

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 838**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2007 E 07774640 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016 EP 2004646**

54 Título: **Sal clorhidrato de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decán-2-ona y procedimiento de preparación de la misma**

30 Prioridad:

05.04.2006 US 789280 P

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

29.09.2016

73 Titular/es:

**OPKO HEALTH, INC (100.0%)
4400 Biscayne Blvd.
Miami, FL 33137, US**

72 Inventor/es:

**HU, MENGWEI;
PALIWAL, SUNIL;
SHIH, NENG-YANG;
GUENTER, FRANK y
MERGELSBERG, INGRID**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 584 838 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

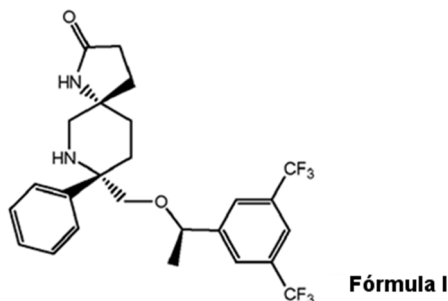
Sal clorhidrato de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decán-2-ona y procedimiento de preparación de la misma

Campo de la invención

La presente solicitud de patente se refiere de manera general a sales farmacéuticamente útiles y a un nuevo procedimiento para preparar sales farmacéuticamente útiles. Se refiere concretamente a un nuevo procedimiento para sintetizar sales farmacéuticamente útiles de 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decán-2-ona.

Antecedentes de la invención

La preparación de diazaspirodecán-2-onas, en particular 8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diaza-spiro[4.5]decán-2-onas, por ejemplo (5S,8S)-8-[[1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona (el compuesto de fórmula I) se da a conocer en la patente US nº 7.049.320, publicada el 23 de mayo de 2006 (patente nº '320).



Los nuevos compuestos dados a conocer en la patente nº '320 se clasifican como compuestos de taquicinina y son antagonistas de receptores del neuropéptido neurocinina-1 (denominados en la presente memoria por conveniencia "antagonistas de receptores de NK-1").

Los compuestos indicados en la patente nº '320 se clasifican como compuestos de taquicinina y son antagonistas de los receptores del neuropéptido neurocinina-1 (en la presente memoria antagonistas de receptores de "NK-1"). Otros antagonistas de receptores de NK₁ y la síntesis de los mismos han sido descritos en, por ejemplo, Wu et al., Tetrahedron 56:3043-3051, 2000; Rombouts et al., Tetrahedron Letters 42:7397-7399, 2001; Rogiers et al., Tetrahedron 57:8971-8981, 2001, y en cada una de las publicaciones siguientes: solicitud internacional publicada nº WO05/100358, patentes US nº 5.760.018 (1998) y nº 5.620.989 (1997) y publicaciones internacionales nº WO95/19344 (1995), nº WO 94/13639 (1994) y nº WO 94/10165 (1994).

Se ha demostrado que los antagonistas de receptores de "NK-1" resultan ser agentes terapéuticos útiles, por ejemplo en el tratamiento del dolor, inflamación, migraña, emesis (vómitos) y nocicepción. Entre los nuevos compuestos NK-1 dados a conocer en la patente nº '320 mencionada anteriormente se incluyen el compuesto de fórmula I, que resulta útil en el tratamiento de la náusea y la emesis asociadas a los tratamientos de quimioterapia (Chemotherapy-induced nausea and emesis, NVIQ). La emesis y la náusea son problemas que aparecen en la provisión de la quimioterapia. Algunos agentes quimioterápicos, por ejemplo el cisplatino, el carboplatino y la temozolomida, se han asociado a la náusea y vómitos tanto de aparición aguda como retardada. Es conocida la administración de agentes quimioterápicos con un antiemético, por ejemplo tal como se indica en la patente US nº 5.939.098, que describe la coadministración de temozolomida y ondansetrón; sin embargo, dicha terapia no resulta eficaz para prevenir la náusea y vómitos de aparición retardada.

Tal como se expone en la patente nº '320, el compuesto de fórmula I se caracterizó mediante las técnicas de CCF y CG/EM. Los procedimientos descritos en la patente nº '320 proporcionaron el compuesto de fórmula I en forma de una espuma blanca amorfa. Los intentos repetidos de cristalizar la base libre no proporcionaron un material cristalino. El documento nº WO 2005/063243 describe complejos de ciclodextrina del compuesto de fórmula I y además menciona de manera general una sal clorhidrato del compuesto de fórmula I pero no describe una sal cristalina clorhidrato del compuesto de fórmula I.

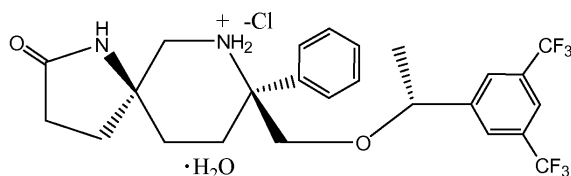
En general, los compuestos en los que se ha reconocido actividad terapéutica deben proporcionarse en una forma altamente pura para la utilización farmacéutica. Además, resulta deseable proporcionar compuestos destinados a la utilización farmacéutica en una forma que permita la fácil manipulación para la incorporación en un medicamento, y que al incorporarse en un medicamento, presenten un carácter suficientemente robusto para resistir la degradación química y de esta manera proporcionar una vida útil prolongada al medicamento.

Objetos y sumario de la invención

A partir de lo expuesto anteriormente se desea una forma del agente terapéutico que permita proporcionar el agente terapéutico en una forma altamente purificada. Se desea además una forma del agente terapéutico que sea robusta frente a la degradación bajo las condiciones ambientales en las que se manipula y se almacena.

Dicho objeto y otros objetos son proporcionados ventajosamente por la presente invención, que en un aspecto proporciona el compuesto de fórmula I en una forma salina que es un monohidrato cristalino, es decir, una forma de sal monohidrato clorhidrato del compuesto de fórmula I.

La presente invención se refiere a una sal monohidrato clorhidrato cristalina de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona (el compuesto monohidrato clorhidrato de fórmula II).

**Fórmula II**

que se caracteriza por el patrón de difracción de polvo de rayos x mostrado en la Tabla I, expresado en términos de los ángulos de difracción (en 2θ , todos los valores presentan una precisión de $\pm 0,2$), distanciamiento reticular "d" (en angstroms) y las intensidades relativas de pico ("IR") siguientes:

Tabla I

Ángulo de difracción (2θ , $\pm 0,2$)	IR	Distanciamiento reticular (Å) $\pm 0,04$
16,1	Media	5,49
18,4	Media	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Débil	3,78

Se da a conocer además una forma de sal cristalina de clorhidrato anhidro (HCl anhidro forma I) de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona, que se caracteriza por el patrón de difracción de polvo de rayos x mostrado en la Tabla II, expresado en términos de ángulo de difracción (en 2θ), distanciamiento reticular "d" (en angstroms) e intensidades relativas de pico ("IR").

Tabla II

Ángulo de difracción (2θ , $\pm 0,2$)	IR	Distanciamiento reticular (Å) $\pm 0,04$
12,9	Fuerte	6,86
15,4	Fuerte	5,75
17,3	Fuerte	5,13
20,2	Fuerte	4,39

Se da a conocer además una sal cristalina de clorhidrato anhidro (HCl anhidro forma II) de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona que se caracteriza por el patrón de difracción de polvo de rayos x mostrado en la Tabla III expresado en términos de ángulo de difracción (en 2θ), distanciamiento reticular "d" (en angstroms) e intensidades relativas de pico ("IR").

Tabla III

Ángulo de difracción (2θ , $\pm 0,2$)	IR	Distanciamiento reticular (Å) $\pm 0,04$
7,0	Media	12,70
9,0	Fuerte	9,87
12,6	Muy fuerte	7,00
20,2	Fuerte	4,39

Se da a conocer además una forma sal tosílato cristalina (forma tosílato I) de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona, que se caracteriza por el patrón de difracción

de polvo de rayos x mostrado en la Tabla IV, expresado en términos de ángulo de difracción (en 2θ), distanciamiento reticular "d" (en angstroms) e intensidades relativas de pico ("IR").

5

Tabla IV

Ángulo de difracción ($2\theta, \pm 0,2$)	IR	Distanciamiento reticular ($\text{Å} \pm 0,04$)
9,4	Media	9,36
20,0	Muy fuerte	4,43
21,0	Media-Fuerte	4,22
25,3	Media-Fuerte	3,51

Se da a conocer además una forma cristalina de sal tosilato (forma tosilato II) de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona que se caracteriza por el patrón de difracción de polvo de rayos x mostrado en la Tabla V expresado en términos de ángulo de difracción (en 2θ), distanciamiento reticular "d" (en angstroms) e intensidades relativas de pico ("IR").

10

Tabla V

Ángulo de difracción ($2\theta, \pm 0,2$)	IR	Distanciamiento reticular ($\text{Å} \pm 0,04$)
5,0	Muy fuerte	17,66
10,0	Fuerte	8,80
13,6	Media	6,52
19,7	Muy fuerte	4,49

Se da a conocer además una forma de sal cristalina tosilato (forma tosilato III) de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona que se caracteriza por el patrón de difracción de polvo de rayos x mostrado en la Tabla VI expresado en términos de ángulo de difracción (en 2θ), distanciamiento reticular "d" (en angstroms) e intensidades relativas de pico ("IR").

15

Tabla VI

Ángulo de difracción ($2\theta, \pm 0,2$)	IR	Distanciamiento reticular ($\text{Å} \pm 0,04$)
6,3	Media	14,02
9,7	Muy fuerte	9,13
20,2	Fuerte	4,39
22,2	Fuerte	4,00

Se da a conocer además una forma de sal cristalina tosilato (forma tosilato IV) de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona que se caracteriza por el patrón de difracción de polvo de rayos x mostrado en la Tabla VII expresado en términos de ángulo de difracción (en 2θ), distancias de la red cristalina "d" (en angstroms) e intensidades relativas de pico ("IR").

20

Tabla VII

Ángulo de difracción ($2\theta, \pm 0,2$)	IR	Distancias de la red cristalina ($\text{Å} \pm 0,04$)
6,1	Fuerte	14,44
9,6	Fuerte	9,19
20,9	Fuerte	4,26
22,0	Fuerte	4,03

25

Otro aspecto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene la sal monohidrato clorhidrato forma I de ((5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona (el compuesto de fórmula I) y la utilización de la sal monohidrato clorhidrato forma I o una composición farmacéutica que comprende la misma, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de las náuseas y la emesis. En algunas formas de realización resulta preferido coadministrar una sal del compuesto de fórmula I preparada según la presente invención con otros agentes terapéuticos, por ejemplo un agente quimioterápico, por ejemplo la temozolomida y el cisplatino, preferentemente la temozolomida.

30

En algunas formas de realización resulta preferido administrar agentes terapéuticos adicionales en un régimen de dosificación seleccionado de entre la administración contemporánea y simultánea de agentes terapéuticos adicionales contenidos en una forma de dosificación separada. En algunas formas de realización resulta preferido administrar agentes terapéuticos adicionales conjuntamente con una sal de la presente invención mediante la

35

40

administración simultánea utilizando una forma de dosificación que contiene por lo menos una sal de la presente invención conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos.

5 En algunas formas de realización resulta preferido proporcionar la terapia mediante la administración de un medicamento que comprende la forma sal monohidrato clorhidrato cristalino I de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona en una cantidad que proporciona un nivel en suero terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I o sal del mismo en el tratamiento y/o prevención de las náuseas y la emesis.

10 Breve descripción de las figuras

La figura 1 presenta un patrón característico de difracción de polvo de rayos x e la forma sal monohidrato clorhidrato cristalina del compuesto de fórmula I [eje vertical: intensidad (CPS), recuento (raíz cuadrada); eje horizontal: dos theta (2θ) (grados)].

15 La figura 2 presenta un espectro característico de infrarrojos de la forma sal monohidrato clorhidrato cristalina del compuesto de fórmula I [eje vertical: transmitancia (porcentaje); eje horizontal: número de onda (cm^{-1})].

20 La figura 3 presenta un espectro Raman característico de la forma sal monohidrato clorhidrato cristalina del compuesto de fórmula I [eje horizontal: desplazamiento de Raman en centímetros recíprocos; eje vertical: intensidad relativa frente al fondo].

25 La figura 4 presenta un termograma característico de calorimetría de escaneo diferencial de la forma de sal cristalina monohidrato clorhidrato del compuesto de fórmula I [eje vertical: flujo de calor (cal/s/g); eje horizontal: temperatura (grados centígrados)].

30 La figura 5 presenta un patrón característico de difracción de polvo de rayos x de la sal cristalina de clorhidrato anhidro forma I del compuesto de fórmula I [eje vertical: intensidad (CPS, recuentos (raíz cuadrada)); eje horizontal: dos theta (2θ) (grados)].

La figura 6 presenta un patrón característico de difracción de polvo de rayos x de la sal cristalina de clorhidrato anhidro forma II del compuesto de fórmula I [eje vertical: intensidad (CPS, recuentos (raíz cuadrada)); eje horizontal: dos theta (2θ) (grados)].

35 La figura 7 presenta un espectro característico de infrarrojos de la sal cristalina de clorhidrato anhidro forma II del compuesto de fórmula I [eje vertical: transmitancia (porcentaje); eje horizontal: número de onda (cm^{-1})].

40 La figura 8 presenta un espectro característico de Raman de la sal cristalina de clorhidrato anhidro forma II del compuesto de fórmula I [eje horizontal: desplazamiento de Raman en centímetros recíprocos; eje vertical: intensidad relativa frente al fondo].

45 La figura 9 presenta un patrón característico de difracción de polvo de rayos x de la sal cristalina tosilato forma I del compuesto de fórmula I [eje vertical: intensidad (CPS, recuento (raíz cuadrada)); eje horizontal: dos theta (2θ), grados].

La figura 10 presenta un espectro característico de infrarrojos de la sal cristalina de tosilato forma I del compuesto de fórmula I [eje vertical: transmitancia (porcentaje); eje horizontal: número de onda (cm^{-1})].

50 La figura 11 presenta un espectro característico de Raman de la sal cristalina tosilato forma I del compuesto de fórmula I [eje horizontal: desplazamiento de Raman en centímetros recíprocos; eje vertical: intensidad relativa frente al fondo].

