,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,8 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $24,0 \pm 0,2$ (2 θ), $27,4 \pm 0,2$ (2 θ), $28,2 \pm 0,2$ (2 θ) y opcionalmente $19,1 \pm 0,2$ (2 θ).

25 La forma cristalina C de acuerdo con la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $22,4 \pm 0,2$ (2 θ), $23,8 \pm 0,2$ (2 θ), $24,3 \pm 0,2$ (2 θ), $26,1 \pm 0,2$ (2 θ), $26,4 \pm 0,2$ (2 θ), $27,9 \pm 0,2$ (2 θ), $31,6 \pm 0,2$ (2 θ) y $34,1 \pm 0,2$ (2 θ).

30 Además, la forma cristalina C 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 $9,1 \pm 0,2$ (2 θ), $11,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,8 \pm 0,2$ (2 θ), $19,1 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $24,0 \pm 0,2$ (2 θ), $27,5 \pm 0,2$ (2 θ) y $28,2 \pm 0,2$ (2 θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $22,4 \pm 0,2$ (2 θ), $23,8 \pm 0,2$ (2 θ), $24,3 \pm 0,2$ (2 θ), $26,1 \pm 0,2$ (2 θ), $26,4 \pm 0,2$ (2 θ), $27,9 \pm 0,2$ (2 θ), $31,6 \pm 0,2$ (2 θ) y $34,1 \pm 0,2$ (2 θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $17,0 \pm 0,2$ (2 θ), $24,5 \pm 0,2$ (2 θ), $26,7 \pm 0,2$ (2 θ), $29,2 \pm 0,2$ (2 θ), $29,8 \pm 0,2$ (2 θ), $32,0 \pm 0,2$ (2 θ), $34,3 \pm 0,2$ (2 θ) y $34,8 \pm 0,2$ (2 θ).

35 Adicionalmente, la forma cristalina C 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 $9,1 \pm 0,2$ (2 θ), $11,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,8 \pm 0,2$ (2 θ), $19,1 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $24,0 \pm 0,2$ (2 θ), $27,5 \pm 0,2$ (2 θ) y $28,2 \pm 0,2$ (2 θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $22,4 \pm 0,2$ (2 θ), $23,8 \pm 0,2$ (2 θ), $24,3 \pm 0,2$ (2 θ), $26,1 \pm 0,2$ (2 θ), $26,4 \pm 0,2$ (2 θ), $27,9 \pm 0,2$ (2 θ), $31,6 \pm 0,2$ (2 θ) y $34,1 \pm 0,2$ (2 θ), y también opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $17,0 \pm 0,2$ (2 θ), $24,5 \pm 0,2$ (2 θ), $26,7 \pm 0,2$ (2 θ), $29,2 \pm 0,2$ (2 θ), $29,8 \pm 0,2$ (2 θ), $32,0 \pm 0,2$ (2 θ), $34,3 \pm 0,2$ (2 θ) y $34,8 \pm 0,2$ (2 θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $7,8 \pm 0,2$ (2 θ), $17,3 \pm 0,2$ (2 θ), $21,7 \pm 0,2$ (2 θ) y $23,4 \pm 0,2$ (2 θ).

45 Todos los valores 2 θ se refieren a un difractograma de rayos X medido utilizando radiación de CuK α con una longitud de onda de 1,54060 Å.

La forma cristalina C de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en 177 ± 2 cm⁻¹, 1567 ± 2 cm⁻¹ y 1584 ± 2 cm⁻¹.

La forma cristalina C de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en 177 ± 2 cm⁻¹, 1567 ± 2 cm⁻¹ y 1584 ± 2 cm⁻¹;

- y/o una o más bandas Raman seleccionadas de entre el grupo consistente en $158 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $685 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $918 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $925 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1000 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1301 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3072 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $208 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $253 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $266 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $370 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $490 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $600 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $620 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $628 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $829 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1114 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1219 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1374 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1432 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1454 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1464 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1481 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1600 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2959 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 5
- La forma cristalina C de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $322 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $395 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $429 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $471 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $516 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $538 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $710 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $772 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $786 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $889 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $954 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $986 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1055 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1076 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1136 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1167 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1200 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1267 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1359 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1628 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2842 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2880 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2901 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2927 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2994 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3031 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3045 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.
- 10
- Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina C arriba descrita, que incluye el paso de
- (a-1) precipitar la sal de clorhidrato 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.
- 15
- Preferentemente, la solución o suspensión contiene agua. En esta realización, la solución o suspensión preferiblemente también contiene un disolvente orgánico miscible con agua, como acetona o tetrahidrofurano.
- Disolventes especialmente preferentes que pueden emplearse como disolventes para la solución o suspensión son mezclas de tetrahidrofurano y agua.
- 20
- En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico es una mezcla de agua y tetrahidrofurano. Preferentemente, la relación entre el agua y el tetrahidrofurano está en el intervalo entre 50:1 y 1:50, preferiblemente en el intervalo entre 30:1 y 1:20, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 20:1 y 1:10, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 15:1 y 1:5, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 10:1 y 1:2, y en particular en el intervalo entre 8:1 y 1:1 (volumen/volumen).
- 25
- El paso (a-1) se puede llevar a cabo mediante la adición de cloruro de hidrógeno.
- En una realización preferente, el cloruro de hidrógeno se añade en forma de cloruro de hidrógeno gas.
- En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno se produce *in situ* por medio de una reacción, por ejemplo mediante la adición de cloruro de trimetilsililo a una solución acuosa.
- 30
- En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno está en forma de solución.
- Preferentemente, la solución es una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente acuoso, el ácido clorhídrico es particularmente preferente.
- Preferentemente, la solución contiene el cloruro de hidrógeno 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.
- 35
- Preferentemente, el cloruro de hidrógeno se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar.
- 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 80°C, de forma especialmente preferente no superior a 60°C, de forma incluso más preferente no superior a 40°C y en particular en un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C.
- 45
- Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-1) se agita durante un período de 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 y de forma totalmente preferente al menos 1 día.

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).

5 En una realización preferente, el paso (c-1) se lleva a cabo con una humedad relativa del al menos un 50%, preferiblemente al menos un 60%, de forma especialmente preferente al menos un 70%, de forma todavía más preferente al menos un 75%, de forma totalmente preferente al menos un 79% y en particular al menos un 85% o al menos un 95%.

10 En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, preferiblemente 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. En esta realización, el sólido obtenido en el paso (b-1) se expone al vacío durante como máximo 12 horas, preferiblemente como máximo 8 horas, de forma especialmente preferente como máximo 6 horas, de forma todavía más preferente como máximo 4 horas, de forma totalmente preferente como máximo 2 horas y en particular como máximo 1 hora.

15 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 presente invención se refiere a una forma cristalina D.

20 Preferentemente, la forma cristalina D de acuerdo con la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $16,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $19,6 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ), $24,3 \pm 0,2$ (2θ), $27,6 \pm 0,2$ (2θ) y $28,9 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ) y $19,6 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $18,9 \pm 0,2$ (2θ).

25 En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina D comprende picos de difracción de rayos X a $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $19,6 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ), $24,3 \pm 0,2$ (2θ), $28,9 \pm 0,2$ (2θ), opcionalmente $16,3 \pm 0,2$ (2θ) y opcionalmente $27,6 \pm 0,2$ (2θ).

La forma cristalina D de acuerdo con la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $12,9 \pm 0,2$ (2θ), $16,9 \pm 0,2$ (2θ), $20,2 \pm 0,2$ (2θ), $21,6 \pm 0,2$ (2θ), $22,0 \pm 0,2$ (2θ), $23,3 \pm 0,2$ (2θ), $24,7 \pm 0,2$ (2θ), $28,6 \pm 0,2$ (2θ), $31,3 \pm 0,2$ (2θ) y $31,6 \pm 0,2$ (2θ).

30 Además, la forma cristalina D 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 $16,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $19,6 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ), $24,3 \pm 0,2$ (2θ), $27,6 \pm 0,2$ (2θ) y $28,9 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $12,9 \pm 0,2$ (2θ), $16,9 \pm 0,2$ (2θ), $20,2 \pm 0,2$ (2θ), $21,6 \pm 0,2$ (2θ), $22,0 \pm 0,2$ (2θ), $23,3 \pm 0,2$ (2θ), $24,7 \pm 0,2$ (2θ),

35 $28,6 \pm 0,2$ (2θ), $31,3 \pm 0,2$ (2θ) y $31,6 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $12,6 \pm 0,2$ (2θ), $15,6 \pm 0,2$ (2θ), $25,8 \pm 0,2$ (2θ), $26,4 \pm 0,2$ (2θ), $29,6 \pm 0,2$ (2θ), $30,0 \pm 0,2$ (2θ) y $33,1 \pm 0,2$ (2θ).

40 Adicionalmente, la forma cristalina D 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 $16,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $19,6 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ), $24,3 \pm 0,2$ (2θ), $27,6 \pm 0,2$ (2θ) y $28,9 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $12,9 \pm 0,2$ (2θ), $16,9 \pm 0,2$ (2θ), $20,2 \pm 0,2$ (2θ), $21,6 \pm 0,2$ (2θ), $22,0 \pm 0,2$ (2θ), $23,3 \pm 0,2$ (2θ), $24,7 \pm 0,2$ (2θ), $28,6 \pm 0,2$ (2θ), $31,3 \pm 0,2$ (2θ) y $31,6 \pm 0,2$ (2θ), y también opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $12,6 \pm 0,2$ (2θ), $15,6 \pm 0,2$ (2θ), $25,8 \pm 0,2$ (2θ), $26,4 \pm 0,2$ (2θ), $29,6 \pm 0,2$ (2θ), $30,0 \pm 0,2$ (2θ) y $33,1 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $7,8 \pm 0,2$ (2θ), $9,1 \pm 0,2$ (2θ), $9,5 \pm 0,2$ (2θ), $10,8 \pm 0,2$ (2θ), $11,0 \pm 0,2$ (2θ) y $14,1 \pm 0,2$ (2θ).

45 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 $1,54060 \text{ \AA}$.

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 $161 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $172 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $180 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $686 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $919 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1004 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1573 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2912 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2957 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2981 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3071 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 5 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 $161 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $172 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $180 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $686 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $919 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1004 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1567 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1573 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2912 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2957 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2981 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3071 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $206 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $252 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $600 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $829 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1308 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1374 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1443 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1466 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2875 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $278 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $370 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $392 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $429 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $490 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $517 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $620 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $629 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $676 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $887 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $983 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1035 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1045 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1116 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1161 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1197 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1217 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1263 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1355 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1627 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2845 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3038 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 15 La forma cristalina D de la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas de entre el grupo consistente en $317 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $401 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $468 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $538 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $557 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $712 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $771 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $787 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $869 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $953 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1074 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1134 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1183 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1250 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1339 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina D arriba descrita, que incluye el paso de

- 20 (a-1) precipitar la sal de clorhidrato 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.

- 25 Preferentemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en 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, tetrahydrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y mezclas de los mismos.

Preferentemente, el disolvente no contiene agua.

De forma especialmente preferente, los disolventes se seleccionan entre el grupo consistente en tolueno, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y 2-butanona.

- 30 El paso (a-1) se puede llevar a cabo mediante la adición de cloruro de hidrógeno.

En una realización preferente, el cloruro de hidrógeno se añade en forma de cloruro de hidrógeno gas.

En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno se produce *in situ* por medio de una reacción, por ejemplo mediante la adición de cloruro de trimetilsililo a una solución acuosa.

En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno está en forma de solución.

- 35 Preferentemente, la solución consiste en una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes alcoholes tales como etanol, isopropanol y n-butanol.

- 40 Preferentemente, la solución contiene cloruro de hidrógeno 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.

Preferentemente, el cloruro de hidrógeno se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar.

- 45 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 80°C , de forma especialmente preferente no superior a 60°C , de forma incluso más preferente no superior a 40°C y en particular en un intervalo de temperatura entre 20 y 40°C . Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-1) 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, 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 otra realización preferente, la suspensión 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 o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno.

- 15 En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, preferiblemente 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 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.

- 20 En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de

(a-2) disolver el clorhidrato 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.

Preferentemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en diclorometano, N-metil-2-pirrolidona, metanol, dimetilformamida y mezclas de los mismos.

- 25 En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano y metanol. Preferentemente, la relación entre el diclorometano y el metanol está en el intervalo entre 10:1 y 1:10, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 7:1 y 1:5, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 6:1 y 1:3, de forma incluso más preferente en el intervalo entre 5:1 y 1:1, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 4:1 y 2:1, y en particular en el intervalo entre 3,5:1 y 2,5:1 (volumen/volumen).

- 30 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 respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior a 80°C, de forma especialmente preferente no superior a 60°C, de forma incluso más preferente no superior a 40°C y en particular en 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 por medio de un rotavapor.

- 40 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 clorhidrato 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).

- 45 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

5 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 mediante la adición de un medio en el que el clorhidrato 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 sólo 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; 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.

El metil terc-butil éter y el dietil éter son especialmente preferentes.

15 La cantidad de medio en el que el clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble, de precipitante o de antidisolvente, se selecciona preferentemente de modo que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

20 La cantidad total de medio en el que el clorhidrato 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 sólo 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 60 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 30 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 20 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 10 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 5 minutos y en particular como máximo 3 minutos.

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 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.

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 En una realización preferente, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, preferiblemente 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.

45 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 presente invención se refiere a una forma cristalina E (polimorfo E).

Preferentemente, la forma cristalina E de acuerdo con la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $9,1 \pm 0,2$ (2 θ), $17,1 \pm 0,2$ (2 θ), $17,7 \pm 0,2$ (2 θ), $19,6 \pm 0,2$ (2 θ), $21,3 \pm 0,2$ (2 θ), $22,5 \pm 0,2$ (2 θ), $23,6 \pm 0,2$ (2 θ), $24,6 \pm 0,2$ (2 θ) y $28,8 \pm 0,2$ (2 θ). En algunas

realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $17,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,7 \pm 0,2$ (2θ) y $19,6 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $19,6 \pm 0,2$ (2θ).

- 5 En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina E comprende picos de difracción de rayos X a $9,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,7 \pm 0,2$ (2θ), $19,6 \pm 0,2$ (2θ), $21,3 \pm 0,2$ (2θ), $22,5 \pm 0,2$ (2θ), $23,6 \pm 0,2$ (2θ), $24,6 \pm 0,2$ (2θ) y opcionalmente $28,8 \pm 0,2$ (2θ).

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 $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $23,4 \pm 0,2$ (2θ), $24,1 \pm 0,2$ (2θ), $26,2 \pm 0,2$ (2θ), $26,8 \pm 0,2$ (2θ), $30,5 \pm 0,2$ (2θ) y $31,7 \pm 0,2$ (2θ).

- 10 Además, la forma cristalina E 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 $9,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,7 \pm 0,2$ (2θ), $19,6 \pm 0,2$ (2θ), $21,3 \pm 0,2$ (2θ), $22,5 \pm 0,2$ (2θ), $23,6 \pm 0,2$ (2θ), $24,6 \pm 0,2$ (2θ) y $28,8 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $23,4 \pm 0,2$ (2θ), $24,1 \pm 0,2$ (2θ), $26,2 \pm 0,2$ (2θ), $26,8 \pm 0,2$ (2θ), $30,5 \pm 0,2$ (2θ) y $31,7 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $15,7 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $20,7 \pm 0,2$ (2θ), $25,1 \pm 0,2$ (2θ), $27,8 \pm 0,2$ (2θ), $30,2 \pm 0,2$ (2θ) y $34,8 \pm 0,2$ (2θ).

- 15 Adicionalmente, la forma cristalina E 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 $9,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,7 \pm 0,2$ (2θ), $19,6 \pm 0,2$ (2θ), $21,3 \pm 0,2$ (2θ), $22,5 \pm 0,2$ (2θ), $23,6 \pm 0,2$ (2θ), $24,6 \pm 0,2$ (2θ) y $28,8 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $23,4 \pm 0,2$ (2θ), $24,1 \pm 0,2$ (2θ), $26,2 \pm 0,2$ (2θ), $26,8 \pm 0,2$ (2θ), $30,5 \pm 0,2$ (2θ) y $31,7 \pm 0,2$ (2θ), y también opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $15,7 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $20,7 \pm 0,2$ (2θ), $25,1 \pm 0,2$ (2θ), $27,8 \pm 0,2$ (2θ), $30,2 \pm 0,2$ (2θ) y $34,8 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $8,1 \pm 0,2$ (2θ), $10,6 \pm 0,2$ (2θ), $11,2 \pm 0,2$ (2θ), $11,6 \pm 0,2$ (2θ) y $13,3 \pm 0,2$ (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 $1,54060 \text{ \AA}$.

- 30 La forma cristalina E de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $1569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2963 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3069 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 35 La forma cristalina E según la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $1569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2963 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3069 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman seleccionadas de entre el grupo consistente en $160 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $176 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $686 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $836 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $917 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1299 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1308 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $1582 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $211 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $253 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $369 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $491 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $599 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1029 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1200 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1220 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1376 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1441 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1465 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2855 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2873 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2889 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2986 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3048 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 40 La forma cristalina E de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $287 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $317 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $395 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $433 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $471 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $517 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $538 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $558 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $568 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $619 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $629 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $676 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $713 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $786 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $854 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $870 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $889 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $952 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $983 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $993 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1019 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1047 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1076 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1107 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1117 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1133 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1142 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1166 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1267 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1353 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1494 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1630 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3031 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina E arriba descrita, que incluye el paso de

- 50 (a-1) precipitar la sal de clorhidrato de (1R,4R)-6'-fluoar-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.

Preferentemente, la solución o suspensión comprende 1,4-dioxano. Preferiblemente, la solución o suspensión comprende 1,4-dioxano en una cantidad de al menos un 5% en volumen, de forma especialmente preferente al menos un 30% en volumen, de forma todavía más preferente al menos un 50% en volumen, de forma incluso más preferente al menos un 80% en volumen, de forma totalmente preferente al menos un 90% en volumen y en particular al menos un 95% en volumen, basado en el volumen total de los disolventes contenidos en la solución o suspensión. En particular, la solución o suspensión contiene 1,4-dioxano como único disolvente.

5 El paso (a-1) se puede llevar a cabo mediante la adición de cloruro de hidrógeno.

En una realización preferente, el cloruro de hidrógeno se añade en forma de cloruro de hidrógeno gas.

10 En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno se produce *in situ* por medio de una reacción, por ejemplo mediante la adición de cloruro de trimetilsililo a una solución acuosa.

En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno está en forma de solución. Preferentemente, la solución es una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferente el 1,4-dioxano.

15 Preferentemente, la solución contiene el cloruro de hidrógeno 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.

20 Preferentemente, el cloruro de hidrógeno se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar.

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

25 Preferentemente, la suspensión obtenida en el paso (a-1) se agita durante un período de tiempo de como máximo 1 día, preferiblemente como máximo 4 horas, de forma especialmente preferente como máximo 60 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 30 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 20 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 15 minutos y en particular como máximo 10 minutos.

30 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 Preferentemente, el paso (c-1) tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno.

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.

40 Preferentemente, la forma cristalina F de acuerdo con la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $11,5 \pm 0,2$ (2θ), $14,5 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ), $19,3 \pm 0,2$ (2θ), $27,3 \pm 0,2$ (2θ) y $29,1 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $19,3 \pm 0,2$ (2θ) y $29,1 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $19,3 \pm 0,2$ (2θ).

45 En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina F comprende picos de difracción de rayos X a $14,5 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ), $19,3 \pm 0,2$ (2θ), $27,3 \pm 0,2$ (2θ), $29,1 \pm 0,2$ (2θ) y opcionalmente $11,5 \pm 0,2$ (2θ).

La forma cristalina F de acuerdo con la invención puede tener adicionalmente al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $21,2 \pm 0,2$ (2θ), $22,0 \pm 0,2$ (2θ), $27,5 \pm 0,2$ (2θ), $30,3 \pm 0,2$ (2θ) y $31,7 \pm 0,2$ (2θ).

- 5 Además, la forma cristalina F 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 $11,5 \pm 0,2$ (2θ), $14,5 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ), $19,3 \pm 0,2$ (2θ), $27,3 \pm 0,2$ (2θ) y $29,1 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $21,2 \pm 0,2$ (2θ), $22,0 \pm 0,2$ (2θ), $27,5 \pm 0,2$ (2θ), $30,3 \pm 0,2$ (2θ) y $31,7 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $16,1 \pm 0,2$ (2θ), $16,6 \pm 0,2$ (2θ), $19,9 \pm 0,2$ (2θ), $20,5 \pm 0,2$ (2θ), $23,2 \pm 0,2$ (2θ), $26,1 \pm 0,2$ (2θ), $26,5 \pm 0,2$ (2θ) y $30,7 \pm 0,2$ (2θ).

- 15 Adicionalmente, la forma cristalina F 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 $11,5 \pm 0,2$ (2θ), $14,5 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ), $19,3 \pm 0,2$ (2θ), $27,3 \pm 0,2$ (2θ) y $29,1 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $21,2 \pm 0,2$ (2θ), $22,0 \pm 0,2$ (2θ), $27,5 \pm 0,2$ (2θ), $30,3 \pm 0,2$ (2θ) y $31,7 \pm 0,2$ (2θ), y también opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $16,1 \pm 0,2$ (2θ), $16,6 \pm 0,2$ (2θ), $19,9 \pm 0,2$ (2θ), $20,5 \pm 0,2$ (2θ), $23,2 \pm 0,2$ (2θ), $26,1 \pm 0,2$ (2θ), $26,5 \pm 0,2$ (2θ), y $30,7 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $9,9 \pm 0,2$ (2θ), $10,5 \pm 0,2$ (2θ), $17,4 \pm 0,2$ (2θ), $24,5 \pm 0,2$ (2θ), $28,2 \pm 0,2$ (2θ), $32,0 \pm 0,2$ (2θ), $33,0 \pm 0,2$ (2θ) y $34,6 \pm 0,2$ (2θ).

- 20 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 $1,54060 \text{ \AA}$.

