

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 090**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 471/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2009 E 09718951 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2262505**

54 Título: **Sólido de gamma-carbolinas fusionadas con heterociclo sustituido**

30 Prioridad:

12.03.2008 US 36069 P

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

26.02.2015

73 Titular/es:

**INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
3960 Broadway
New York, NY 10032, US**

72 Inventor/es:

**WENNOGLE, LAWRENCE P. y
TOMESCH, JOHN**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 530 090 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

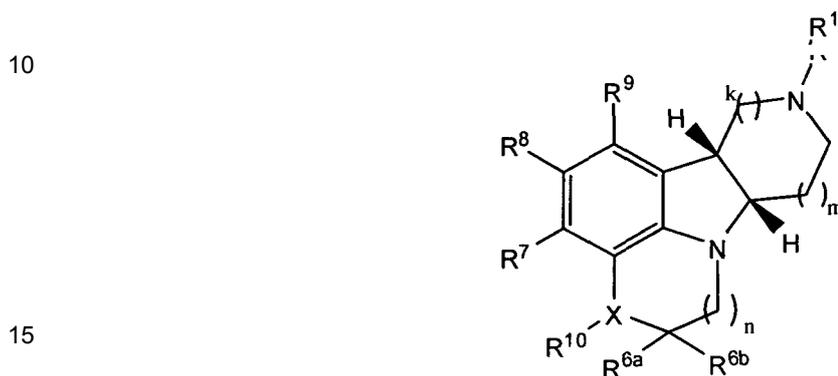
Sólido de gamma-carbolinas fusionadas con heterociclo sustituido

CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La presente invención hace referencia a cristales de sal de adición de ácido toluensulfónico de gamma-carbolinas fusionadas con heterociclo sustituido, el método de producir y usar dichos cristales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las gamma-carbolinas fusionadas con heterociclo sustituido y sus sales farmacéuticamente aceptables se representan mediante la estructura de núcleo mostrada en la Fórmula 1J:



Fórmula 1J

20 [0003] Estos compuestos se revelan en WO 2000/77010; WO 2000/77002; WO 2000/77001; patente estadounidense nº 6.713.471, 6.552.017, 7.081.455, 6.548.493, 7.071.186; nueva emisión de la patente estadounidense nº 39.680, 39.679; y solicitud provisional estadounidense nº 60/906.473.

25 [0004] Se ha descubierto que estos compuestos son útiles como agonistas y antagonistas del receptor 5-HT₂ usados en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central incluyendo un trastorno asociado a la modulación del receptor 5HT_{2C} o 5HT_{2A} seleccionado entre obesidad, anorexia, bulimia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, migraña, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos sexuales, depresión, esquizofrenia, migraña, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del sueño, afecciones asociadas al dolor cefálico, fobias sociales, trastornos gastrointestinales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal.

30 [0005] Como una base libre, las gamma-carbolinas fusionadas con heterociclo sustituido existen en forma líquida y son susceptibles de N-oxidación y/o degradación. Dichas características inestables podrían hacer que estos compuestos no fueran deseables como productos farmacéuticos. La técnica precedente revela un gran número de derivados de gamma-carbolinas fusionadas con heterociclo sustituido en forma de base libre así como un gran número de sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo clorhídricas, bromhídricas, sulfúricas, sulfámicas, fosfóricas, nítricas y similares; y sales preparadas a partir de ácidos orgánicos como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares. Del gran número de posibles compuestos de sales farmacéuticamente aceptables revelados en la técnica precedente, ninguno demostró tener una estabilidad particular o propiedades deseadas. Puesto que numerosos compuestos farmacéuticos pueden existir en diferentes formas físicas (p.ej., líquido o sólido en diferentes formas cristalina, amorfa, polimorfa, de hidrato o solvato) que pueden variar la estabilidad, solubilidad, biodisponibilidad o farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción o similares) y/o bioequivalencia de un fármaco, es de vital importancia en el desarrollo farmacéutico identificar un compuesto farmacéutico de forma física óptima (p.ej., una base libre o sal en forma sólida, líquida, cristalina, de hidrato, de solvato, amorfa o polimorfa).

45 **SUMARIO DE LA INVENCION**

[0006] Hemos descubierto de manera sorprendente que una gamma-carbolina fusionada con heterociclo sustituido concreta es especialmente estable en forma de sal de adición de ácido toluensulfónico y es especialmente ventajosa en la preparación de formulaciones galénicas de diversos y variados tipos. Por lo tanto, la presente invención proporciona sal tosilato de 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4': 4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona en forma sólida ("sal sólida de la presente invención"). En concreto, la presente invención proporciona cristal de sal tosilato de 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona ("cristales de sal de la presente invención"). Se ha descubierto de manera sorprendente que los cristales de sal de la presente invención son especialmente estables y preferidos para uso galénico y/o terapéutico. Por lo tanto, la invención proporciona lo siguiente:

- 1.1 Cristales de sal de la presente invención en forma cristalina seca;
- 1.2 Cristales de sal de la presente invención o fórmula 1.1, en forma de aguja;
- 1.3 Cristales de sal de la presente invención o fórmula 1.1, en forma de escama (p.ej., escamas finas o fragmentos de escama);
- 1.4 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, donde dichos cristales de sal se encuentran en una forma de cristal sencillo y se encuentran libres o sustancialmente libres de cualquier otra forma, p.ej., libre o sustancialmente libre, p.ej., menos del 10% en peso, preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 2% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 1% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1%, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,01% en peso de forma amorfa;
- 1.5 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.4, donde dichos cristales de sal se encuentran en una forma de cristal sencillo y se encuentran libres o sustancialmente libres de cualquier otra forma, p.ej., menos del 10% en peso, preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 2% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 1% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1%, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,01% en peso de otras formas de cristal;
- 1.6 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.4, donde dichos cristales de sal se encuentran en una forma de cristal sencillo y se encuentran libres o sustancialmente libres de cualquier otra forma, p.ej., menos del 10% en peso, preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 2% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 1% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1%, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,01% en peso de formas amorfas y otras formas de cristal;
- 1.7 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.6, donde dichos cristales de sal no se encuentran en forma de hidrato o solvato;
- 1.8 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.7, donde dichos cristales de sal no se encuentran en forma de hidrato o solvato;
- 1.9 Cristales de sal de la presente invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.8, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos dos valores 2-theta seleccionados entre aquellos expuestos a continuación ("Forma de cristal A"):

Posición (°2θ)	Distancia D (Å)	Intensidad relativa (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

1.10 Cristales de sal de la presente invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.9, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos cinco valores 2-theta seleccionados entre aquellos expuestos a continuación ("forma de cristal A"):

5

Posición (°2θ)	Distancia D (Å)	Intensidad relativa (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

10

1.11 Cristales de sal de la presente invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.10, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra aquí a continuación ("forma de cristal A"):

15

Posición (°2θ)	Distancia D (Å)	Intensidad relativa (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

20

25

1.12 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.11, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra aquí en la Tabla 4 y/o Figura 7 ("forma de cristal A");

30

1.13 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.11, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra aquí en la Figura 7A ("Forma de cristal A");

1.14 Cristales de sal de la presente invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.8, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos dos valores 2-theta seleccionados entre aquellos expuestos a 7B;

35

1.15 Cristales de sal de la presente invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.8, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra aquí en la Figura 7B ("forma de cristal A");

40

1.16 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.15, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés) que comprende un endotermino simple con un margen de temperatura de inicio de aproximadamente 178°C-179°C (p.ej., 178,8°C) ("forma de cristal A");

1.17 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.6, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende un endotermino simple con un margen de temperatura máxima de aproximadamente 180°C-181 °C (p.ej., 180,8°C) ("forma de cristal A");

45

1.18 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.17, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que comprende un endotermino simple con una

entalpía de transición (ΔH) de aproximadamente 60-65 J/g, preferiblemente aproximadamente 62-64 J/g, más preferiblemente aproximadamente 63-64 J/g, p.ej., aproximadamente 63 J/g (p.ej., 63,6 J/g) ("forma de cristal A");

- 5 1.19 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.18, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente como se muestra aquí en la Figura 8 ("forma de cristal A");
- 1.20 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.19, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) como se expone aquí en la Figura 8 ("forma de cristal A");
- 10 1.21 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.20, donde dichos cristales de sal presentan un perfil de análisis termogravimétrico que comprende dos regiones de pérdida de peso con una pérdida de peso total de aproximadamente el 0,5% (p.ej., 0,46%) a 200°C ("forma de cristal A");
- 1.22 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.21, donde dichos cristales de sal presentan un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como se expone aquí en la Figura 8 ("forma de cristal A");
- 15 1.23 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.22, donde dichos cristales de sal presentan un perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como se expone aquí en la Figura 8 ("forma de cristal A");
- 1.24 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.23, donde dichos cristales de sal tienen un espectro de infrarrojos que comprende al menos dos bandas, p.ej., al menos cinco bandas seleccionadas entre las bandas expuestas en la Tabla 1 ("forma de cristal A");
- 1.25 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.24, donde dichos cristales de sal presentan un patrón de banda de espectrometría de infrarrojos por transformada de Fourier sustancialmente como se expone aquí en la Tabla 1 ("forma de cristal A");
- 25 1.26 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.25, donde dichos cristales de sal tienen un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 176°C y aproximadamente 181°C.
- 1.27 Cristales de sal de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.26, donde dichos cristales de sal presentan cualquier combinación de características como las descritas en 1.1-1.26 ("forma de cristal A");
- 1.28 Cristales de la invención o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.8, donde dicho cristal de sal presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se expone aquí en la Tabla 5 o Figura 9 o 10 ("forma de cristal B");
- 30 1.29 Cristales de la invención cuando se hacen por cualquiera de los procesos 2.1-2.9.

[0007] La invención proporciona también lo siguiente:

- 35 2.1 Un proceso para la producción de cristales de sal de la presente invención, p.ej., cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, cuyo proceso comprende las fases de:
- a) hacer reaccionar 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona base libre ("base libre de la presente invención") con ácido *p*-toluensulfónico; o
- 40 b) disolver sal de adición de ácido toluensulfónico de 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona ("sal de la presente invención") en un solvente; y
- c) opcionalmente enfriar dichas mezclas de reacción, p.ej., a 0°-25°C;
- 45 2.2 Proceso 2.1, donde dicho solvente se selecciona entre alcohol C₁₋₄ (p.ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico), acetona, acetato de etilo, acetato de *n*-propilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, butanona, heptano, hexano, agua, tolueno y mezclas de los mismos;
- 2.3 Proceso 2.1 o 2.2, donde dicho solvente se selecciona entre alcohol C₁₋₄ (p.ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico), acetona, acetato de etilo, acetato de *n*-propilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos;
- 50 2.4 Proceso 2.1, 2.2 o 2.3, donde dicho solvente es etanol;
- 2.5 Proceso 2.1, 2.2 o 2.3, donde dicho solvente es 2-propanol;
- 2.6 Cualquiera de los procesos 2.1-2.5, cuyo proceso comprende además la fase de añadir un antisolvente;
- 55 2.7 Proceso 2.6, donde dicho antisolvente se selecciona entre butanona, hexano, heptano, tolueno y agua;
- 2.8 Un proceso para la producción de cristales de sal de forma A, p.ej., cualquiera de las fórmulas 1.1-1.27, comprendiendo la fase de:
- 60 a) hacer reaccionar 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona de base libre con ácido *p*-toluensulfónico, p.ej., ácido *p*-toluensulfónico monohidratado, en alcohol isopropílico, preferiblemente en 2-5mL, preferiblemente 3,5 mL de isopropanol por gramo de dicha base libre

para formar los cristales de sal;

b) opcionalmente enfriar dicha mezcla de reacción, p.ej., enfriar a 0°-25°C.

2.9 Un proceso para la producción de forma de cristal de sal B que comprende la fase de

- 5 (a) hacer reaccionar 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':
4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona con ácido *p*-toluensulfónico,
p.ej., ácido *p*-toluensulfónico monohidratado en alcohol etílico, preferiblemente en 2-5mL,
preferiblemente 3mL de etanol por gramo de dicha base libre para formar cristales de sal; y
10 b) opcionalmente enfriar dicha mezcla de reacción, p.ej., enfriar a 0°-25°C.