55 La figura 12 presenta un patrón característico de difracción de polvo de rayos x de la sal cristalina tosilato forma II (cristalizada a partir de acetonitrilo) del compuesto de fórmula I [eje vertical: intensidad (CPS, recuento (raíz cuadrada)); eje horizontal: dos theta (2θ), grados].

60 La figura 13 presenta un patrón característico de difracción de polvo de rayos x de la forma sal tosilato cristalina III (solvato de hexano) del compuesto de fórmula I [eje vertical: intensidad (CPS, recuento (raíz cuadrada)); eje horizontal: dos theta (2θ), grados].

La figura 14 presenta un patrón característico de difracción de polvo de rayos x de la sal cristalina tosilato forma IV (solvato de THF) del compuesto de fórmula I [eje vertical: intensidad (CPS, recuento (raíz cuadrada)); eje horizontal: dos theta (2θ), grados].

La figura 15 presenta un espectro característico de infrarrojos de la sal cristalina tosilato forma II (cristalizada a partir de acetonitrilo) del compuesto de fórmula I [eje vertical: transmitancia (porcentaje); eje horizontal: número de onda (cm^{-1})].

5 La figura 16 presenta un espectro característico de Raman de la sal cristalina tosilato forma II (cristalizada a partir de acetonitrilo) del compuesto de fórmula I [eje horizontal: desplazamiento de Raman en centímetros recíprocos; eje vertical: intensidad relativa frente a fondo].

10 La figura 17 presenta un espectro característico de infrarrojos de la sal cristalina tosilato forma IV (solvato de THF) del compuesto de fórmula I [eje vertical: transmitancia (porcentaje); eje horizontal: número de onda (cm^{-1})].

15 La figura 18 presenta un espectro característico de Raman de la sal cristalina tosilato forma IV (solvato de THF) del compuesto de fórmula I [eje horizontal: desplazamiento de Raman en centímetros recíprocos; eje vertical: intensidad relativa frente a fondo].

La figura 19 presenta un termograma característico de calorimetría de escaneo diferencial de la sal cristalina tosilato forma I del compuesto de fórmula I [eje vertical: flujo de calor, en cal/s/g ; eje horizontal: temperatura, en grados centígrados].

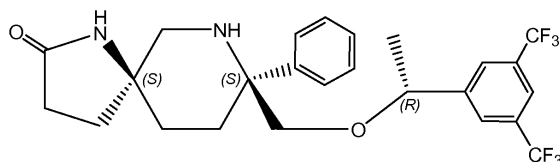
20 La figura 20 presenta un termograma característico de calorimetría de escaneo diferencial de la sal cristalina tosilato forma II (cristalizada a partir de acetonitrilo) del compuesto de fórmula I [eje vertical: flujo de calor, en cal/s/g ; eje horizontal: temperatura, en grados centígrados].

25 La figura 21 presenta un termograma característico de calorimetría de escaneo diferencial de la sal cristalina tosilato forma III (solvato de hexano) del compuesto de fórmula I [eje vertical: flujo de calor, en cal/s/g ; eje horizontal: temperatura, en grados centígrados].

30 La figura 22 presenta un espectro característico de RMN de protones en solución de una sal clorhidrato del compuesto de fórmula I.

Descripción detallada de la invención

Las formas salinas de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de fórmula I)



Fórmula I

35 proporcionan un agente terapéutico beneficioso en el tratamiento de las náuseas y la emesis. La preparación de sales de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de fórmula I), incluyendo la sal clorhidrato monohidrato de fórmula II (mostrada anteriormente) y diversas sales tosilato, los cuales presentan propiedades físicas y químicas útiles en la provisión de medicamentos, se dan a conocer en las solicitudes de patente US nº 60/789.280 y nº 60/789.513.

40 Dos de los efectos secundarios más debilitantes de la quimioterapia citotóxica son las náuseas y los vómitos (emesis). Se produce tanto náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ) en fase aguda como NVIQ en fase retardada. La NVIQ en fase aguda se produce en las primeras 24 horas después de la administración de quimioterapia mientras que la NVIQ en fase retardada se manifiesta entre los 2 y 5 días después de la administración de la quimioterapia. La NVIQ en fase aguda se ha controlado mediante la administración de antagonistas de receptores de 5HT₃, con frecuencia en combinación con un corticoesteroide, por ejemplo dexametasona, dicho tratamiento no ha resultado eficaz en el control de la NVIQ en fase retardada. Se cree que la NVIQ en fase aguda y la NVIQ en fase retardada surgen por fenómenos fisiológicos diferentes. Se cree que la administración de un antagonista de receptor de NK-1, por ejemplo sales de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-ona, solas o en combinación con uno o más de entre un corticoesteroide, por ejemplo dexametasona y/o un antagonista de receptor de 5HT₃, por ejemplo ondansetrón, granisetron, palonosetrón, dolasetron o tropisetron, proporcionarán una terapia eficaz en el tratamiento de la NVIQ en el ser humano.

55 Las sales de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-ona resultan útiles en la provisión de terapia para tratar la NVIQ y otras condiciones que pueden someterse a tratamiento

mediante la administración de un inhibidor de NK-1, por ejemplo náuseas y/o emesis debidas a otros factores causativos, por ejemplo la cinetosis y las náuseas matinales. Opcionalmente, una formulación que contiene la sal de la presente invención, al administrarla en una dosis eficaz, y opcionalmente al administrarla conjuntamente con un medicamento separado que contiene un antagonista de receptor de 5HT₃, por ejemplo ondansetrón, granisetron, palonosetrón, dolasetron o tropisetron y/o uno o más corticoesteroides, por ejemplo dexametasona, resulta útil en el control de la NVIQ. Opcionalmente, una formulación que contiene la sal de la invención puede incluir adicionalmente uno o más antagonistas de receptores de 5HT₃, por ejemplo ondansetrón, granisetron, palonosetrón, dolasetron o tropisetron y/o uno o más corticoesteroides, por ejemplo dexametasona, en la provisión de terapia en el tratamiento de NVIQ en fase aguda y en fase retardada.

La invención proporciona además la utilización de la forma sal monohidrato clorhidrato forma cristalina I del compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las náuseas y/o emesis. Se cree que los medicamentos que comprenden sales del compuesto de fórmula I resultan útiles en la provisión de un tratamiento antináuseas y antiemético para las náuseas y la emesis que aparecen por cualquier causa, por ejemplo que aparecen por quimioterapia, terapia de radiación, que aparecen durante un periodo de recuperación postoperatorio, que aparecen por cinetosis, que aparecen por náuseas matinales y que aparecen por alteraciones e infecciones del oído interno. Sin embargo, se cree que el compuesto de fórmula I se utiliza más ventajosamente en la provisión del tratamiento antináuseas y/o antiemético para las náuseas y/o la emesis de aparición retardada asociadas a tratamientos de quimioterapia, tratamientos de radiación y que aparecen durante el periodo postoperatorio. En algunas formas de realización resulta preferido proporcionar una combinación de la sal del compuesto de fórmula I preparada según la presente invención, o una composición farmacéutica que contiene la sal, y otros agentes terapéuticos, por ejemplo un agente quimioterápico, por ejemplo temozolomida y cisplatino, preferentemente temozolomida.

Tal como se utiliza en la presente memoria una combinación incluye: agentes terapéuticos combinados físicamente en una composición farmacéutica para la administración en una única forma de dosificación, un medicamento o kit que contiene múltiples agentes terapéuticos en uno o más recipientes, y proporcionar terapia que incluye proporcionar un nivel terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I y otros agentes terapéuticos, por ejemplo mediante la administración contemporánea o simultánea, tal como se indica en la presente memoria, de más de un agente terapéutico. En el caso de que se proporcione una combinación de kit, generalmente se suministran múltiples medicamentos en una forma que proporcionará, con la administración en un paciente que necesita dicha terapia, una cantidad terapéuticamente eficaz del principio o de los principios farmacéuticos activos contenidos en la misma.

La coadministración puede llevarse a cabo mediante la administración contemporánea de agentes terapéuticos adicionales, es decir, administrando un segundo medicamento antes, durante o después de la administración de un medicamento que comprende la forma salina de la presente invención, en la que el segundo medicamento contiene uno o más agentes terapéuticos adicionales en una o más formas de dosificación adicionales. La coadministración de agentes terapéuticos adicionales también puede llevarse a cabo mediante la administración simultánea de múltiples agentes terapéuticos contenidos en una única forma de dosificación. Un ejemplo de este último esquema de administración es una forma de dosificación de cápsula que contiene la sal de la presente invención conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo un inhibidor de 5HT₃, o un agente quimioterápico, por ejemplo temozolomida. En algunas formas de dosificación que contienen más de un agente terapéutico resulta preferente preparar la formulación contenida en la forma de dosificación mediante la introducción de una mezcla de todos los agentes terapéuticos en la formulación en lugar de la sustancia farmacológica individual, por ejemplo una mezcla de todas las sustancias farmacológicas que deben incluirse en la forma de dosificación en lugar de una sal de la presente invención.

En el caso de que se administre como un medicamento separado, o se incluya en la formulación de la presente invención, durante la utilización resulta preferente que el antagonista de receptor de 5HT₃ se seleccione de entre ondansetrón, granisetron, palonosetrón, dolasetron y tropisetron, y durante la utilización, sea como medicamento separado o incluido en la formulación de la presente invención, resulta preferente que el corticoesteroide seleccionado sea dexametasona.

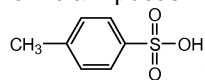
La presente formulación puede contener además agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo agentes quimioterápicos, por ejemplo temozolomida, que proporcionan un único medicamento para administrar el tratamiento quimioterápico y el alivio y/o la prevención de las náuseas y/o vómitos asociados a dicha administración de agente quimioterápico. Se describen ejemplos de niveles de dosificación de temozolomida en la patente US n° 5.939.098 (la patente n° '098), publicada el 17 de agosto de 1999; la patente europea n° 0858341B1 (la patente n° '341), fecha de concesión: 24 de octubre de 2001, y la solicitud publicada de patente US n° 2006/0100188, publicada el 11 de mayo de 2006 (la publicación n° '188). Cada una de las patentes n° '098 y n° '341 describe la coadministración de temozolomida con un inhibidor de 5HT₃ para proporcionar terapia para las náuseas y vómitos de aparición inmediata asociados a la quimioterapia. La publicación n° '188, en las tablas 1 y 2 (páginas 2 a 3 en la misma) describe regímenes de dosificación detallados para la dosificación de temozolomida.

Se cree además que dicho medicamento puede resultar útil en el tratamiento de otras condiciones que podrían someterse al tratamiento mediante la administración de un inhibidor de NK-1, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, la tos, las náuseas matinales y las náuseas y/o vómitos que aparecen por cinetosis.

5 Además de que el compuesto de la presente invención resulta útil en la provisión de un tratamiento antináuseas y antiemético, las formas salinas dadas a conocer en la presente memoria presentan ventajas de procesamiento respecto a su solubilidad mejorada en solventes polares en comparación con la forma base libre del compuesto, que resultan beneficiosas en la provisión de medicamentos útiles. Además, cada una de las sales tosilato e clorhidrato
10 presenta una o más formas cristalinas que proporcionan el compuesto de fórmula I en una forma que presenta las ventajas siguientes en comparación con las formas amorfas del compuesto: menor contenido de impurezas y calidad de producto más consistente, es decir, características físicas más consistentes, incluyendo color, tasa de disolución y facilidad de manipulación más consistentes, así como una estabilidad a largo plazo al incorporarlo en un medicamento.

15 Tal como se expone con mayor detalle a continuación, cada una de las formas salinas cristalinas del compuesto de fórmula I indicado en la presente memoria puede distinguirse de otras y de las formas amorfas mediante el examen de una o más de los patrones característicos de difracción de rayos X (ver las figuras 1, 5, 6, 9, y 12 a 14), los espectros característicos de infrarrojos (ver las figuras 3, 8, 11, 16 y 18) y los termogramas analíticos de calorimetría de escaneo diferencial (CED) (figuras 4, 19, 20 y 21) de las formas salinas respectivas.

20 En el contexto de la presente invención se ha descubierto inesperadamente que las diazapirodecán-2-onas de fórmula I pueden resultar precipitadas por ácidos inorgánicos seleccionados de entre ácido p-toluenosulfónico (



), formando las sales tosilato del compuesto de fórmula I, y ácido clorhídrico (HCl), formando las sales clorhidrato del compuesto de fórmula I, por ejemplo el monohidrato clorhidrato de fórmula II. Inesperadamente, dichas sales pueden precipitarse en una forma sólida cristalina que incluye opcionalmente una o más moléculas de solvente en la estructura cristalina de cada molécula del compuesto protonado de fórmula I presente en la estructura cristalina. Los ejemplos de moléculas de solvente adecuado que los inventores han encontrado que pueden formar una parte de la estructura cristalina son el agua, el hexano y el acetonitrilo.

25 La sal de la presente invención ofrece varias inesperadas ventajas respecto a la base libre en sus propiedades físicas, por ejemplo la capacidad de molienda, micronización y solubilización del compuesto. Se ha encontrado que la sal de la presente invención es termodinámicamente robusta además de presentar la solubilidad deseada y características de manipulación, proporcionando de esta manera el compuesto de fórmula I en una forma salina que se incorpora fácilmente en un medicamento y que es estable bajo una amplia diversidad de condiciones ambientales.

30 Tal como es conocido, los agentes terapéuticos típicamente muestran tasas de absorción pobres en el caso de que presenten una solubilidad acuosa inferior a aproximadamente 10 mg/ml en un intervalo de pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7. Además, al administrarse oralmente, los agentes terapéuticos muestran una solubilidad inferior a aproximadamente 1 mg/ml dentro de dicho intervalo de pH, típicamente dichos agentes muestran una absorción limitada por la tasa de disolución ya que la solubilidad y la absorción están relacionadas en los medicamentos administrados por vía oral. De acuerdo con lo anterior, las propiedades de solubilidad mejorada de dichas sales resultan importantes para la provisión de una forma administrada oralmente de un medicamento diseñado para administrar el compuesto de fórmula I como agente terapéutico. Algunas sales dadas a conocer en la presente memoria muestran propiedades físicas ventajosas además de las propiedades deseables de solubilidad mejorada, tal como se indica en detalle posteriormente.