La forma cristalina F de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $160 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1295 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1573 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1585 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2979 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3070 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 25 La forma cristalina F de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $160 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1295 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1573 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1585 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2979 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3070 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; y/o una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $174 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $206 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $917 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1003 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2954 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y/o una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $254 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $598 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $683 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1030 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1110 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1217 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1434 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1458 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1468 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2895 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2942 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3029 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

- 35 La forma cristalina F de la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $273 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $367 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $390 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $436 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $488 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $515 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $538 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $568 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $620 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $707 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $769 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $786 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $829 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $888 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $980 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1047 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1132 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1170 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1201 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1264 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1368 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1486 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1629 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $2840 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina F arriba descrita, que incluye el paso de

- 40 (a-1) precipitar la sal de clorhidrato 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.

- 45 Preferentemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en 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 tyerc-butil éter, dietil éter, tetrahydrofurano, diisopropil éter y 1,4-dioxano; hidrocarburos clorados como diclorometano y cloroformo; y mezclas de los mismos.

Preferentemente, el disolvente no contiene agua.

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

En una realización preferente, el cloruro de hidrógeno se añade en forma de cloruro de hidrógeno gas.

- 50 En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno se produce *in situ* por medio de una reacción, por ejemplo mediante la adición de cloruro de trimetilsililo a una solución acuosa.

En otra realización preferente, el cloruro de hidrógeno está en forma de solución.

Preferentemente, la solución es una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico, siendo especialmente preferentes alcoholes como etanol, isopropanol y n-butanol.

5 Preferentemente, la solución contiene el cloruro de hidrógeno 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. Preferentemente, el cloruro de hidrógeno se añade a la solución o suspensión de la base libre en un exceso molar.

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

15 Preferentemente, en el proceso de acuerdo con la invención, la suspensión obtenida en el paso (a-1) 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, 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 otra realización preferente, la suspensión 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

25 (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).

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

30 En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, preferiblemente 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.

En otra realización preferente, el proceso incluye el paso de

(a-2) disolver el clorhidrato 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 Preferentemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en diclorometano, N-metil-2-pirrolidona, metanol, dimetilformamida y mezclas de los mismos.

45 En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano y metanol. Preferentemente, la relación entre el diclorometano y el metanol está en el intervalo entre 10:1 y 1:10, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 7:1 y 1:5, de forma todavía más preferente en el intervalo entre 6:1 y 1:3, de forma incluso más preferente en el intervalo entre 5:1 y 1:1, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 4:1 y 2:1, y en particular en el intervalo entre 3,5:1 y 2,5:1 (volumen/volumen).

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 respectivo, preferiblemente a una temperatura no superior

a 80°C, de forma especialmente preferente no superior a 60°C, de forma incluso más preferente no superior a 40°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).

5 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.

10 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 clorhidrato 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).

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).

20 En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo mediante la adición de un medio en el que el clorhidrato 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 sólo 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; 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.

El éter acetato de isobutilo y el dietil éter son especialmente preferentes.

25 La cantidad de medio en el que el clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble, precipitante o antidisolvente, se selecciona preferentemente de tal que al añadir dicho medio comience la precipitación del componente disuelto.

30 La cantidad total de medio en el que el clorhidrato 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 sólo 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.

35 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 60 minutos, de forma especialmente preferente como máximo 30 minutos, de forma todavía más preferente como máximo 20 minutos, de forma incluso más preferente como máximo 10 minutos, de forma totalmente preferente como máximo 5 minutos y en particular como máximo 3 minutos.

40 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 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.

50 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').

5 En una realización preferente, el paso (d-2') tiene lugar bajo aire o una corriente de gas inerte, como una corriente de argón o nitrógeno.

En otra realización preferente, el paso (c-1) tiene lugar bajo vacío, preferiblemente 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 Otro aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina F que se puede obtener mediante el proceso arriba descrito.

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

15 Preferentemente, la forma cristalina G de acuerdo con la invención tiene uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $21,4 \pm 0,2$ (2θ), $24,5 \pm 0,2$ (2θ), $25,2 \pm 0,2$ (2θ), $26,8 \pm 0,2$ (2θ), $30,5 \pm 0,2$ (2θ), $31,8 \pm 0,2$ (2θ) y $33,0 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende picos de difracción de rayos X a $21,4 \pm 0,2$ (2θ) y $26,8 \pm 0,2$ (2θ). En algunas realizaciones preferentes, la forma cristalina comprende un pico de difracción de rayos X a $26,8 \pm 0,2$ (2θ).

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 $13,3 \pm 0,2$ (2θ), $14,2 \pm 0,2$ (2θ), $21,8 \pm 0,2$ (2θ), $28,6 \pm 0,2$ (2θ), $30,0 \pm 0,2$ (2θ) y $31,3 \pm 0,2$ (2θ).

20 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 $21,4 \pm 0,2$ (2θ), $24,5 \pm 0,2$ (2θ), $25,2 \pm 0,2$ (2θ), $26,8 \pm 0,2$ (2θ), $30,5 \pm 0,2$ (2θ), $31,8 \pm 0,2$ (2θ) y $33,0 \pm 0,2$ (2θ), y opcionalmente uno o más picos de difracción de rayos X seleccionados entre el grupo consistente en $13,3 \pm 0,2$ (2θ), $14,2 \pm 0,2$ (2θ), $21,8 \pm 0,2$ (2θ), $28,6 \pm 0,2$ (2θ), $30,0 \pm 0,2$ (2θ) y $31,3 \pm 0,2$ (2θ), adicionalmente tiene al menos un pico de difracción de rayos X seleccionado entre el grupo consistente en $18,6 \pm 0,2$ (2θ), $26,2 \pm 0,2$ (2θ), $27,4 \pm 0,2$ (2θ), $34,2 \pm 0,2$ (2θ) y $34,8 \pm 0,2$ (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 $1,54060 \text{ \AA}$.

30 La forma cristalina G de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $274 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; $642 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1028 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3053 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3077 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

35 La forma cristalina G de acuerdo con la presente invención se puede caracterizar además porque tiene una o más bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en $200 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $293 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $445 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $560 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $623 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $654 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $700 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $774 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $835 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $846 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $894 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $986 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1005 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1070 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1146 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1193 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1242 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1304 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1361 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1422 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1446 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1512 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1582 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1636 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $2986 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3006 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3019 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $3089 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ y $3164 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la producción de la forma cristalina G arriba descrita, que incluye el paso de

40 (a-2) disolver el clorhidrato 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.

Preferentemente, el disolvente se selecciona entre el grupo consistente en diclorometano, N-metil-2-pirrolidona, metanol, dimetilformamida y mezclas de los mismos.

45 En una realización especialmente preferente, el disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano y metanol. Preferentemente, la relación entre el diclorometano y el metanol está en el intervalo entre 10:1 y 1:10, de forma especialmente preferente en el intervalo entre 7:1 y 1:5, de forma todavía más preferente en el

intervalo entre 6:1 y 1:3, de forma incluso más preferente en el intervalo entre 5:1 y 1:1, de forma totalmente preferente en el intervalo entre 4:1 y 2:1, y en particular en el intervalo entre 3,5:1 y 2,5:1 (volumen/volumen).

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

Preferentemente, el proceso incluye además el paso de

(b-2') precipitar el clorhidrato 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).

- 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).

En una realización preferente, el paso (b-2') se lleva a cabo mediante la adición de un medio en el que el clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble ("antisolvente") a la solución obtenida en el paso (a-2).

- 20 Preferentemente, dicho es piridina.

La cantidad de medio en el que el clorhidrato 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 sólo es difícilmente soluble, el precipitante o antisolvente, se selecciona preferentemente de modo que la precipitación del componente disuelto comience en un periodo de tiempo de hasta 2 días, preferentemente hasta un día.

- 25 La cantidad total de medio en el que el clorhidrato 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 sólo 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 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, 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

- 35 (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.

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

- 40 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 clorhidrato con altos rendimientos y pureza. Estas formas se distinguen además porque tienen propiedades fundamentalmente diferentes, que pueden proporcionar ventajas.

- 45 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.

En algunas realizaciones se ha comprobado sorprendentemente que el clorhidrato 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 cuatro

formas de no solvatos (formas cristalinas A, B, D y F), un hidrato (forma cristalina C) y dos solvatos diferentes con disolventes orgánicos (formas cristalinas E y G).

5 En algunas realizaciones se ha comprobado sorprendentemente que las formas cristalinas A, D y E 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.

En algunas realizaciones se ha comprobado que la forma cristalina A no es higroscópica. En algunas realizaciones se ha comprobado que la forma cristalina A se puede obtener a partir de la forma cristalina C mediante secado.

10 En algunas realizaciones se ha comprobado que la forma cristalina B se obtiene mediante técnicas de cristalización más lenta, como equilibrado en suspensión. En algunas realizaciones se ha comprobado sorprendentemente que las formas cristalinas A, B, C, D y F se pueden convertir en la forma cristalina B mediante estas técnicas de cristalización más lenta. En algunas realizaciones se ha comprobado que la forma cristalina B representa la forma termodinámicamente más estable a temperatura ambiente.

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

20 Por ejemplo, se pueden obtener mezclas de las formas cristalinas A y C a partir de la forma cristalina C mediante una pérdida parcial de agua de hidratación, o se pueden obtener mezclas de las formas cristalinas A y B a partir de suspensiones que contienen la forma cristalina A mediante equilibrado en suspensión parcial.

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

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma sólida, en particular una forma cristalina y/o una forma amorfa tal como se describen aquí, para su uso en el tratamiento del dolor.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a métodos para tratar el dolor, que consisten en administrar 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).

30 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).

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.

35 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).

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.

40 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.

45 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.

50 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.

5 Los especialistas conocen métodos adecuados para determinar el contenido de sal de ácido clorhídrico 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, incluyendo, por ejemplo, XRPD, análisis elemental, espectroscopía Raman, espectroscopía de infrarrojos, métodos cromatográficos, espectroscopía RMN, análisis térmico, electroforesis, espectroscopía de absorción de átomos, métodos térmicos de espectroscopía de rayos X con dispersión de energía, que incluyen, entre otros, por 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, 10 microcalorimetría.

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

15 En otro aspecto más, 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 una realización preferente, el medicamento es una forma de medicamento 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, intraglótea, intracutánea y subcutánea.

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

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

35 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 son supositorios para la administración rectal. La administración 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.

40 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 particular vehiculos, 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.

45 Los adyuvantes pueden ser, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, molasas, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetil-celulosa, 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, 50 estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de 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, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.

5 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.

10 Así, por ejemplo, para una formulación sólida como una pastilla, la sustancia activa del fármaco se puede granular con una sustancia de 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 como agua, por ejemplo, para formar una composición sólida que contiene la sustancia activa en una dispersión homogénea. Tal como se 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. Los agentes de revestimiento adecuados incluyen ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa, por ejemplo.

20 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, está presente 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 vía oral, rectal o percutánea.

25 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*).

30 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, una liberación mantenida, una liberación lenta, una liberación prolongada y similares. Estos términos son bien conocidos para cualquier persona especialista en la técnica, al igual que los medios, dispositivos, 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 de fármaco sólido y/o comprimido y/o revestido con una película; y/o
- 35 • el medicamento libera la forma sólida, en particular la forma cristalina y/o la forma amorfa tal como se describen aquí, lentamente desde una matriz; y/o
- 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, con respecto al peso total del medicamento; y/o
- 40 • 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
- 45 • el medicamento se selecciona entre el grupo consistente en pastillas, cápsulas, pellets y gránulos.

50 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 están comprimidos para formar pastillas disgregables.

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.

- 5 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.

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

- 10 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)
15	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
	IPE	diisopropil éter
20	MeCN	acetonitrilo
	MEK	2-butanona
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	NMP	N-metil-2-pirrolidona
25	1PrOH	n-propanol (1-propanol)
	2PrOH	isopropanol (2-propanol)
	TA	temperatura ambiente, preferiblemente 20-25°C
	sec	segundos
	TBME	metil terc-butil éter
30	THF	tetrahidrofurano
	RMN	espectroscopía por resonancia magnética nuclear
	PXRD	difracción de rayos X de polvo
	XRPD	difracción de polvo de rayos x
	SCXRD	difracción de rayos X de cristal simple
35	FT Raman	espectroscopia Raman por transformada de Fourier
	TG-FTIR	termogravimetría acoplada a espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
	DSC	calorimetría diferencial de barrido
	DVS	adsorción dinámica de vapor

A no ser que se especifique otra cosa, las mezclas de disolventes son siempre en volumen/volumen.

- 40 *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*

45 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 trimetilsilil éster 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 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 recristalizó a continuación en 800 ml de 2-propanol. Rendimiento: 3,5 g.

55 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 recristalizó bajo reflujo en 800 ml de 2-propanol.

A) Síntesis de la forma cristalina A

303 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 50 ml de acetona y 1 ml de THF. Después se añadieron 1,6 ml de ácido clorhídrico (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, análisis elemental y DVS (véase la sección "Análisis").

B) Síntesis de la forma cristalina B

3,07 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 suspendieron en 520 ml de acetona/THF 25:1 (v/v). Sólo quedó una pequeña cantidad de sólido. Después se añadieron lentamente 18 ml de ácido clorhídrico (0,5M en H₂O) y se observó la formación de más precipitado. La suspensión se agitó durante 5 días a TA. Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron durante 1,5 horas bajo vacío. De este modo se obtuvo un sólido cristalino (2,35 g, 70%) de la forma cristalina B, que se caracterizó mediante RMN, PXRD, FT Raman, TG-FTIR, DSC, análisis elemental y DVS (véase la sección "Análisis").

La pureza del compuesto se determinó mediante HPLC, comprobándose que ésta era > 99,9%. El pico de impurezas normalmente presente en el espectro de HPLC de la base libre estaba por debajo del límite de detección en esta muestra. Por lo tanto, la conversión de la base libre en la sal de adición de ácido clorhídrico y la cristalización subsiguiente de la sal de clorhidrato resultante aparentemente purifica el compuesto.

20 **Ejemplo 1:** Experimentos de reacción ácido-base

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 (en forma de base libre) se disolvió o suspendió en diferentes disolventes a TA. Cuando se obtenía una solución turbia, la solución se filtraba. Después se añadió ácido clorhídrico a la solución. La suspensión resultante se agitó a TA durante diferentes tiempos. Los sólidos resultantes se filtraron, se secaron bajo diferentes condiciones (vacío, corriente de nitrógeno o con diferentes humedades relativas) y se caracterizaron mediante PXRD y/o FT Raman.

Las condiciones experimentales detalladas y los resultados están resumidos en la siguiente tabla. Para los detalles de caracterización, véase la sección "Análisis".

Tabla 1

Ej.	Disolvente	Cant. base libre/disol.	Solución HCl	Tiempo agitac.	Secado	Resultado ¹⁾ (forma cristalina)	Observac.
1-1	acetona/THF 25:1 (v/v)	3,07 g / 520 ml	0,5M en H ₂ O, 18ml	5 días	vacío	B	
1-2	acetona/THF 25:1 (v/v)	205 mg / 36 ml	0,5M en H ₂ O, 0,94ml	1 h	vacío	A, B	
1-3	acetona/THF 17:1 (v/v)	202 mg / 36 ml	0,5M en H ₂ O, 1,07 ml	6 días	vacío	B	tras 1 h: A; tras 6 días: B
1-4	THF/H ₂ O 1:1 (v/v)	206 mg / 14,5 ml	0,5M en H ₂ O, 1,1 ml	1 h	vacío	"H"	mezcla con C
1-5	1,4-dioxano	197 mg / 14,5 ml	0,5M en H ₂ O, 1,1 ml	0,5 h	vacío	A, B	
1-6	THF	80 mg / 7 ml	0,5M en H ₂ O, 0,49 ml	3 min	corriente de N ₂	A	
1-7	CH ₂ Cl ₂	83 mg / 25 ml	1,25M en EtOH, 0,21 ml	1 h	corriente de N ₂	A	
1-8	tolueno	56 mg / 37 ml	1,25M en EtOH, 0,14 ml	10 min	corriente de N ₂	D	
1-9	1BuOH	89 mg / 35 ml	3M en 1-BuOH, 0,09 ml	1 h	corriente de N ₂	D	
1-10	MEK	108 mg / 21 ml	3M en 1-BuOH, 0,11 ml	5 min	corriente de N ₂	D	
1-11	1,4-dioxano	83 mg / 8 ml	4M en dioxano, 0,07ml	5 min	corriente N ₂ , luego vacío	E	se convierte en E, A, D después del secado

Ej.	Disolvente	Cant. base libre/disol.	Solución HCl	Tiempo agitac.	Secado	Resultado ¹⁾ (forma cristalina)	Observac.
1-12	MeOH	106 mg / 35 ml	1,25M en EtOH, 0,26 ml	1 h	corriente de N ₂	A	
1-13	THF / H ₂ O ²⁾ 1:1,1 (v/v)	102 mg / 16 ml	0,5M en H ₂ O, 0,62 ml	1 h	vacío	C (húmedo), luego A (seco)	se convierte en A tras secado
1-14	THF / H ₂ O ²⁾ 1:1,1 (v/v)	202 mg / 32 ml	0,5M en H ₂ O, 1,2 ml	2 días	con 97% h.r., después vacío	C (húmedo), A (seco)	
1-15	THF / H ₂ O ²⁾ 1:1,1 (v/v)	196 mg / 32 ml	0,5M en H ₂ O, 1,2 ml	2 días	con 75,5% h.r.	A, C	
1-16	THF / H ₂ O ²⁾ 1:7,4 (v/v)	80 mg / 39,3 ml	0,5M en H ₂ O, 0,48 ml	2 días	con 79,5% h.r.	C, A	
1-17	THF / H ₂ O ²⁾ 1:7,4 (v/v)	79 mg / 39,3 ml	0,5M en H ₂ O, 0,48 ml	2 días	con 54,5% h.r.	A, C	
1-18	2PrOH	202 mg / 10 ml	1,25M en 2PrOH, 0,49 ml	4 días	corriente de N ₂	A	
1-19	2PrOH	490 mg / 10 ml	1,25M en 2PrOH, 1,2 ml	2,5 h	vacío		mezcla de formas conocidas o nueva forma
1-20	THF	415 mg / 35 ml	0,5M en H ₂ O, 2,51 ml	0,5 h	vacío	A	

¹⁾ Determinado mediante PXRD y/o FT Raman; negrita: componente principal en la mezcla.

²⁾ La muestra se disolvió en THF y una pequeña cantidad de H₂O, después se añadió el resto del H₂O como precipitante.

- 5 La tabla anterior muestra claramente que en los experimentos con tiempos de equilibrado en suspensión largos se obtenía principalmente la forma B, mientras que las formas A, D y E se encontraban en experimentos con tiempos de equilibrado cortos. La forma C es probablemente un hidrato y solo se encontró en experimentos que contenían cantidades considerables de agua. Cuando se seca, se convierte en la forma cristalina A. No se observó ninguna forma amorfa.

Ejemplo 2: Experimentos de precipitación rápida

- 10 Se prepararon tres soluciones madre como sigue:

Solución madre a: 110 mg de la forma cristalina B se suspendieron en 40 ml de NMP. La suspensión se agitó durante 2 h. La pequeña cantidad restante de precipitado se retiró por filtración.

- 15 Solución madre b: 254 mg de la forma cristalina B se suspendieron en 40 ml de CH₂Cl₂/MeOH 3:1 (v/v). La suspensión se agitó durante 1 día. La pequeña cantidad restante de precipitado se retiró por filtración.

Solución madre c: 246 mg de la forma cristalina B se suspendieron en 40 ml de CH₂Cl₂/MeOH 3:1 (v/v). La suspensión se agitó durante 3 días. La pequeña cantidad restante de precipitado se retiró por filtración.

- 20 En cada experimento de precipitación se añadieron rápidamente 10 ml de solución madre a 10 ml de un antidisolvente. En algunos casos, a continuación se añadió otra porción de antidisolvente (20 ml). La suspensión resultante se agitó a TA durante un tiempo. El sólido resultante se filtró, se secó (al aire o bajo corriente de nitrógeno) y se caracterizó mediante PXRD y/o FT Raman.

- 25 Las condiciones experimentales detalladas y los resultados están resumidos en la siguiente tabla. Para los detalles de caracterización, véase la sección "Análisis".

Tabla 2

Ej.	Solución madre	Antidisolvente	Tiempo de agitación	Secado	Resultado ¹⁾ (forma cristalina)
2-1	a	agua (10 ml)	15 minutos, tras guardado en frigorífico durante 2 semanas	-	cantidad de precipitado insuficiente para análisis

Ej.	Solución madre	Antidisolvente	Tiempo de agitación	Secado	Resultado ¹⁾ (forma cristalina)
2-2	a	EtOAc, (10 ml)	15 minutos, tras guardado en frigorífico durante 1 mes	aire	A
2-3	b	EtOAc, (10 ml + 20 ml)	10 min	corriente de N ₂	F, B
2-4	b	MeCn (10 ml + 20 ml)	1 h	corriente de N ₂	A, B
2-5	b	acetona (10 ml + 20 ml)	1 h	corriente de N ₂	A
2-6	b	TBME (10 ml + 20 ml)	5 min	corriente de N ₂	D
2-7	c	éter dietílico (10 ml + 20 ml)	5 min	corriente de N ₂	D, F (y A)
2-8	c	iBuOAc (10 ml + 20 ml)	5 min	corriente de N ₂	F
2-9	c	ácido acético (10 ml + 20 ml)	1 día, tras guardado en frigorífico 15 días	-	sin precipitación (solución ligeramente turbia)
2-10	c	piridina (10 ml + 20 ml)	1 día	corriente de N ₂	G

¹⁾ Negrita: componente principal en la mezcla.

La tabla anterior muestra claramente que por medio de la técnica de precipitación rápida se obtenían principalmente las formas A, D, F y G. En algunas muestras se encontraron pequeñas cantidades de la forma B mezcladas con A o F. No se observó ninguna forma amorfa.

5 Ejemplo 3: Experimentos de equilibrado en suspensión

Los siguientes ejemplos se diseñaron para identificar (termodinámicamente) los compuestos polimórficos más estables. En cada experimento de equilibrado en suspensión, el material de partida se suspendió en el disolvente y se agitó durante varios días. El sólido resultante se filtró, se secó (bajo vacío o al aire) y se caracterizó mediante PXRD y/o FT Raman.

10 Las condiciones experimentales detalladas y los resultados están resumidos en la siguiente tabla. Para los detalles de caracterización, véase la sección "Análisis".