2.10 Una composición farmacéutica que comprende cristales de sal de la presente invención, p.ej.,
cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29, como ingrediente activo, junto con un portador o diluyente
farmacéuticamente aceptable;

15 2.11 Una composición farmacéutica que comprende cristales de sal de la presente invención, p.ej.,
cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29, como ingrediente activo, junto con un portador o diluyente
farmacéuticamente aceptable donde dicha composición es de manera predominante o es
enteramente o sustancialmente de manera entera, en forma cristalina seca;

2.12 Un sólido cristalino de la presente invención, p.ej., cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29, para su
20 uso como una sustancia farmacéutica, p.ej., para su uso en el método de 2.13-2.14, o para su uso
en la fabricación de un medicamento para tratar una indicación como se expone en 2.13-2.14;

2.13 Los cristales de sal de la presente invención, p.ej., cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29 o 2.12,
una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 2.10 o 2.11 o cristales formados a
25 partir del proceso como se describe en la fórmula 2.1-2.9 para su uso en un método para la profilaxis
o tratamiento de un ser humano que padece un trastorno seleccionado entre obesidad, anorexia,
bulimia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, migraña, trastorno obsesivo compulsivo,
trastorno sexual, depresión, esquizofrenia, migraña, trastorno de déficit de atención, trastorno de
déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del sueño,
afecciones asociadas al dolor cefálico, fobias sociales, trastornos gastrointestinales como disfunción
30 de la motilidad del tracto gastrointestinal, que comprende la administración a un paciente que lo
necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de los cristales de sal de la presente invención,
p.ej., cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29 o 2.12, una composición farmacéutica como se describe en
la fórmula 2.10 o 2.11 o cristales formados a partir del proceso como se describe en la fórmula 2.1-
2.9;

2.14 Fórmula 2.13, donde dicho trastorno es un trastorno del sueño o psicosis.

35 2.15 El uso de los cristales de sal de la presente invención, p.ej., cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29
o 2.12, una composición farmacéutica como se describe en la fórmula 2.10 o 2.11 o cristales
formados a partir del proceso como se describe en la fórmula 2.1-2.9 en la fabricación de un
medicamento para la profilaxis o tratamiento de un trastorno seleccionado entre obesidad, anorexia,
bulimia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, migraña, trastorno obsesivo compulsivo,
40 trastorno sexual, depresión, esquizofrenia, migraña, trastorno de déficit de atención, trastorno de
déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del sueño,
afecciones asociadas al dolor cefálico, fobias sociales, trastornos gastrointestinales como una
disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal, que comprende la administración a un paciente
que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de los cristales de sal de la presente
45 invención, p.ej., cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29 o 2.12, una composición farmacéutica como se
describe en la fórmula 2.10 o 2.11 o cristales formados a partir del proceso como se describe en las
fórmulas 2.1-2.9;

2.16 Fórmula 2.15, donde dicho trastorno es un trastorno del sueño o psicosis.

50 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0008]

La Figura 1(1/12) representa un espectro de infrarrojos de la forma de cristales
de sal A preparada como una pastilla de KBr.

55 La Figura 2(2/12) representa una región de huella digital de espectro de infrarrojos de la forma de
cristales de sal A preparada como una pastilla de KBr.

La Figura 3 (3/12) representa un espectro de masa de forma de cristales de sal A. Los picos
marcados 1, 2 y 3 son iones (PEGMME 350 + Na)⁺.

La Figura 4 (4/12) representa un espectro de RMN de protón 400 MHz de la forma de cristales de sal
A en DMSO-d6.

60 La Figura 5 (5/12) representa un espectro de RMN de carbono 100 MHz de la forma de cristales de
sal A en DMSO-d6.

- La Figura 6 (6/12) representa un espectro UV-Vis de la forma de cristales de sal A en MeOH. La línea continua representa un espectro de una muestra que tiene una concentración de 0,12mg/mL. La línea - - - - representa un espectro de una muestra que tiene una concentración de 0,0.06 mg/mL. La línea representa un espectro de una muestra que tiene una concentración de 0,012mg/mL. La línea - - - - - representa un espectro de una muestra que tiene una concentración de 0,0006 mg/mL.
- La Figura 7 (7/12) representa un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma de cristales de sal A (radiación Cu K α).
- La Figura 7A (8/12) representa un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma de cristales de sal A.
- La Figura 7B (9/12) representa un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma de cristales de sal A. Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro. Tubo de rayos X: Cu(l.54059 Å. Voltaje: 15kV. Amperaje: 10mA. Rango de exploración: 1,01 - 39,98 *2 θ . Tamaño de paso: 0,017 * 2 θ . Tiempo de recogida: 721 s. Velocidad de exploración: 3,2*/min. Rendija: Rendija divergente (DS): 1/2°. Rendija Solter (SS): 1/4°. Tiempo de revolución: 1,0 s. Modo: Transmisión.
- La Figura 8 (10/12) representa exploraciones de TGA y DSC para la forma de cristales de sal A tomadas a un ritmo de exploración de 10 °C/min.
- La Figura 9 (11/12) representa un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma de cristales de sal B.
- La Figura 10 (12/12) representa un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma de cristales de sal B.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0009] Según su uso aquí, el término "cristal" o "cristales" o "cristalino" hace referencia a cualquier sólido que tenga un orden de rango largo o corto de las moléculas, átomos o iones en una configuración de red fija. Los cristales de sal de la presente invención pueden encontrarse en una forma de cristal sencilla. Por tanto, los cristales de sal de la presente invención pueden encontrarse en una forma de cristal triclínico, monoclinico, ortorrómbico, tetragonal, rombohédrico, hexagonal o cúbico o mezclas de los mismos. En especial, los cristales de sal de la presente invención se encuentran en forma cristalina seca; En otro modo de realización, los cristales de sal de la presente invención se encuentran en forma de aguja. En otro modo de realización más, los cristales de sal de la presente invención se encuentran en forma de fragmento de escama o escama fina. En un modo de realización concreto, los cristales de sal de la presente invención se encuentran sustancialmente libres de otras formas, p.ej., libres de formas amorfas u otras formas de cristal.

[0010] El término "sustancialmente libre" de otras formas de cristal hace referencia a menos de aproximadamente 10% en peso, preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 2% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 1% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1%, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,01% en peso de otras formas de cristal, p.ej., formas amorfas u otras formas de cristal. Por ejemplo, los cristales de sal de la presente invención se encuentran en la Forma A y se encuentran libres o sustancialmente libres de otras formas de sal, p.ej., más del 90% en peso de la Forma A con menos del 10% en peso de la forma amorfa u otra forma de cristal. En otro ejemplo, los cristales de sal de la presente invención se encuentran en la Forma B libres o sustancialmente libres de otras formas de sal, p.ej., más del 90% en peso de Forma B con menos del 10% en peso de la forma amorfa u otra forma de cristal. Preferiblemente, los cristales de sal de la presente invención comprenden más del 99% en peso de una forma de cristal simple. Similar a "sustancialmente libre"

[0011] El término "de manera predominante" o "sustancialmente de manera entera en una sola forma" hace referencia a menos de aproximadamente el 10% en peso, preferiblemente menos de aproximadamente el 5% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente el 2% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente un 1% en peso, aún más preferiblemente menos de aproximadamente un 0.1% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,01% en peso de otras formas de cristal, p.ej., formas amorfas u otras formas de cristal. Por ejemplo, los cristales de sal de la presente invención se encuentran en la Forma A y están libres o sustancialmente libres de otras formas de sal, p.ej., más del 90% en peso de Forma A con menos de 10% en peso de formas amorfas u otras formas de cristales. En otro ejemplo, los cristales de sal de la presente invención se encuentran en la Forma B libres o sustancialmente libres de otras formas de sal, p.ej., más del 90% en peso de la Forma B con menos del 10% en peso de la forma amorfa u otra forma de cristal. Preferiblemente, los cristales de sal de la presente invención comprenden más del 99% en peso de una forma cristalina simple.

[0012] El término "paciente" incluye un ser humano o no humano.

[0013] El término "solvato" hace referencia a aductos sólidos cristalinos que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente incorporado a la estructura de cristal. Por lo tanto, el término forma de "no solvato" hace referencia aquí a cristales de sal que están libres o sustancialmente libres de moléculas solventes en las estructuras de cristal de la invención. De manera similar, el término forma de "no

hidrato" hace referencia aquí a cristales de sal que están libres o sustancialmente libres de moléculas de agua en las estructuras de cristal de la invención.

[0014] El término forma "amorfa" hace referencia a sólidos de configuraciones desordenadas de moléculas y que no poseen una red de cristal distinguible.

5 **[0015]** La cristalinidad o la morfología de los cristales de sal de la presente invención puede determinarse por una variedad de métodos, incluyendo, sin carácter limitativo, difracción de rayos X, difracción de polvo de rayos X, microscopía óptica de polarización, microscopía térmica, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopia de adsorción de infrarrojo y espectroscopia Raman de cristal sencillo. La caracterización de solvatos o hidratos o falta de los mismos puede determinarse también por DSC y/o TGA.

10 **[0016]** La sal sólida de la presente invención puede obtenerse por los métodos generalmente conocidos en la técnica y proporcionados en la patente estadounidense nº WO 2000/77010; WO 2000/77002; WO 200077001; patente estadounidense nº 6.713.471; 6.552.017; 7.081.455; 7.071.186; nueva emisión de patente estadounidense nº 39.680; 39.679, p.ej., haciendo reaccionar la base libre con el ácido toluensulfónico monohidratado en un solvente, p.ej., metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, cloruro de metileno, tolueno, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, agua o similares.

15 **[0017]** Los métodos de cristalización también son bien conocidos en la técnica. La cristalización de la sal de la presente invención puede llevarse a cabo bien haciendo reaccionar la base libre de la presente invención con el ácido toluensulfónico, p.ej., ácido toluensulfónico monohidratado en un solvente, p.ej., alcohol C₁₋₄ (p.ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico), acetona, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetonitrilo y tetrahidrofurano y opcionalmente enfriando dicha solución, p.ej., a 0°-25°C.

20 **[0018]** De forma alternativa al inicio con la base libre, la cristalización de sales de la presente invención puede llevarse a cabo disolviendo primero la sal, p.ej., las sales o cristales de sales de la presente invención, p.ej., cualquiera de las fórmulas 1.1-1.29, en un solo solvente, p.ej., alcohol C₁₋₄ (p.ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico), acetona, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetonitrilo y tetrahidrofurano, preferiblemente, de manera opcional a una temperatura elevada, p.ej., mayor de 25°C, p.ej., a 30°- 75°C, preferiblemente en una cantidad mínima de solvente (a saber, saturar la solución). Entonces puede inducirse la cristalización por una variedad de formas, p.ej., en un sistema de solvente sencillo (a) permitiendo que se evapore el solvente lentamente hasta que se formen cristales; (b) ralentizando el ritmo de remoción o parando la agitación completamente; (c) enfriando la solución, p.ej., a menos de 25°C, p.ej., a -10°-20°C; (d) añadiendo gérmenes cristalinos, p.ej., preferiblemente, pero no de manera necesaria, el cristal del compuesto que está siendo cristalizado; o cualquier combinación de los mismos; o en una sistema multisolvente añadiendo un antisolvente o antisolventes, preferiblemente un solvente que tiene diferente polaridad de la disolución o el solvente principal, p.ej., agua, heptano, hexano, butanona o tolueno o mezclas de los mismos a una solución del compuesto en un sistema solvente de metanol, etanol o tetrahidrofurano.

25 **[0019]** En un modo de realización concreto, la forma de cristales de sal A de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona base libre con una cantidad estequiométrica de ácido p-toluensulfónico monohidratado en aproximadamente 2-5 mL/g, preferiblemente 3,5 mL/g de isopropanol por gramo de la base libre de la presente invención y opcionalmente enfriando dicha solución hasta que empiezan a formarse cristales, p.ej., a 15-25°C. Opcionalmente, la solución puede sembrarse con los cristales de sal de la presente invención (si es posible).

30 **[0020]** En otro modo de realización de la invención, la forma de cristales de sal B puede prepararse haciendo reaccionar 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona base libre en etanol, p.ej., 2-5 mL/g, preferiblemente 3 mL/g de etanol por gramo de la base libre con una cantidad estequiométrica de ácido p-toluensulfónico monohidratado. Opcionalmente, puede añadirse otro 0,5-1mL de etanol por gramo de base libre y enfriar la mezcla, p.ej., a menos de 25°C, p.ej., aproximadamente 10°C hasta que se forman cristales.