35 En general, puede prepararse una sal dada a conocer en la presente memoria a partir de un compuesto de fórmula I y un ácido seleccionado de entre ácido toluenosulfónico y ácido clorhídrico siguiendo el procedimiento siguiente:

50 i) bajo agitación, se disuelve una cantidad de 0,1 g del compuesto de fórmula I (aproximadamente 0,2 mmoles) y una cantidad equivalente (es decir, 0,2 mmoles) del ácido seleccionado en aproximadamente 3 ml de etanol anhidro contenido en un recipiente,

55 ii) bajo agitación continua, se añade gota a gota éter dietílico anhidro a la mezcla hasta que se enturbia,

iii) se añade a la mezcla turbia una cantidad de etanol anhidro exactamente suficiente para clarificar la turbidez (típicamente varias gotas),

60 iv) se interrumpe la agitación y el recipiente se tapa con papel de aluminio que contiene orificios de ventilación y se deja en reposo estático durante 24 a 48 horas durante las que se precipitarán sólidos,

v) al final del periodo quiescente se recuperan los sólidos mediante filtración, se lavan con solvente y después se secan en primer lugar al aire durante un periodo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 18 horas y

después se secan al vacío a temperatura ambiente bajo vacío doméstico durante la noche, rindiendo la sal del compuesto de fórmula I.

5 Para algunas sales, se preparan formas solvato de diversos cristales siguiendo el procedimiento general siguiente. Una muestra de la sal preparada mediante cristalización reactiva según el procedimiento anterior, o mediante
 10 recristalización de una sal precipitada inicialmente como material amorfo, utilizando el procedimiento general anteriormente indicado y posteriormente se cristaliza mediante la siembra de una suspensión de la sal amorfa, se añade a un vial típicamente en una cantidad de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 50 mg. Se añade al vial un solvente seleccionado de entre etanol, isopropanol, acetonitrilo, agua, tolueno, acetato de etilo, cloruro de metileno y hexano, en una cantidad suficiente para sumergir completamente los sólidos. Se agitan los sólidos y el solvente bajo condiciones ambientales durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar cristales solvato, por ejemplo durante aproximadamente siete días. Tras preparar los cristales solvato, se introduce una muestra de los cristales suspendidos de solvato en un soporte para muestras para la utilización en un espectrómetro de difracción de polvo de rayos x y se secan al aire. A continuación, se analizan estas muestras mediante
 15 espectroscopía de rayos X siguiendo los procedimientos descritos en la presente memoria. Se describen y ejemplifican posteriormente procedimientos adicionales para preparar sales del compuesto de la fórmula I.

Procedimientos analíticos

20 Cada una de las formas de sal cristalina del compuesto de fórmula I se caracterizó mediante una o más técnicas, incluyendo la espectroscopía de difracción de polvo de rayos x (EDRXP), espectroscopía de infrarrojos (IR) y espectroscopía Raman (Raman). También se analizaron formas salinas seleccionadas del compuesto I mediante calorimetría de escaneo diferencial (CED) y/o se caracterizaron adicionalmente mediante métodos físicos, incluyendo estudios de solubilidad y estudios de estabilidad.

25 Espectroscopía de difracción de polvo de rayos x
 Se llevó a cabo la espectroscopía de difracción de polvo de rayos x de las muestras utilizando uno de los procedimientos siguientes. Para los solvatos preparados según el procedimiento anteriormente indicado, se llevó a cabo el análisis en un espectrómetro Rigaku siguiendo el procedimiento siguiente.

30 Para el análisis de las muestras obtenidas utilizando un espectrómetro Miniflex Rigaku, se utilizó el procedimiento siguiente (método de EDRXP I). Los especímenes analizados mediante el método de EDRXP I se empaquetaron poco compactados en una placa de baja luminancia de fondo. Los especímenes se expusieron al ambiente de la sala, de temperatura y humedad ambientales. El espectrómetro Rigaku se dotó de un carrusel de seis placas que giraban el espécimen a 54 rpm, minimizando las orientaciones preferentes de los cristales en la muestra estudiada. El espectrómetro Rigaku se dotó también de una fuente de radiación K α de cobre utilizada sin filtro de K α 2. El espectrómetro se dotó también de una ranura de divergencia variable y una ranura receptora de 0,3 mm. Se realizó un escaneo en un intervalo de 2,0 a 40° 2 θ . Se verificó la calibración del instrumento utilizando el pico de K α 1 de Cu para el plano 111. Durante el escaneo, el tamaño de paso fue de 0,02 grados en duraciones de etapa de 0,6 segundos. El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando software de análisis Jade Plus (versión 5.0.26). Los datos se suavizaron con un filtro parabólico de Savitzky-Golay en 11 puntos. Típicamente los valores de distanciamiento "d" presentan una precisión de $\pm 0,04$ Å.

45 Se llevó a cabo el análisis de espectroscopía de difracción de polvo de rayos x para algunas muestras utilizando un difractómetro Bruker D8 fabricado en 2002 (método de EDRXP II). El difractómetro Bruker se dotó de una configuración óptica paralela utilizando un espejo Göbel de centrado de haces y un detector DSP provisto de una ranura de Soller radial fija. El difractómetro Bruker se utilizó con una cámara de temperatura Anton Paar TTK450. La fuente de radiación era de cobre (K α). Las ranuras de divergencia se fijaron en 0,6 mm. El difractómetro Bruker utilizó un soporte para muestras de bloque de latón de carga superior. Se utilizó un escaneo rápido de DSP para el escaneo entre 4,0° y 39,9°. Con el fin de obtener un patrón de difracción, se cargaron especímenes en el soporte para muestras y se nivelaron con un portaobjetos de microscopía de vidrio. La temperatura de la cámara para muestras se fijó en 25°C, 30°C o 120°C, bajo humedad ambiente y no se purgó con nitrógeno y no se sometió a vacío. La calibración del instrumento se verificó utilizando estándares de mica. Durante el escaneo, el tamaño de paso fue de 0,013 grados a 0,02 grados a lo largo de duraciones de paso de 0,5 a 10 segundos. El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el software de análisis EVA, versión 7.0.0.1, suministrado por Bruker®, escrito por SOCABIM®. Los datos se suavizaron con el software en 0,1 a 0,15.

60 Excepto por las muestras de solvato preparadas siguiendo el procedimiento anteriormente indicado, las muestras para el análisis mediante difracción de polvo de rayos x ("EDRXP") se sometieron a una preparación mínima para evitar cualesquiera cambios de forma. Las partículas de muestra se empaquetaron poco compactadas en el soporte para muestras para garantizar que formaban una superficie lisa y no se aglutinaban. No se utilizaron solventes ni etapas de secado u otras de preparación para otras muestras que no fuesen las de solvato preparadas siguiendo el procedimiento indicado anteriormente.

65

Espectroscopía de infrarrojos

5 Las muestras se caracterizaron utilizando la espectroscopía de infrarrojos de reflectancia total atenuada (RTA) utilizando un instrumento FT-IR Nicolet Nexus 670 dotado de un compartimiento para muestras de reflectancia total atenuada (RTA) Avatar Smart Miracle. Los espectros se recogieron utilizando los parámetros siguientes: detector de DTGS/KBr; divisor del haz de KBr; intervalo de escaneo: 600 cm^{-1} a 4.000 cm^{-1} ; parámetro de apertura: 100; resolución: 2; 100 escaneos/muestra. El análisis se llevó a cabo mediante la recolección de un espectro de fondo, aplicando un estándar de referencia o muestra de partículas (típicamente 3 a 5 mg de muestra) sobre el cristal de RTA y aplicando fuerza sobre la muestra con el brazo de presión del instrumento siguiendo las recomendaciones del fabricante. A continuación se obtuvo un espectro del espécimen (referencia o muestra) como proporción entre los espectros de fondo y del espécimen utilizando el software propietario del fabricante.

Espectroscopía Raman

15 Se llevó a cabo el análisis espectroscópico Raman (Raman) de las sales clorhidrato y tosilato de la invención en un espectrómetro Raman Thermo Electron Nicolet Almega Dispersive en modo de alta resolución. Las muestras se contuvieron en tubos de muestra de RMN y se obtuvieron los espectros bajo las condiciones siguientes: intervalo de escaneo de 4.000 cm^{-1} a 90 cm^{-1} ; tiempo de exposición: 1,0 segundo; 100 exposiciones de muestra y 100 de fondo; láser de excitación a $785\text{ nm}/100\%$ de nivel de potencia/polarización de láser paralela; malla de 1.200 líneas/mm; ranura de 100 micrómetros; temperatura de la cámara: 50°C .

Calorimetría de escaneo diferencial

25 Se llevaron a cabo estudios calorimétricos utilizando un calorímetro de escaneo diferencial (CED) modulado de TA Instruments. Los escaneos de CED se llevaron a cabo a una tasa de calentamiento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. en un plato de aluminio abierto bajo flujo de nitrógeno a un caudal de $40\text{ ml}/\text{min}$.

30 Se llevaron cabo ensayos de solubilidad aplicando un exceso del compuesto en una alícuota del solvente de interés y permitiendo que la suspensión se equilibrase bajo las condiciones de temperatura seleccionadas (típicamente la ambiente). En el caso de que el solvente fuese agua, se ajustaba el pH al valor deseado con ácido clorhídrico e hidróxido sódico. Tras equilibrarse la mezcla de suspensión, se centrifugó el exceso de sólidos (agua) o se filtraron (todos los demás solventes) del sobrenadante y se cuantificó la cantidad de compuesto que se había disuelto, utilizando análisis de HPLC de las alícuotas diluidas del líquido sobrenadante. Se utilizaron solventes de grado farmacéutico.

35 Se llevaron a cabo ensayos de estabilidad química en alícuotas de la forma salina de interés introduciendo una muestra pesada con precisión de la forma salina del compuesto de fórmula I en una bolsa de polietileno. Las muestras en bolsas se introdujeron en tubos de placa de fibra con tapas metálicas, los cuales se almacenaron bajo las condiciones indicadas de humedad y temperatura durante el tiempo indicado. El análisis se llevó a cabo mediante disolución del contenido de un vial y la cuantificación de la cantidad de soluto utilizando el análisis de HPLC. En donde se indica, las alícuotas se almacenaron en viales ámbar tapados bajo las condiciones indicadas en lugar de bolsas de polietileno.

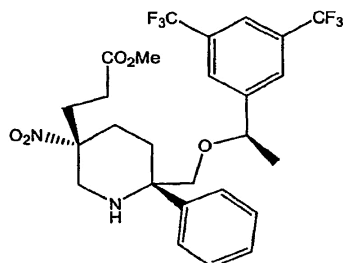
Ejemplos

45 Las formas de sal clorhidrato y tosilato del compuesto de fórmula I se prepararon tal como se expone a continuación. Tal como se expone a continuación, cada una de las formas salinas del compuesto de fórmula I se caracterizaron además mediante diversas técnicas espectroscópicas, incluyendo la espectroscopía de difracción de polvo de rayos x, la espectroscopía de infrarrojos y la espectroscopía Raman, utilizando las técnicas descritas en detalle anteriormente. Se analizaron formas salinas seleccionadas para estabilidad, solubilidad y otras propiedades físicas mejoradas, incluyendo, para algunas sales, el análisis mediante calorimetría de escaneo diferencial (CED). A menos que se indique lo contrario, todas las cristalizaciones reactivas, recristalización y procedimientos en suspensión indicados en la presente memoria se llevaron a cabo en solventes disponibles comercialmente del grado especificado (generalmente grado farmacéutico o alimentario, a menos que se indique lo contrario) y se utilizaron sin modificación (a menos que se indique lo contrario).

60 La preparación del compuesto de fórmula I (base libre) adecuada para la utilización en la preparación de sales del compuesto de fórmula I indicado en los ejemplos siguientes se obtuvo mediante los métodos dados a conocer en la patente n° '320 o mediante el procedimiento descrito en la presente memoria utilizando el compuesto de fórmula III.

65 Un procedimiento adecuado para preparar el compuesto de fórmula I, (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona, para la utilización en la preparación de las sales indicadas en la presente memoria, se describe en la patente US anteriormente indicada n° 7.049.320 (la patente n° '320), utilizando como precursor del compuesto de fórmula I, el compuesto 61 (ver la patente n° '320 en la col. n° 98, línea n° 1 a col. n° 100, línea n° 10).

El compuesto de fórmula I para la utilización en la preparación de la sal según al presente invención también puede prepararse convenientemente mediante la precipitación de la sal mesilato del compuesto de fórmula III mediante tratamiento de una solución en tolueno del compuesto de fórmula III con ácido metilsulfónico. La ciclación simultánea y la reducción de nitrato del compuesto de fórmula III se llevó a cabo mediante tratamiento del compuesto de fórmula III con ácido acético en presencia de metal cinc, proporcionando la base libre del compuesto de fórmula I.



Fórmula III

El ejemplo siguiente ilustra el procedimiento anteriormente indicado para convertir el compuesto de fórmula III en el compuesto de fórmula I. En un recipiente se introdujeron 8,14 kg de la sal mesilato del compuesto de fórmula III (obtenido mediante precipitación de la sal mesilato del compuesto de fórmula III).

Bajo agitación, la sal del compuesto de fórmula III se disolvió en 82 l de ácido acético concentrado y la temperatura de la solución se ajustó a una temperatura de entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 30°C. En un reactor separado, se sometieron 12,2 kg de cinc en polvo a una atmósfera de nitrógeno inerte mediante purgado y venteado del reactor 3 veces. A continuación, se recubrió el cinc en polvo con 42 l de ácido acético concentrado, manteniendo la atmósfera inerte. Mientras se mantenía la atmósfera inerte, se agitó la mezcla de cinc en polvo/ácido acético para mantener sustancialmente la totalidad del cinc en polvo en suspensión y se inició la adición lenta de la solución de ácido acético del compuesto de fórmula III a una tasa que mantuvo una temperatura en el reactor no superior a aproximadamente 60°C. Tras la adición de la totalidad de la solución de compuesto de fórmula III, se mantuvo la temperatura del reactor a una temperatura de entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 60°C. Se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción y se mantuvo la agitación vigorosa para mantener el cinc en suspensión hasta que las muestras de la mezcla de reacción indicaron que se había consumido sustancialmente la totalidad del compuesto de fórmula III.

Tras indicar el muestreo que la reacción había transcurrido hasta completarse (menos de aproximadamente 5% molar de material no ciclado presente en la mezcla de reacción), se enfrió la mezcla de reacción hasta una temperatura de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 20°C. Tras enfriarse la mezcla de reacción, se filtró a través de aproximadamente 4,12 kg de filteraid (Hyflo).