Tabla 3

Ej.	Material partida: forma	Disolvente(s)	Cant. material de partida/ Cant. disolvente	Tiempo de agitación, T /°C	Secado	Resultado (forma cristalina)
3-1	A	H ₂ O	200 mg / 2 ml	7 días, TA	vacío	A
3-2	B	NMP	71 mg / 3 ml	4 días, TA	vacío	B
3-3	B	CH ₂ Cl ₂	55 mg / 3 ml	4 días, TA	aire	B
3-4	B	NMP / agua 1:1 (v/v)	64 mg / 3 ml	4 días, TA	vacío	B
3-5	B	NMP / agua 3:1 (v/v)	64 mg / 3 ml	4 días, TA	vacío	B
3-6	B	NMP	88 mg / 3 ml	1 día, 80°C	vacío	B
3-7	B	EtOH	93 mg / 3 ml	3 días, 70°C	vacío	B
3-8	B	DMSO	170 mg / 5 ml	4 días, TA	vacío	B
3-9	A, B	acetona / THF / agua	150 mg / 3 ml / 120 µl / 108 µl	4 días, TA	vacío	B
3-10	A, B, C, D, F	CHCl ₂ / MeOH 3:1 (v/v)	(60 / 60 / 40 / 40 / 10) mg / 3 ml ¹⁾	4 días, TA	vacío	B
3-11	A, B, C, D, F	acetona / THF 17:1 (v/v)	(45 / 80 / 40 / 30 / 10) mg / 3 ml ¹⁾	4 días, TA	vacío	B
3-12	B	H ₂ O	producto del exp. 3-11 / 3 ml	9 días, TA	aire	B

¹⁾ La mezcla de disolventes se saturó con la forma cristalina B antes de añadir la mezcla de los otros compuestos polimórficos.

La tabla anterior muestra claramente que, con una excepción, siempre se obtenía la forma cristalina B. Incluso las mezclas de las formas cristalinas A, B, C, D y F se convertían en la forma cristalina B indicando que la forma cristalina B es la forma de ansovato más estable a TA. Únicamente una suspensión de la forma cristalina A en agua no se convirtió en otra forma en un plazo de 7 días. Esto se debe probablemente a que la solubilidad de la forma cristalina A en agua es muy baja (1,21 mg/l), es decir, el tiempo de equilibrado es muy largo.

Ejemplo 4: Experimentos de difusión de vapor

Estos experimentos se diseñaron para desarrollar cristales simples de las formas adecuadas para SCXRD. En cada experimento se preparó una solución subsaturada de la forma cristalina B y se expuso a una atmósfera que contenía el antidisolvente. El proceso de difusión reduce la solubilidad y a continuación se produce la cristalización.

Aquí se utilizaron dos sistemas disolvente/antidisolvente a dos temperaturas diferentes.

Preparación de una solución madre para los experimentos 4-1) y 4-2):

110 mg de la forma cristalina B se suspendieron en 40 ml de NMP. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas a TA y la pequeña cantidad restante de sólido se retiró por filtración (0,20 µm).

Preparación de una solución madre para los experimentos 4-3) y 4-3):

29 mg de la forma cristalina B se suspendieron en 20 ml de CH₂Cl₂. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas a TA y la gran cantidad restante de sólido se retiró por filtración (0,20 µm).

En cada experimento de difusión de vapor, 10 ml de la solución madre respectiva se expusieron a una atmósfera que contenía el antidisolvente a diferentes temperaturas (RT o 4°C) durante diferentes tiempos. Los sólidos resultantes se analizaron mediante SCXRD. A partir de los datos de SCXRD se calculó el patrón de PXRD correspondiente y se comparó con los espectros de PXRD medidos de las diferentes formas cristalinas (tal como se obtuvieron en los otros experimentos).

Las condiciones experimentales detalladas y los resultados están resumidos en la siguiente tabla. Para los detalles de caracterización, véase la sección "Análisis".

Tabla 4

Ej.	Material partida: forma	Disolvente / antisolvente	T /°C	tiempo	Resultado	Forma cristalina ¹⁾
4-1	B	NMP / EtOH	TA	semanas	sin precipitación	-
4-2	B	NMP / EtOH	4°C	semanas	sin precipitación	-
4-3	B	CH ₂ Cl ₂ / hexano	TA	días	precipita un sólido blanco tras 1 día	A
4-4	B	CH ₂ Cl ₂ / hexano	4°C	semanas	precipita tras 2 semanas	D ²⁾

¹⁾ Determinada mediante comparación del espectro de PVRD calculado con espectros de PXRD medidos de las formas cristalinas (tal como se obtuvieron en los otros experimentos). ²⁾ Véase el comentario más abajo.

Los más probable es que la muestra del experimento 4-3) corresponda a la forma cristalina A. El patrón de PXRD calculado de la muestra 4-4) se parece al patrón de PXRD medido de la forma cristalina D. No obstante, dado que los experimentos SCXRD y PXRD se llevaron a cabo a temperaturas diferentes, no es posible afirmar con mucha certeza que esta muestra corresponde de hecho a la forma cristalina D.

Ejemplo 5: Experimento de evaporación

Se preparó una solución subsaturada de la forma cristalina B disolviendo 46 mg de la forma cristalina B en 40 ml de CH₂Cl₂. El disolvente se evaporó bajo vacío en 45 minutos. El sólido restante se secó durante 2 horas bajo vacío. Se obtuvo la forma cristalina B.

Ejemplo 6: Se analizó el efecto de la tensión mecánica por molienda con un mortero de ágata.

6-1) Una muestra de la forma cristalina A se molió en un mortero de ágata durante 10 minutos. El sólido resultante se caracterizó mediante PXRD. Excepto por una señal de fondo ligeramente aumentada, probablemente debido a la mayor densidad aparente después de la molienda, no se observó ninguna diferencia significativa en comparación con el espectro de PXRD antes de la molienda. Después de la molienda no se observó ningún pico adicional, es decir, la forma cristalina A no se convierte en otra forma después de 10 minutos de molienda en una medida considerable.

- 6-2) Una muestra de la forma cristalina B se molió en un mortero de ágata durante 10 minutos. El sólido resultante se caracterizó mediante PXRD. Excepto por una señal de fondo ligeramente aumentada, probablemente debido a la mayor densidad aparente después de la molienda, y un ligero ensanchamiento de los picos, probablemente debido a una reducción del tamaño cristalino durante la molienda, no se observó ninguna diferencia significativa en comparación con el espectro de PXRD antes de la molienda. Después de la molienda no se observó ningún pico adicional, es decir, la forma cristalina B no se convierte en otra forma después de 10 minutos de molienda en una medida considerable.

Análisis - RMN

- 10 Los espectros ¹H-RMN de las formas cristalinas A, B y C correspondían a la estructura del clorhidrato 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.

Análisis - análisis elemental

Forma A

- 15 El resultado del análisis de composición elemental se muestra en la Tabla 5. Dicho resultado confirma la formación de sal.

Elemento	Hallado	Calculado
C	69,05	69,47
H	6,82	6,80
N	6,69	6,75
O	4,23	3,86
Cl	8,53	8,54
F	4,70	4,58

Forma B

- 20 El resultado del análisis de composición elemental se muestra en la Tabla 6. Dicho resultado confirma la formación de sal.

Elemento	Hallado	Calculado ¹⁾	Calculado ²⁾
C	68,37	69,47	69,16
H	6,66	6,80	6,82
N	6,60	6,75	6,72
O	3,92	3,86	4,23
Cl	9,21	8,54	8,51
F	4,62	4,58	4,56

¹⁾ Calculado suponiendo que no hay agua presente.

²⁾ Calculado suponiendo una presencia de un 0,44% de agua.

Forma C

- 25 El análisis de composición elemental se llevó a cabo con una muestra del Ej. 1-4, es decir en una mezcla que contenía principalmente C y algo más. La Tabla 7 muestra el resultado del análisis de composición elemental. No cumple con la estequiometría supuesta. Sin embargo, la muestra perdió peso durante el experimento, es decir, no fue posible un pesaje exacto para el análisis elemental.

Elemento	Hallado	Calculado ¹⁾	Calculado ²⁾
C	54,21	69,47	46,16
H	7,25	6,80	8,27
N	5,25	6,75	4,49
O	18,21	3,86	32,37
Cl	6,93	8,54	5,68
F	3,42	4,58	3,04

30 ¹⁾ Calculado suponiendo que no hay agua presente.

²⁾ Calculado suponiendo una presencia de un 33,56% de agua.

Análisis - XRPD (difractograma de rayos X de polvo)

- 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 α monocromatizada por medio de un monocristal de germanio. Las distancias-d se calcularon a partir de los valores 2 Θ , 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 α_2 se eliminó mediante el *software* y únicamente se incluyeron en la lista las líneas hasta 35° 2 Θ . En general, los valores 2 Θ tienen una tasa de error de $\pm 0,2^\circ$ en 2 Θ . 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 2 Θ utilizando la ley de Bragg.
- 10 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 equipos, las muestras se sellaron con lámina kapton.

Forma cristalina A

- 15 La Figura 1a muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina A. La Tabla 8 muestra la lista de picos de la forma cristalina A. 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 8

2 Θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
8,4	10,5	505	46
10,8	8,2	782	72
12,3	7,2	54	5
13,1	6,8	76	7
17,0	5,2	955	87
17,5	5,1	592	54
18,9	4,7	942	86
20,0	4,4	347	32
20,7	4,3	437	40
21,6	4,1	262	24
22,3	4,0	185	17
22,6	3,9	158	14
23,3	3,8	151	14
23,6	3,8	161	15
24,1	3,7	270	25
25,5	3,5	1094	100
26,3	3,4	223	20
26,8	3,3	151	14
27,9	3,2	311	29
28,4	3,1	238	22
29,2	3,1	150	14
30,2	3,0	290	27
30,8	2,9	302	28
31,5	2,8	86	8
32,4	2,8	158	14
33,7	2,7	194	18
34,3	2,6	430	39
34,6	2,6	261	24

20

Forma cristalina B

La Figura 1b muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina B. La Tabla 9 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.

25

Tabla 9

ES 2 605 786 T3

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
8,4	10,5	177	6
10,6	8,45	535	17
11,4	7,8	183	6
12,5	7,1	182	6
14,2	6,2	168	5
15,5	5,7	208	7
16,9	5,2	311	10
17,2	5,2	609	19
18,6	4,8	3206	100
19,3	4,6	732	23
20,7	4,3	245	8
21,2	4,2	335	10
21,4	4,1	181	6
22,2	4,0	470	15
24,4	3,7	318	10
25,4	3,5	186	6
26,7	3,3	618	19
27,1	3,3	154	5
27,9	3,2	197	6
28,3	3,2	156	5
28,6	3,1	360	11
28,8	3,1	390	12
29,3	3,0	580	18
30,0	3,0	308	10
30,7	2,9	243	8
31,2	2,9	405	13
31,7	2,8	386	12
32,9	2,7	162	5
33,4	2,7	129	4
33,8	2,7	117	4
34,7	2,6	170	5

Forma cristalina C

La Figura 1c muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina C. La Tabla 10 muestra la lista de picos de la forma cristalina C. 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 10

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
7,8	11,3	147	8
9,1	9,7	967	52
11,2	7,9	1521	82
17,0	5,2	265	14
17,3	5,1	107	6
18,2	4,9	1867	100
18,8	4,7	785	42
19,1	4,7	469	25
19,3	4,6	565	30
21,7	4,1	132	7
22,4	4,0	369	20
23,4	3,8	160	9
23,8	3,7	292	16
24,0	3,7	500	27
24,3	3,7	278	15
24,5	3,6	221	12
26,1	3,4	291	16
26,4	3,4	315	17
26,7	3,3	253	14
27,5	3,3	1283	69
27,9	3,2	310	17
28,2	3,2	644	35

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
29,2	3,1	266	14
29,8	3,0	220	12
31,6	2,8	395	21
32,0	2,8	249	13
34,1	2,6	346	19
34,3	2,6	265	14
34,8	2,6	225	12

Forma cristalina D

La Figura 1d muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina D. La Tabla 11 muestra la lista de picos de la forma cristalina D. 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.

5

Tabla 11

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
7,8	11,3	72	9
9,1	9,7	75	10
9,5	9,3	75	10
10,8	8,2	55	7
11,0	8,0	51	7
12,6	7,0	128	17
12,9	6,9	186	24
14,1	6,3	72	9
15,6	5,7	93	12
16,3	5,4	232	30
16,9	5,3	181	24
18,3	4,8	422	55
18,9	4,7	772	100
19,6	4,5	561	73
20,2	4,4	185	24
21,6	4,1	177	23
22,0	4,0	185	24
23,3	3,8	169	22
23,7	3,8	313	41
24,3	3,7	248	32
24,7	3,6	169	22
25,8	3,5	141	18
26,4	3,4	148	19
27,6	3,2	233	30
28,6	3,1	176	23
28,9	3,1	242	31
29,6	3,0	112	15
30,0	3,0	127	16
31,3	2,9	175	23
31,6	2,8	162	21
33,1	2,7	110	14

Forma cristalina E

La Figura 1e muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina E. La Tabla 12 muestra la lista de picos de la forma cristalina E. 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.

10

Tabla 12

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
8,1	10,9	66	7
9,1	9,7	267	29
10,6	8,3	41	4
11,2	7,9	91	10
11,6	7,6	52	6
13,3	6,6	123	13

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
15,7	5,7	159	17
17,1	5,2	508	55
17,7	5,0	649	70
18,3	4,9	190	21
18,9	4,7	154	17
19,6	4,5	926	100
20,7	4,3	158	17
21,3	4,2	288	31
22,5	4,0	277	30
23,4	3,8	191	21
23,6	3,8	306	33
24,1	3,7	206	22
24,6	3,6	312	34
25,1	3,5	160	17
26,2	3,4	198	21
26,8	3,3	182	20
27,8	3,2	150	16
28,8	3,1	244	26
30,2	3,0	141	15
30,5	2,9	198	21
31,7	2,8	194	21
34,8	2,6	174	19

Forma cristalina F

La Figura 1f muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina F. La Tabla 13 muestra la lista de picos de la forma cristalina F. 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 13

2 θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
9,9	8,9	130	9
10,5	8,4	44	3
11,5	7,7	390	26
14,5	6,1	444	29
16,1	5,5	190	12
16,6	5,3	182	12
17,4	5,1	104	7
18,5	4,8	495	32
19,3	4,6	1529	100
19,9	4,5	164	11
20,5	4,3	203	13
21,2	4,2	225	15
22,0	4,1	262	17
23,2	3,8	189	12
24,5	3,6	141	9
26,1	3,4	186	12
26,5	3,4	195	13
27,3	3,3	421	28
27,5	3,2	257	17
28,2	3,2	115	8
29,1	3,1	630	41
30,3	3,0	228	15
30,7	2,9	162	11
31,7	2,8	328	22
32,0	2,8	105	7
33,0	2,7	100	7
35,6	2,6	92	6

Forma cristalina G

La Figura 1g muestra el patrón de PXRD de la forma cristalina G. La Tabla 14 muestra la lista de picos de la forma cristalina G. 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 14

2Θ	Valor d Å	Intensidad Cps	I. rel. %
13,3	6,6	151	16
14,2	6,2	138	15
18,6	4,8	131	14
21,4	4,2	637	67
21,8	4,1	215	23
24,5	3,6	299	31
25,2	3,5	235	25
26,2	3,4	119	12
26,8	3,3	955	100
27,4	3,3	60	6
28,6	3,1	140	15
30,0	3,0	215	23
30,5	2,9	274	29
31,3	2,9	181	19
31,8	2,8	244	26
33,0	2,7	271	28
34,2	2,6	57	6
34,8	2,6	93	10

5

Análisis - Espectroscopia FT Raman (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.
 10 La Figura 2b muestra el espectro Raman de la forma cristalina B.
 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 E.
 La Figura 2f muestra el espectro Raman de la forma cristalina F.
 15 La Figura 2g muestra el espectro Raman de la forma cristalina G.

- 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): $20\% \geq I$.
- 20

Forma cristalina A

- 25 3201 (vw); 3071 (m); 3041 (w); 3020 (vw); 2986 (w); 2958 (s); 2935 (w); 2907 (w); 2882 (w); 2858 (vw); 2847 (vw); 2811 (vw); 2542 (vw); 1625 (vw); 1600 (vw); 1582 (w); 1554 (vs); 1470 (w); 1441 (w); 1372 (w); 1353 (vw); 1316 (w); 1295 (w); 1268 (vw); 1234 (vw); 1208 (vw); 1201 (vw); 1175 (vw); 1156 (w); 1128 (vw); 1112 (vw); 1095 (vw); 1061 (vw); 1049 (vw); 1034 (w); 1003 (m); 965 (vw); 926 (w); 914 (w); 885 (vw); 869 (vw); 842 (vw); 824 (vw); 789 (vw); 712 (vw); 691 (w); 660 (vw); 642 (vw); 621 (vw); 597 (vw); 554 (vw); 536 (vw); 524 (vw); 512 (vw); 483 (vw); 451 (vw); 408 (vw).

30 *Forma cristalina B*

- 35 3069 (m); 3054 (m); 3034 (w); 2992 (s); 2958 (w); 2931 (w); 2922 (w); 2906 (w); 2870 (w); 2845 (vw); 1628 (vw); 1583 (s); 1569 (vs); 1481 (w); 1463 (w); 1436 (w); 1374 (w); 1352 (vw); 1300 (s); 1265 (vw); 1222 (vw); 1216 (vw); 1199 (vw); 1174 (vw); 1136 (vw); 1120 (w); 1073 (vw); 1047 (vw); 1035 (vw); 1028 (vw); 1001 (m); 984 (vw); 957 (vw); 928 (vw); 919 (m); 888 (vw); 873 (vw); 856 (vw); 828 (vw); 820 (vw); 808 (vw); 786 (vw); 768 (vw); 710 (vw); 683 (w); 628 (vw); 620 (vw); 606 (vw); 598 (vw); 568 (vw); 557 (vw); 540 (vw); 518 (vw); 491 (w); 466 (vw); 450 (vw); 430 (vw); 397 (vw); 371 (vw); 279 (vw); 255 (vw); 208 (w); 183 (m); 160 (w).

Forma cristalina C

3072 (m); 3045 (vw); 3031 (vw); 2994 (vw); 2959 (w); 2927 (vw); 2901 (vw); 2880 (vw); 2842 (vw); 1628 (vw); 1600 (w); 1584 (s); 1567 (vs); 1481 (w); 1464 (w); 1454 (w); 1432 (w); 1374 (w); 1359 (vw); 1301 (m); 1267 (vw); 1219 (w); 1200 (vw); 1167 (vw); 1136 (vw); 1114 (w); 1076 (vw); 1055 (vw); 1028 (w); 1000 (m); 986 (vw); 954 (vw); 925 (m); 918 (m); 889 (vw); 829 (w); 786 (vw); 772 (vw); 710 (vw); 685 (m); 628 (w); 620 (w); 5 600 (w); 567 (vw); 538 (vw); 516 (vw); 490 (w); 471 (vw); 429 (vw); 395 (vw); 370 (w); 322 (vw); 266 (w); 253 (w); 208 (w); 177 (s); 158 (m).

Forma cristalina D

3071 (vs); 3038 (w); 2981 (s); 2957 (vs); 2912 (s); 2875 (m); 2845 (w); 1627 (w); 1573 (vs); 1567 (vs); 1466 (m); 1443 (m); 1374 (m); 1355 (w); 1339 (vw); 1308 (m); 1299 (s); 1263 (w); 1250 (vw); 1217 (w); 1197 (w); 10 1183 (vw); 1161 (w); 1134 (vw); 1116 (w); 1074 (vw); 1045 (w); 1035 (w); 1028 (w); 1004 (s); 983 (w); 953 (vw); 919 (s); 887 (w); 869 (vw); 829 (m); 787 (vw); 771 (vw); 712 (vw); 686 (s); 676 (w); 629 (w); 620 (w); 600 (m); 569 (vw); 557 (vw); 538 (vw); 517 (w); 490 (w); 468 (vw); 429 (w); 401 (vw); 392 (w); 370 (w); 317 (vw); 278 (w); 252 (m); 206 (m); 180 (vs); 172 (vs); 161 (vs).

Forma cristalina E

15 3069 (vs); 3048 (w); 3031 (vw); 2986 (w); 2963 (s); 2889 (w); 2873 (w); 2855 (w); 1630 (vw); 1582 (m); 1569 (vs); 1494 (vw); 1465 (w); 1441 (w); 1376 (w); 1353 (vw); 1308 (m); 1299 (m); 1267 (vw); 1220 (w); 1200 (w); 1166 (vw); 1142 (vw); 1133 (vw); 1117 (vw); 1107 (vw); 1076 (vw); 1047 (vw); 1029 (w); 1019 (vw); 1003 (m); 993 (vw); 983 (vw); 952 (vw); 917 (m); 889 (vw); 870 (vw); 854 (vw); 836 (m); 786 (vw); 713 (vw); 686 (m); 676 (vw); 629 (vw); 619 (vw); 599 (w); 568 (vw); 558 (vw); 538 (vw); 517 (vw); 491 (w); 471 (vw); 433 (vw); 395 (vw); 20 369 (w); 317 (vw); 287 (vw); 253 (w); 211 (w); 176 (m); 160 (m).

Forma cristalina F

25 3070 (vs), 3029 (w), 2979 (s), 2954 (m), 2942 (w), 2895 (w), 2840 (vw), 1629 (vw), 1585 (vs), 1573 (s), 1486 (vw), 1468 (w), 1458 (w), 1434 (w), 1368 (vw), 1295 (s), 1264 (vw), 1217 (w), 1201 (vw), 1170 (vw), 1132 (vw), 1110 (w), 1047 (vw), 1030 (w), 1003 (m), 980 (vw), 917 (m), 888 (vw), 829 (vw), 786 (vw), 769 (vw), 707 (vw), 683 (w), 620 (vw), 598 (w), 568 (vw), 538 (vw), 515 (vw), 488 (vw), 436 (vw), 390 (vw), 367 (vw), 273 (vw), 254 (w), 206 (m), 174 (m), 160 (s).