EJEMPLO 1 - Preparación de la forma de cristales de sal A

35 **[0021]** Disolver el material de partida, 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona (base libre) (178,4 g, 0,453 mol, 1 eq) en 2-Propanol (624,4 mL, 3,5 mL mLtg). Añadir carbón (10g) y remover la mezcla resultante durante 10-20 minutos a temperatura ambiente. Tras este tiempo, extraer el carbón mediante filtración. Lavar la torta de filtración con 2-Propanol (89,2 mL, 0,5 mL/g SM). Transferir el filtrado combinado a un matraz redondo de tres cuellos de 3L equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, tubo de secado y termopar y situado en un tubo d enfriamiento. Añadir el ácido p-toluensulfónico monohidratado (86,24 g, 0,453 mol, 1 equivalente) en una parte (exotermos de reacción a 33°C, se observa un marrón oscuro transparente). Enfriar esta solución a 15--25°C

usando agua del grifo fría. Sembrar la solución resultante o esperar hasta que los sólidos empiecen a formarse (normalmente tarda 30-60 minutos). Se forma una pasta gris/beige espesa. Remover la pasta resultante un mínimo de 3 horas a 15-25°C. Recoger los sólidos mediante filtración (la filtración y lavados siguientes son bastante lentos). Lavar los sólidos con 2-Propanol(2 x 150 mL, temperatura ambiente), y después con heptano (temperatura ambiente, 2 x 150 mL). Secar los sólidos en un horno de vacío a 35°C hasta un peso constante. Rendimiento: 214g, 0,378 mol, 83,4%. HPLC = 93,2% pureza. HPLC quiral = de 100%. Punto de fusión 179°-181°C. La siguiente caracterización se lleva a cabo:

Espectroscopia de infrarrojos:

[0022] Se muelen de dos a seis miligramos de muestra con aproximadamente 200 mg de KBr. El espectro de pastilla de KBr se obtiene en una pequeña muestra de esta mezcla prensada en una pastilla adecuada usando un Wilk's mini-press. El espectro se define mediante 16 exploraciones a una resolución de 2 cm⁻¹. El espectro se revela en la Figura 1. Los espectros de infrarrojos para la forma de cristal de sal A (Figura 1 y Figura 2) son coherentes con la estructura de sal tosilato. Las bandas de infrarrojos seleccionadas y sus atributos se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1. Asignación de bandas de espectrometría de infrarrojos por transformada de Fourier provisional para la forma de cristales de sal A

	BANDA	ASIGNACIÓN PROVISIONAL
	2952	C-H ₃ , wag
20	2824	C-H, tensión
	2581	C-N, tensión
	1687	C = O, tensión
25	1617	C = C, aromático, flexión
	1599	C = C, aromático flexión
30	1506	C = C, aromático, tensión
	1328	S = O, flexión
	1231	S = O, flexión
35	1162	C-N, tensión
	1010	S = O, tensión
40	817	C-H, aromático, tensión
	681	C-H, flexión
45	569	C-F, tensión

Espectrometría de masas

[0023] La espectrometría de masas de alta resolución mediante electrospray de iones positivos se lleva a cabo en la forma de cristales de sal A (disuelta en 1:1 acetonitrilo: agua) con un espectrómetro de masas híbrido cuadrupolo-tiempo de vuelo Q-Star de PE Sciex. El espectrómetro de masas se calibra internamente usando éter monometílico de polietilenglicol 350 (PPGMME 350). Se usaron dos señales de PEGMME 350 a m/z 363,1995 y 451,2519 para medir una señal (PEGMME350 + Na)⁺. Esto dio un valor de 407,2261 que es comparable al valor calculado de 407,2257. La señal de muestra se mide de manera similar y da un valor de m/z 394,2299, que es 1,0 ppm del valor calculado de 394,2295 para el ion molecular protonado de la base libre. La interpretación de los espectros de masa de la forma de cristales de sal A (Figura 3) se ajusta a los resultados esperados basándose en la estructura química.

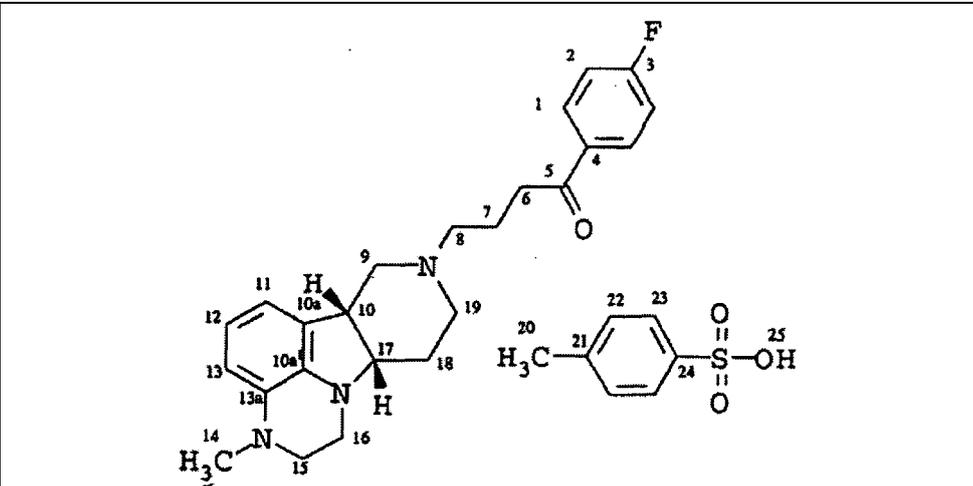
Espectroscopia de RMN

[0024] Los espectros de RMN de 400 MGz ¹H (Figura 4) y 100MGz ¹³C (Figura 5) para la forma de cristales de sal A (forma de cristales de sal A, en DMSO-d6, referencia TMS) concuerdan con la estructura de sal de ácido toluensulfónico de 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4': 4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona en todos los detalles esenciales. Los desplazamientos químicos de protones y constantes de acoplamiento seleccionados se enumeran en la Tabla 2 y los desplazamientos químicos de carbono se recogen en la Tabla 3.

[0025] El espectro de RMN ¹H (Figura 4) muestra señales debidas a 36 protones consecuentes con la estructura propuesta. El espectro de RMN ¹³C (Figura 5) muestra 28 señales consecuentes con los 27 carbonos únicos en la estructura propuesta. Las asignaciones de espectros de ¹H (en la Tabla 2) y asignaciones de espectros de ¹³C (en la Tabla 3) para carbonos protonados se basan en desplazamientos químicos, espectroscopia COSY, espectroscopia HMQC y DEPT.

[0026] Los espectros de RMN se registran en un espectrómetro de RMN Varian 400 MHz Unityplus equipado con sonda conmutable ¹H/¹⁹F/¹⁵N-³¹P de 5mm. El espectro ¹H se registra usando pulsos de rf de 60° y 16 transientes. El espectro de RMN de ¹³C se registra usando disociación de protones WALTZ, pulsos de rf de 60° y 4096 transientes.

Tabla 2. Desplazamientos químicos en RMN de protones para la forma de cristales de sal A



$\delta^1\text{H}^*$	Mult†	J§	Int‡	Asignación provisional**
9,22	br s		1	25
8,04	dd	8,8	2	1
7,52	d	8	2	23
7,36	t	9,0	2	2
7,12	dd	8,4 0,8.	2	22
6,60	t	7,6	1	12
6,51	d	7,2	1	11
6,42	d	7,6	1	13
3,58	dd	12	1	9
3,50-3,39.	m		1, 1	16, 19
3,36-3,30	m		1, 1, 1	15, 10, 16
3,20	m		1	17
3,16-3,00	m	7,0	2, 2, 1	6, 8, 19
2,81	s		3	14
2,70	dt	10, 1, 2,9	1	15

5

δ^{1H^*}	Mult†	J§	Int‡	Asignación provisional**
255	q	11,2	1	9
2,50				DMSO-d6
2,27	s		3	20
223	br s		1	18
2,11	m		1	18
201	m	7,6	2	7
* Desplazamiento químico m ppm ** Véase estructura para numeración ‡ Integración de señal en números relativos de protones † Multiplicidad; s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, q = cuarteto, br = ancho § Acoplamiento protón-protón m Hz				

10

Tabla 3. Desplazamientos químicos en RMN de carbono para la forma de cristales de sal A

15

δ^{13C^*}	MULT†	Asignación provisional
197,2	s	5
166,3 & 163,8	d	3
145,3, 137,9, 137,3, 135,2, 133,1 & 133,1, 126,8	s, s, s, s, d, s	24, 21, 10a', 4, 13a, 10a
130,9 & 130,8	d	1
128,2	s	22
125,5	s	23
120,6	s	12
115,8 & 115,6	d	2
112,5	s	11
109,3	s	13
622	s	17
556	s	8
525	s	9
49,8	s	16
47	s	19
43,7	s	15
39,5		DMSO-d6
38,5	s	10
37,0	s	14
349	s	6
21,6	s	18
20,8	s	20

30

$\delta^{13}\text{C}^*$	MULT†	Asignación provisional
18,0	s	7
* Desplazamiento químico en ppm ** Véase estructura para la numeración † multiplicidad; s = singlete, d=doblete		

5 Rotación específica

[0027] La rotación específica se registra en un polarímetro Perkin Elmer modelo 343 Plus operando en la línea D de sodio (589,3 nm) y utilizando un tiempo de integración de la muestra de 5 s. La temperatura de la muestra se mantiene a 25 °C con una celda con camisa de agua a temperatura controlada. La muestra se prepara disolviendo aproximadamente 475 mg de forma de cristales de sal A con MeOH en un matraz aforado de 50-mL.

10 Espectrofotometría ultravioleta-visible

[0028] El espectro ultravioleta/visible para la forma de cristales de sal A puede encontrarse en la Figura 6. Los espectros representan dos concentraciones diferentes de forma de cristales de sal A en metanol. Se encuentran

dos máximos diferentes (227 nm \square 2 nm y 314 nm \square 2 nm) en el intervalo de 200 nm a 500 nm. El coeficiente de extinción molar a 227 nm se calcula que sea 43513 L \cdot mol⁻¹ \cdot cm⁻¹. El coeficiente de extinción molar a 314 nm se calcula que sea 4246 L \cdot mol⁻¹ \cdot cm⁻¹. Cálculo de coeficiente de extinción basándose en la forma de cristales de sal A con un MW de 565,7. Los espectros se registran en un espectrofotómetro UV/visible Cary 3 usando una celda de cuarzo de 1,0 cm. Las muestras se preparan en duplicado para cada longitud de onda máxima en concentraciones de aproximadamente 0,12mg/mL, 0,06 mg/mL para los máximos a 314 nm y aproximadamente 0,012 mg/mL y 0,006 mg/mL para los máximos a 227 nm para optimizar los espectros en cada máximo examinado. Todas las muestras se disuelven en metanol.

Residuo tras ignición

[0029] Se lleva a cabo un residuo de ignición según el documento USP 29/NF 24 (Suplemento 2) 2006, Capítulo General <281>. Se pesa una muestra de aproximadamente 1 g de manera precisa directamente en un crisol de platino que ha sido previamente prendido, enfriado y pesado. El crisol se calienta hasta que la muestra está plenamente carbonizada, entonces se enfría. A continuación, el residuo se humedece con aproximadamente 1 mL de ácido sulfúrico concentrado, es calentado cuidadosamente hasta que no se genera humo blanco, después se prende en un horno de mufla a 600 \pm 50 °C hasta que se consuma todo el carbono en el crisol. A continuación, se enfría la muestra a temperatura ambiente en un desecador. Tras el enfriamiento, se toma el peso del residuo. Se repite la humidificación con ácido sulfúrico, calefacción e ignición anterior, usando un periodo de ignición de 30 minutos, hasta que dos pesadas consecutivas del residuo no difieran en más de 0,5 mg. Resultados: Residuo tras ignición = 0,05%.

Análisis elemental

[0030] El análisis elemental de la muestra de forma de cristales de sal A resulta coherente con la fórmula empírica. Se analizan las muestras en duplicado y se determina el oxígeno mediante diferencia.

Elemento	Carbono	Hidrógeno	Nitrógeno	Oxígeno ³	Flúor	Azufre
Valor experimental porcentual ¹	65,48	6,63	7,44	11,15	3,39	5,92
Valor teórico porcentual ²	65,82	6,41	7,43	11,31	3,36	5,67
Diferencia porcentual	-0,34	0,22	0,01	-0,16	0,03	0,25

¹Media (n = 2)

²ChemWindow V.5.1

³Oxígeno determinado mediante diferencia (los halógenos interfieren con las mediciones directas de oxígeno)

Difracción de polvo por rayos X (XRPD, en inglés)

[0031] El patrón de XRPD de la forma de cristales de sal A se muestra en la Figura 7 junto con algunos de los valores 2 θ más prominentes. La Tabla 4 muestra una lista de los ángulos 2 θ más prominentes, distancias D e intensidades relativas.