La torta de filtración se lavó con dos alícuotas de 70 l de tolueno que se agruparon con el filtrado obtenido anteriormente. El lavado y filtrado agrupados se destilaron al vacío a una presión de entre aproximadamente 80 mbar y aproximadamente 120 mbar y a una temperatura de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 60°C. El residuo obtenido de esta manera se mantuvo bajo una atmósfera inerte y se redisolvió en 41 l de tolueno a temperatura ambiente.

La solución de tolueno del residuo se lavó secuencialmente con 45 l de solución acuosa de HCl 2 N seguido de 80 l de solución acuosa al 9% en peso de carbonato sódico (8 kg de Na₂CO₃ en 82 l de H₂O) seguido de dos alícuotas sucesivas de 22 l de solución acuosa al 10% en peso de cloruro sódico (2,2 kg de NaCl en 21 l de H₂O). Tras completar el régimen de lavado, la solución de sobrenadante de tolueno se filtró a través de un filtro en línea de 0,2 micrómetros. Se enjuagó el filtro con 4 l adicionales de tolueno que se agruparon con el líquido sobrenadante que contenía el compuesto base libre de fórmula I.

Provisión de forma sal monohidrato clorhidrato I directamente a partir de la mezcla de reacción de compuesto de fórmula III

El sobrenadante que contenía el compuesto base libre de fórmula I preparado a partir del compuesto de fórmula III, tal como se ha indicado anteriormente, se introdujo en un reactor y se mantuvo a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C. Se añadieron núcleos de cristalización de la sal monohidrato clorhidrato del compuesto de fórmula I al sobrenadante en una cantidad de aproximadamente 0,004 kg. Tras sembrar la solución, se añadieron 1,7 l de ácido clorhídrico acuoso concentrado (al 37%) y 1,2 l de etanol que contenía isopropanol aproximadamente al 5% en volumen (Fine Spirits®, obtenido de Thommen) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se continuó con la agitación y la mezcla se enfrió y se mantuvo a una temperatura de entre 0°C y aproximadamente 5°C. La mezcla fría se agitó durante 35 minutos adicionales. Al final del periodo de agitación los cristales obtenidos de esta manera se aislaron mediante filtración al vacío a través de un filtro de nº 148 y se lavaron con 5 alícuotas sucesivas de 5 l de

una mezcla 1:1 (v:v) de tolueno y éter metil-terc-butílico (MTBE) seguido de un lavado final que comprendía una alícuota de 10 l de MTBE.

- 5 Los cristales precipitados de sal monohidrato clorhidrato forma I se recuperaron del filtro y se secaron en un horno de vacío a una temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 45°C hasta obtener los valores deseados de solvente residual (MTBE, etanol, tolueno y agua).

Sales clorhidrato del compuesto de fórmula I

- 10 Se descubrió que la sal clorhidrato amorfa del compuesto de fórmula I, preparado mediante tratamiento de una solución de (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona (el compuesto de fórmula I9 con ácido clorhídrico, según el procedimiento general indicado anteriormente, podía convertirse en las tres formas cristalinas de una sal del compuesto de fórmula I.

15 Sal cristalina monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I

- 20 Se preparó la sal cristalina monohidrato clorhidrato forma I directamente a partir del compuesto de fórmula I mediante disolución de un equivalente de (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona (el compuesto de fórmula I preparado siguiendo los procedimientos descritos en la patente n° '320) en un mínimo de etanol o metanol, y añadiendo un equivalente de ácido clorhídrico a la solución. Tras la adición de HCl, se añadió agua gota a gota a la solución bajo agitación hasta precipitar de la solución cristales de la forma sal monohidrato clorhidrato del compuesto de fórmula I. Se separaron los cristales del líquido sobrenadante mediante filtración, se lavaron con etanol y se secaron al vacío.

- 25 Se obtenga la sal HCl mediante precipitación de la base libre del compuesto de fórmula I proporcionado directamente a partir de la reacción del compuesto de fórmula III indicado anteriormente, o se proporcione mediante los procedimientos descritos en la patente n° '320 o se proporcione de otra manera, puede recristalizarse una sal clorhidrato del compuesto de fórmula I siguiendo el procedimiento siguiente con el fin de proporcionar el cristal monohidrato clorhidrato forma I siguiendo el procedimiento siguiente. En un recipiente se añadieron, bajo un manto de nitrógeno, 14,54 kg de la sal monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I preparado tal como se ha indicado anteriormente. Los cristales se suspendieron mediante la adición de una mezcla que consistía de: 35 l de Fine Spirits® (etanol con isopropanol al 5% en peso), 35 l de agua, 0,3 l de HCl concentrado (al 37%) con agitación. La suspensión se calentó bajo reflujo (una temperatura aproximada de entre 78°C y 85°C) bajo agitación continua. Tras clarificar la solución, se filtró a través de un filtro del n° 3 en un segundo recipiente. Se enjuagó el filtro con una mezcla de agua/etanol que consistía de 10 l de Fine Spirits® y 32 l de agua a una temperatura de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 70°C y el enjuagado se añadió a la solución de filtrado. La temperatura del enjuague y filtrado agrupados se estabilizó a 73°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) y se añadieron bajo agitación 0,115 kg de núcleos de cristalización de sal monohidrato clorhidrato forma I. Continuando con la agitación, se mantuvo la temperatura a aproximadamente 7°C durante aproximadamente 20 minutos adicionales. A continuación la solución se enfrió a una tasa de aproximadamente 0,5°C/min. hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C y se mantuvo a esta temperatura bajo agitación durante 33 minutos mientras se formaba gradualmente una suspensión espesa. Al final de este periodo de tiempo, se separaron los cristales de la suspensión mediante filtración a través de un filtro del n° 110. Se lavó el filtró con 14,5 l de una mezcla de etanol/agua (40:60, etanol:agua, en vol.) que había sido enfriada y se mantuvo a una temperatura de entre 0°C y 5°C. Los cristales se recuperaron del filtro y se secaron durante aproximadamente 15 horas en un secador de vacío manteniendo la temperatura entre 35°C y 40°C.

- 50 Haciendo referencia a las figuras 1 a 4, la sal monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I preparada anteriormente se analizó mediante espectroscopía de rayos X, infrarrojos y espectroscopía Raman y mediante CED, tal como se ha indicado anteriormente. La Tabla VIII, posteriormente, presenta 12 picos característicos del espectro de difracción de polvo de rayos x mostrado en la figura 1, expresada en ángulos de difracción en grados 2 theta (2θ), distanciamiento reticular "d" (Å) e intensidades relativas de pico ("IR") con la notación siguiente: F=fuerte, M=media, De=Débil, Mu=Muy y D=difusa:

Tabla VIII

Angulo de difracción (2θ , $\pm 0,2$)	Distanciamiento reticular, d (Å, $\pm 0,04$)	Intensidad relativa
12,9	6,85	MuDe
16,1	5,49	M
18,4	4,83	M
18,7	4,74	De
19,8	4,48	De
21,6	4,11	F
22,8	3,89	MuDeD
23,5	3,78	M

24,0	3,70	DeD
28,2	3,16	MuDe
34,3	2,62	MuDe
35,1	2,56	MuDe

5 De los picos característicos de la sal monohidrato clorhidrato del compuesto de fórmula I mostrado en la Tabla VIII, los ocho picos más característicos son los que aparecen en los ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) iguales a 12,9, 16,1, 18,4, 18,7, 19,8, 21,6, 23,5 y 24,0, y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en los ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) iguales a 16,1, 18,4, 21,6 y 23,5.

10 La figura 2 representa un espectro de infrarrojos de transmisión de la sal cristalina monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I, obtenido siguiendo los procedimientos anteriormente indicados. Los 12 picos más característicos de la sal cristalina monohidrato clorhidrato forma I mostrada en la figura 12 son presentados en la Tabla IX, a continuación, y en una columna contigua, la intensidad relativa de absorción de cada pico presentado utilizando la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedia, D=débil.

Tabla IX

Pico de absorción	Nº de onda (cm^{-1})	Intensidad relativa
1	1.693	I
2	1.377	D
3	1.277	F
4	1.167	F
5	1.141	F
6	1.130	F
7	1.094	I
8	897	D
9	842	D
10	772	D
11	703	F
12	682	F

15 De entre los picos característicos mostrados en la Tabla IX, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 1.693, 1.277, 1.167, 1.141, 1.130, 1.094, 703 y 682 centímetros recíprocos (cm^{-1}) y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en 1.693, 1.277, 1.167 y 682 cm^{-1} .

20 La figura 3 representa un espectro Raman de la sal monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I. Los 12 picos de dispersión más característicos del espectro en la figura 3 se ilustran (en centímetros recíprocos, cm^{-1}) en la Tabla X (a continuación). En una columna contigua a los picos presentados, se indica la intensidad relativa de absorción de cada pico en la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedia, D=débil, Mu=muy, A=ancha.

Tabla X

Pico de dispersión	Nº de onda (cm^{-1})	Intensidad relativa
1	3.695	D
2	3.690	D
3	3.625	DA
4	1.604	IA
5	1.371	DA
6	1.218	DA
7	1.032	I
8	997	F
9	827	DA
10	732	MuD
11	698	F
12	616	I

25 De los picos característicos mostrados en la Tabla X, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 3.695, 3.690, 3.625, 1.604, 1.032, 997, 724 y 616 cm^{-1} , y los cuatro picos más característicos con los que aparecen en 3.695, 1.032, 997 y 724 cm^{-1} .

30 La figura 22 presenta un espectro de RMN de protones de la sal monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I obtenido mediante análisis de una solución de aproximadamente 12 mg/ml de la sal disuelta en dimetilsulfóxido deuterado. El espectro se obtuvo mediante análisis de la solución con un espectrómetro de R,M

- 5 Varian INOVA-500 a 25°C. La Tabla XI presenta los picos característicos del espectro, en ppm, respecto a TMS. La zona entre 7,3 ppm y 8,0 ppm presenta los picos esperados para un anillo aromático monosustituido y un anillo aromático trisustituido simétrico. La zona entre 8,5 ppm y 10,8 ppm es consistente con tres picos de amina, incluyendo la amina protonada que forma la sal HCl. La región entre 2,8 y 4,8 ppm es consistente con cinco protones alifáticos próximos a un nitrógeno un oxígeno. La región entre 1,3 ppm y 2,6 ppm es consistente con los ocho protones alifáticos restantes y el doblete en 1,4 ppm es consistente con el grupo metilo.

Tabla XI

Asignaciones de RMN- ¹ H		
Protón	Desplazamiento químico (ppm)	
1-NH	8,56	Br
H3s	2,15, 2,24	m, m
H4s	1,67, 1,88	m, m
H6s	2,88, 3,22	d de d (10 Hz, 13 Hz) d (13 Hz)
7NH ₂ ⁺ Cl ⁻	9,63, 10,62	m, d (12 Hz), d de d (10 Hz, 12 Hz)
H92	2,19, 2,49	m, d (14,5 Hz)
H10s	1,39, 1,79	m, d (13,5 Hz)
H12, 12'	7,58	d (7,5 Hz)
H13, 13'	7,44	m
H14	7,40	m
H15s	3,36, 4,30	d (10 Hz), d (10 Hz)
H16	4,65	q (6,4 Hz)
H17s	1,41	d (6,4 Hz)
H19, 19'	7,66	s
H21	7,92	s

- 10 La sal cristalina monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I se analizó mediante calorimetría de escaneo diferencial siguiendo los procedimientos indicados anteriormente. La figura 4 ilustra el termograma de CED obtenida de dicho análisis. El termograma de CED de la figura 4 contiene un endotermo ancho centrado en aproximadamente 101°C, un segundo endotermo centrado en aproximadamente 150°C y un tercer endotermo centrado en aproximadamente 207°C. El primer endotermo corresponde a la deshidratación del monohidrato cristalino forma I, produciendo la sal anhidra clorhidrato forma I correspondiente. El segundo endotermo corresponde a la fusión de la sal anhidra forma I (aproximadamente 150°C), que al fundirse se descomponen produciendo la sal anhidra clorhidrato forma II. El tercer endotermo en aproximadamente 207°C corresponde al punto de fusión de la sal anhidra forma II.
- 15
- 20 En el contexto de la presente invención se ha descubierto que al deshidratar la sal monohidrato clorhidrato forma I a una temperatura inferior al punto de descomposición de la sal anhidra clorhidrato forma I, el almacenamiento posterior de la sal anhidra forma I bajo condiciones ambientales de temperatura y humedad devuelve los cristales a la forma monohidrato. El ensayo de estabilidad según el procedimiento anteriormente indicado demuestra que la sal monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I no se descompone ni se deshidrata bajo condiciones de
- 25 temperatura ambiente y humedad relativa de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95%.

- Se preparó una muestra de la sal anhidra forma I (no según al invención) mediante calentamiento de la sal monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I bajo un flujo de nitrógeno a una temperatura superior a 70°C. La sal anhidra forma I se analizó mediante espectroscopía de difracción de polvo de rayos x. La figura 5 ilustra un espectro de difracción de polvo de rayos x de la sal anhidra clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I. La Tabla XII, a continuación, presenta 12 picos característicos del espectro mostrado en la figura 5 mediante el ángulo de difracción expresado en grados 2 theta (°2θ), distanciamiento reticular "d" (en angstroms) y las intensidades relativas de pico ("IR") en la notación siguiente: F=fuerte, M=Media, De=débil, Mu=muy y D=difusa.
- 30

Tabla XII

Ángulo de difracción (°2θ, ±0,2)	Distanciamiento reticular, d (Å, ±0,04)	Intensidad relativa
10,8	8,21	MuDe
12,9	6,86	F
13,7	6,45	De
14,3	6,18	F
15,4	5,75	F
17,3	5,13	F

35

18,0	4,91	De
19,9	4,47	M
20,2	4,39	F
22,0	4,03	De
23,0	3,86	M
24,0	3,70	F

5 De los picos característicos de la sal clorhidrato anhidra forma I del compuesto de fórmula I mostrada en la Tabla XII, los ocho picos más característicos son los que aparecen en ángulos de difracción (en °2θ) iguales a 12,9, 14,3, 15,4, 17,3, 19,9, 20,2, 23,0 y 24,0, y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en ángulos de difracción (en °2θ) iguales a 12,9, 15,4, 17,3 y 20,2.