Forma cristalina G

30 3164 (vw); 3089 (vw); 3077 (vw); 3053 (w); 3019 (vw); 3006 (vw); 2986 (vw); 1636 (vw); 1582 (vw); 1512 (vw); 1446 (vw); 1422 (vw); 1361 (vw); 1304 (vw); 1242 (vw); 1193 (vw); 1146 (vw); 1070 (vw); 1028 (vs); 1005 (vw); 986 (vw); 894 (vw); 846 (vw); 835 (vw); 774 (vw); 700 (vw); 654 (vw); 642 (vw); 623 (vw); 560 (vw); 445 (vw); 293 (vw); 274 (w); 200 (vw).

Análisis - DSC

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 en 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 las siguientes Tablas, "ΔH" significa "calor específico", y "pico" significa que se ha observado un evento térmico a la temperatura con el pico de temperatura dado.

40

Tabla 15	
DSC	
Forma cristalina A	evento ancho: 239°C, ΔH = 32 J/g pico 263°C, ΔH = 188 J/g
Forma cristalina B	evento (ancho), < 210°C, ΔH = -51 J/g, solapamiento con: pico 266°C, ΔH = 153 J/g

Análisis - TG-FTIR

45 Los análisis termogravimétricos acoplados con espectroscopía infrarroja por transformada 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).

Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina A no mostraron ninguna pérdida de peso significativa (-0,06%) en el intervalo de temperatura entre 50°C y 250°C, lo que indica que la forma cristalina A no contiene ningún disolvente encerrado (es decir, es un no solvato).

Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina B mostraron una pérdida de peso de aproximadamente un 0,5% en el intervalo de temperatura entre la TA y 250°C. La pérdida de peso es atribuible al agua. Se observó descomposición por encima de 270°C. En base a estas mediciones, la forma cristalina B es un no solvato.

5 Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina C mostraron una pérdida de peso de un 24,7%. La pérdida de peso era más fuerte alrededor de 115°C y es atribuible al agua (heptahidrato: 23,3%; octahidrato: 25,8%). Se observó descomposición por encima de 270°C. En base a estas mediciones, la forma cristalina C es un hidrato.

10 Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina D mostraron una pérdida de peso de un 1,1-1,4% en el intervalo de temperatura entre la TA y 240°C. La pérdida de peso es atribuible al agua. Se observó descomposición por encima de 270°C. En base a estas mediciones, la forma cristalina D es un no solvato.

15 Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina E mostraron una pérdida de peso de un 15,1% en el intervalo de temperatura entre la TA y 200°C. La pérdida de peso es más fuerte a 110°C y es atribuible al dioxano (monosolvato: 17,5%). Se observó descomposición por encima de 270°C.

Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina F mostraron una pérdida de peso de aproximadamente un 0,2% en el intervalo de temperatura entre la TA y 250°C. La pérdida de peso es atribuible al agua. Se observó descomposición por encima de 270°C. En base a estas mediciones, la forma cristalina F es un no solvato.

20 Los análisis TG-FTIR realizados con una muestra de la forma cristalina G mostraron una pérdida de peso de un 7,4% en el intervalo de temperatura entre la 70°C y 200°C. La pérdida de peso era más fuerte aproximadamente a 170°C y es atribuible al agua. A una temperatura de alrededor de 280°C se observó una pérdida de peso escalonada brusca de un 45,2%, que es atribuible a la piridina. Este paso está muy por encima del punto de ebullición de la piridina (115°C), lo que indica que la piridina está fuertemente unida. No se observa descomposición hasta 350°C.

Análisis - Adsorción Dinámica de Vapor (DVS)

30 Las formas cristalinas A y B se caracterizaron 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 ≥ 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.

Forma cristalina A

40 En una muestra de la forma cristalina A se llevó a cabo una DVS con dos ciclos de acuerdo con el siguiente programa: 2 h al 50% h.r.; 50% h.r. \rightarrow 0% h.r. (10%/h); 5 h al 0% h.r.; 0 \rightarrow 95% h.r. (5%/h); 3 h al 95% h.r.; 95 \rightarrow 50% (10%/h), y 2 h al 50 % h.r.

La DVS mostró dos ciclos reversibles sin cambios de masa significativos ($\Delta m < 0,2\%$).

Otra muestra de la forma cristalina A se guardó a TA y con un 85% de h.r. durante 24 h para análisis de higroscopicidad. Se comprobó que la muestra no era higroscópica ($\Delta m < 0\%$).

Forma cristalina B

45 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. \rightarrow 0% h.r. (2,5%/h); 10 h al 0% h.r.; 0 \rightarrow 95% h.r. (2,5%/h); 10 h al 95% h.r.; 95 \rightarrow 50% (2,5%/h), y 2 h al 50 % h.r.

50 La muestra presentó una absorción de agua fuerte (y escalonada) por encima de 74% de h.r. (hasta un contenido de agua de aproximadamente un 15,4%). La reducción de la humedad condujo una pérdida completa de agua, que se completó a aproximadamente un 50% de h.r., es decir, se observó una histéresis, lo que indica la formación de hidrato.

Para aclarar esto adicionalmente, también se llevó a cabo un experimento de equilibrado en suspensión de una forma cristalina B en agua.

55 Una muestra de la forma cristalina B se suspendió durante varios días en agua a TA y se midió un espectro Raman en estado húmedo. Sorprendentemente no se observó ninguna conversión de la forma cristalina B.

En dos experimentos de control, la forma cristalina B se guardó durante más de 2 semanas con una h.r. del 75,5% a TA y una h.r. del 97% a TA, respectivamente, y las muestras se analizaron mediante espectroscopia

FT Raman. No se observó ninguna conversión. Por consiguiente, la medición DVS se repitió. Los datos eran coherentes con el primer experimento DVS. La muestra se comprobó antes y después de la medición DVS mediante espectroscopia FT Raman. No se observó ninguna conversión.

5 Por tanto, se llevó a cabo un experimento en el que una muestra de la forma cristalina B se guardó durante aproximadamente 3 semanas con una h.r. de un 97% a TA y se realizaron mediciones de FT Raman y TGFT-IR al mismo tiempo. Las mediciones de FT Raman no mostraron ninguna conversión, mientras que las mediciones de TG-FTIR mostraron un contenido de aproximadamente un 19% de agua y aproximadamente un 3% de DMSO (el DMSO procede de la preparación inicial de la muestra). Estos resultados muestran que la forma cristalina B en realidad absorbe agua por encima de una h.r. de un 75%, pero que esta absorción de agua no es detectable por medio de espectroscopía Raman.

Análisis - 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.

Tabla 16

	solubilidad [mg/l]	pH resultante
base libre	< 0,30	8,4
clorhidrato	1,21	2,7

15

A partir de los datos de solubilidad es evidente que la formación de la sal clorhidrato mejora la solubilidad acuosa del compuesto.

Análisis - Estabilidad Física y Química

20 En este experimento, se comparó la estabilidad física y química del clorhidrato 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 A) con la de la base libre.

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 17.

25

Tabla 17

	Ref. Pureza [% área]	4 semanas a 40°C, h.r. 75% Pureza [% área] PXR	1 semana a 80°C Pureza [% área] PXR
base libre	99,7	99,5 nuevos picos y cambios de picos	99,7 nuevos picos y cambios de picos
clorhidrato	100,0	100,0 sin cambios	100,0 sin cambios

30 La sal clorhidrato no mostró ninguna degradación significativa después del análisis de estabilidad, mientras que la base libre mostró cambios claros.

Análisis - Difracción de Cristal Simple

Las mediciones se realizaron utilizando radiación MoK α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) y un Bruker AXS D8-Goniometer equipado con un detector SMART APEX-CCD a 100 K.

Los datos de cristal de las formas cristalinas A y D se resumen en las siguientes tablas 18-31.

35 *Forma cristalina A*

Tabla 18: Datos de cristal y refinamiento estructural para la forma cristalina A.

Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₈ ClFN ₂ O
Peso de fórmula	414,93
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å

Sistema cristalino	Triclínico
Grupo de espacio	$P1$
Dimensiones de la célula unitaria	a = 9,485(2) Å α = 75,571(6) grad. b = 10,776(2) Å β = 67,652(6) grad. c = 11,369(2) Å γ = 78,606(7) grad.
Volumen	1034,0(3) Å ³
Z	2
V/Z	517,0(2) Å ³
Densidad (calculada)	1,333 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,212 mm ⁻¹
F(000)	440
Tamaño de cristal	0,20 x 0,07 x 0,02 mm
Intervalo theta para adquisición de datos	2,34 a 27,07 grados
Intervalos de índice	-12 ≤ h ≤ 15, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexiones recogidas	18649
Reflexiones independientes	4409 [R(int) = 0,0922]
Corrección de absorción	Ninguna
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	4409 / 0 / 264
Bondad de ajuste en F2	1,066
Índices R finales [$\sum I $]	R1 = 0,0715, wR2 = 0,1693
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1021, wR2 = 0,1856
Diferencia máxima pico y valle	0,810 y -0,384 e x Å ⁻³
Espacio ocupado	69,9%

Tabla 19: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) (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 A. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
F(1)	3095(2)	10783(2)	-3774(2)	27(1)
O(1)	3966(2)	3410(2)	-2026(2)	18(1)
N(1)	2372(3)	6215(2)	-366(2)	14(1)
N(2)	1248(3)	3254(3)	3385(3)	16(1)
C(1)	2867(4)	9645(3)	-2888(3)	20(1)
C(2)	3302(4)	8523(3)	-3339(3)	18(1)
C(3)	3094(3)	7372(3)	-2407(3)	16(1)
C(4)	2441(3)	7459(3)	-1082(3)	15(1)
C(5)	2953(3)	5361(3)	-1211(3)	14(1)
C(6)	3148(3)	3903(3)	-848(3)	14(1)
C(7)	3484(4)	4031(3)	-3095(3)	18(1)
C(8)	3982(4)	5374(3)	-3592(3)	18(1)
C(9)	3387(3)	6031(3)	-2461(3)	15(1)
C(10)	1648(3)	3302(3)	-133(3)	15(1)
C(11)	910(3)	3444(3)	1279(3)	14(1)
C(12)	2000(3)	2851(3)	2042(3)	14(1)
C(13)	2243(4)	2905(4)	4192(3)	26(1)
C(14)	-279(4)	2814(3)	4177(3)	23(1)
C(15)	3485(3)	3509(3)	1350(3)	14(1)
C(16)	4214(3)	3393(3)	-63(3)	16(1)
C(17)	2273(3)	1380(3)	2235(3)	15(1)
C(22)	1112(4)	658(3)	2404(3)	17(1)
C(21)	1350(4)	-672(3)	2589(3)	19(1)
C(20)	2767(4)	-1324(3)	2584(3)	20(1)
C(19)	3936(4)	-624(3)	2415(3)	22(1)
C(18)	3682(4)	704(3)	2252(3)	20(1)
C(23)	1989(4)	8624(3)	-658(3)	19(1)
C(24)	2199(4)	9738(3)	-1584(3)	19(1)
Cl(1)	692(1)	6169(1)	2716(1)	19(1)

5

Tabla 20A: Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina A.

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grado]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grado]
F(1)-C(1)	1,375(4)	C(11)-C(12)	1,541(4)
O(1)-C(7)	1,424(4)	C(11)-H(11A)	0,9900
O(1)-C(6)	1,442(3)	C(11)-H(11B)	0,9900
N(1)-C(5)	1,382(4)	C(12)-C(17)	1,528(4)
N(1)-C(4)	1,383(4)	C(12)-C(15)	1,542(4)
N(1)-H(1)	0,8800	C(13)-H(13A)	0,9800
N(2)-C(14)	1,483(4)	C(13)-H(13B)	0,9800
N(2)-C(13)	1,491(4)	C(13)-H(13C)	0,9800
N(2)-C(12)	1,551(4)	C(14)-H(14A)	0,9800
N(2)-H(2)	0,9300	C(14)-H(14B)	0,9800
C(1)-C(2)	1,358(5)	C(14)-H(14C)	0,9800
C(1)-C(24)	1,395(5)	C(15)-C(16)	1,516(4)
C(2)-C(3)	1,409(4)	C(15)-H(15A)	0,9900
C(2)-H(2A)	0,9500	C(15)-H(15B)	0,9900
C(3)-C(4)	1,414(4)	C(16)-H(16A)	0,9900
C(3)-C(9)	1,429(4)	C(16)-H(16B)	0,9900
C(4)-C(23)	1,387(4)	C(17)-C(18)	1,395(4)
C(5)-C(9)	1,368(4)	C(17)-C(22)	1,400(4)
C(5)-C(6)	1,514(4)	C(22)-C(21)	1,381(4)
C(6)-C(10)	1,526(4)	C(22)-H(22)	0,9500
C(6)-C(16)	1,530(4)	C(21)-C(20)	1,387(5)
C(7)-C(8)	1,515(4)	C(21)-H(21)	0,9500
C(7)-H(7A)	0,9900	C(20)-C(19)	1,389(5)
C(7)-H(7B)	0,9900	C(20)-H(20)	0,9500
C(8)-C(9)	1,488(4)	C(19)-C(18)	1,381(5)
C(8)-H(8A)	0,9900	C(19)-H(19)	0,9500
C(8)-H(8B)	0,9900	C(18)-H(18)	0,9500
C(10)-C(11)	1,522(4)	C(23)-C(24)	1,376(5)
C(10)-H(10A)	0,9900	C(23)-H(23)	0,9500
C(10)-H(10B)	0,9900	C(24)-H(24)	0,9500

Tabla 20B: (continuación de Tabla 20A) Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina A.

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grado]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grado]
C(7)-O(1)-C(6)	115.4(2)	C(12)-C(11)-H(11B)	109.3
C(5)-N(1)-C(4)	108.6(3)	H(11A)-C(11)-H(11B)	107.9
C(5)-N(1)-H(1)	125.7	C(17)-C(12)-C(11)	112.7(2)
C(4)-N(1)-H(1)	125.7	C(17)-C(12)-C(15)	113.7(2)
C(14)-N(2)-C(13)	108.9(3)	C(11)-C(12)-C(15)	107.7(2)
C(14)-N(2)-C(12)	115.2(2)	C(17)-C(12)-N(2)	109.2(2)
C(13)-N(2)-C(12)	114.3(2)	C(11)-C(12)-N(2)	107.1(2)
C(14)-N(2)-H(2)	105.9	C(15)-C(12)-N(2)	106.1(2)
C(13)-N(2)-H(2)	105.9	N(2)-C(13)-H(13A)	109.5
C(12)-N(2)-H(2)	105.9	N(2)-C(13)-H(13B)	109.5
C(2)-C(1)-F(1)	118.2(3)	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(2)-C(1)-C(24)	125.0(3)	N(2)-C(13)-H(13C)	109.5
F(1)-C(1)-C(24)	116.8(3)	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
C(1)-C(2)-C(3)	116.9(3)	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
C(1)-C(2)-H(2A)	121.6	N(2)-C(14)-H(14A)	109.5
C(3)-C(2)-H(2A)	121.6	N(2)-C(14)-H(14B)	109.5
C(2)-C(3)-C(4)	118.4(3)	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(2)-C(3)-C(9)	134.7(3)	N(2)-C(14)-H(14C)	109.5
C(4)-C(3)-C(9)	106.9(3)	H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
N(1)-C(4)-C(23)	129.3(3)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
N(1)-C(4)-C(3)	107.6(3)	C(16)-C(15)-C(12)	112.3(2)
C(23)-C(4)-C(3)	123.1(3)	C(16)-C(15)-H(15A)	109.2
C(9)-C(5)-N(1)	109.7(3)	C(12)-C(15)-H(15A)	109.2

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grado]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grado]
C(9)-C(5)-C(6)	123.7(3)	C(16)-C(15)-H(15B)	109.2
N(1)-C(5)-C(6)	126.6(3)	C(12)-C(15)-H(15B)	109.2
O(1)-C(6)-C(5)	107.7(2)	H(15A)-C(15)-H(15B)	107.9
O(1)-C(6)-C(10)	109.2(2)	C(15)-C(16)-C(6)	114.4(2)
C(5)-C(6)-C(10)	114.5(2)	C(15)-C(16)-H(16A)	108.7
O(1)-C(6)-C(16)	103.0(2)	C(6)-C(16)-H(16A)	108.7
C(5)-C(6)-C(16)	112.9(3)	C(15)-C(16)-H(16B)	108.7
C(10)-C(6)-C(16)	108.9(2)	C(6)-C(16)-H(16B)	108.7
O(1)-C(7)-C(8)	109.5(3)	H(16A)-C(16)-H(16B)	107.6
O(1)-C(7)-H(7A)	109.8	C(18)-C(17)-C(22)	117.4(3)
C(8)-C(7)-H(7A)	109.8	C(18)-C(17)-C(12)	121.5(3)
O(1)-C(7)-H(7B)	109.8	C(22)-C(17)-C(12)	121.1(3)
C(8)-C(7)-H(7B)	109.8	C(21)-C(22)-C(17)	121.3(3)
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.2	C(21)-C(22)-H(22)	119.4
C(9)-C(8)-C(7)	106.8(3)	C(17)-C(22)-H(22)	119.4
C(9)-C(8)-H(8A)	110.4	C(22)-C(21)-C(20)	120.4(3)
C(7)-C(8)-H(8A)	110.4	C(22)-C(21)-H(21)	119.8
C(9)-C(8)-H(8B)	110.4	C(20)-C(21)-H(21)	119.8
C(7)-C(8)-H(8B)	110.4	C(21)-C(20)-C(19)	119.2(3)
H(8A)-C(8)-H(8B)	108.6	C(21)-C(20)-H(20)	120.4
C(5)-C(9)-C(3)	107.2(3)	C(19)-C(20)-H(20)	120.4
C(5)-C(9)-C(8)	122.2(3)	C(18)-C(19)-C(20)	120.1(3)
C(3)-C(9)-C(8)	130.5(3)	C(18)-C(19)-H(19)	119.9
C(11)-C(10)-C(6)	113.7(2)	C(20)-C(19)-H(19)	119.9
C(11)-C(10)-H(10A)	108.8	C(19)-C(18)-C(17)	121.6(3)
C(6)-C(10)-H(10A)	108.8	C(19)-C(18)-H(18)	119.2
C(11)-C(10)-H(10B)	108.8	C(17)-C(18)-H(18)	119.2
C(6)-C(10)-H(10B)	108.8	C(24)-C(23)-C(4)	117.6(3)
H(10A)-C(10)-H(10B)	107.7	C(24)-C(23)-H(23)	121.2
C(10)-C(11)-C(12)	111.7(2)	C(4)-C(23)-H(23)	121.2
C(10)-C(11)-H(11A)	109.3	C(23)-C(24)-C(1)	119.0(3)
C(12)-C(11)-H(11A)	109.3	C(23)-C(24)-H(24)	120.5
C(10)-C(11)-H(11B)	109.3	C(1)-C(24)-H(24)	120.5

Tabla 21: Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) (es decir, ($\times 10^4$)) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) (es decir ($\text{Å}^2 \times 10^3$)) para la forma cristalina A.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	2017	6003	485	17
H(2)	1085	4151	3215	20
H(2A)	3728	8515	-4241	21
H(7A)	2354	4086	-2820	22
H(7B)	3945	3524	-3794	22
H(8A)	5115	5327	-3969	22
H(8B)	3554	5854	-4268	22
H(10A)	915	3709	-585	18
H(10B)	1848	2373	-170	18
H(11A)	-39	3015	1686	17
H(11B)	622	4371	1322	17
H(13A)	1674	3156	5035	40
H(13B)	3160	3357	3752	40
H(13C)	2548	1971	4321	40
H(14A)	-164	1874	4452	35
H(14B)	-950	3061	3661	35
H(14C)	-732	3217	4943	35
H(15A)	3247	4433	1409	17
H(15B)	4226	3111	1797	17
H(16A)	4571	2474	-112	20
H(16B)	5126	3870	-467	20

	x	y	z	U(eq)
H(22)	141	1090	2392	20
H(21)	539	-1143	2719	23
H(20)	2937	-2238	2696	24
H(19)	4911	-1060	2411	26
H(18)	4488	1169	2148	24
H(23)	1551	8652	239	22
H(24)	1892	10557	-1338	23

Tabla 22: Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($^2 \times 10^3$) (es decir ($^2 \times 10^3$)) de la forma cristalina A. 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
F(1)	35(1)	18(1)	24(1)	5(1)	-8(1)	-7(1)
O(1)	15(1)	19(1)	15(1)	-5(1)	0(1)	0(1)
N(1)	12(1)	14(1)	12(1)	-2(1)	1(1)	-4(1)
N(2)	14(1)	18(1)	14(1)	-4(1)	-2(1)	-3(1)
C(1)	15(2)	19(2)	22(2)	4(1)	-8(1)	-4(1)
C(2)	14(2)	23(2)	15(2)	-2(1)	-5(1)	-3(1)
C(3)	7(1)	21(2)	16(2)	-3(1)	0(1)	-5(1)
C(4)	10(1)	20(2)	14(2)	-1(1)	-2(1)	-6(1)
C(5)	10(1)	16(2)	16(2)	-5(1)	-2(1)	-3(1)
C(6)	13(2)	15(2)	12(2)	-5(1)	1(1)	-4(1)
C(7)	19(2)	21(2)	14(2)	-7(1)	-1(1)	-4(1)
C(8)	15(2)	22(2)	15(2)	-6(1)	-1(1)	-2(1)
C(9)	10(1)	18(2)	17(2)	-4(1)	-3(1)	-2(1)
C(10)	11(2)	19(2)	15(2)	-5(1)	-3(1)	-3(1)
C(11)	11(1)	16(2)	13(2)	-2(1)	0(1)	-5(1)
C(12)	12(2)	15(2)	13(2)	-5(1)	1(1)	-3(1)
C(13)	26(2)	36(2)	18(2)	-8(2)	-9(2)	-2(2)
C(14)	20(2)	29(2)	16(2)	-8(1)	6(1)	-12(1)
C(15)	11(1)	15(2)	14(2)	-2(1)	-2(1)	-4(1)
C(16)	8(1)	18(2)	18(2)	-1(1)	0(1)	-4(1)
C(17)	15(2)	19(2)	10(2)	-3(1)	-4(1)	-2(1)
C(22)	14(2)	18(2)	18(2)	-4(1)	-4(1)	-2(1)
C(21)	19(2)	19(2)	18(2)	-4(1)	-2(1)	-7(1)
C(20)	21(2)	13(2)	21(2)	-1(1)	-3(1)	-3(1)
C(19)	16(2)	17(2)	31(2)	-6(1)	-6(1)	0(1)
C(18)	16(2)	20(2)	22(2)	-3(1)	-6(1)	-3(1)
C(23)	15(2)	22(2)	19(2)	-7(1)	-4(1)	-4(1)
C(24)	16(2)	16(2)	26(2)	-5(1)	-7(1)	-2(1)
Cl(1)	21(1)	16(1)	16(1)	-5(1)	0(1)	-5(1)

5

Tabla 23: Conformación de la forma cristalina A.