[0032] Los datos XRPD se recogen a temperatura ambiente en un difractómetro PANalytical X'Pert θ/θ , operando con radiación de cobre a 45 kV y 40 mA, usando un detector X'Celerator. La muestra no molida se sitúa en un soporte para muestras de acero inoxidable plano y se nivela usando una lámina de vidrio para microscopía. La óptica del haz incidente consta de rendija de divergencia fija $1/8^\circ$, rendija antidisfocadora fija $1/4^\circ$, rendija Soller de $0,04$ rad y filtro de níquel para filtrar la radiación $K\alpha_2$. Se recogen datos a 3° hasta $43^\circ 2\theta$. Se usa un ordenador estándar con sistema operativo Windows XP® y PANalytical X'Pert Data Collector v 2.1a. Se usa X'Pert Data Viewer v 1.1a para graficar los datos. La unidad se calibra anualmente usando polvo de silicio NBS como estándar.

Tabla 4. Forma de cristales de sal A de los ángulos 2θ , espacio D e intensidades relativas (radiación Cu $K\alpha$) más prominentes

POSICIÓN ($^\circ 2\theta$)	ALTURA (Cts)	FWHM ($^\circ 2\theta$)	DISTANCIA D (Å)	INTENSIDAD RELATIVA (%)
5,881	11807,77	0,1855	15,54391	100,00
8,5140	1,582,45	0,1671	10,37709	13,40
11,3750	1279,81	0,1863	7,77273	11,89
12,1066	2074,71	0,2072	7,30333	28,04
13,3354	1329,25	0,1536	6,63413	11,26
15,7948	1845,19	0,2650	5,60826	15,63
18,0419	2833,59	0,1566	5,52046	22,30
16,4461	978,98	0,5366	5,38570	8,27
17,0309	7890,92	0,2151	5,20205	66,83
17,2606	1283,83	4,0000	5,13334	10,87
17,5531	1328,92	0,1966	5,04844	11,25
13,1581	2550,85	0,1871	4,88158	21,80
18,8988	2449,84	0,2219	4,66792	20,75
19,8889	3546,82	0,2456	4,46051	30,04
20,7510	559,67	0,0792	4,27711	4,74
21,6724	1855,28	0,1756	4,09730	15,71
22,5463	2825,63	0,2473	3,94041	23,93
23,4615	2228,62	0,1730	3,78558	18,88
23,7411	1604,25	0,1554	3,74475	13,59
24,3008	2777,58	0,1796	3,65978	23,52
25,9394	874,95	0,3670	3,43216	7,41
27,2321	673,90	0,2791	3,27209	5,71
28,3782	192,47	0,1700	3,14250	1,63
23,9055	158,09	0,1331	3,08638	1,34
29,6695	493,21	0,2567	3,00960	4,18
31,6106	374,66	0,1619	2,82814	3,17
32,2950	211,18	0,2238	2,76975	1,79
34,8530	401,29	0,6501	2,57211	3,40
37,5435	283,20	0,1845	2,39373	2,40
39,4972	264,38	0,2221	2,27971	2,24
40,2502	140,53	0,1475	2,23978	1,19

POSICIÓN (°2θ)	ALTURA (Cts)	FWHM (°2θ)	DISTANCIA D (Å)	INTENSIDAD RELATIVA (%)
40,8303	125,14	0,1353	2,20930	1,06

5 **[0033]** Los patrones de XRPD de la Figura 7B se recogen usando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro. Se produce un haz incidente de radiación Cu K α usando una fuente de enfoque fino y largo Optix. Su usa un espejo multicapa graduado de forma elíptica para enfocar los rayos X Cu K α de la fuente a través de la muestra y en el detector. Los datos se recogen y analizan usando software X'Pert Pro Data Collector (v.2.2b). Antes del análisis, se analiza una muestra de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición pico de Si 111. La muestra se coloca entre películas de 3 μ m de grosor, se analiza en geometría de transmisión y es rotada para optimizar la estadística de orientación. Se usa un captador de haces para minimizar el efecto de fondo generado por dispersión de aire. No se usa He ni extensión anti-dispersión. Las rendijas Soller se usan para que el haz incidente y difractado minimicen la divergencia axial. Los patrones de difracción se recogen usando un detector sensible a la posición de barrido (X'Celerator) situado a 240 mm de la muestra. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran sobre la imagen en la sección de datos.

15 *Calorimetría de barrido diferencial (DSC)*

20 **[0034]** La prueba de DSC para forma de cristales de sal A se muestra en la Figura 8. La exploración de DSC muestra un solo endotermo con una temperatura de inicio de 178,8 °C, temperatura máxima de 180,8 °C, y AH = 63,6 J/g. Las medidas de DSC se realizan usando un sistema de DSC Perkin Elmer Pyris 1 equipado con una unidad de refrigeración Intracooler 2P. El DCS Pyris 1 es purgado con nitrógeno. Se lleva a cabo la calibración antes del análisis usando un indio estándar a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Aproximadamente 1,7 mg de muestra se pesan en una microbalanza Sartorius en un platillo de aluminio universal de 30 μ L de Perkin Elmer tarado con orificios en la tapa, y sellado usando una prensa (Crimper Press) para platillos de Perkin Elmer. La muestra se calienta de la temperatura ambiente hasta 300 °C a 10 °C/min.

Análisis termogravimétrico (TGA)

25 **[0035]** La prueba de TGA para la forma de cristales de sal A se muestra en la Figura 8. El análisis TGA muestra dos regiones de pérdida de peso con una pérdida de peso total de 0,46% a través de los 200°C. Las mediciones de TGA se recogen usando un sistema de TGA Perkin Elmer Pyris 1 purgado con nitrógeno. Se usa un peso estándar de 100-mg y metal Ni para verificar las calibraciones de balanza y temperatura, respectivamente. Una muestra de forma de cristales de sal A se calienta de la temperatura ambiente hasta 300°C a 10°C/min.

30 *Punto de fusión*

[0036] Se lleva a cabo la determinación del punto de fusión en un aparato de punto de fusión capilar electrotérmico. La muestra se calienta desde la temperatura de 160 °C a una velocidad de aumento de 2 °C/min. Los datos del punto de fusión capilar no presentan verdaderos puntos de fusión a medida que el material se descompone por la región de 176,8 hasta 181,0 °C. Por tanto, el endotermo no representa la fusión.

35 **EJEMPLO 2 - Preparación de la forma de cristales de sal B**

40 **[0037]** Equipar un matraz redondo de tres cuellos de 500 mL con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, tubo de secado y termopar. Disolver el materiales de partida, 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4': 4,5]pirrolo[1,2,3-de] quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona (base libre) (7,62 g, 0,01936 mol, 1 equivalente) en Etanol (200 proof1 (50 mL). Cargar la solución de materiales de partida en etanol (fase 2) al matraz. Añadir ácido p-toluensulfónico monohidratado (3,68 g, 0,01936 mol, 1 eq) en una parte seguido de carbón (3 g). Calentar la mezcla resultante a 75-80°C y remover a esta temperatura durante 5-10 minutos. Tras este periodo extraer el carbón por filtración y lavar la torta de filtración con etanol (3 x 30 mL). Transferir el filtrado combinado a un matraz redondo de tres cuellos de 1L equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, tubo de secado y termopar y situado en una bañera de enfriamiento. Enfriar la solución a 0-5°C. Se forma la suspensión durante el enfriamiento. Diluir la suspensión con heptano y remover a 0-5°C durante un mínimo de 13 horas a esta temperatura. Recoger los sólidos por filtración. Lavar los sólidos con etanol frío (20 mL, 0-5°C) y después con heptano (temperatura ambiente, 50 mL). Secar los sólidos en un horno de vacío a 35°C hasta un peso constante. Rendimiento 7,2g, 0,0127mol, 65,7%. HPLC: 96,4%. HPLC quirál: de 100%. Punto de fusión 182-183°C.

50 **EJEMPLO 3 - Preparación de la forma de cristales de sal B**

[0038] Disolver el materiales de partida, 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-plrido[3',4': 4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona (base libre) (9,32 g, 0,02368 mol, 1 eq) en

5 etanol (200 proof, 80 mL). Añadir carbón (0,5 g) y remover la mezcla resultante durante 10-20 minutos a temperatura ambiente. Tras este periodo, extraer el carbón mediante filtración. Lavar la torta de filtración con etanol (2 x 30 mL). Cargar la solución de material de partida en etanol (de la fase previa) a un matraz redondo de tres cuellos de 1L con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, tubo de secado y termopar el matraz y situado en una bañera de enfriamiento. Añadir ácido p-toluensulfónico monohidratado (4,51 g, 0,02368 mol, 1 eq) en una parte a temperatura ambiente. Se forma una solución ámbar transparente. Pronto se empiezan a formar sólidos. Enfriar la suspensión resultante a 0-5°C, remover durante 1 hora a esta temperatura y después diluir con heptano (300 mL). Remover la suspensión durante un mínimo de 13 horas a 0-5°C. Tras este periodo, obtener los sólidos mediante filtración (tostado). Lavar los sólidos fríos con heptano (temperatura ambiente, 50 mL). Secar los sólidos en un horno de vacío a 35°C hasta un peso constante. Rendimiento: 10,93 g, 0,01932 mol, 81,59%.

[0039] Los cristales de sal de la forma B tienen la siguiente XRPD: El patrón de XRPD de cristales de sal de forma B se muestra en la Figura 9. La Tabla 5 muestra una lista de los ángulos 2 θ , distancias D e intensidades relativas más prominentes.

Tabla 5

	Pos. [°2 Th.]	Altura (cts)	FWHM [°2Th.]	Distancia D (Å)	INT. Rel. [%]
15	4,1373	3800,46	0,1299	21,35763	83,44
	5,6541	3500,03	0,1299	15,63088	79,04
	8,2430	526,80	0,3897	10,72658	11,57
	10,3839	1089,03	0,1299	8,51937	23,91
	11,3760	389,27	0,1624	7,77853	8,55
	12,1103	1193,49	0,1948	7,30844	26,20
20	13,3099	544,61	0,1624	6,65232	11,96
	14,1235	732,42	0,1299	6,27088	16,08
	14,4743	383,24	0,1624	6,11969	12,81
	14,8763	797,18	0,1299	5,95520	17,50
	15,3532	1091,73	0,1624	5,77130	23,97
	15,8535	1531,27	0,2922	5,59028	33,62
	16,4465	1139,43	0,1948	5,39000	25,02
	17,0544	4554,66	0,1948	5,19923	100,00
25	17,9466	668,96	0,3897	4,94274	14,69
	18,1622	884,32	0,1299	4,88454	19,42
	18,6277	693,40	0,1299	4,76350	15,22
	18,9621	714,43	0,1624	4,68024	15,69
	19,8255	884,11	0,2598	4,47833	19,41
	20,3507	2433,40	0,1624	4,36392	53,43
	20,6196	1910,18	0,2598	4,30762	41,94
	21,6034	604,41	0,2598	4,11363	13,27
30	22,4973	1188,22	0,2598	3,95215	26,09
	23,4609	494,32	1,0391	3,79196	10,85
	24,3083	1191,59	0,1299	3,66167	26,16
	25,1377	399,77	0,2598	3,54270	8,78
	26,0351	473,87	0,2273	3,42260	10,40
	27,2489	970,43	0,1624	3,27282	21,31
35	29,0199	91,17	0,6494	3,07701	2,00
	31,5733	191,51	0,2598	2,83374	4,20
	35,0279	94,76	1,0391	2,56178	2,08
	37,6449	72,13	0,5196	2,38949	1,58
	39,4614	89,16	0,5845	2,28359	1,96

EJEMPLO 4 - Preparación de la sal sólida o cristales de sal de la presente invención

[0040] Disolver el materiales de partida, 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona (base libre) (5,28 g, 0,01342 mol, 1 eq) en Etanol (200 proof, 35 mL). Tras este periodo, extraer el carbón mediante filtración. Lavar la torta de filtración con etanol (2x15 mL). Cargar la solución de material de partida en etanol (de la fase previa) en un matraz redondo de tres cuellos de 500 mL equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno, tubo de secado y termopar. El matraz se sitúa en una bañera d enfriamiento. Añadir ácido p-toluensulfónico monohidratado (4,51 g, 0,02368 mol, 1 eq) en una parte a temperatura ambiente. Se forma una solución ámbar oscuro transparente. Pronto se empiezan a formar sólidos. Enfriar la suspensión resultante a 0-5°C y remover durante 1 hora a esta temperatura y después diluir con heptano (200 mL). Remover la suspensión durante un mínimo de 13 horas a 0-5°C. Tras este periodo, extraer los sólidos mediante filtración (tostado). Lavar los sólidos fríos con heptano (temperatura ambiente, 40 mL). Secar los sólidos en un horno de vacío a 35°C hasta un peso constante. Rendimiento: 5,95 g, 0,010617 mol, 78,37%