10 La figura 6 ilustra un espectro de difracción de polvo de rayos x de la sal clorhidrato anhidra forma II del compuesto de fórmula I (no según la invención) preparada mediante calentamiento de la sal clorhidrato anhidra forma I a una temperatura superior a su punto de descomposición. La Tabla XIII, a continuación, presenta 12 picos característicos del espectro de difracción de polvo de rayos x mostrado en la figura 6 según ángulo de difracción expresado en grados 2 theta (°2θ), el distanciamiento reticular correspondiente "d" (en angstroms) y las intensidades relativas de la señal ("IR") en la notación siguiente: F=fuerte, M=media, De=débil, A=ancha, Mu=muy y D=difuso.

Tabla XIII

Ángulo de difracción (°2θ, ±0,2)	Distanciamiento reticular (Å, ±0,04)	Intensidad relativa
7,0	12,70	M
9,0	9,87	F
10,4	8,48	M
11,3	7,85	M
12,6	7,00	F
13,7	6,47	MA
17,3	5,13	DeA
20,2	4,39	F
22,4	3,96	M
22,8	3,90	M
23,2	3,83	M
23,7	3,75	M

15 De los picos característicos de la sal clorhidrato anhidra forma II del compuesto de fórmula I mostrada en la Tabla XIII, los ocho picos más característicos son los que aparecen en ángulos de difracción (en °2θ) iguales a 7,0, 9,0, 10,4, 12,6, 13,7, 17,3, 20,2 y 22,4, y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en ángulos de difracción (en °2θ) iguales a 7,0, 9,0, 12,6 y 20,2.

20 La figura 7 ilustra un espectro de difracción de polvo de rayos x de la sal clorhidrato anhidra forma II del compuesto de fórmula I obtenido siguiendo los procedimientos indicados anteriormente. Los 12 picos más característicos del monohidrato cristalino se presentan en la Tabla XIV, a continuación, y en una columna contigua, la intensidad relativa de absorción de cada pico presentado, utilizando la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedia, De=débil, A=ancha, Mu=muy y D=difusa.

Tabla XIV

Pico de absorción	Nº de onda (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
1	1.694	I
2	1.597	De
3	1.383	De
4	1.276	F
5	1.066	I
6	1.020	F
7	1.102	F
8	898	I
9	843	I
10	768	I
11	704	F
12	682	F

De los picos característicos mostrados en la Tabla XIV, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 1.694, 1.597, 1.276, 1.166, 1.120, 898, 704 y 682 centímetro recíprocos (cm^{-1}), y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en 1.694, 1.276, 898 y 682 cm^{-1} .

- 5 La figura 8 representa un espectro Raman de la sal clorhidrato anhidra forma II del compuesto de fórmula I obtenido siguiendo los procedimientos indicados anteriormente. La Tabla XV, a continuación, presenta los 12 picos de dispersión más característicos (en centímetros recíprocos, cm^{-1}) del compuesto mostrado en el espectro de la figura 8. En una columna contigua a los picos presentados, la intensidad relativa de absorción de cada pico se indica utilizando la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedia, De=débil, A=ancha, Mu=muy y D=difusa.

10

Tabla XV

Pico de absorción	Nº de onda (cm^{-1})	Intensidad relativa
1	1.694	De
2	1.607	I
3	1.456	De
4	1.382	De
5	1.033	I
6	1.001	F
7	903	De
8	829	De
9	729	De
10	618	De
11	527	DeA
12	277	De

- 15 De los picos característicos mostrados en la Tabla XV, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 1.694, 1.607, 1.456, 1.382, 1.001, 729, 618 y 277 cm^{-1} , y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en 1.607, 1.001, 729 y 277 cm^{-1} .

- 20 Al examinarlas para la solubilidad según el procedimiento anteriormente indicado, se encontró que la sal monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I presentaba una solubilidad acuosa, a pH 4 o menos (más ácido) de por lo menos aproximadamente 1,0 mg/ml, y presentaba las solubilidades indicadas a temperatura ambiente en los solventes farmacéuticos mostrados a continuación, en la Tabla XVI.

Tabla XVI

Solvente	Solubilidad (mg/ml, condiciones ambientales)
Etanol	185
Propilenglicol	160
PEG 400 TM	20
Glicerina	16

- 25 La estabilidad de la forma sal cristalina monohidrato clorhidrato del compuesto de fórmula I también se examinó utilizando el procedimiento indicado anteriormente para muestras contenidas en bolsas de polietileno mediante la exposición de las muestras a las condiciones siguientes: (a) humedad relativa (HR) de 60% a 4°C durante doce meses, a 25°C durante dieciocho meses, y a 50°C durante un mes, (b) 40°C y 75% de humedad relativa (HR) durante doce semanas, y (c) 70°C a humedad ambiente durante una hora. También se sometieron a ensayo muestras de la sal cristalina monohidrato clorhidrato forma I durante un ciclo de condiciones de ICH de estrés lumínico de UV/Vis. Estos ensayos demostraron que la sal cristalina monohidrato clorhidrato forma I del compuesto de fórmula I era estable a temperatura ambiente y con una humedad relativa de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95%, que era estable hasta aproximadamente 70°C y que era estable bajo condiciones de estrés lumínico.

35 Sales tosilato del compuesto de fórmula I (no según la invención)

De acuerdo con el procedimiento indicado en la presente memoria, se prepararon cuatro formas de una sal tosilato del compuesto de fórmula I.

40 Sal tosilato forma I (no según la invención)

- 45 Se preparó sal cristalina de tosilato forma I del compuesto de fórmula I mediante la disolución de 1 g de (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona (el compuesto de fórmula I) y 380 mg de ácido p-toluenosulfónico en 4 ml de etanol anhidro contenido en un vial. A dicha solución se le añadieron 30 ml de éter dietílico anhidro. Se tituló la mezcla con gotas adicionales de etanol hasta clarificarla. El vial que

contenía la mezcla se tapó (con una tapa ventilada) y se dejó en reposo estático bajo condiciones ambientales durante 48 horas, durante las cuales precipitaron los cristales de la sal tosilato forma I del compuesto de fórmula I. Los cristales precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con una alícuota de éter dietílico y se secaron al aire. A continuación se recogieron los cristales y se secaron bajo vacío doméstico durante la noche.

5 Haciendo referencia a las figuras 9 a 11 y 19, la sal tosilato forma I del compuesto de fórmula I obtenida de esta manera se caracterizada mediante difracción de polvo de rayos x, espectroscopías de infrarrojos y de Raman y mediante CED, de acuerdo con los procedimientos indicados anteriormente. La Tabla XVII, a continuación, presenta 12 picos característicos del espectro de difracción de polvo de rayos x mostrado en la figura 9, expresados en ángulo de difracción en grados 2 theta ($^{\circ}2\theta$) se muestran como +/- 0,02 ($^{\circ}2\theta$)), el distanciamiento reticular "d" correspondiente, en angstroms (Å), $\pm 0,04$ Å, y las intensidad relativas de la señal ("IR") en la notación siguiente: F=fuerte, M=media, De=débil, B=ancha, Mu=muy y D=difusa.

Tabla XVII

Ángulo de difracción ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,2$)	Distanciamiento "d" (Å, $\pm 0,04$)	Intensidad relativa
9,4	9,36	M
9,9	8,91	De
12,8	6,92	M
14,4	6,14	De
15,1	5,86	M
18,0	4,93	M
20,0	4,43	F
21,0	4,22	F
21,7	4,09	F
23,5	3,78	M
25,3	3,51	F
28,5	3,13	M

15 De los picos característicos de la sal tosilato forma I del compuesto de fórmula I mostrados en la Tabla XVII, los ocho picos más característicos son los que aparecen en los ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) 9,4, 12,8, 15,1, 18,0, 20,0, 21,0, 21,7 y 25,3, y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en los ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) 9,4, 20,0, 21,0 y 25,3.

20 La figura 10 representa un espectro de infrarrojos de transmisión de la sal tosilato forma I del compuesto de fórmula I obtenido siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. La Tabla XVIII, a continuación, presenta los 12 picos más característicos de la sal cristalina de tosilato forma I y, en una columna contigua, se identifica la intensidad relativa de absorción de cada pico representado, utilizando la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedia, De=débil y Mu=muy.

Tabla XVIII

Pico de absorción	Nº de onda (cm^{-1})	Intensidad relativa
1	1.668	I
2	1.275	F
3	1.249	I
4	1.177	I
5	1.157	F
6	1.125	F
7	1.032	F
8	1.009	F
9	899	I
10	817	I
11	770	I
12	681	F

30 De los picos característicos mostrados en la Tabla XVIII, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 1.668, 1.275, 1.157, 1.125, 1.032, 1.009, 899 y 681 centímetros recíprocos (cm^{-1}), y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en 1.275, 1.125, 1.032 y 681 cm^{-1} .

La figura 11 presenta un espectro Raman de la sal tosilato forma I del compuesto de fórmula I. La Tabla XIX, a continuación, presenta los 12 picos de dispersión más característicos (en centímetros recíprocos, (cm^{-1})). Se

presentan en una columna contigua junto a cada pico presentado en la Tabla XI, la intensidad relativa de absorción de cada pico, utilizando la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedia, De=débil, Mu=muy y A=ancha.

Tabla XIX

Pico de dispersión	Nº de onda (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
1	3.695	De
2	3.690	De
3	3.250	I
4	1.602	IA
5	1.371	De
6	1.117	De
7	1.026	I
8	996	F
9	793	IA
10	727	MuDe
11	632	I
12	615	MuDe

5 De los picos característicos mostrados en la Tabla XIX, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 3.695, 3.250, 1.117, 1.026, 996, 793, 727 y 615 cm⁻¹, y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en 3.250, 1.117, 996 y 727 cm⁻¹.

10 La sal cristalina de tosilato forma I del compuesto de fórmula I se analizó mediante calorimetría de escaneo diferencial utilizando el procedimiento indicado anteriormente. La figura 19 ilustra el termograma de CED obtenido de esta manera. El termograma de CED contiene un único endotermo estrecho centrado en aproximadamente 218°C, que es el punto de fusión de la sal cristalina de tosilato forma I del compuesto de fórmula I.

15 Al examinarla para la solubilidad siguiendo el procedimiento anteriormente indicado, se encontró que la sal tosilato forma I del compuesto de fórmula I presentaba una solubilidad acuosa, a un pH de 4 o menos (más ácido), de por lo menos 0,38 mg/ml y presentaba las solubilidades siguientes a temperatura ambiente en los solventes farmacéuticos mostrados a continuación en la Tabla XX.

20 Tabla XX

Solvente	Solubilidad (mg/ml, condiciones ambientales)
Etanol	75
Propilenglicol	20
PEG 400 TM	1,8
Glicerina	2,5

25 La estabilidad de la sal cristalina de tosilato forma I del compuesto de fórmula I se examinó introduciendo cantidades pesadas de la sal en viales de vidrio transparente y almacenándolas bajo las condiciones indicadas. Periódicamente se sacó un vial y se examinó el contenido para la descomposición del compuesto. De acuerdo con lo anterior, se expusieron muestras de la sal tosilato forma I a las condiciones siguientes: (a) 40°C y 75% de humedad relativa (HR) durante cuatro semanas, (b) 50°C y humedad relativa ambiental durante cuatro semanas, y (c) 70°C durante una hora. Las muestras de la sal tosilato forma I se sometieron a ensayo separadamente a un ciclo de condiciones de ICH de estrés lumínico de UV/Vis. Estos ensayos ilustraron que la sal cristalina de tosilato forma I del compuesto de fórmula I era estable bajo todas las condiciones sometidas a ensayo.

30 Sal tosilato forma II (no según la invención)

35 Mediante la utilización de los procedimientos generales de suspensión indicadas en la presente memoria, la sal tosilato forma II de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona (la sal tosilato forma II del compuesto de fórmula I) se preparó mediante la preparación de una suspensión en acetonitrilo (ACN) de la sal cristalina de tosilato forma I preparado siguiendo el procedimiento indicado anteriormente. Haciendo referencia a las figuras 12, 15 y 16, la sal cristalina de tosilato forma II del compuesto de fórmula I se caracterizó mediante difracción de polvo de rayos x, y espectroscopías de infrarrojos y de Raman, y se analizaron mediante CED.

40 La figura 12 muestra el espectro de difracción de polvo de rayos x de la sal cristalina de tosilato forma II del compuesto de fórmula I, obtenido utilizando el procedimiento general indicado en la presente memoria. La Tabla XXI, a continuación, presenta 12 picos característicos del espectro de difracción de polvo de rayos x mostrado en la figura 12. La Tabla XXI presenta los picos característicos según ángulo de difracción expresado en grados 2 theta

($^{\circ}2\theta$), el distanciamiento reticular "d" correspondiente, en angstroms (\AA) y las intensidades relativas de la señal ("IR) en la notación siguiente: F=fuerte, M=media, De=débil, A=ancha, Mu=muy y D=difusa.

Tabla XXI

5

Ángulo de difracción ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,2$)	Distanciamiento "d" (\AA , $\pm 0,04$)	Intensidad relativa
5,0	17,66	F
9,1	9,73	De
10,0	8,80	F
13,2	6,70	M
13,6	6,52	M
14,9	5,96	M
15,0	5,85	F
18,2	4,88	M
19,7	4,49	F
23,0	3,87	M
24,7	3,60	M
25,7	3,46	M

De los picos mostrados en la Tabla XXI característicos de la sal cristalina de tosilato forma II del compuesto de fórmula I, los ocho picos más característicos son los que aparecen en ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) iguales a 5,0, 9,1, 10,0, 13,2, 13,6, 14,9, 19,7 y 23,0, y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) iguales a 5,0, 10,0, 13,6 y 19,7.

10

La figura 15 representa un espectro de infrarrojos de transmisión de la sal cristalina de tosilato forma II del compuesto de fórmula I, obtenido utilizando el procedimiento indicado anteriormente. La Tabla XXII, a continuación, presenta los 12 picos más característicos del espectro de sal cristalina de tosilato forma II mostrada en la figura 15, y en una columna contigua junto a cada uno de los picos presentados, la intensidad relativa de absorción de cada pico presentado, utilizando la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedia, De=débil, A=ancha y Mu=muy.

15

Tabla XXII

Pico de absorción	Nº de onda (cm^{-1})	Intensidad relativa
1	1.671	IA
2	1.625	IA
3	1.276	F
4	1.158	IA
5	1.119	FA
6	1.032	F
7	1.010	F
8	898	F
9	816	I
10	770	I
11	705	I
12	680	F

20

De los picos característicos mostrados en la Tabla XXII, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 1.671, 1.625, 1.276, 1.158, 1.119, 1.032, 1.010, 898, 816, 770, 705 y 680 centímetros recíprocos (cm^{-1}) y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en 1.671, 1.276, 1.119 y 680 cm^{-1} .