Enlace	Distancia	Ángulo con el plano normal	Orientación
C(6)-O(1)	1,442(4)	56,69(19)	Bi
C(6)-C(5)	1,514(5)	15,7(2)	Ax
C(12)-N(2)	1,552(4)	61,96(18)	Eq
C(12)-C(17)	1,528(5)	8,9(2)	Ax

Tabla 24: Geometría de enlaces de hidrógeno de la forma cristalina A.

Enlace	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N(1)-H(1)...Cl(1)	0,88	2,40	3,243(2)	161
N(2)-H(2)...Cl(2)	0,93	2,10	3,030(3)	176

10 Forma cristalina D

Tabla 25: Datos de cristal y refinamiento estructural para la forma cristalina D.

Fórmula empírica	C ₂₄ H ₂₈ ClFN ₂ O
Peso de fórmula	414,93
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo de espacio	P 1
Dimensiones de la célula unitaria	a = 9,8311(18) Å b = 11,478(2) Å c = 18,532(4) Å α = 82,551(6) grados β = 82,940(5) grados γ = 77,804(5) grados
Volumen	2016,9(7) Å ³
Z	4
V/Z	504,2(2) Å ³
Densidad (calculada)	1,367 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0,217 mm ⁻¹
F(000)	880
Tamaño de cristal	0,41 x 0,26 x 0,01 mm
Intervalo theta para adquisición de datos	1,11 a 26,00 grados
Intervalos de índice	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -22 ≤ l ≤ 22
Reflexiones recogidas	45689
Reflexiones independientes	7820 [R(int) = 0,2049]
Corrección de absorción	Ninguna
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos de matriz completa en F ²
Datos / restricciones / parámetros	7820 / 0 / 528
Bondad de ajuste en F ²	1,221
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0882, wR2 = 0,2351
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1378, wR2 = 0,2546
Diferencia máxima pico y valle	1,459 y -0,412 e x Å ⁻³
Espacio ocupado	71,3%

5 Tabla 26: Coordenadas atómicas (x 10⁴) (es decir, (x 10⁴)) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (²x 10³) (es decir (² x 10³)) para la forma cristalina D. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
F(1)	8490(4)	-5596(3)	6582(2)	43(1)
O(1)	6891(4)	1279(3)	6127(2)	27(1)
N(1)	5045(5)	-1239(4)	6431(3)	26(1)
N(2)	2051(5)	2500(4)	6182(3)	27(1)
C(1)	7608(7)	-4517(5)	6557(3)	32(2)
C(2)	8149(6)	-3518(6)	6404(3)	29(1)
C(3)	7195(6)	-2407(5)	6370(3)	25(1)
C(4)	5754(6)	-2410(5)	6493(3)	27(1)
C(5)	6014(6)	-509(5)	6270(3)	26(1)
C(6)	5630(6)	822(5)	6161(3)	28(1)
C(7)	8258(6)	654(5)	5693(3)	29(1)
C(8)	8564(6)	-612(5)	6023(3)	30(1)
C(9)	7325(5)	-1180(5)	6227(3)	23(1)
C(16)	4882(6)	1268(5)	5485(3)	28(1)
C(15)	4283(6)	2604(5)	5404(3)	28(1)
C(12)	3353(6)	3071(5)	6074(3)	25(1)
C(13)	1107(6)	2896(6)	5592(3)	32(2)
C(14)	1189(6)	2627(6)	6904(3)	30(1)
C(11)	4216(6)	2649(5)	6731(3)	26(1)
C(10)	4732(6)	1314(5)	6836(3)	23(1)
C(17)	2849(6)	4429(5)	5974(3)	26(1)
C(18)	2377(6)	5072(5)	6575(3)	27(1)
C(19)	1906(6)	6292(5)	6840(3)	30(1)
C(20)	1917(6)	6912(5)	5793(4)	31(2)
C(21)	2390(6)	6299(6)	5199(4)	32(2)

	x	y	z	U(eq)
C(22)	2856(6)	5068(5)	5285(3)	30(1)
C(23)	5283(6)	-3470(5)	6656(3)	30(1)
C(24)	6196(6)	-4523(6)	6689(3)	31(1)
F(2)	198(4)	14625(3)	2162(2)	45(1)
O(2)	2429(4)	8182(4)	1151(2)	30(1)
N(3)	2095(4)	11297(4)	286(3)	26(1)
N(4)	3568(4)	8466(4)	-1366(2)	23(1)
C(25)	682(6)	13826(6)	1686(3)	35(2)
C(26)	848(6)	12634(6)	1928(3)	32(2)
C(27)	1346(5)	11817(6)	1411(3)	26(1)
C(28)	1640(6)	12261(5)	679(3)	27(1)
C(29)	2082(6)	10262(5)	747(3)	26(1)
C(30)	2486(6)	9043(5)	513(3)	24(1)
C(31)	1346(8)	8440(7)	1689(4)	58(2)
C(32)	1470(7)	9567(6)	2049(3)	39(2)
C(33)	1608(6)	10553(6)	1443(3)	28(1)
C(34)	4017(5)	8803(5)	176(3)	23(1)
C(35)	4432(5)	7618(5)	-151(3)	24(1)
C(36)	3496(6)	7448(5)	-715(3)	24(1)
C(37)	2633(6)	8431(6)	-1937(3)	31(1)
C(38)	5006(6)	8497(5)	-1714(3)	27(1)
C(39)	2002(6)	7662(5)	-342(3)	25(1)
C(40)	1533(6)	8837(5)	-21(3)	27(1)
C(41)	3941(6)	6275(5)	-1012(3)	24(1)
C(42)	5350(6)	5720(5)	-1144(3)	25(1)
C(43)	5733(6)	4630(6)	-1412(3)	31(2)
C(44)	4754(7)	4030(6)	-1563(3)	33(2)
C(45)	3365(6)	4521(6)	-1436(3)	30(1)
C(46)	2979(6)	5619(5)	-1176(3)	29(1)
C(47)	1452(5)	13465(5)	450(3)	28(1)
C(48)	957(6)	14273(6)	956(3)	32(2)
Cl(1)	8139(2)	119(1)	3698(1)	30(1)
Cl(2)	7143(2)	8800(1)	1398(1)	33(1)

Tabla 27A: Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina D.

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
F(1)-C(1)	1,353(6)	C(14)-H(14C)	0,9800	C(30)-C(34)	1,539(7)
O(1)-C(7)	1,433(6)	C(11)-C(10)	1,504(8)	C(31)-C(32)	1,564(10)
O(1)-C(6)	1,437(7)	C(11)-H(11A)	0,9900	C(31)-H(31A)	0,9900
N(1)-C(4)	1,375(7)	C(11)-H(11B)	0,9900	C(31)-H(31B)	0,9900
N(1)-C(5)	1,379(8)	C(10)-H(10A)	0,9900	C(32)-C(33)	1,503(9)
N(1)-H(1)	0,8800	C(10)-H(10B)	0,9900	C(32)-H(32A)	0,9900
N(2)-C(13)	1,485(7)	C(17)-C(22)	1,387(8)	C(32)-H(32B)	0,9900
N(2)-C(14)	1,499(7)	C(17)-C(18)	1,395(8)	C(34)-C(35)	1,517(8)
N(2)-C(12)	1,538(7)	C(18)-C(19)	1,374(8)	C(34)-H(34A)	0,9900
N(2)-H(2)	0,9300	C(18)-H(18)	0,9500	C(34)-H(34B)	0,9900
C(1)-C(2)	1,346(9)	C(19)-C(20)	1,375(9)	C(35)-C(36)	1,530(8)
C(1)-C(24)	1,381(9)	C(19)-H(19)	0,9500	C(35)-H(35A)	0,9900
C(2)-C(3)	1,414(8)	C(20)-C(21)	1,364(9)	C(35)-H(35B)	0,9900
C(2)-H(2A)	0,9500	C(20)-H(20)	0,9500	C(36)-C(41)	1,499(8)
C(3)-C(4)	1,408(8)	C(21)-C(22)	1,385(8)	C(36)-C(39)	1,529(7)
C(3)-C(9)	1,429(8)	C(21)-H(21)	0,9500	C(37)-H(37A)	0,9800
C(4)-C(23)	1,376(9)	C(22)-H(22)	0,9500	C(37)-H(37B)	0,9800
C(5)-C(9)	1,354(8)	C(23)-C(24)	1,343(8)	C(37)-H(37C)	0,9800
C(5)-C(6)	1,488(8)	C(23)-H(23)	0,9500	C(38)-H(38A)	0,9800
C(6)-C(16)	1,507(8)	C(24)-H(24)	0,9500	C(38)-H(38B)	0,9800
C(6)-C(10)	1,537(7)	F(2)-C(25)	1,351(7)	C(38)-H(38C)	0,9800

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
C(7)-C(8)	1,507(8)	O(2)-C(31)	1,378(8)	C(39)-C(40)	1,504(8)
C(7)-H(7A)	0,9900	O(2)-C(30)	1,442(7)	C(39)-H(39A)	0,9900
C(7)-H(7B)	0,9900	N(3)-C(28)	1,369(7)	C(39)-H(39B)	0,9900
C(8)-C(9)	1,486(8)	N(3)-C(29)	1,372(7)	C(40)-H(40A)	0,9900
C(8)-H(8A)	0,9900	N(3)-H(3)	0,8800	C(40)-H(40B)	0,9900
C(8)-H(8B)	0,9900	N(4)-C(38)	1,486(7)	C(41)-C(46)	1,395(9)
C(16)-C(15)	1,517(8)	N(4)-C(37)	1,493(7)	C(41)-C(42)	1,398(8)
C(16)-H(16A)	0,9900	N(4)-C(36)	1,574(7)	C(42)-C(43)	1,367(8)
C(16)-H(16B)	0,9900	N(4)-H(4)	0,9300	C(42)-H(42)	0,9500
C(15)-C(12)	1,534(8)	C(25)-C(26)	1,366(9)	C(43)-C(44)	1,370(9)
C(15)-H(15A)	0,9900	C(25)-C(48)	1,399(9)	C(43)-H(43)	0,9500
C(15)-H(15B)	0,9900	C(26)-C(27)	1,400(8)	C(44)-C(45)	1,367(8)
C(12)-C(17)	1,527(8)	C(26)-H(26)	0,9500	C(44)-H(44)	0,9500
C(12)-C(11)	1,538(8)	C(27)-C(28)	1,404(8)	C(45)-C(46)	1,370(8)
C(13)-H(13A)	0,9800	C(27)-C(33)	1,413(9)	C(45)-H(45)	0,9500
C(13)-H(13B)	0,9800	C(28)-C(47)	1,372(8)	C(46)-H(46)	0,9500
C(13)-H(13C)	0,9800	C(29)-C(33)	1,375(8)	C(47)-C(48)	1,378(8)
C(14)-H(14A)	0,9800	C(29)-C(30)	1,478(8)	C(47)-H(47)	0,9500
C(14)-H(14B)	0,9800	C(30)-C(40)	1,515(8)	C(48)-H(48)	0,9500

Tabla 27B: (continuación de Tabla 27A) Longitudes de enlace [Å] y ángulos [grados] de la forma cristalina D.

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
C(7)-O(1)-C(6)	114.6(4)	C(31)-O(2)-C(30)	117.6(5)
C(4)-N(1)-C(5)	108.2(5)	C(28)-N(3)-C(29)	109.1(5)
C(4)-N(1)-H(1)	125.9	C(28)-N(3)-H(3)	125.4
C(5)-N(1)-H(1)	125.9	C(29)-N(3)-H(3)	125.4
C(13)-N(2)-C(14)	108.3(4)	C(38)-N(4)-C(37)	109.8(4)
C(13)-N(2)-C(12)	114.0(5)	C(38)-N(4)-C(36)	114.0(4)
C(14)-N(2)-C(12)	115.5(5)	C(37)-N(4)-C(36)	112.8(4)
C(13)-N(2)-H(2)	106.1	C(38)-N(4)-H(4)	106.6
C(14)-N(2)-H(2)	106.1	C(37)-N(4)-H(4)	106.6
C(12)-N(2)-H(2)	106.1	C(36)-N(4)-H(4)	106.6
C(2)-C(1)-F(1)	118.7(6)	F(2)-C(25)-C(26)	119.9(6)
C(2)-C(1)-C(24)	124.5(6)	F(2)-C(25)-C(48)	116.1 (6)
F(1)-C(1)-C(24)	116.8(6)	C(26)-C(25)-C(48)	124.0(6)
C(1)-C(2)-C(3)	117.2(6)	C(25)-C(26)-C(27)	117.5(6)
C(1)-C(2)-H(2A)	121.4	C(25)-C(26)-H(26)	121.2
C(3)-C(2)-H(2A)	121.4	C(27)-C(26)-H(26)	121.2
C(4)-C(3)-C(2)	118.6(6)	C(26)-C(27)-C(28)	118.7(6)
C(4)-C(3)-C(9)	106.7(5)	C(26)-C(27)-C(33)	134.0(6)
C(2)-C(3)-C(9)	134.8(5)	C(28)-C(27)-C(33)	107.3(5)
N(1)-C(4)-C(23)	131.3(5)	N(3)-C(28)-C(47)	129.9(6)
N(1)-C(4)-C(3)	107.9(5)	N(3)-C(28)-C(27)	107.5(5)
C(23)-C(4)-C(3)	120.8(5)	C(47)-C(28)-C(27)	122.6(6)
C(9)-C(5)-N(1)	110.2(5)	N(3)-C(29)-C(33)	109.0(5)
C(9)-C(5)-C(6)	126.4(5)	N(3)-C(29)-C(30)	124.4(5)
N(1)-C(5)-C(6)	123.4(5)	C(33)-C(29)-C(30)	126.6(5)
O(1)-C(6)-C(5)	107.7(4)	O(2)-C(30)-C(29)	108.7(4)
O(1)-C(6)-C(16)	111.3(5)	O(2)-C(30)-C(40)	109.4(5)
C(5)-C(6)-C(16)	112.3(5)	C(29)-C(30)-C(40)	112.0(5)
O(1)-C(6)-C(10)	104.4(5)	O(2)-C(30)-C(34)	105.7(4)
C(5)-C(6)-C(10)	110.7(5)	C(29)-C(30)-C(34)	110.7(5)
C(16)-C(6)-C(10)	110.1(4)	C(40)-C(30)-C(34)	110.2(4)
O(1)-C(7)-C(8)	112.5(5)	O(2)-C(31)-C(32)	110.5(6)
O(1)-C(7)-H(7A)	109.1	O(2)-C(31)-H(31A)	109.5

ES 2 605 786 T3

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
C(8)-C(7)-H(7A)	109.1	C(32)-C(31)-H(31A)	109.5
O(1)-C(7)-H(7B)	109.1	O(2)-C(31)-H(31B)	109.5
C(8)-C(7)-H(7B)	109.1	C(32)-C(31)-H(31B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.8	H(31A)-C(31)-H(31B)	108.1
C(9)-C(8)-C(7)	107.9(5)	C(33)-C(32)-C(31)	107.4(5)
C(9)-C(8)-H(8A)	110.1	C(33)-C(32)-H(32A)	110.2
C(7)-C(8)-H(8A)	110.1	C(31)-C(32)-H(32A)	110.2
C(9)-C(8)-H(8B)	110.1	C(33)-C(32)-H(32B)	110.2
C(7)-C(8)-H(8B)	110.1	C(31)-C(32)-H(32B)	110.2
H(8A)-C(8)-H(8B)	108.4	H(32A)-C(32)-H(32B)	108.5
C(5)-C(9)-C(3)	107.1(5)	C(29)-C(33)-C(27)	107.1(5)
C(5)-C(9)-C(8)	121.0(5)	C(29)-C(33)-C(32)	119.2(6)
C(3)-C(9)-C(8)	131.9(5)	C(27)-C(33)-C(32)	133.7(5)
C(6)-C(16)-C(15)	114.5(5)	C(35)-C(34)-C(30)	112.6(5)
C(6)-C(16)-H(16A)	108.6	C(35)-C(34)-H(34A)	109.1
C(15)-C(16)-H(16A)	108.6	C(30)-C(34)-H(34A)	109.1
C(6)-C(16)-H(16B)	108.6	C(35)-C(34)-H(34B)	109.1
C(15)-C(16)-H(16B)	108.6	C(30)-C(34)-H(34B)	109.1
H(16A)-C(16)-H(16B)	107.6	H(34A)-C(34)-H(34B)	107.8
C(16)-C(15)-C(12)	114.7(5)	C(34)-C(35)-C(36)	115.1(4)
C(16)-C(15)-H(15A)	108.6	C(34)-C(35)-H(35A)	108.5
C(12)-C(15)-H(15A)	108.6	C(36)-C(35)-H(35A)	108.5
C(16)-C(15)-H(15B)	108.6	C(34)-C(35)-H(35B)	108.5
C(12)-C(15)-H(15B)	108.6	C(36)-C(35)-H(35B)	108.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	107.6	H(35A)-C(35)-H(35B)	107.5
C(17)-C(12)-C(15)	112.1(5)	C(41)-C(36)-C(39)	113.5(5)
C(17)-C(12)-C(11)	112.8(5)	C(41)-C(36)-C(35)	112.9(4)
C(15)-C(12)-C(11)	106.4(4)	C(39)-C(36)-C(35)	106.2(4)
C(17)-C(12)-N(2)	107.4(4)	C(41)-C(36)-N(4)	108.6(4)
C(15)-C(12)-N(2)	108.3(5)	C(39)-C(36)-N(4)	107.4(4)
C(11)-C(12)-N(2)	109.8(5)	C(35)-C(36)-N(4)	107.9(4)
N(2)-C(13)-H(13A)	109.5	N(4)-C(37)-H(37A)	109.5
N(2)-C(13)-H(13B)	109.5	N(4)-C(37)-H(37B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5	H(37A)-C(37)-H(37B)	109.5
N(2)-C(13)-H(13C)	109.5	N(4)-C(37)-H(37C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5	H(37A)-C(37)-H(37C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5	H(37B)-C(37)-H(37C)	109.5
N(2)-C(14)-H(14A)	109.5	N(4)-C(38)-H(38A)	109.5
N(2)-C(14)-H(14B)	109.5	N(4)-C(38)-H(38B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5	H(38A)-C(38)-H(38B)	109.5
N(2)-C(14)-H(14C)	109.5	N(4)-C(38)-H(38C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5	H(38A)-C(38)-H(38C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5	H(38B)-C(38)-H(38C)	109.5
C(10)-C(11)-C(12)	113.6(5)	C(40)-C(39)-C(36)	114.9(5)
C(10)-C(11)-H(11A)	108.9	C(40)-C(39)-H(39A)	108.5
C(12)-C(11)-H(11A)	108.9	C(36)-C(39)-H(39A)	108.5
C(10)-C(11)-H(11B)	108.9	C(40)-C(39)-H(39B)	108.5
C(12)-C(11)-H(11B)	108.9	C(36)-C(39)-H(39B)	108.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.7	H(39A)-C(39)-H(39B)	107.5
C(11)-C(10)-C(6)	112.9(5)	C(39)-C(40)-C(30)	113.9(5)
C(11)-C(10)-H(10A)	109.0	C(39)-C(40)-H(40A)	108.8
C(6)-C(10)-H(10A)	109.0	C(30)-C(40)-H(40A)	108.8
C(11)-C(10)-H(10B)	109.0	C(39)-C(40)-H(40B)	108.8
C(6)-C(10)-H(10B)	109.0	C(30)-C(40)-H(40B)	108.8
H(10A)-C(10)-H(10B)	107.8	H(40A)-C(40)-H(40B)	107.7
C(22)-C(17)-C(18)	117.6(5)	C(46)-C(41)-C(42)	115.9(5)
C(22)-C(17)-C(12)	121.5(5)	C(46)-C(41)-C(36)	122.2(5)
C(18)-C(17)-C(12)	120.9(5)	C(42)-C(41)-C(36)	121.9(5)

	Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]		Longitud enlace [Å] y ángulo [grados]
C(19)-C(18)-C(17)	120.6(6)	C(43)-C(42)-C(41)	121.0(6)
C(19)-C(18)-H(18)	119.7	C(43)-C(42)-H(42)	119.5
C(17)-C(18)-H(18)	119.7	C(41)-C(42)-H(42)	119.5
C(18)-C(19)-C(20)	121.1(6)	C(42)-C(43)-C(44)	121.3(6)
C(18)-C(19)-H(19)	119.5	C(42)-C(43)-H(43)	119.3
C(20)-C(19)-H(19)	119.5	C(44)-C(43)-H(43)	119.3
C(21)-C(20)-C(19)	119.1(6)	C(45)-C(44)-C(43)	119.5(6)
C(21)-C(20)-H(20)	120.4	C(45)-C(44)-H(44)	120.3
C(19)-C(20)-H(20)	120.4	C(43)-C(44)-H(44)	120.3
C(20)-C(21)-C(22)	120.5(6)	C(44)-C(45)-C(46)	119.3(6)
C(20)-C(21)-H(21)	119.7	C(44)-C(45)-H(45)	120.4
C(22)-C(21)-H(21)	119.7	C(46)-C(45)-H(45)	120.4
C(21)-C(22)-C(17)	121.1(6)	C(45)-C(46)-C(41)	123.0(6)
C(21)-C(22)-H(22)	119.5	C(45)-C(46)-H(46)	118.5
C(17)-C(22)-H(22)	119.5	C(41)-C(46)-H(46)	118.5
C(24)-C(23)-C(4)	120.3(6)	C(28)-C(47)-C(48)	119.0(6)
C(24)-C(23)-H(23)	119.8	C(28)-C(47)-H(47)	120.5
C(4)-C(23)-H(23)	119.8	C(48)-C(47)-H(47)	120.5
C(23)-C(24)-C(1)	118.7(6)	C(47)-C(48)-C(25)	118.2(6)
C(23)-C(24)-H(24)	120.7	C(47)-C(48)-H(48)	120.9
C(1)-C(24)-H(24)	120.7	C(25)-C(48)-H(48)	120.9

Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

Tabla 28: Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) (es decir, ($\times 10^4$)) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\times 10^3$) (es decir ($\times 10^3$)) para la forma cristalina D.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	4131	-997	6486	32
H(2)	2379	1682	6164	32
H(2A)	9130	-3559	6323	35
H(7A)	8834	1095	5640	34
H(7B)	7785	636	5199	34
H(8A)	9231	-1065	5665	36
H(8B)	9045	-609	6461	36
H(16A)	4111	833	5493	34
H(16B)	5544	1071	5050	34
H(15A)	3729	2795	4978	33
H(15B)	5067	3038	5299	33
H(13A)	420	2378	5638	48
H(13B)	1659	2845	5115	48
H(13C)	621	3726	5634	48
H(14A)	848	3479	6962	45
H(14B)	1763	2252	7300	45
H(14C)	391	2233	6922	45
H(11A)	5030	3047	6664	32
H(11B)	3635	2904	7180	32
H(10A)	3919	916	6949	28
H(10B)	5292	1111	7260	28
H(18)	2380	4664	7055	32
H(19)	1567	6714	6895	35
H(20)	1600	7757	5733	38
H(21)	2399	6719	4722	39
H(22)	3186	4654	4866	36
H(23)	4308	-3458	6745	36
H(24)	5877	-5257	6802	37
H(3)	2355	11336	-187	31
H(4)	3240	9190	-1170	28
H(26)	633	12369	2428	38

	x	y	z	U(eq)
H(31A)	1367	7744	2067	69
H(31B)	443	8591	1475	69
H(32A)	628	9812	2389	47
H(32B)	2300	9385	2328	47
H(34A)	4156	9460	-210	28
H(34B)	4637	8802	559	28
H(35A)	4426	6960	251	28
H(35B)	5402	7544	-385	28
H(37A)	2661	9118	-2308	46
H(37B)	1673	8467	-1709	46
H(37C)	2951	7685	-2167	46
H(38A)	5396	7747	-1930	41
H(38B)	5595	8591	-1344	41
H(38C)	4976	9174	-2097	41
H(39A)	1356	7621	-703	30
H(39B)	1925	7004	54	30
H(40A)	582	8868	233	32
H(40B)	1478	9496	-424	32
H(42)	6051	6119	-1047	30
H(43)	6698	4282	-1496	37
H(44)	5039	3278	-1755	39
H(45)	2675	4105	-1527	36
H(46)	2011	5962	-1104	34
H(47)	1661	13737	-50	33
H(48)	806	15110	812	39

Tabla 29: Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) (es decir ($\text{Å}^2 \times 10^3$)) de la forma cristalina D. 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
F(1)	40(2)	27(2)	57(3)	-6(2)	-2(2)	8(2)
O(1)	16(2)	34(2)	27(2)	-6(2)	7(2)	1(2)
N(1)	16(3)	31(3)	28(3)	-4(2)	7(2)	0(2)
N(2)	20(3)	27(3)	29(3)	-4(2)	3(2)	3(2)
C(1)	32(4)	25(3)	34(4)	-4(3)	-7(3)	8(3)
C(2)	20(3)	35(4)	28(3)	-5(3)	0(3)	3(3)
C(3)	19(3)	29(3)	23(3)	-7(3)	-1(2)	5(2)
C(4)	23(3)	34(4)	19(3)	-3(3)	3(2)	3(3)
C(5)	29(3)	31(3)	16(3)	-3(2)	3(2)	-2(3)
C(6)	16(3)	34(4)	29(3)	-2(3)	3(2)	-2(3)
C(7)	22(3)	35(4)	28(3)	0(3)	1(2)	-5(3)
C(8)	19(3)	31(3)	37(4)	-8(3)	1(3)	2(3)
C(9)	10(3)	33(3)	22(3)	-5(2)	2(2)	3(2)
C(16)	28(3)	30(3)	23(3)	-5(3)	6(3)	-3(3)
C(15)	26(3)	28(3)	25(3)	-4(3)	2(2)	0(3)
C(12)	19(3)	29(3)	24(3)	-1(3)	3(2)	-1(2)
C(13)	28(3)	38(4)	28(3)	-2(3)	-2(3)	-3(3)
C(14)	21(3)	37(4)	29(3)	-4(3)	2(3)	0(3)
C(11)	21(3)	32(3)	24(3)	-10(3)	5(2)	-1(3)
C(10)	19(3)	34(3)	14(3)	-2(2)	-2(2)	0(2)
C(17)	13(3)	27(3)	37(4)	-7(3)	3(2)	2(2)
C(18)	18(3)	29(3)	33(3)	-4(3)	-2(2)	-2(3)
C(19)	17(3)	35(4)	35(4)	-7(3)	-2(3)	1(3)
C(20)	11(3)	24(3)	55(4)	-6(3)	0(3)	6(2)
C(21)	17(3)	35(4)	41(4)	3(3)	-1(3)	-1(3)
C(22)	22(3)	30(4)	33(4)	-3(3)	1(3)	1(3)
C(23)	18(3)	36(4)	34(4)	-7(3)	4(3)	-6(3)
C(24)	36(4)	31(4)	26(3)	-5(3)	-2(3)	-6(3)
F(2)	44(2)	48(2)	38(2)	-19(2)	0(2)	9(2)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(2)	27(2)	36(2)	23(2)	-2(2)	4(2)	-2(2)
N(3)	17(3)	35(3)	23(3)	-8(2)	6(2)	-1(2)
N(4)	12(2)	29(3)	25(3)	-4(2)	2(2)	1(2)
C(25)	19(3)	45(4)	37(4)	-20(3)	6(3)	5(3)
C(26)	20(3)	47(4)	25(3)	-9(3)	0(3)	6(3)
C(27)	7(3)	43(4)	27(3)	-8(3)	-1(2)	3(2)
C(28)	12(3)	34(4)	35(3)	-7(3)	-1(2)	-2(2)
C(29)	13(3)	36(4)	26(3)	-2(3)	-1(2)	-2(2)
C(30)	15(3)	32(3)	22(3)	-2(3)	3(2)	-1(2)
C(31)	49(5)	57(5)	58(5)	5(4)	12(4)	-5(4)
C(32)	41(4)	42(4)	24(3)	-4(3)	3(3)	11(3)
C(33)	15(3)	41(4)	24(3)	-6(3)	-1(2)	5(3)
C(34)	11(3)	28(3)	27(3)	-2(2)	2(2)	0(2)
C(35)	11(3)	35(3)	22(3)	-3(3)	1(2)	0(2)
C(36)	16(3)	30(3)	22(3)	3(2)	0(2)	-1(2)
C(37)	29(3)	36(4)	25(3)	2(3)	-8(3)	-3(3)
C(38)	19(3)	35(4)	23(3)	3(3)	3(2)	-3(3)
C(39)	19(3)	30(3)	25(3)	-2(3)	1(2)	-2(2)
C(40)	16(3)	32(3)	28(3)	0(3)	2(2)	0(2)
C(41)	19(3)	33(3)	19(3)	4(2)	0(2)	-4(3)
C(42)	20(3)	27(3)	25(3)	-1(3)	-1(2)	-2(2)
C(43)	24(3)	40(4)	22(3)	-1(3)	1(3)	4(3)
C(44)	46(4)	26(3)	24(3)	-3(3)	-4(3)	0(3)
C(45)	32(4)	35(4)	23(3)	-3(3)	-1(3)	-10(3)
C(46)	23(3)	37(4)	24(3)	0(3)	-2(2)	-5(3)
C(47)	14(3)	33(4)	34(3)	-8(3)	3(2)	-2(3)
C(48)	18(3)	36(4)	43(4)	-7(3)	-1(3)	-2(3)
Cl(1)	21(1)	31(1)	35(1)	-4(1)	-1(1)	0(1)
Cl(2)	42(1)	31(1)	24(1)	-1(1)	-1(1)	-3(1)

Tabla 30: Conformación de la forma cristalina D.

Enlace	Distancia	Ángulo con el plano normal	Orientación
C(6)-O(1)	1,436(7)	7,1(3)	Ax
C(6)-C(5)	1,478(8)	66,8(4)	Eq
C(12)-N(2)	1,538(8)	1,6(4)	Ax
C(12)-C(17)	1,527(8)	70,9(4)	Eq

Tabla 31: Geometría de enlaces de hidrógeno de la forma cristalina D.

Enlace	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N(1)-H(1)...Cl(1)	0,88	2,29	3,148(5)	164
N(2)-H(2)...Cl(2)	0,93	2,21	3,029(5)	147

Reivindicaciones

1. Forma sólida de clorhidrato 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.
2. Forma sólida según la reivindicación 1, que es una forma cristalina o una forma amorfa.
- 5 3. Forma cristalina según la reivindicación 2, que presenta uno o más picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) seleccionados entre el grupo consistente en $14,3 \pm 0,5$ (2θ), $17,1 \pm 0,5$ (2θ), $18,9 \pm 0,5$ (2θ) y $19,6 \pm 0,5$ (2θ) y/o al menos dos bandas Raman seleccionadas entre el grupo consistente en 918 ± 5 cm^{-1} , 1299 ± 5 cm^{-1} , 1569 ± 5 cm^{-1} y 1583 ± 5 cm^{-1} .
4. Forma cristalina según la reivindicación 2 o 3, que es un no solvato o un solvato.
- 10 5. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que presenta
 - A: un pico de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $25,5 \pm 0,2$ (2θ); o
 - B: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $10,6 \pm 0,2$ (2θ), $17,2 \pm 0,2$ (2θ), $18,6 \pm 0,2$ (2θ), $19,3 \pm 0,2$ (2θ), $22,2 \pm 0,2$ (2θ), $26,7 \pm 0,2$ (2θ), y $29,3 \pm 0,2$ (2θ); o
 - 15 C: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $11,2 \pm 0,2$ (2θ), $18,2 \pm 0,2$ (2θ), y $27,5 \pm 0,2$ (2θ); o
 - D: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $16,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,3 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $19,6 \pm 0,2$ (2θ), $23,7 \pm 0,2$ (2θ), $24,3 \pm 0,2$ (2θ), $27,6 \pm 0,2$ (2θ), y $28,9 \pm 0,2$ (2θ); o
 - E: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $17,1 \pm 0,2$ (2θ), $17,1 \pm 0,2$ (2θ), y $19,6 \pm 0,2$ (2θ); o
 - 20 F: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $11,5 \pm 0,2$ (2θ), $14,5 \pm 0,2$ (2θ), $18,5 \pm 0,2$ (2θ), $19,3 \pm 0,2$ (2θ), $27,3 \pm 0,2$ (2θ), y $29,1 \pm 0,2$ (2θ); o
 - G: picos de difracción de rayos X (radiación $\text{CuK}\alpha$) a $21,4 \pm 0,2$ (2θ) y $26,8 \pm 0,2$ (2θ).
6. Forma cristalina A según la reivindicación 5, que en el análisis DSC presenta un evento endotérmico con una temperatura de inicio o un pico de temperatura en el intervalo de 258-268°C.
- 25 7. Forma cristalina B según la reivindicación 5, que en el análisis DSC presenta un evento endotérmico con una temperatura de inicio o un pico de temperatura en el intervalo de 262-270°C.
8. Composición farmacéutica que comprende la forma sólida según la reivindicación 1 o 2 o al menos una forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7.
- 30 9. Proceso para obtener una forma sólida, preferentemente una forma cristalina, de clorhidrato 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 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que incluye los pasos de
 - (a-1) precipitar la sal clorhidrato 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
 - 35 (b-1) separar el sólido; o
 - (a-2) disolver el clorhidrato 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
 - (b-2') precipitar el clorhidrato 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, preferentemente por adición de un precipitante; o
 - 40 (a-3) suspender el clorhidrato 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
 - 45 (b-3) separar el sólido.
10. Forma cristalina de clorhidrato 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 según la reivindicación 2, que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación $\text{CuK}\alpha$) que comprende picos característicos a $10,8 \pm 0,2$ (2θ), $17,0 \pm 0,2$ (2θ), $18,9 \pm 0,2$ (2θ), $25,5 \pm 0,2$ (2θ) y opcionalmente $17,5 \pm 0,2$ (2θ).
- 50 11. Forma cristalina según la reivindicación 10, que presenta un evento endotérmico con un pico de temperatura de aproximadamente 258-268°C, determinado mediante DSC.

12. Forma cristalina de clorhidrato 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 según la reivindicación 2, que presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo (radiación CuK α) que comprende picos característicos a $10,6 \pm 0,2$ (2 θ), $17,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,6 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $26,7 \pm 0,2$ (2 θ), $29,3 \pm 0,2$ (2 θ) y opcionalmente $22,2 \pm 0,2$ (2 θ).
13. Forma cristalina según la reivindicación 12, que presenta un evento endotérmico con un pico de temperatura de aproximadamente 262-270°C, determinado mediante DSC.
14. Composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, que comprende entre aproximadamente un 0,001% en peso y aproximadamente un 20% en peso de la forma cristalina.
16. Forma cristalina según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que presenta
- A: picos de difracción de rayos X (radiación CuK α) a $10,8 \pm 0,2$ (2 θ), $17,0 \pm 0,2$ (2 θ), $18,9 \pm 0,2$ (2 θ), $25,5 \pm 0,2$ (2 θ) y opcionalmente $17,5 \pm 0,2$ (2 θ); y/o picos Raman a $1003 \pm 0,2$ (2 θ), 1554 ± 2 cm $^{-1}$, $2958 \pm 0,2$ (2 θ) y $3071 \pm 0,2$ (2 θ); o
- B: picos de difracción de rayos X (radiación CuK α) a $10,6 \pm 0,2$ (2 θ), $17,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,6 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $26,7 \pm 0,2$ (2 θ), $29,3 \pm 0,2$ (2 θ) y opcionalmente $22,2 \pm 0,2$ (2 θ) y/o picos Raman a 1300 ± 2 cm $^{-1}$, 1583 ± 2 cm $^{-1}$ y 2992 ± 2 cm $^{-1}$; o
- C: picos de difracción de rayos X (radiación CuK α) a $9,1 \pm 0,2$ (2 θ), $11,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,2 \pm 0,2$ (2 θ), $18,8 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $24,0 \pm 0,2$ (2 θ), $27,4 \pm 0,2$ (2 θ), $28,2 \pm 0,2$ (2 θ) y opcionalmente $19,1 \pm 0,2$ (2 θ); y/o picos Raman a 177 ± 2 cm $^{-1}$, 1567 ± 2 cm $^{-1}$ y 1584 ± 2 cm $^{-1}$; o
- D: picos de difracción de rayos X (radiación CuK α) a $18,3 \pm 0,2$ (2 θ), $18,9 \pm 0,2$ (2 θ), $19,6 \pm 0,2$ (2 θ), $23,7 \pm 0,2$ (2 θ), $24,3 \pm 0,2$ (2 θ), $28,9 \pm 0,2$ (2 θ), y opcionalmente $16,3 \pm 0,2$ (2 θ) y opcionalmente $27,6 \pm 0,2$ (2 θ); y/o picos Raman a 161 ± 2 cm $^{-1}$, 172 ± 2 cm $^{-1}$, 180 ± 2 cm $^{-1}$, 686 ± 2 cm $^{-1}$, 919 ± 2 cm $^{-1}$, 1004 ± 2 cm $^{-1}$, 1299 ± 2 cm $^{-1}$, 1567 ± 2 cm $^{-1}$, 1573 ± 2 cm $^{-1}$, 2912 ± 2 cm $^{-1}$, 2957 ± 2 cm $^{-1}$, 2981 ± 2 cm $^{-1}$ y 3017 ± 2 cm $^{-1}$; o
- E: picos de difracción de rayos X (radiación CuK α) a $9,1 \pm 0,2$ (2 θ), $17,1 \pm 0,2$ (2 θ), $17,7 \pm 0,2$ (2 θ), $19,6 \pm 0,2$ (2 θ), $21,3 \pm 0,2$ (2 θ), $22,5 \pm 0,2$ (2 θ), $23,6 \pm 0,2$ (2 θ), $24,6 \pm 0,2$ (2 θ) y opcionalmente $28,8 \pm 0,2$ (2 θ); y/o picos Raman a 1569 ± 2 cm $^{-1}$, 2963 ± 2 cm $^{-1}$ y 3069 ± 2 cm $^{-1}$; o
- F: picos de difracción de rayos X (radiación CuK α) a $14,5 \pm 0,2$ (2 θ), $18,5 \pm 0,2$ (2 θ), $19,3 \pm 0,2$ (2 θ), $27,3 \pm 0,2$ (2 θ), $29,1 \pm 0,2$ (2 θ) y opcionalmente $11,5 \pm 0,2$ (2 θ); y/o picos Raman a 160 ± 2 cm $^{-1}$, 1295 ± 2 cm $^{-1}$, 1573 ± 2 cm $^{-1}$, 1585 ± 2 cm $^{-1}$, 2979 ± 2 cm $^{-1}$ y 3070 ± 2 cm $^{-1}$; o
- G: picos de difracción de rayos X (radiación CuK α) a $21,4 \pm 0,2$ (2 θ), $24,5 \pm 0,2$ (2 θ), $25,2 \pm 0,2$ (2 θ), $26,8 \pm 0,2$ (2 θ), $30,5 \pm 0,2$ (2 θ), $31,8 \pm 0,2$ (2 θ) y $33,0 \pm 0,2$ (2 θ); y/o picos Raman a 274 ± 2 cm $^{-1}$, 642 ± 2 cm $^{-1}$, 1028 ± 2 cm $^{-1}$, 3053 ± 2 cm $^{-1}$ y 3077 ± 2 cm $^{-1}$.