EJEMPLO 5 - Preparación de la sal sólida o cristales de sal de la presente invención

[0041] La base libre bruta se disuelve en EtOH (3000 mL), y se transfiere a un matraz redondo de tres cuellos de 12 L equipado con un agitador mecánico, una entrada de N₂ y una sonda de temperatura. A continuación se añade a la solución removida 178,3 g de ácido p-toluensulfónico (pTSA) monohidratado (0,94 mol, 1 equiv en relación con la base libre bruta). Se remueve el lote a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora, y después se reduce la temperatura interna a una temperatura de 2 a 4 °C con un baño de hielo. El lote se remueve a una temperatura de 2 a 4 °C durante otra hora, y el lote se convierte en un lodo blanco parduzco. Al lote se añade entonces heptano (6000 mL) a través de un embudo de adición lentamente en aproximadamente 3 horas. La mezcla resultante se remueve a una temperatura de 2 a 4 °C durante otra hora, y se almacena en una habitación fría y oscura durante aproximadamente 15 horas. A continuación, se filtra el lote, y el sólido se enjuaga con heptano (1000 mL). Tras secar en un horno de vacío a una temperatura de 35 a 40 °C durante 4 h, se obtuvieron 345,8 g (61% rendimiento) de un sólido de un color de tostado a marrón. El análisis de HPLC mostró el producto deseado a una pureza del 96,9%. El análisis LC-MS mostró un pico máximo con M/e = 394 (M+1). El análisis de HPLC quiral mostró el enantiómero deseado (primer pico de elución) con aproximadamente 99,7% e.e. 1H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,12-2,32 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,52-2,70 (m, 2 H), 2,80-2,94 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 3,02-3,24 (m, 5 H), 3,26-3,42 (m, 4 H), 3,50-3,76 (m, 4 H), 6,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,74 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,04-7,14 (m, 2 H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,78 (dd, J = 6,3 Hz, J = 1,5 Hz, 2 H), 7,92-7,98 (m, 2 H), 10,60 (bs, 1 H).

35

40

45

Reivindicaciones

1. 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pindo[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona en forma de cristal de sal de adición de ácido toluensulfónico.

5 2. El cristal de sal según la reivindicación 1, donde dicho cristal de sal se encuentra libre o sustancialmente libre de cualquier otra forma.

3. El cristal de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde dicho cristal de sal se encuentra en una forma cristalina no hidratada y no solvatada.

4. El cristal de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde dicho cristal de sal presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos dos valores 2-theta seleccionados entre:

10

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Distancia D (Å)	Intensidad relativa (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

15

20

donde los datos de difracción de polvo de rayos X se recogen en un difractómetro que funciona con un ánodo de cobre y un filtro de níquel.

5. El cristal de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicho cristal de sal presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como el expuesto aquí a continuación

25

Posición ($^{\circ}2\theta$)	Distancia D (Å)	Intensidad relativa (%)
5,68	15,543	100,0
12,11	7,303	26,0
16,04	5,520	22,3
17,03	5,202	66,8
18,16	4,882	21,6
19,00	4,668	20,8
21,67	4,097	15,7
22,55	3,940	23,9
23,48	3,786	18,9
24,30	3,660	23,5

30

35

donde los datos de difracción de polvo de rayos X se recogen en un difractómetro que funciona con un ánodo de cobre y un filtro de níquel.

6. El cristal de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde dicho cristal de sal presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como el expuesto aquí en la siguiente Tabla:

	POSICIÓN (°2θ)	ALTURA (Cts)	PWHM (°2θ)	DISTANCIA D (Å)	INTENSIDAD RELATIVA (%)
5	5,6811	11807,77	0,1658	15,54391	100,00
	8,5140	1582,45	0,1671	10,37709	13,40
	11,3750	1379,81	0,1863	7,77273	11,69
	12,1088	3074,71	0,2072	7,30333	26,04
	13,3354	1329,25	0,1836	6,63416	11,26
	16,7948	1845,19	0,2650	5,60626	15,63
10	16,0419	2633,59	0,1568	5,52046	22,30
	16,4461	976,96	0,5366	5,38570	8,27
	17,0309	7890,92	0,2151	5,20205	66,83
	17,2606	1283,83	4,0000	5,13334	10,87
	17,5531	1328,92	0,1966	5,04844	11,25
	18,1581	2550,85	0,1871	4,88158	21,60
15	18,9966	2449,84	0,2210	4,46792	20,75
	18,8889	3546,82	0,2456	4,46051	30,04
	20,7510	559,67	0,0792	4,27711	4,74
	21,6724	1855,26	0,1756	4,09730	15,71
	22,5463	2825,63	0,2478	3,94041	23,93
	23,4815	2226,62	0,1730	3,78556	18,86
20	23,7411	1604,25	0,1854	3,74475	13,59
	24,3006	2777,58	0,1798	3,65978	23,52
	25,9394	874,95	0,3670	3,43216	7,41
	27,2321	673,90	0,2791	3,27209	5,71
	28,3782	192,47	0,1700	3,14250	1,63
	28,9055	158,09	0,1331	3,08636	1,34
25	29,6695	493,21	0,2567	3,00860	4,18
	31,6106	374,66	0,1619	2,82814	3,17
	32,2950	211,18	0,2236	2,76975	1,79
	34,8530	401,29	0,6501	2,57211	3,40
	37,5435	283,20	0,1845	2,39373	2,40
	39,4972	264,36	0,2221	2,27971	2,24
30	40,2502	140,53	0,1475	2,23878	1,19
	40,8303	125,14	0,1353	2,20830	1,06

o Figura 7, y/o en Figura 7A o 7B, donde los datos de difracción de polvo de rayos X se recogen en un difractómetro que funciona con un ánodo de cobre y un filtro de níquel.

7. El cristal de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde dicho cristal de sal presenta un patrón de calorimetría de barrido diferencial (DSC) y/o perfil de análisis termogravimétrico sustancialmente como el expuesto aquí en la Figura 8.

5 8. El cristal de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde dicho cristal de sal presenta un patrón de bandas de espectrometría de infrarrojos por transformada de Fourier sustancialmente como el expuesto aquí en la Tabla 1; y/o donde dicho cristal de sal presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se expone aquí en la siguiente Tabla:

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	Distancia d [Å]	Int. Rel. [%]
4,1373	3800,46	0,1299	21,35763	83,44
5,6541	3600,03	0,1299	15,63088	79,04
8,2430	526,80	0,3897	10,72658	11,57
10,3839	1089,03	0,1299	8,51937	23,91
11,3760	359,27	0,1624	7,77853	8,55
12,1103	1193,49	0,1948	7,30844	26,20
13,3099	544,61	0,1624	6,65232	11,96
14,1235	732,42	0,1299	6,27088	16,08
14,4743	583,24	0,1624	6,11969	12,81
14,3763	797,18	0,1299	5,95520	17,50
15,3532	1091,73	0,1624	5,77130	23,97
15,8535	1531,27	0,2922	5,59028	33,62
16,4465	1139,43	0,1948	5,39000	25,02
17,0544	4554,66	0,1948	5,19923	100,00
17,9466	668,96	0,3897	4,94274	14,69
18,1622	884,32	0,1299	4,88454	19,42
18,6277	693,40	0,1299	4,76350	15,22
13,9621	714,43	0,1624	4,63024	15,69
19,8255	884,11	0,2598	4,47833	19,41
20,3507	2433,40	0,1624	4,36392	53,43
20,6196	1910,18	0,2598	4,30762	41,94
21,6034	604,41	0,2598	4,11363	13,27
22,4973	1188,22	0,2599	3,95215	26,09
23,4509	494,32	1,0391	3,79196	10,85
24,3083	1191,59	0,1299	3,66167	26,16
25,1377	399,77	0,2598	3,54270	8,78
26,0351	473,87	0,2273	3,42260	10,40
27,2489	970,43	0,1624	3,27282	21,31
29,0199	91,17	0,6494	3,07701	2,00
31,5733	191,51	0,2598	2,83374	4,20
35,0279	94,76	1,0391	2,56178	2,08
37,6449	72,13	0,5196	2,38949	1,58
39,4614	89,16	0,5845	2,28359	1,96

25 o Figura 9 o 10, donde los datos de difracción de polvo de rayos X se recogen en un difractómetro que funciona con un ánodo de cobre y un filtro de níquel.

9. Un proceso para la producción del cristal de sal de según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, cuyo proceso comprende las fases de:

- 5 a) hacer reaccionar 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona base libre con ácido p-toluensulfónico en presencia de un solvente; o
- b) disolver sal de adición de ácido toluensulfónico de 4-((6bR,10aS)-3-metil-2,3,6b,9,10,10a-hexahidro-1H-pirido[3,4':4,5]pirrolo[1,2,3-de]quinoxalin-8(7H)-il)-1-(4-fluorofenil)-1-butanona en un solvente; y
- c) opcionalmente enfriar dicha solución o mezcla de reacción resultante, p.ej., a 0-25°C.

10 **10.** El proceso según la reivindicación 9, donde dicho solvente se selecciona entre alcohol C₁₋₄, por ejemplo, 2-propanol, acetona, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, butanona, heptano, hexano, agua, tolueno y mezclas de los mismos.

11. El proceso según la reivindicación 9, donde dicho solvente es 2-propanol o etanol.

15 **12.** Una composición farmacéutica que comprende cristales de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, como ingrediente activo, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Los cristales de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso como sustancia farmacéutica.

20 **14.** Los cristales de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, una composición farmacéutica según la reivindicación 12 o cristales de sal formados a partir del proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 9 a la 11 para su uso en un método para la profilaxis o tratamiento de un trastorno seleccionado entre obesidad, anorexia, bulimia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, migraña, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos sexuales, depresión, esquizofrenia, migraña, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del sueño, afecciones asociadas al dolor cefálico, fobias sociales, trastornos gastrointestinales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal,

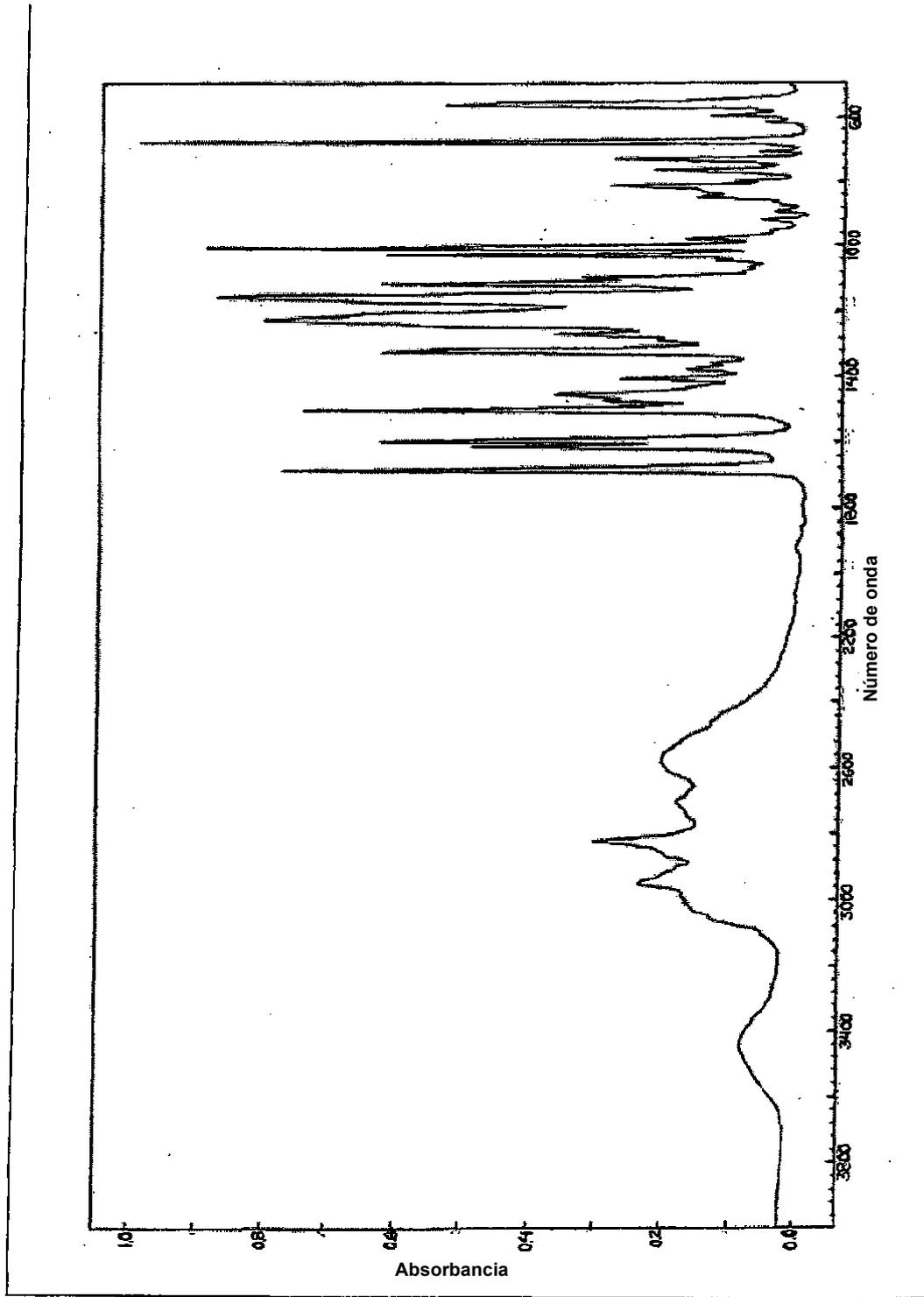
25 que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de los cristales de sal o composición farmacéutica.