25

La figura 16 representa un espectro Raman de la sal cristalina de tosilato forma II del compuesto de fórmula I obtenido utilizando el procedimiento indicado anteriormente. La Tabla XXIII presenta los 12 picos de dispersión más característicos mostrados en la figura 16 (en centímetros recíprocos, cm^{-1}). En una columna contigua a los picos presentados, la Tabla XXIII representa la intensidad relativa de absorción de cada pico, en la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedio, De=débil, M=muy y A=ancho.

30

Tabla XXIII

Pico de absorción	Nº de onda (cm^{-1})	Intensidad relativa
1	1.608	DeA
2	1.446	DeA
3	1.212	DeA

4	1.126	I
5	1.037	I
6	1.003	I
7	802	IA
8	731	DeA
9	637	DeA
10	290	DeA
11	233	MuDeA
12	152	F

De los picos característicos mostrados en la Tabla XXIII, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 1.608, 1.126, 1.037, 1.003, 802, 731, 290 y 152 cm^{-1} , y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en 1.126, 1.037, 1.003 y 802 cm^{-1} .

5 La forma cristalina de tosilato forma II del compuesto de fórmula I se analizó también mediante calorimetría de escaneo diferencial, utilizando el procedimiento general indicado anteriormente. El termograma de CED obtenido de esta manera se muestra en la figura 20. Haciendo referencia a la figura 20, el termograma de CED contiene dos endotermos anchos, uno centrado en aproximadamente 52°C, que es atribuible a la pérdida del solvente de
10 cristalización. El segundo endotermo ancho, centrado en aproximadamente 143°C, es atribuible a la fusión y descomposición de la forma salina que queda tras eliminar el solvente.

Sal tosilato forma III (no según la invención)

15 Mediante la utilización del procedimiento general de suspensión indicado en la presente memoria, la sal tosilato forma III de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona (el compuesto de fórmula I) se preparó mediante la suspensión en hexano de la sal cristalina de tosilato forma I preparada tal como se ha indicado anteriormente. Haciendo referencia a las figuras 13 y 21, la sal cristalina de
20 tosilato forma III del compuesto de fórmula I se caracterizó mediante espectroscopía de difracción de polvo de rayos x y se analizó mediante CED utilizando los procedimientos anteriormente indicados.

La Tabla XXIV, a continuación, presenta 12 picos característicos del espectro de difracción de polvo de rayos x mostrado en la figura 13, expresados en ángulo de difracción en grados 2 theta ($^{\circ}2\theta$), el distanciamiento reticular "d" correspondiente, en angstroms (Å) y las intensidades relativas de la señal ("IR") en la notación siguiente: F=fuerte,
25 M=media, A=ancha, De=débil, Mu=muy y D=difusa.

Tabla XXIV

Ángulo de difracción ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,2$)	Distanciamiento "d" (Å, $\pm 0,04$)	Intensidad relativa
6,3	14,02	M
9,7	9,13	F
11,1	7,95	De
12,6	6,70	DeA
15,1	5,85	DeA
16,7	5,29	M
17,2	5,16	M
19,3	4,59	M
20,2	4,39	FA
20,7	4,29	FA
22,2	4,00	F
23,4	3,79	DeA

30 De los picos característicos mostrados en la Tabla XXIV, característicos de la sal cristalina de tosilato forma III del compuesto de fórmula I, los ocho picos más característicos son los que aparecen en los ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) 6,3, 9,7, 12,6, 16,7, 17,2, 20,2, 20,7 y 22,2, y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en los ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) 6,3, 9,7, 20,2 y 22,2.

35 La figura 21 ilustra el termograma de CED obtenido del análisis de CED de la sal cristalina de tosilato forma III del compuesto de fórmula I, obtenido utilizando el procedimiento indicado anteriormente. El termograma de CED contenía un endotermo ancho centrado en aproximadamente 130°C, que era atribuible a la pérdida de solvente de cristalización y a la descomposición del material cristalino que quedaba después de la eliminación del solvente.

Sal tosilato forma IV (no según la invención)

- Mediante la utilización del procedimiento general de suspensión indicado en la presente memoria, se preparó la sal tosilato forma IV de (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi]-metil]-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de fórmula I) mediante la suspensión en tetrahidrofurano (THF) de la sal cristalina de tosilato forma I preparado tal como se ha indicado anteriormente para proporcionar el solvato en THF. En referencia a las figuras 14, 17 y 18, la sal cristalina de tosilato forma IV del compuesto de fórmula I se caracterizó mediante difracción de polvo de rayos x, y espectroscopías de infrarrojos y Raman.
- La figura 14 ilustra un espectro de difracción de polvo de rayos x de la sal cristalina de tosilato forma IV del compuesto de fórmula I obtenido utilizando el procedimiento general indicado en la presente memoria. La Tabla XXV, a continuación, presenta 12 picos característicos del espectro de difracción de polvo de rayos x mostrado en la figura 14, expresado en ángulo de difracción en grados 2 theta ($^{\circ}2\theta$), el distanciamiento "d" correspondiente, en angstroms (Å) y las intensidades relativas de la señal ("IR"), en la notación siguiente: F=fuerte, M=media, A=ancha, De=débil, Mu=muy y D=difusa.

Tabla XXV

Ángulo de difracción ($^{\circ}2\theta$, $\pm 0,2$)	Distanciamiento "d" (Å, $\pm 0,04$)	Intensidad relativa
6,1	14,44	F
7,3	12,09	M
9,6	9,19	F
11,4	7,76	MA
13,3	6,66	M
16,0	5,53	M
16,9	5,25	F
17,5	5,06	M
18,8	4,73	MA
19,2	4,63	FA
20,9	4,26	F
22,2	4,03	F

- De los picos mostrados en la Tabla XXV característicos de la sal cristalina de tosilato forma II del compuesto de fórmula I, los ocho picos más característicos son los que aparecen en los ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) 6,1, 7,3, 9,6, 13,3, 16,9, 18,8, 20,9 y 22,0, y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en los ángulos de difracción (en $^{\circ}2\theta$) 6,1, 9,6, 20,9 y 22,0.

- La figura 17 ilustra un espectro de infrarrojos de transmisión de la sal cristalina de tosilato forma IV del compuesto de fórmula I obtenida utilizando el procedimiento indicado en la presente memoria. La Tabla XXVI, a continuación, presenta los 12 picos más característicos de la sal cristalina de tosilato forma IV y, en una columna contigua, la intensidad relativa de absorción de cada pico presentado, utilizando la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedia, De=débil, A=ancha y Mu=muy.

Tabla XXVI

Pico de absorción	Nº de onda (cm^{-1})	Intensidad relativa
1	1.673	IA
2	1.459	IA
3	1.381	F
4	1.277	IA
5	1.172	FA
6	1.121	F
7	1.029	F
8	1.007	F
9	898	I
10	820	I
11	767	I
12	665	F

De los picos característicos mostrados en la Tabla XXVI, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 1.673, 1.277, 1.172, 1.121, 1.029, 1.007, 898 y 665 centímetros recíprocos (cm^{-1}), y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en 1.277, 1.121, 1.007 y 665 cm^{-1} .

La figura 18 lustra un espectro Raman de la sal cristalina de tosilato forma IV del compuesto de fórmula I obtenido utilizando el procedimiento indicado anteriormente. La Tabla XXVII presenta los 12 picos de dispersión característicos en los espectros Raman mostrados en la figura 18, y en una columna contigua, la intensidad de cada pico presentado, en la notación siguiente: F=fuerte, I=intermedia, De=débil, Mu=muy y A=ancha.

5

Tabla XXVII

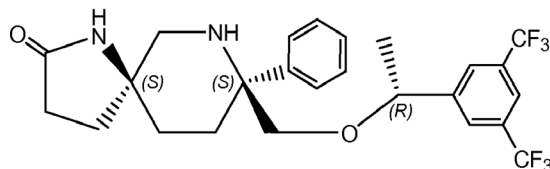
Pico de dispersión	Nº de onda (cm ⁻¹)	Intensidad relativa
1	1.678	De
2	1.604	I
3	1.450	IA
4	1.383	I
5	1.207	I
6	1.120	I
7	1.003	F
8	800	I
9	730	De
10	620	DeA
11	289	I
12	146	F

De entre los picos característicos presentados en la tabla XXVII, los 8 picos más característicos del compuesto son los que aparecen en 1604, 1450, 1383, 1207, 1120, 1003, 800, y 289 cm⁻¹, y los cuatro picos más característicos son los que aparecen en 1604, 1003, 800 y 289 cm⁻¹.

10

REIVINDICACIONES

1. Forma de sal clorhidrato monohidrato de forma cristalina I del compuesto (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-bis-(trifluorometil)fenil)-etoxi)-metil)-8-fenil-1,7-diazaspiro[4.5]decán-2-ona (fórmula I)



Fórmula I

caracterizada por que presenta el patrón de difracción de polvo de rayos x siguiente, expresado en términos de ángulo de difracción (en 2θ), el distanciamiento reticular "d" (en angstroms) y las intensidades relativas de pico ("IR"):

Ángulo de difracción (2θ)	IR	Distanciamiento reticular ($\text{\AA} \pm 0,04$)
16,1	Media	5,49
18,4	Media	4,83
21,6	Fuerte	4,11
23,5	Media	3,78

2. Forma de sal clorhidrato monohidrato de forma cristalina I según la reivindicación 1, caracterizada por que presenta el patrón de difracción de polvo de rayos x siguiente, expresado en términos de distanciamiento reticular "d" (en angstroms) e intensidades de pico relativas ("IR", indicadas como F=fuerte, M=media y De=débil, cada una de las cuales puede modificarse con Mu=muy y D=difusa, por ejemplo MuF=muy fuerte, MuDeD=muy débil difusa):

Tabla 1

distanciamiento d	Intensidad relativa
6,85	DeD
5,49	M
4,83	M
4,74	DeD
4,48	De
4,11	F
3,89	DeD
3,78	M
3,70	DeD
3,16	De
2,62	MuDe
2,56	De

3. Composición farmacéutica que comprende la sal cristalina según la reivindicación 1 o 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

4. Composición según la reivindicación 3 que comprende además un agente quimioterápico.

5. Composición según la reivindicación 4, en la que el agente quimioterápico es la temozolomida.

6. Utilización de la sal cristalina según la reivindicación 1 o 2 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la emesis y/o las náuseas en un mamífero.

7. Utilización de la composición según la reivindicación 3 o 4 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la emesis y/o las náuseas en un mamífero.

8. Procedimiento para preparar la sal clorhidrato monohidrato de forma cristalina I según la reivindicación 1, que comprende tratar una disolución en etanol del compuesto de fórmula I con ácido clorhídrico.

9. Formulación farmacéutica que comprende la forma de sal según la reivindicación 1 y un agente quimioterápico.

10. Formulación según la reivindicación 9, en la que el agente quimioterápico es la temozolomida.

11. Utilización de la formulación según la reivindicación 9 para la preparación de un medicamento para proporcionar terapia para la emesis de inicio retardado y/o las náuseas de inicio retardado conjuntamente con quimioterapia.

12. Utilización según la reivindicación 6, en la que el medicamento se encuentra en una forma para la administración contemporánea adicional de un agente quimioterápico.

13. Utilización según la reivindicación 12, en la que el agente quimioterápico es la temozolomida.

5

14. Composición según la reivindicación 3 en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15. Forma salina según la reivindicación 1 o 2 para su utilización como un medicamento.