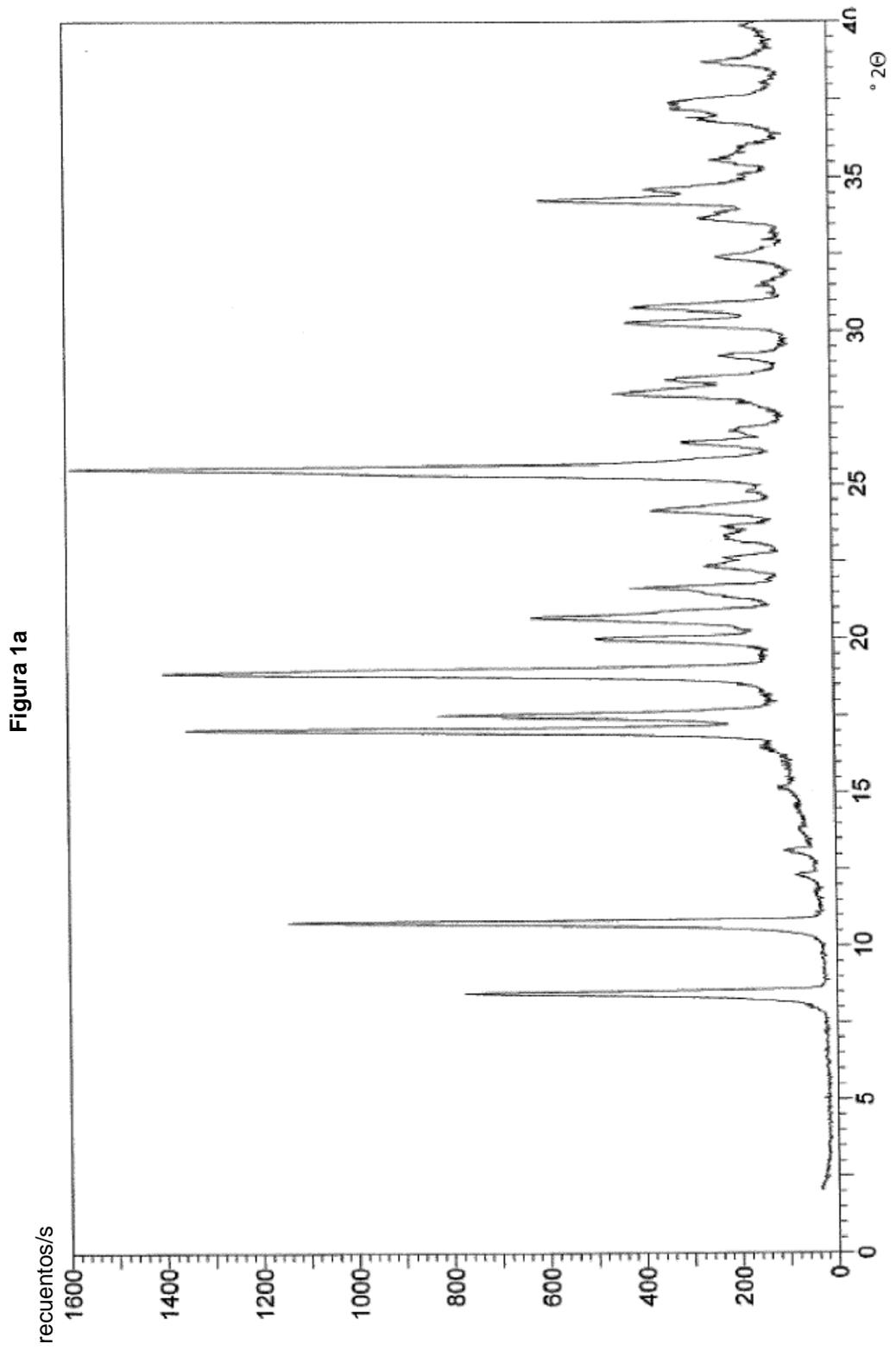


Figura 1b

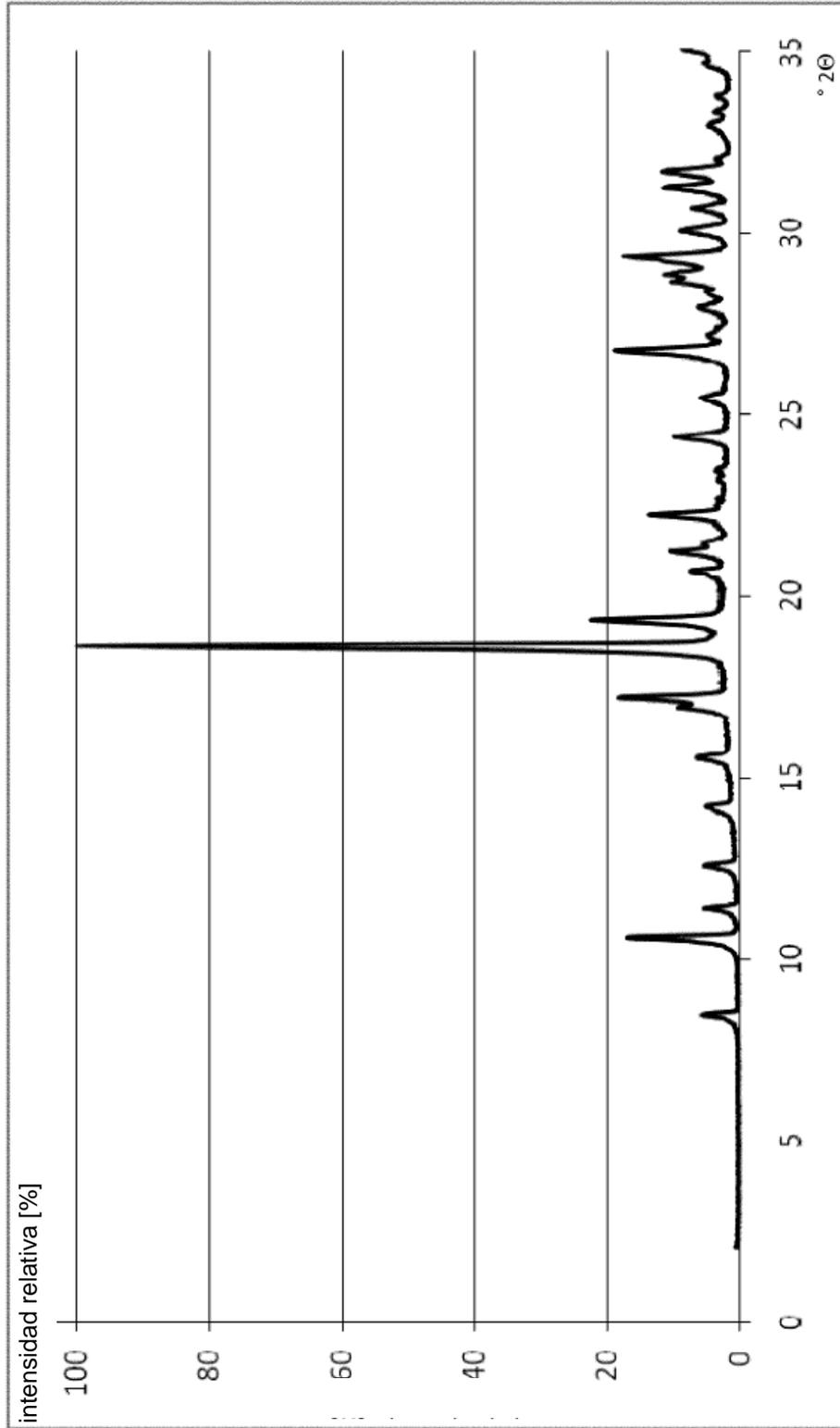


Figura 1c

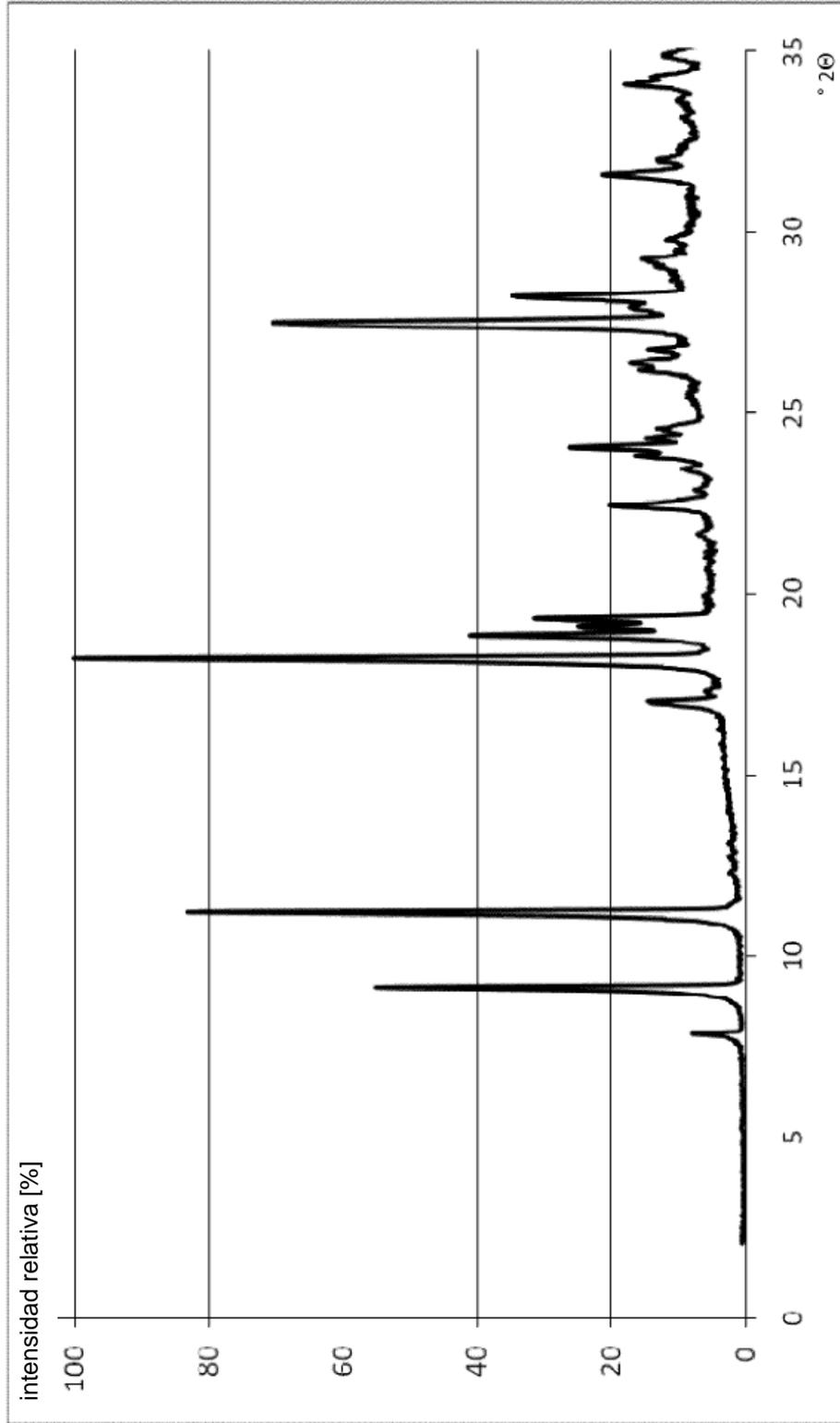


Figura 1d

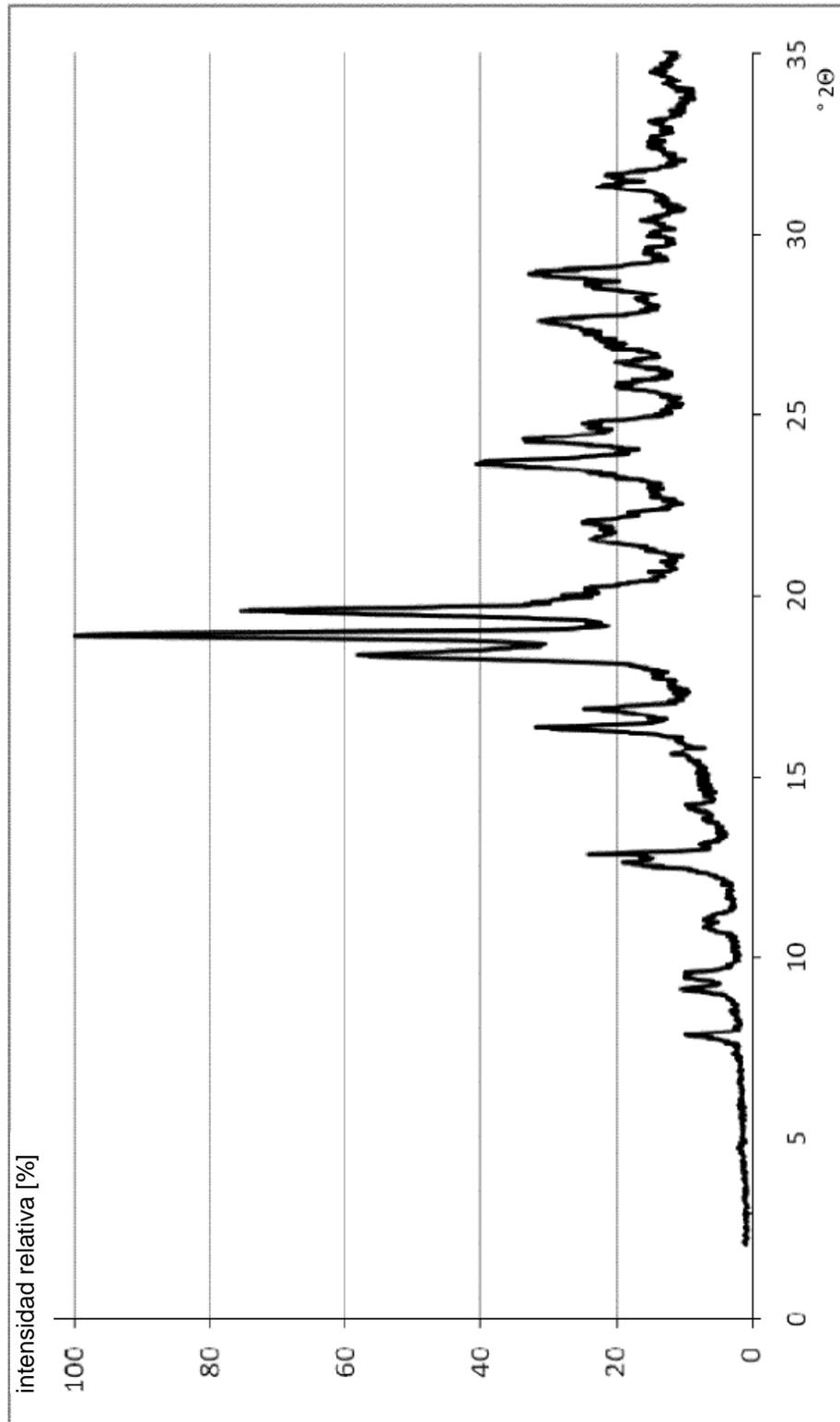


Figura 1e

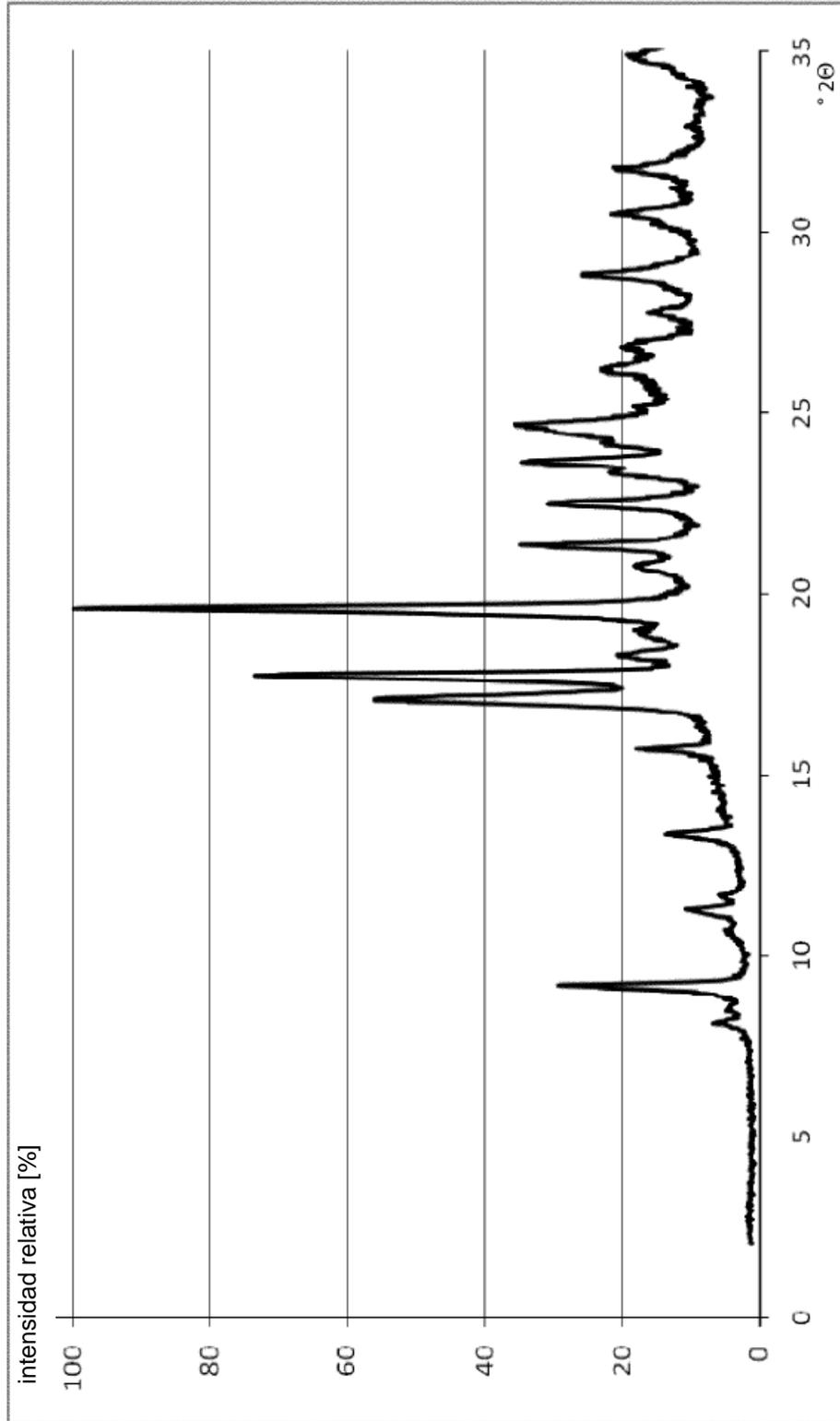


Figura 1f

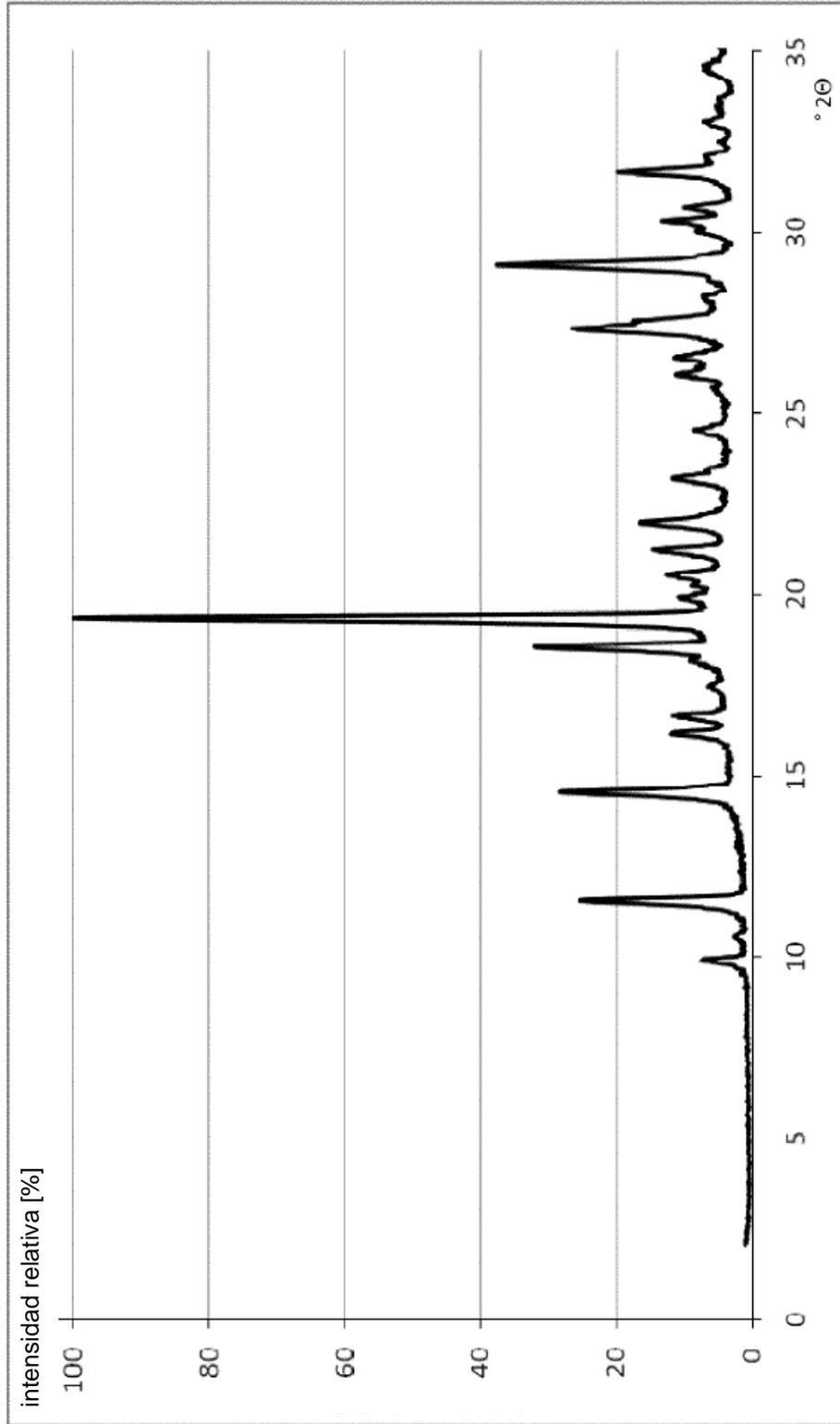