15. Los cristales de sal o composición farmacéutica para su uso en el método según la reivindicación 14, donde dicho trastorno es psicosis o trastornos del sueño.

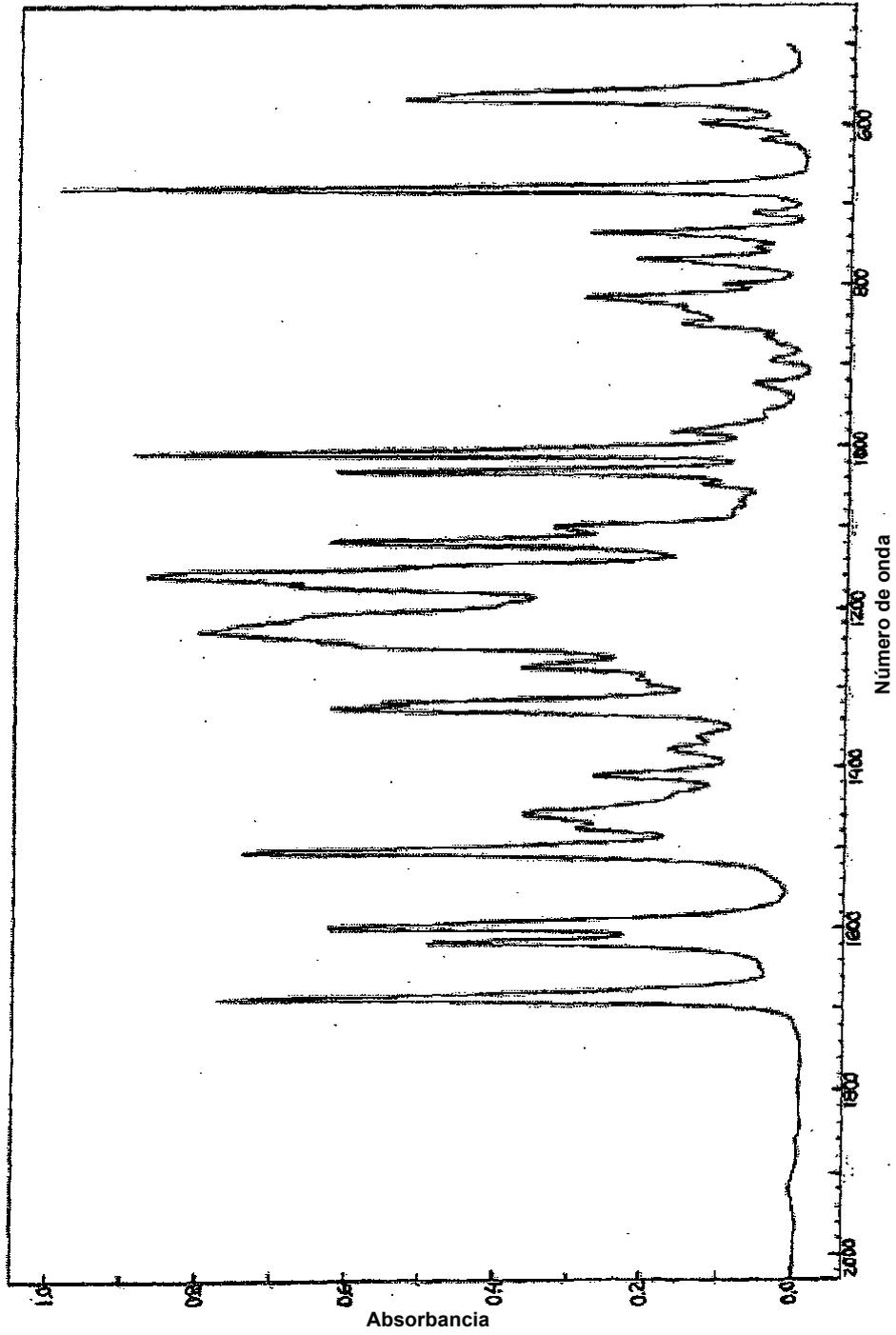
30 **16.** El uso de los cristales de sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, una composición farmacéutica según la reivindicación 12 o cristales de sal formados a partir del proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 9 a la 11 en la producción de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de un trastorno seleccionado entre obesidad, anorexia, bulimia, depresión, ansiedad, psicosis, esquizofrenia, migraña, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno sexual, depresión, esquizofrenia, migraña, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del sueño,

35 afecciones asociadas al dolor cefálico, fobias sociales, trastornos gastrointestinales como disfunción de la motilidad del tracto gastrointestinal.

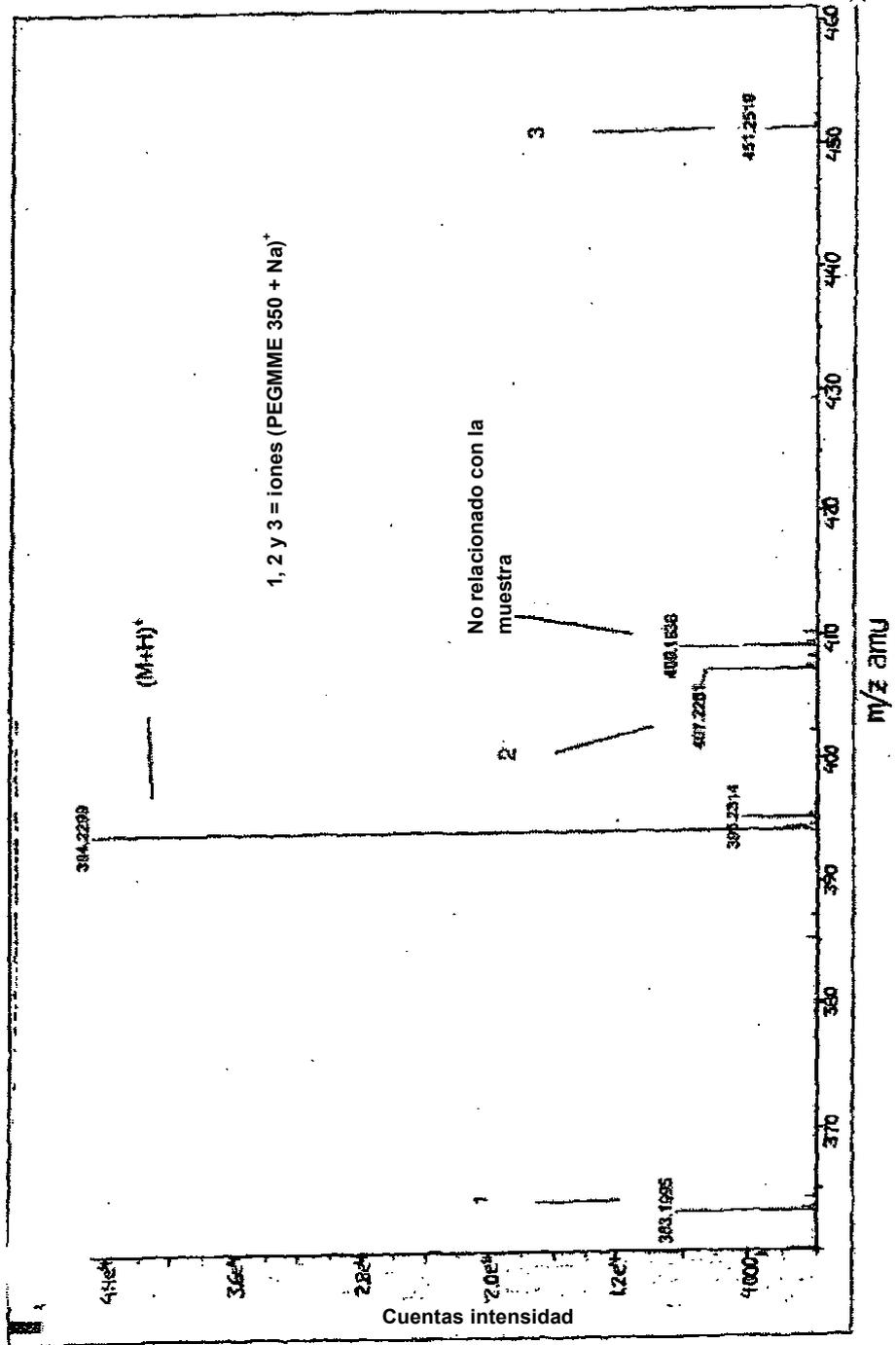
(Figura 1)



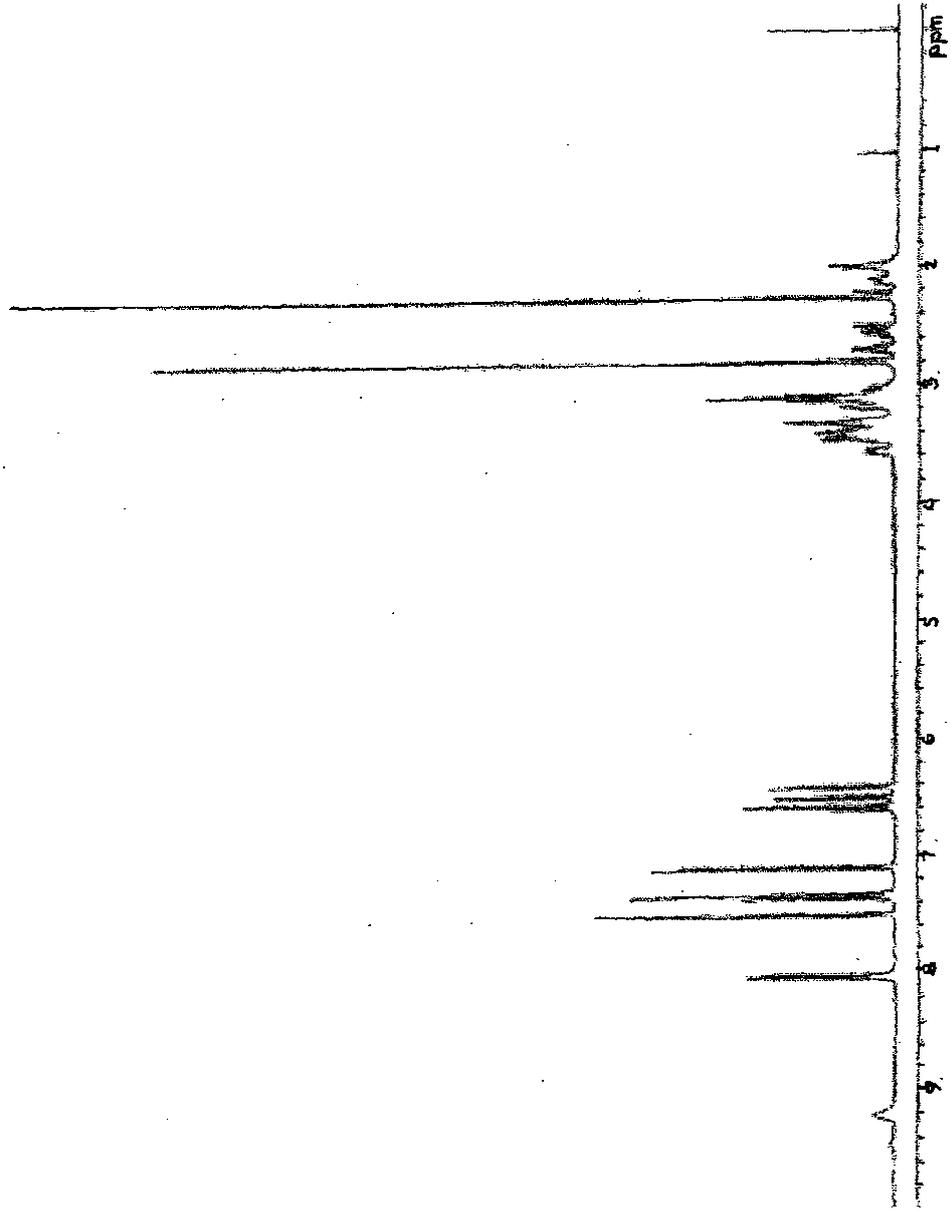
(Figura 2)