FIGURA 1

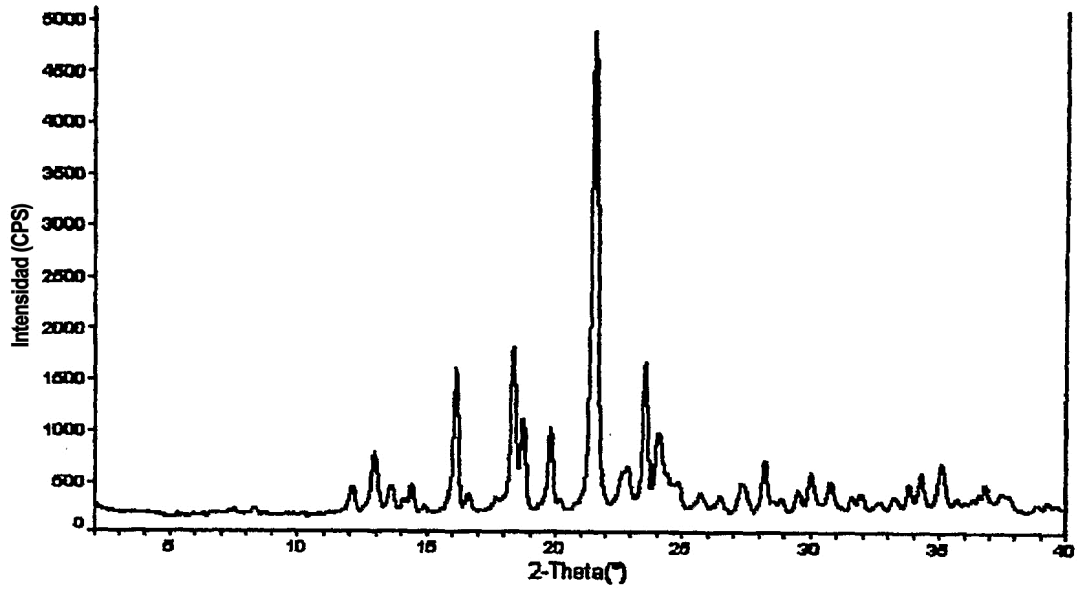


FIGURA 2

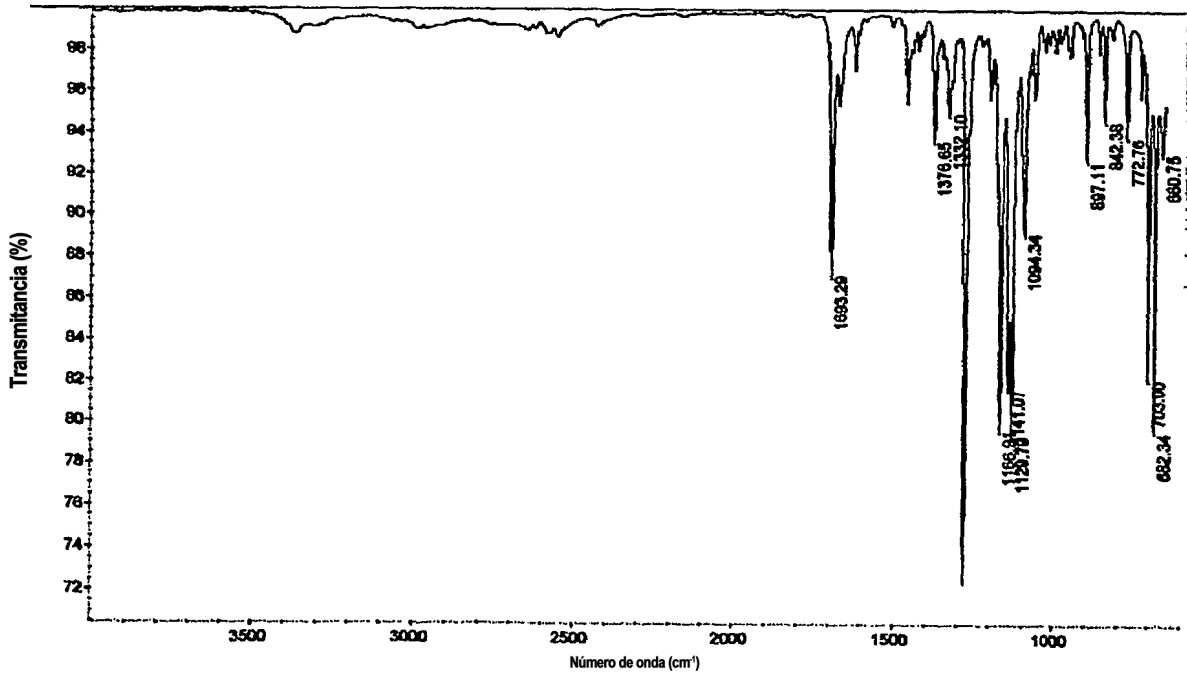


FIGURA 3

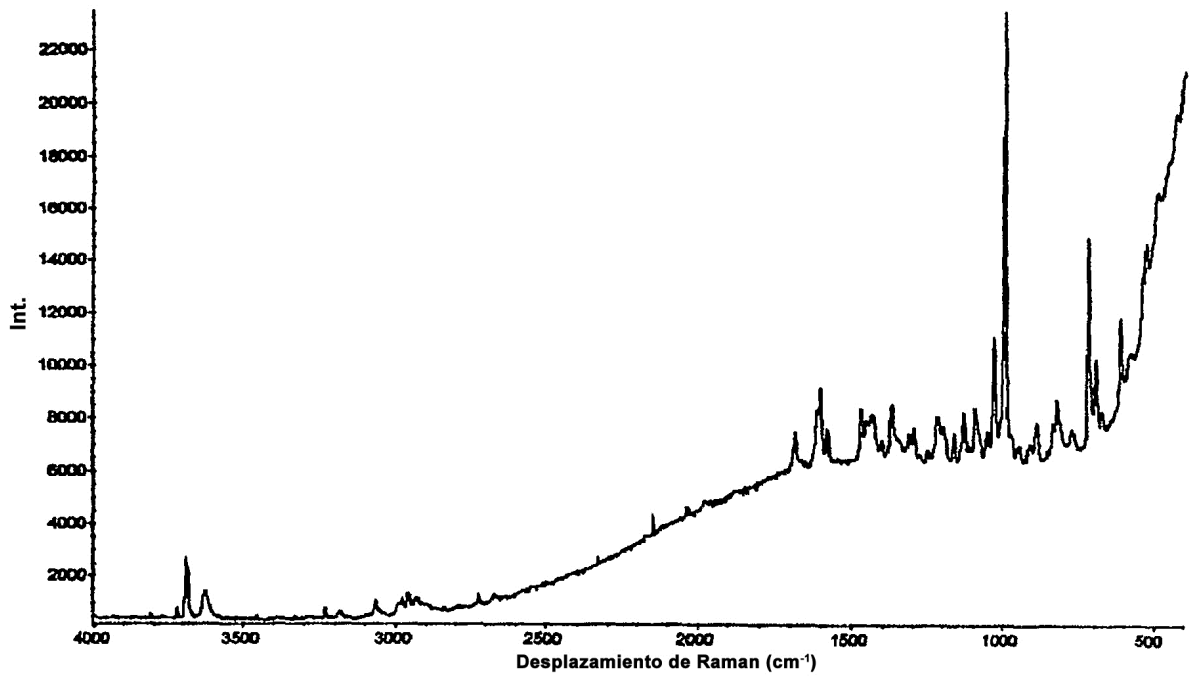


FIGURA 4

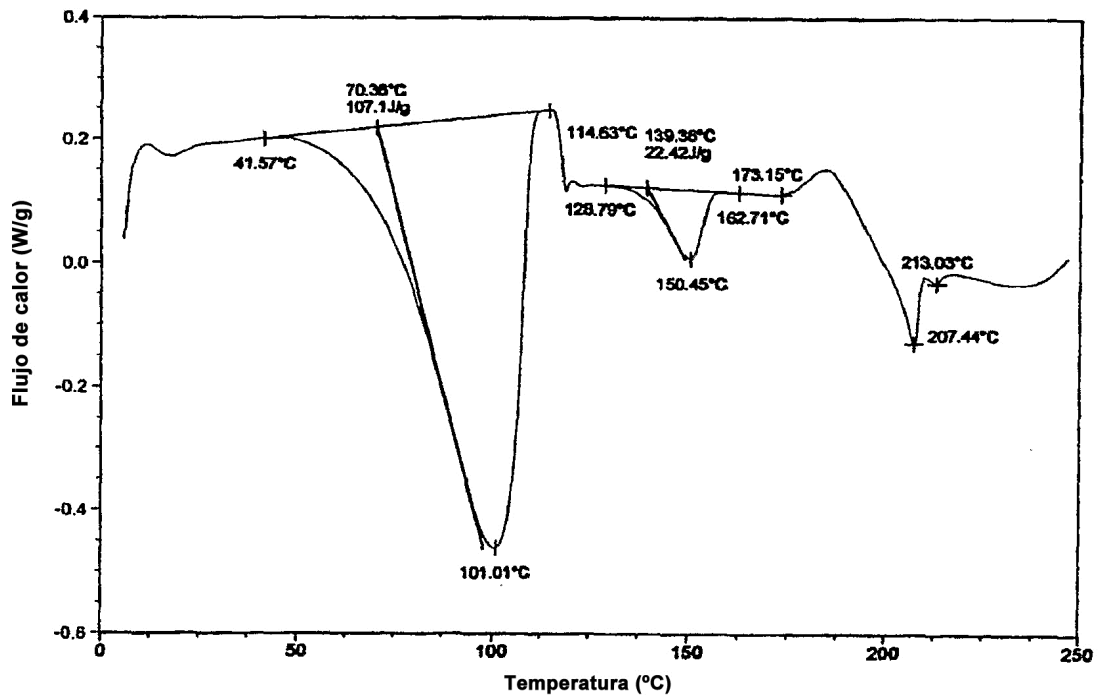


FIGURA 5

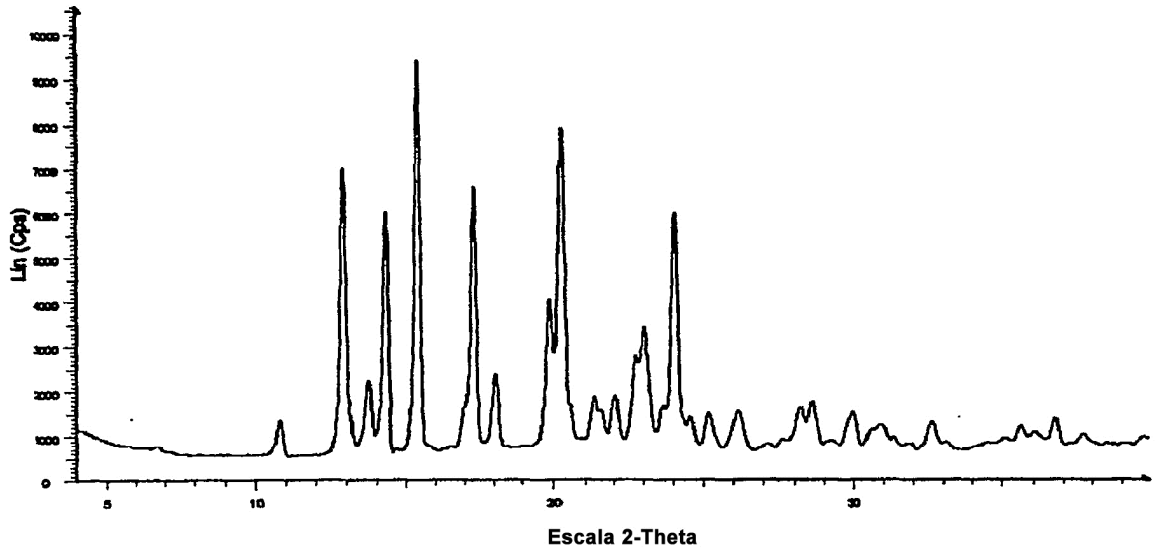


FIGURA 6

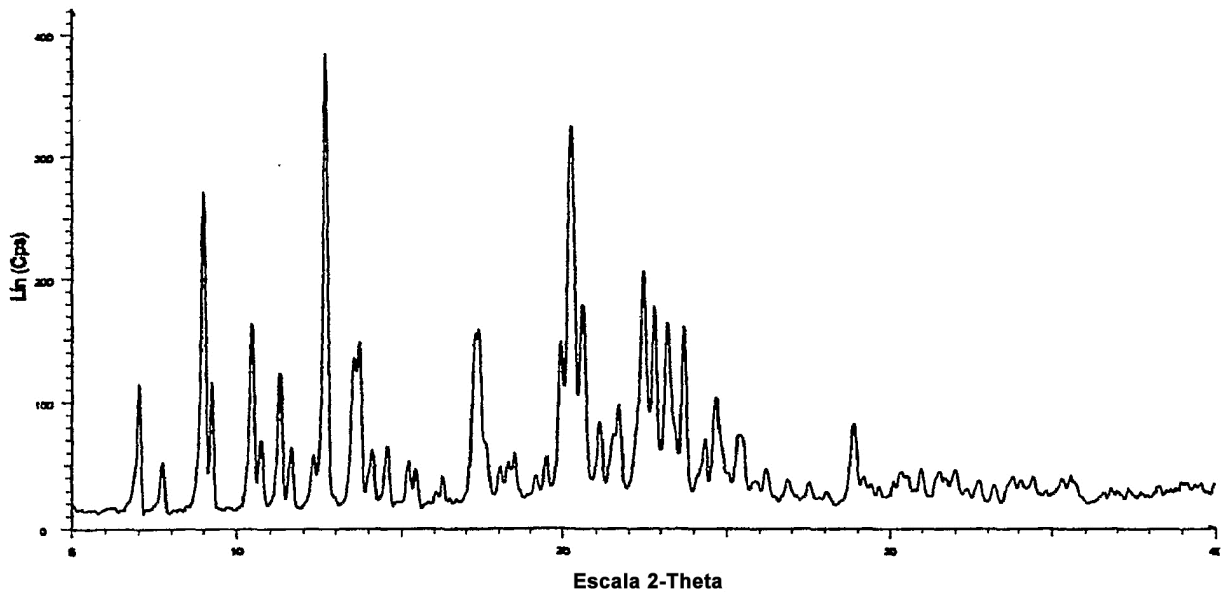


FIGURA 7

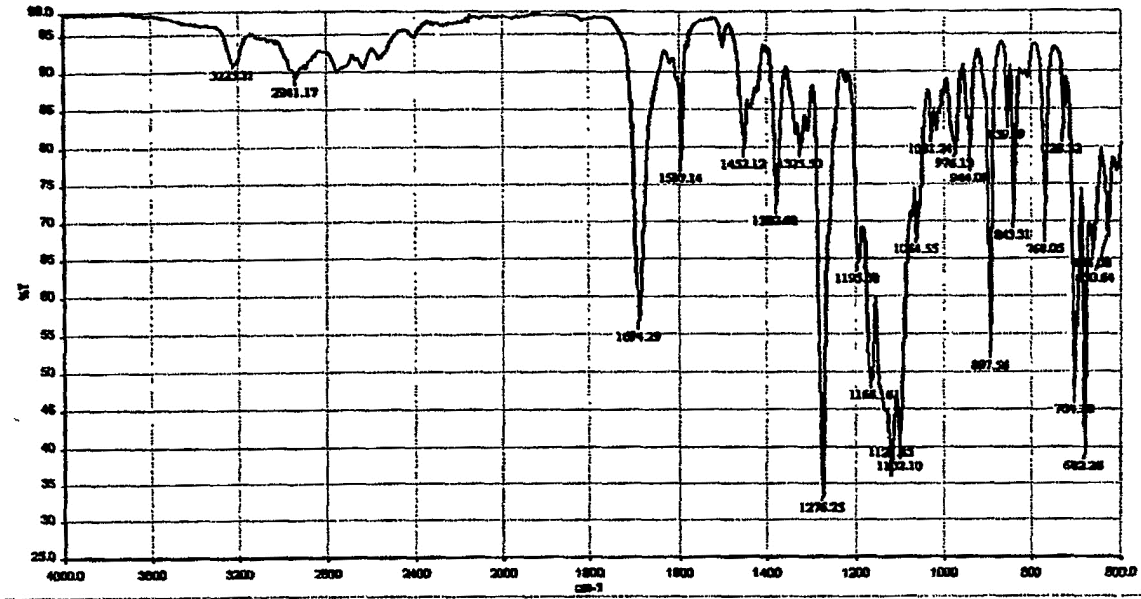


FIGURA 8