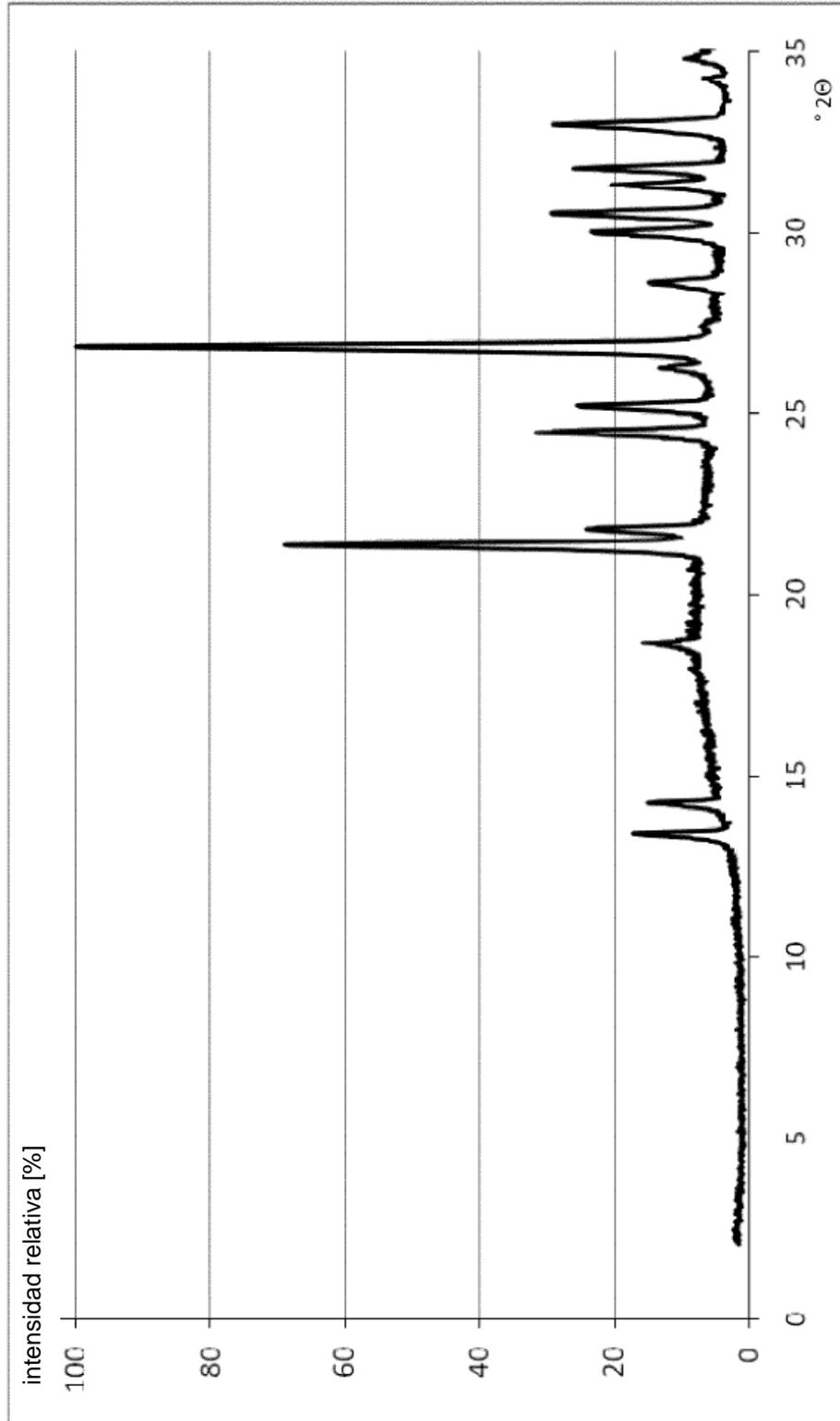
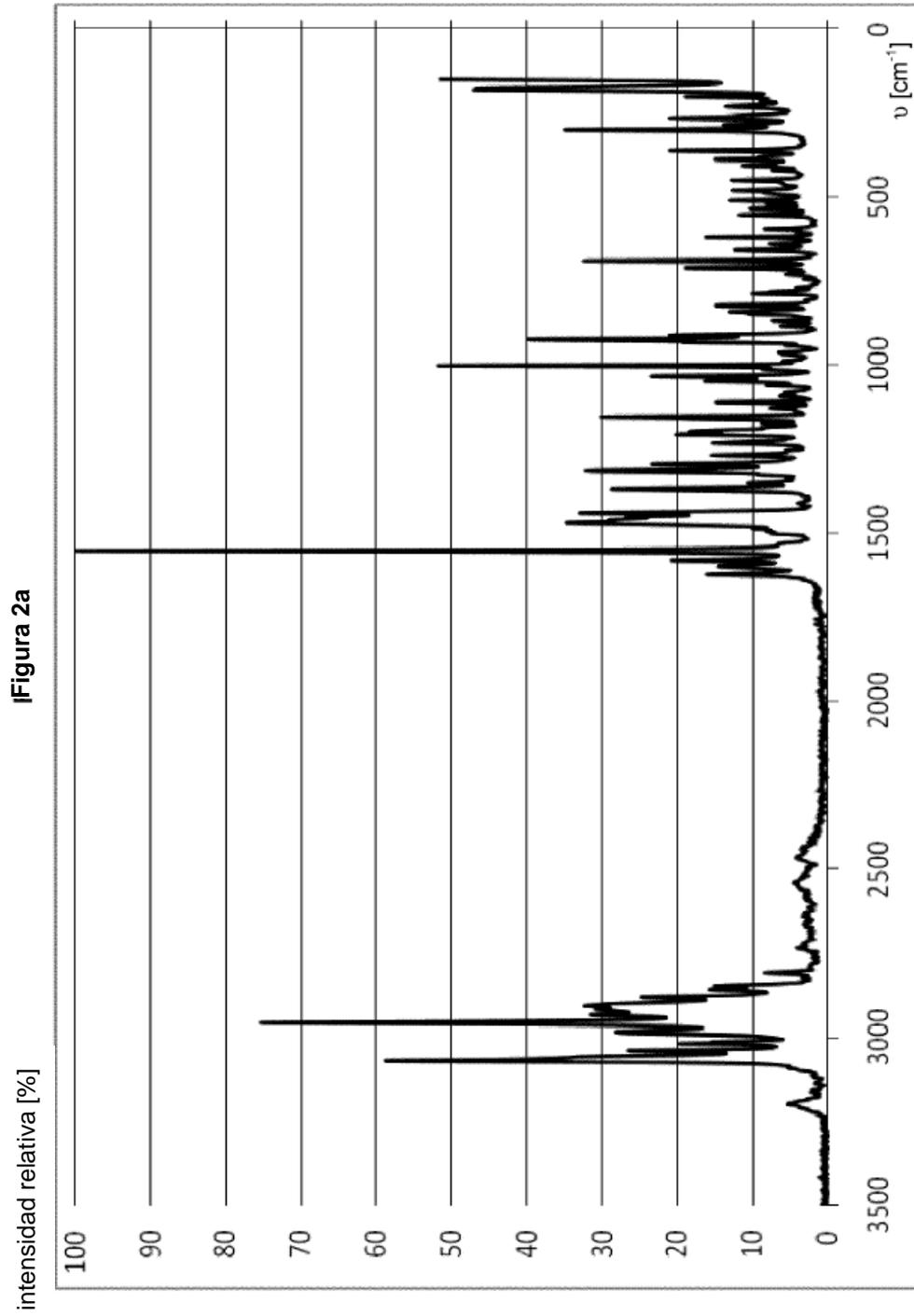
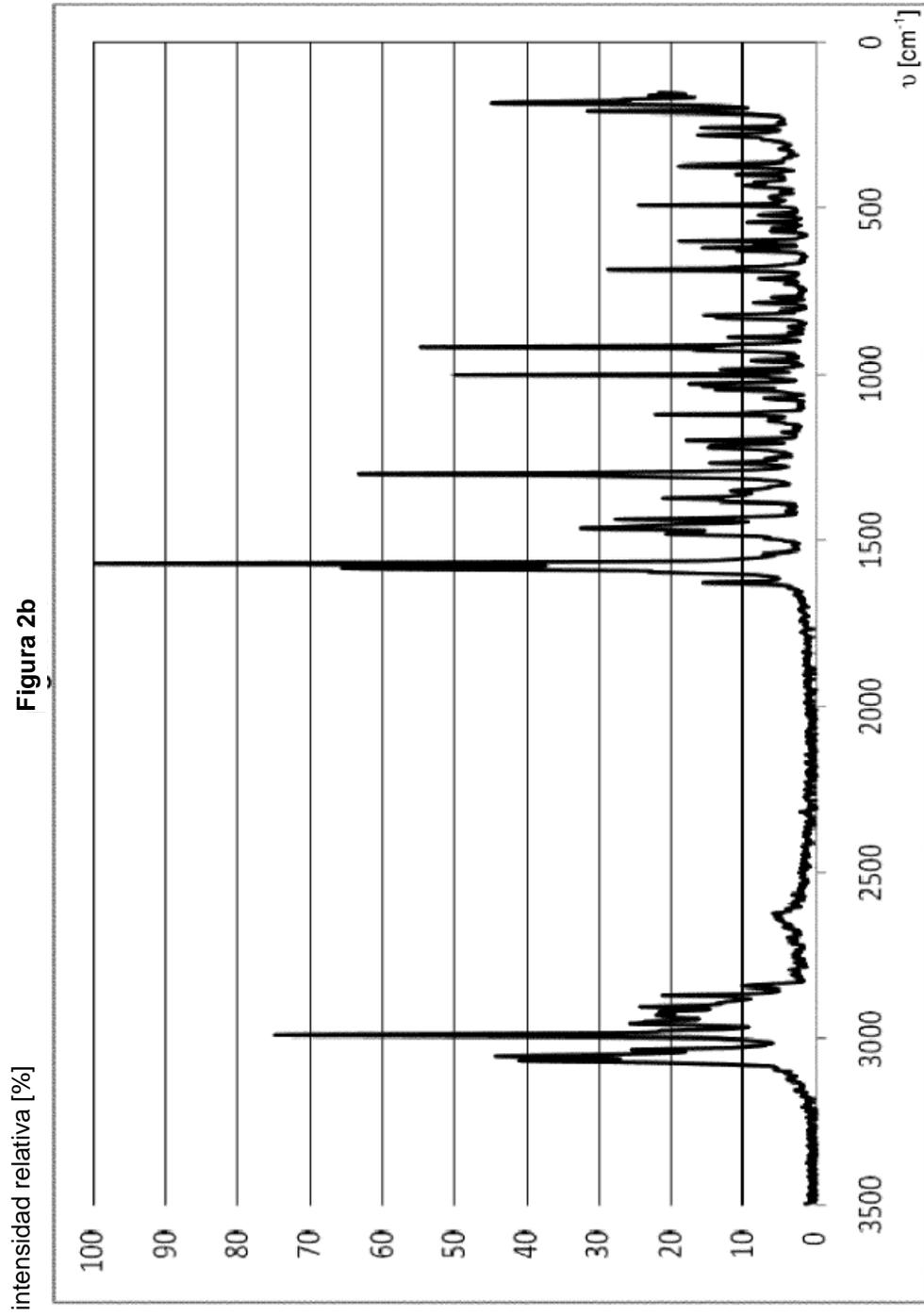
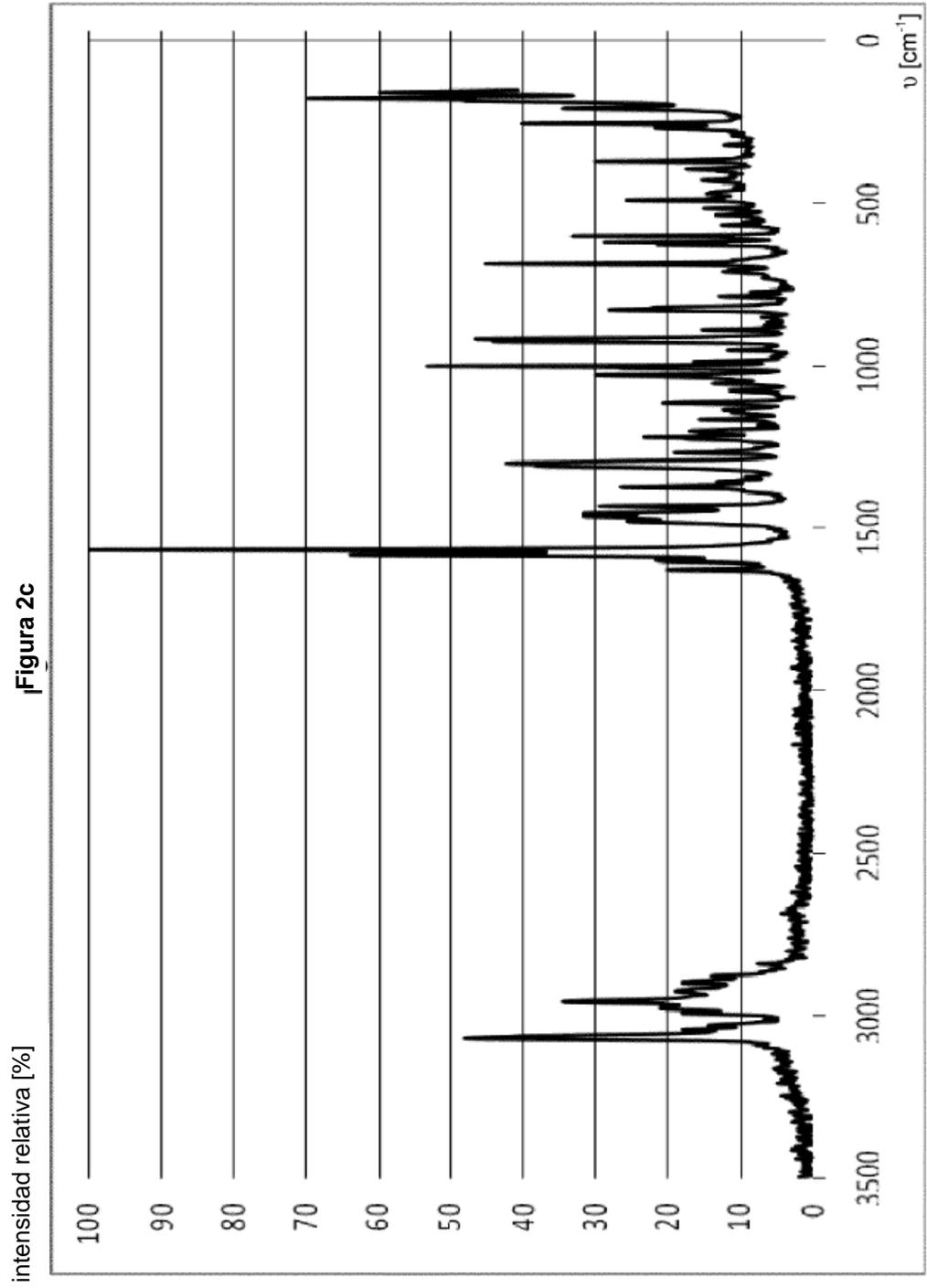


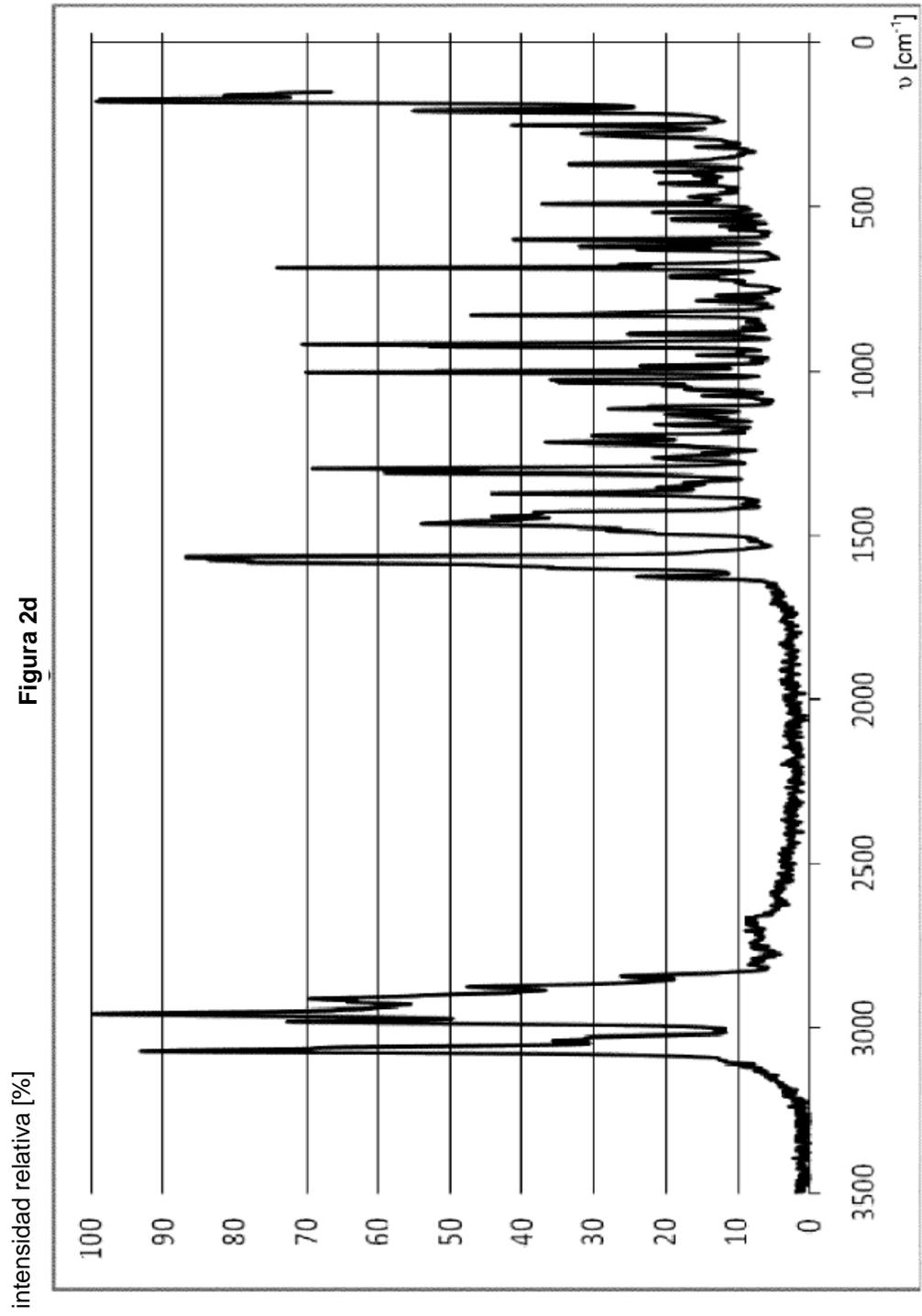
Figura 1g

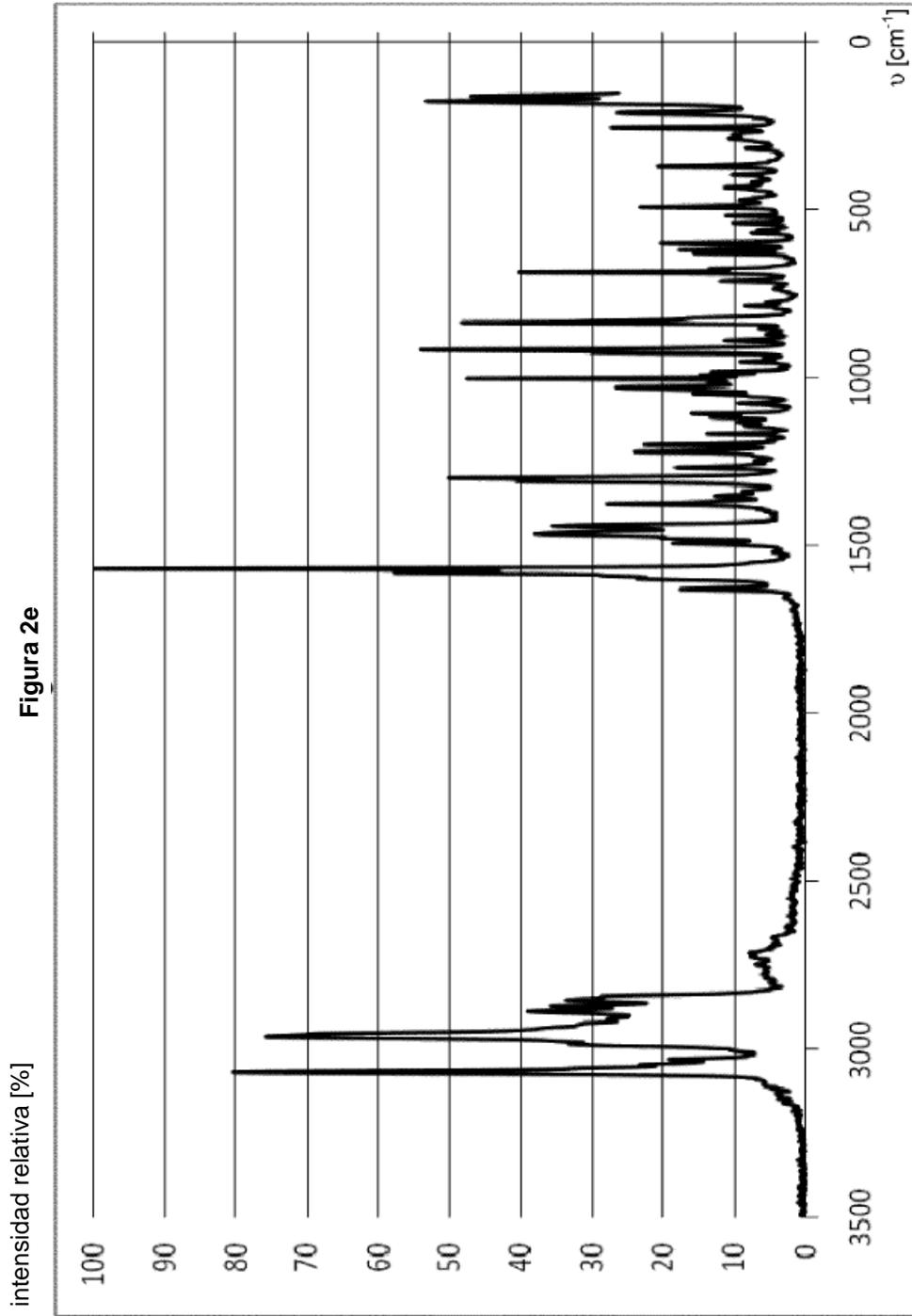












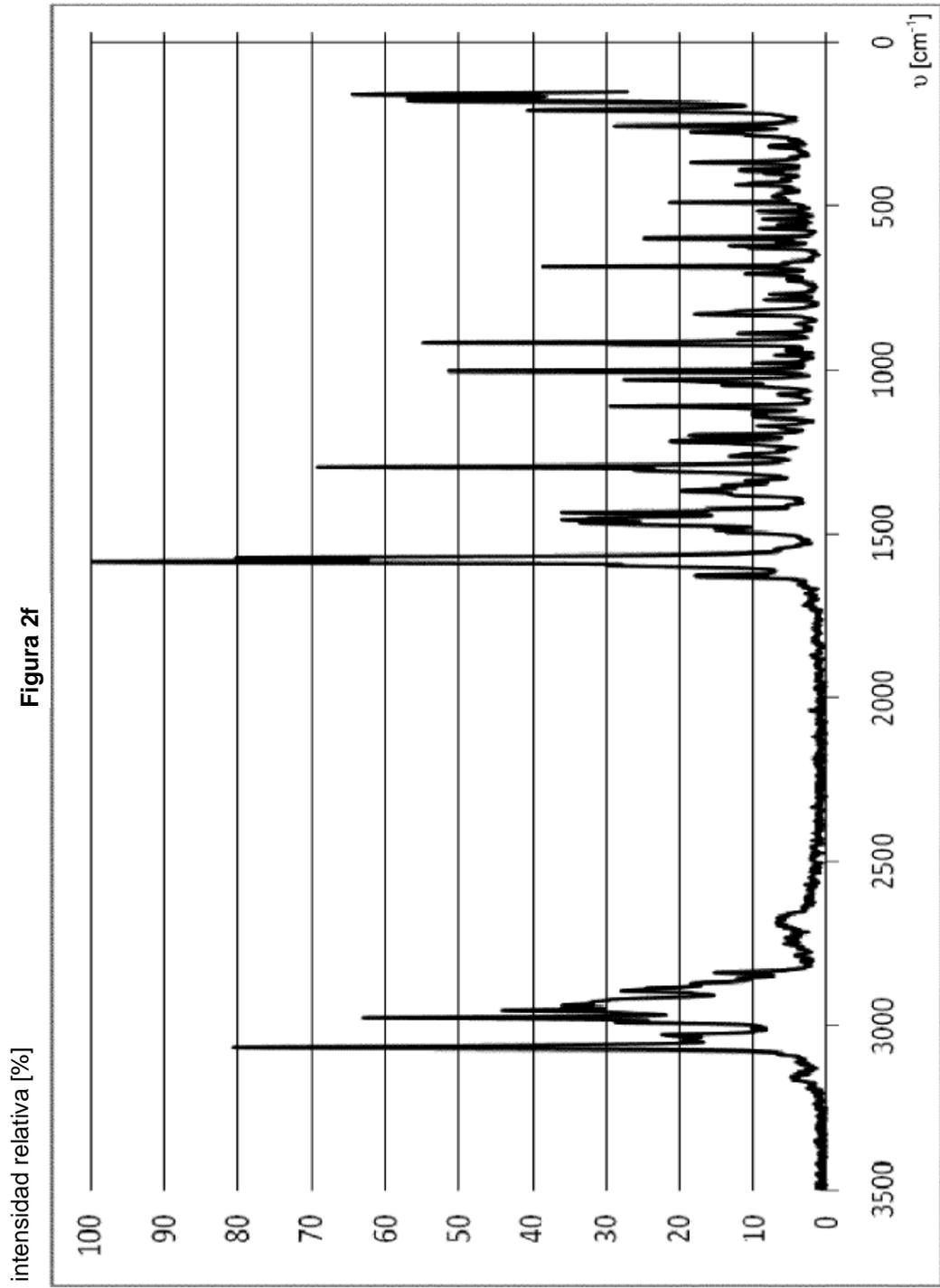


Figura 2g