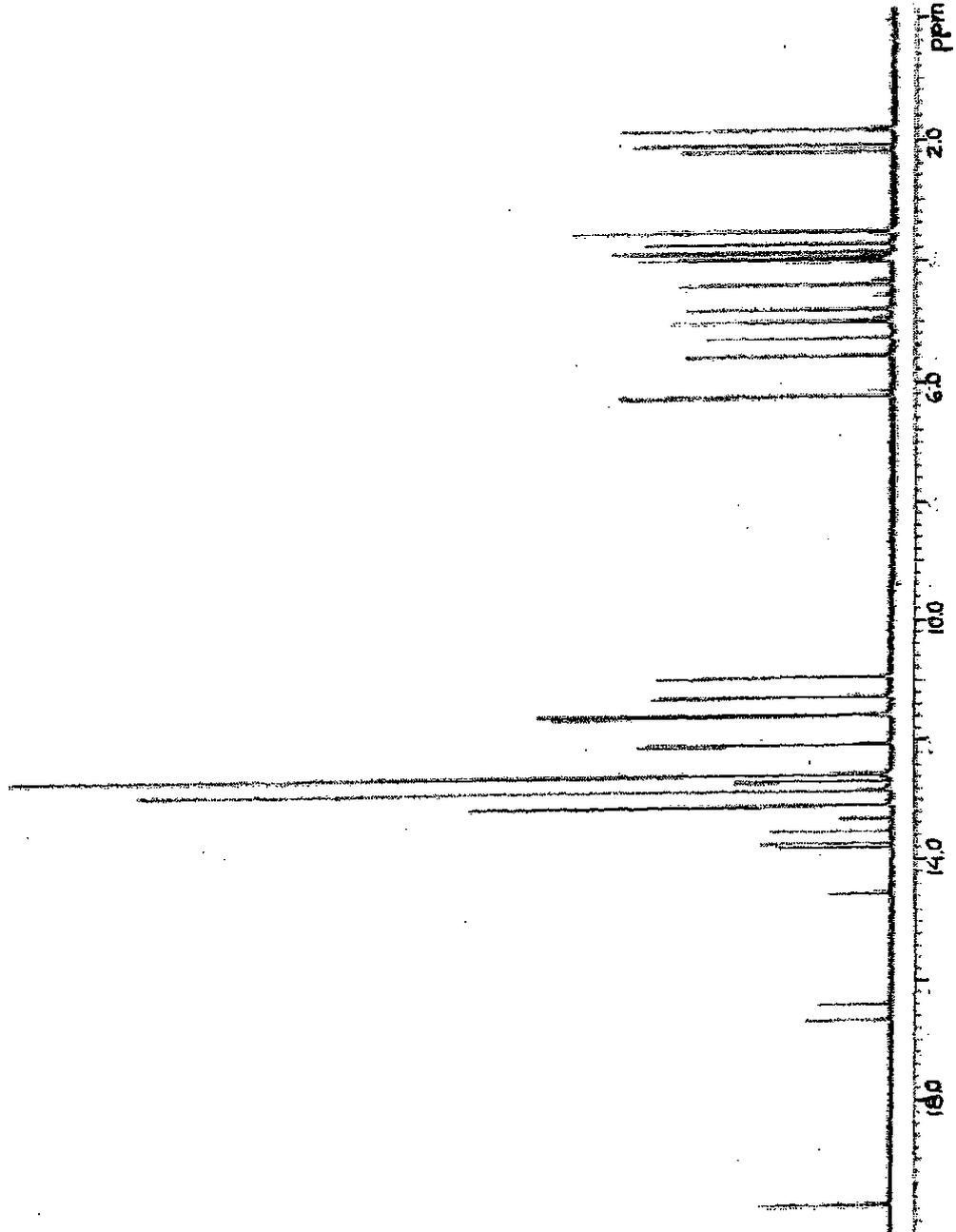
(Figura 3)



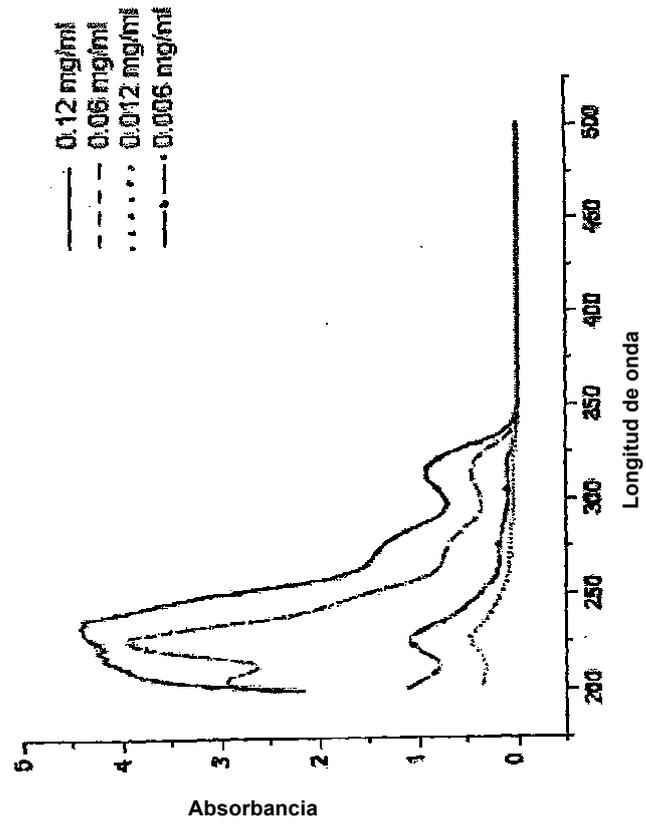
(Figura 4)

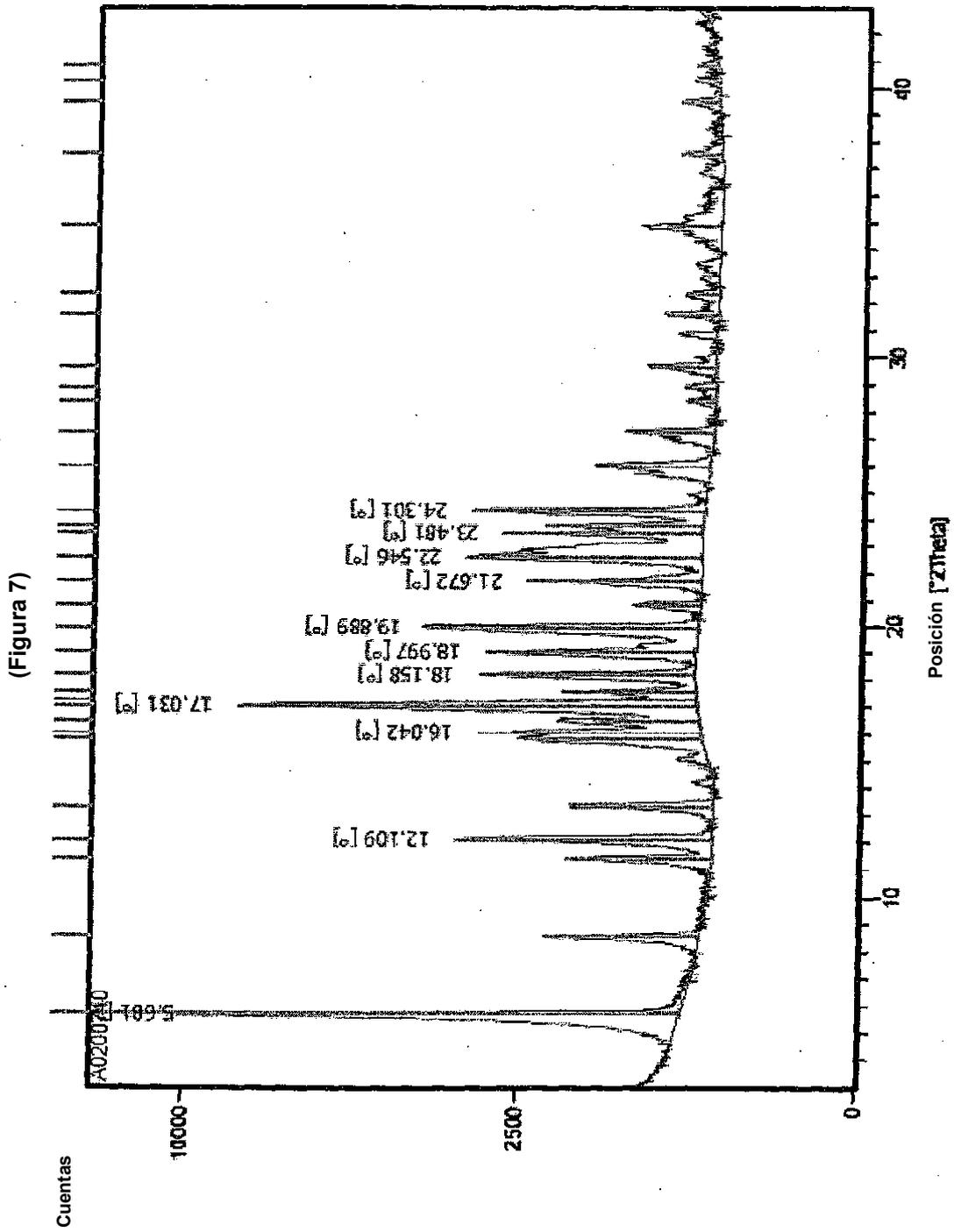


(Figura 5)

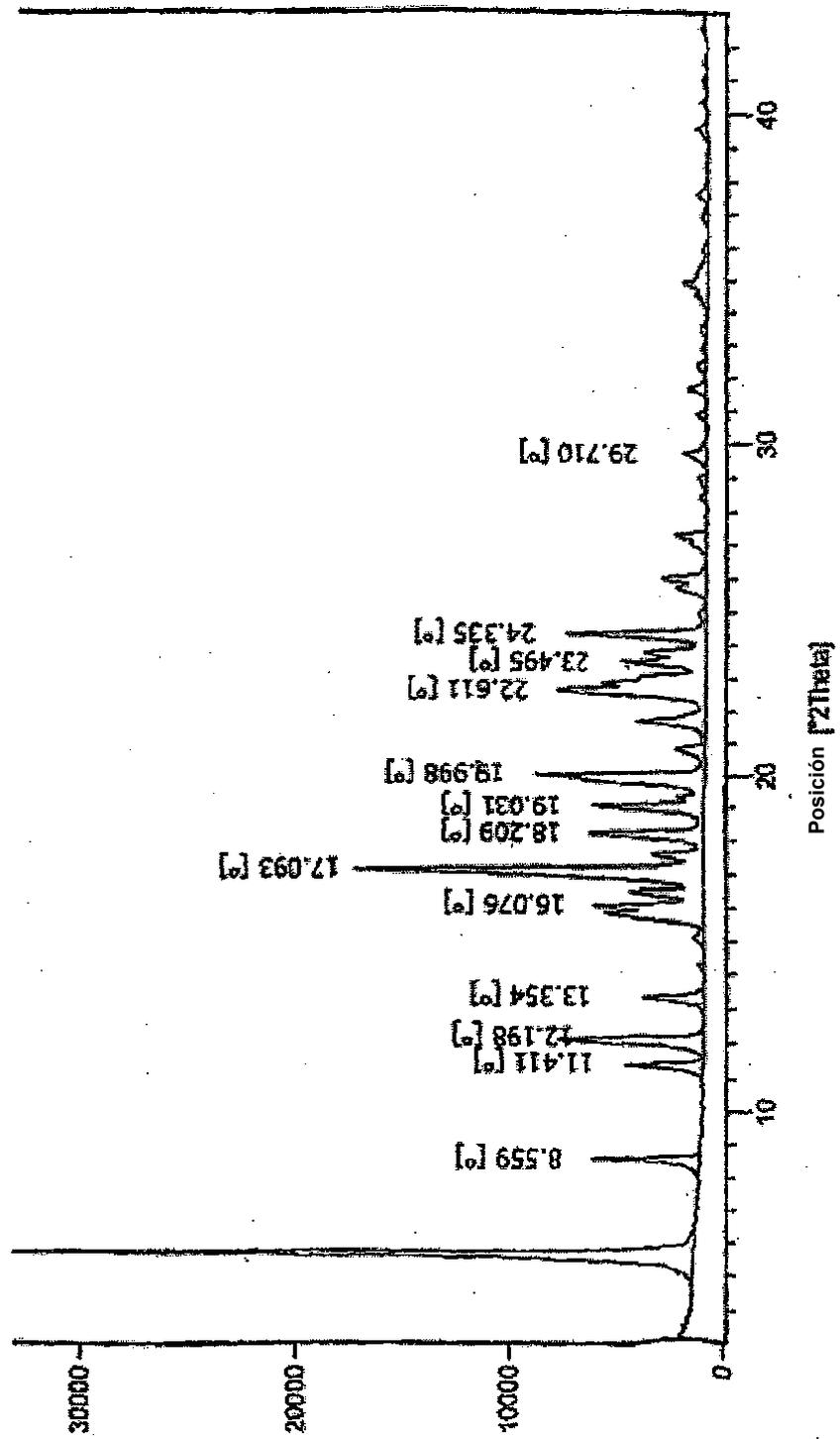


(Figura 6)

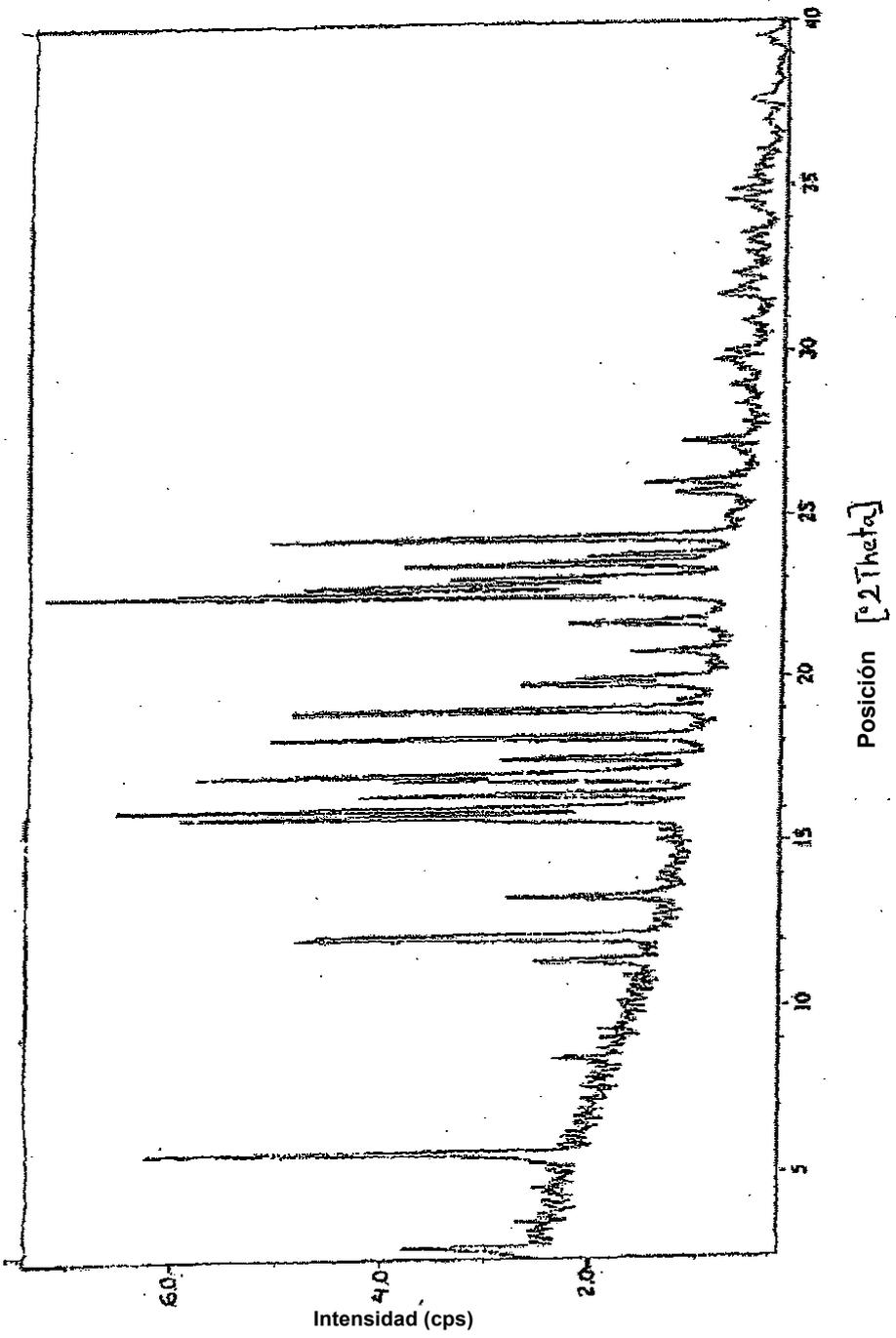




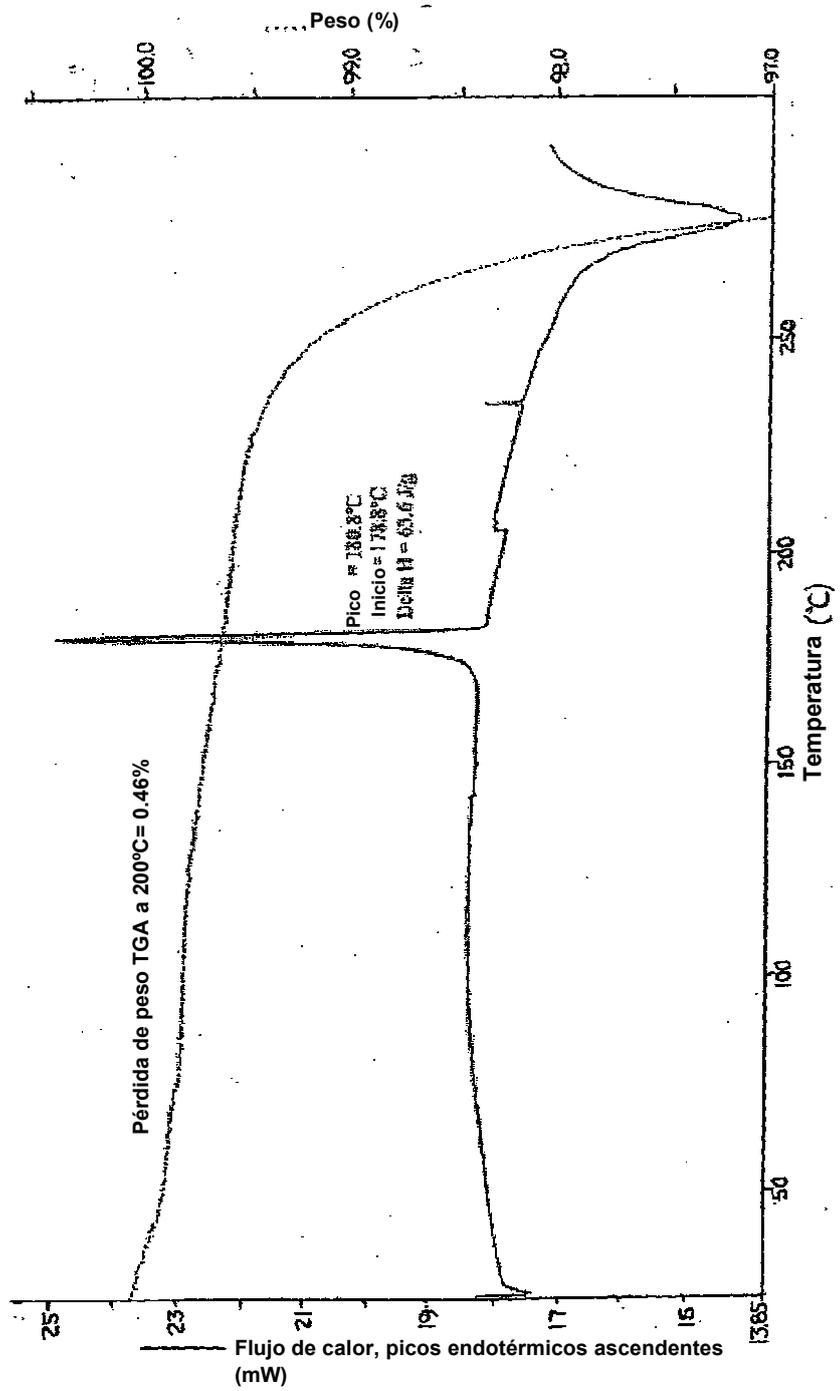
(Figura 7A)



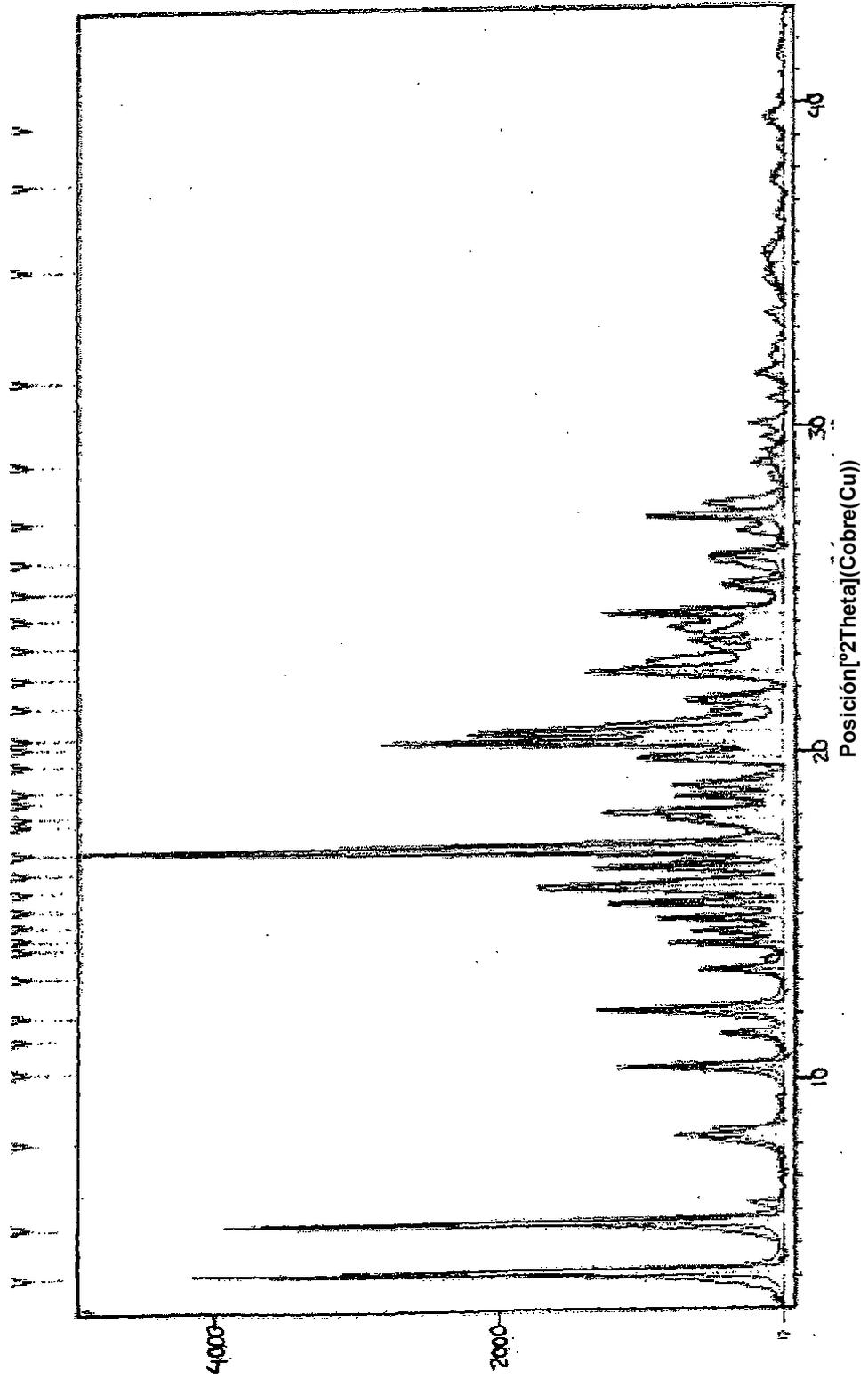
(Figura 7B)



(Figura 8)



(Figura 9)



(Figura 10)