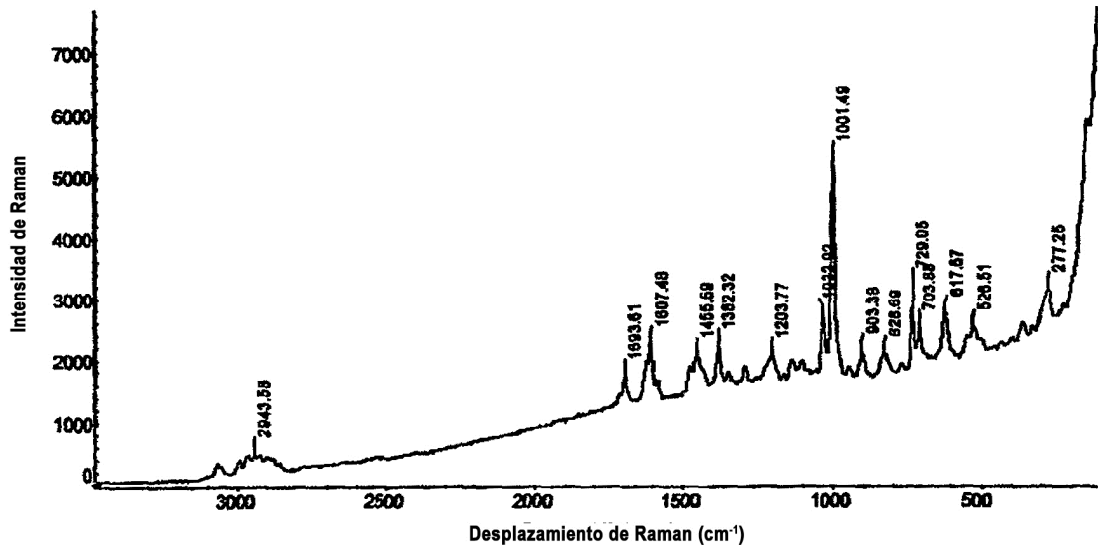


FIGURA 9

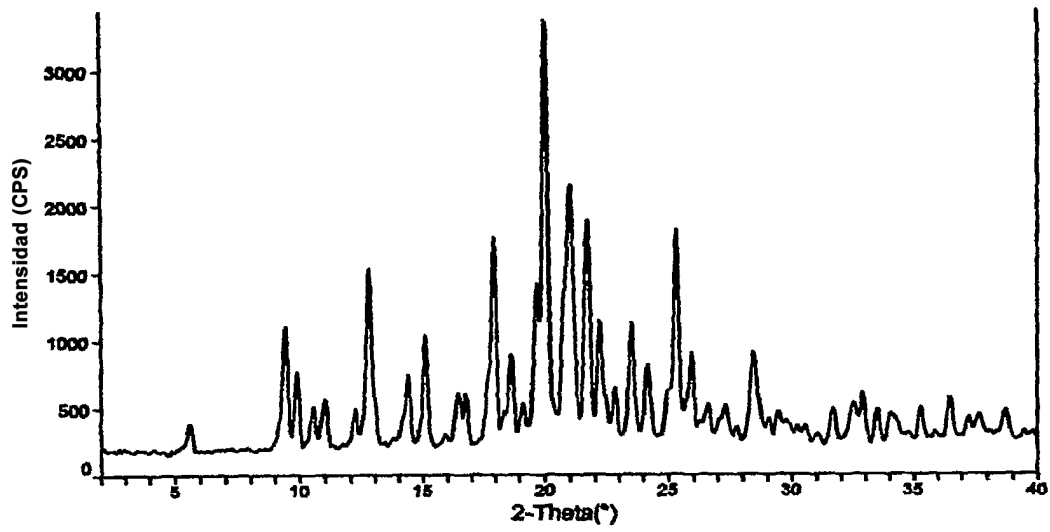


FIGURA 10

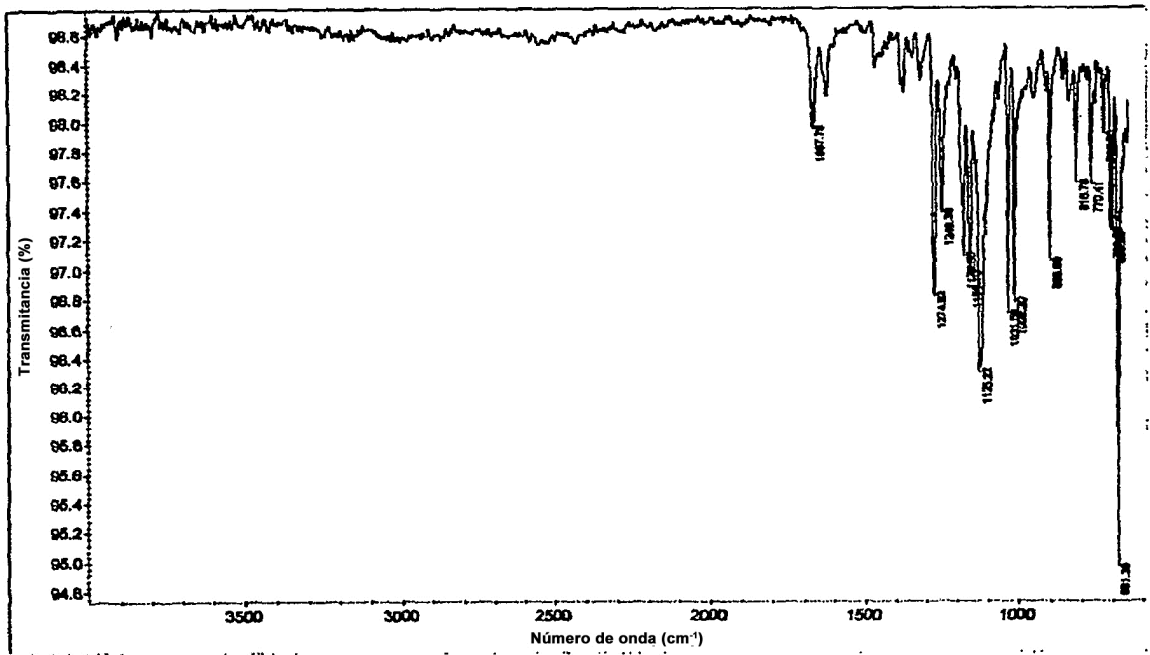


FIGURA 11

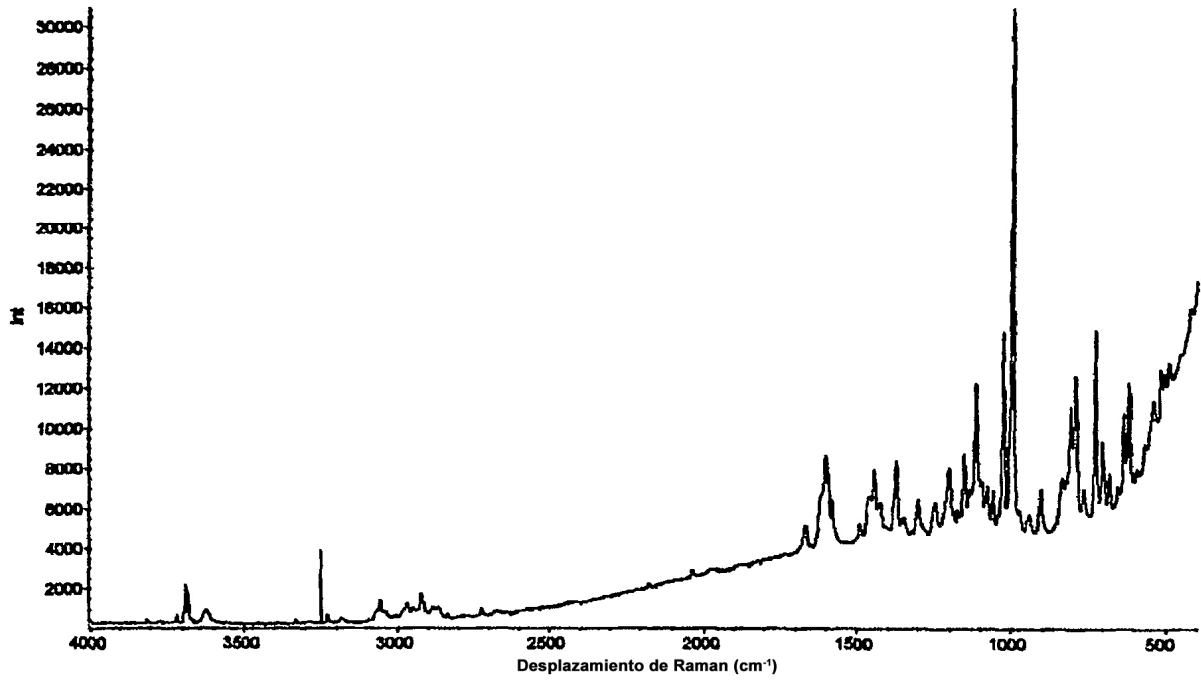


FIGURA 12

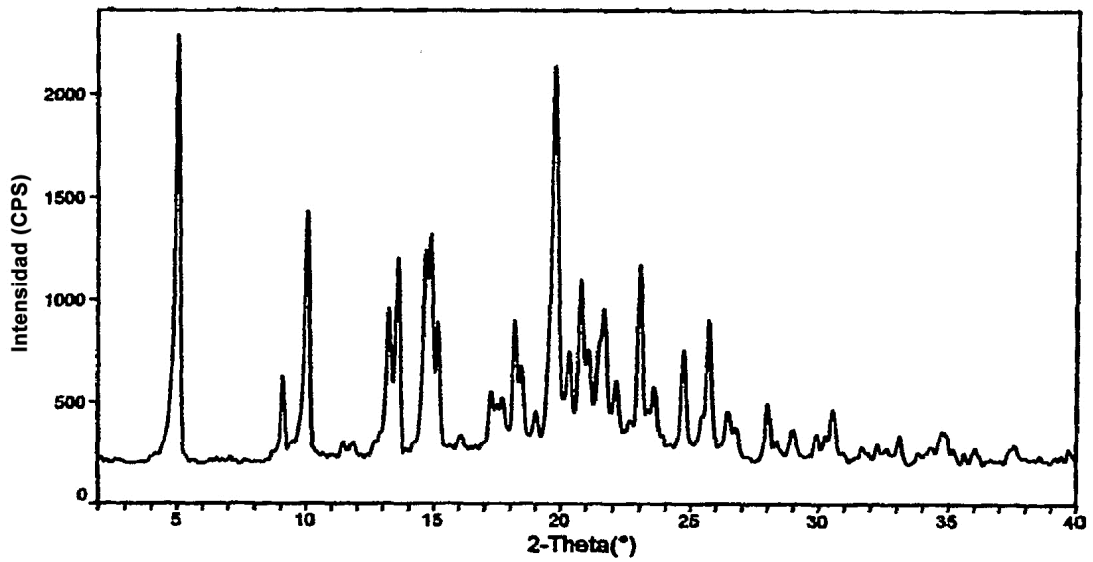


FIGURA 13

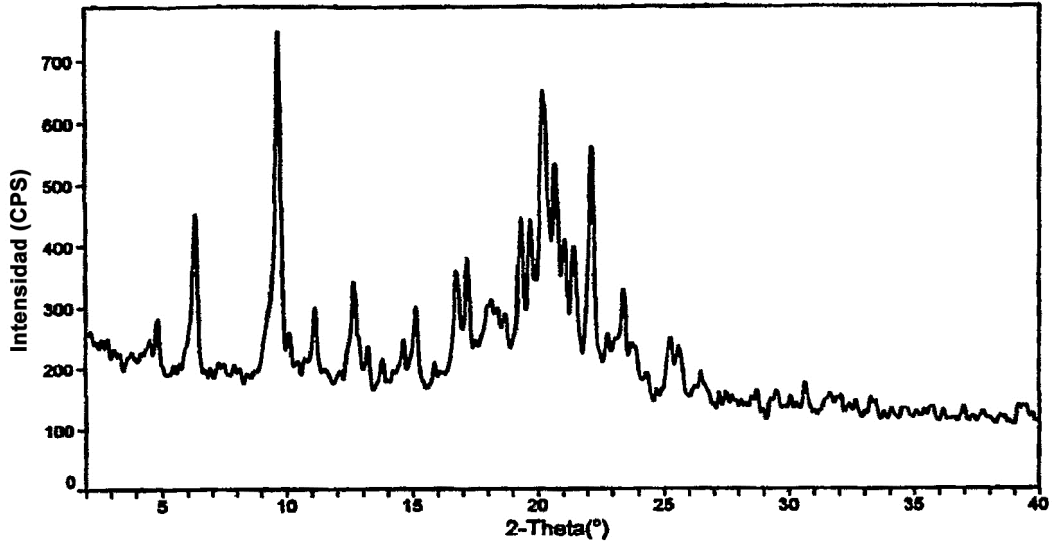


FIGURA 14

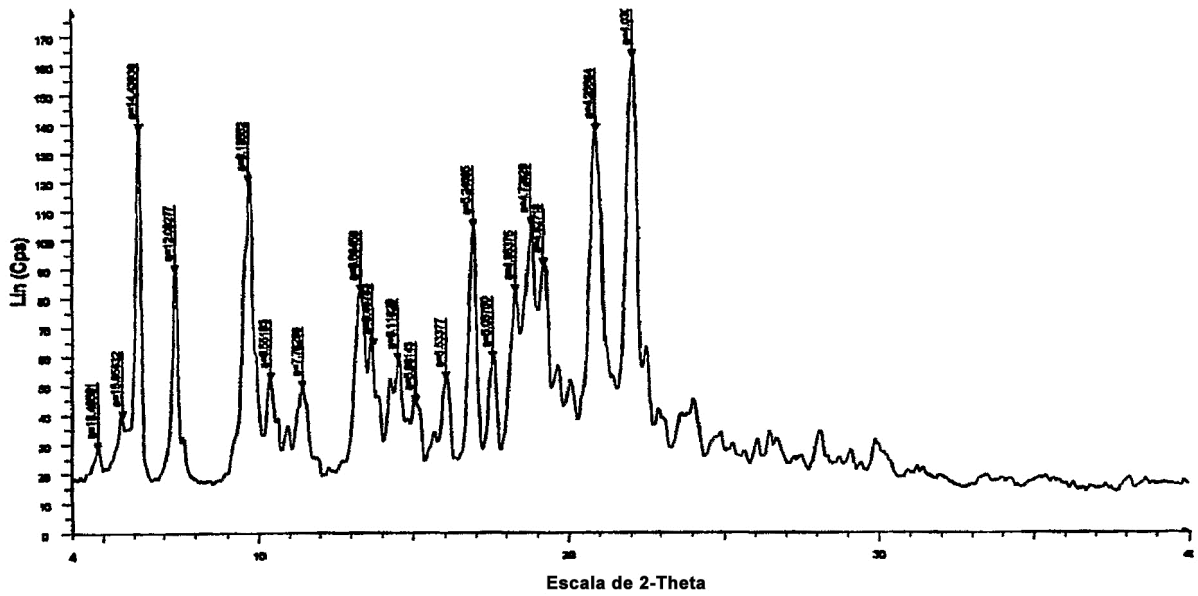


FIGURA 15

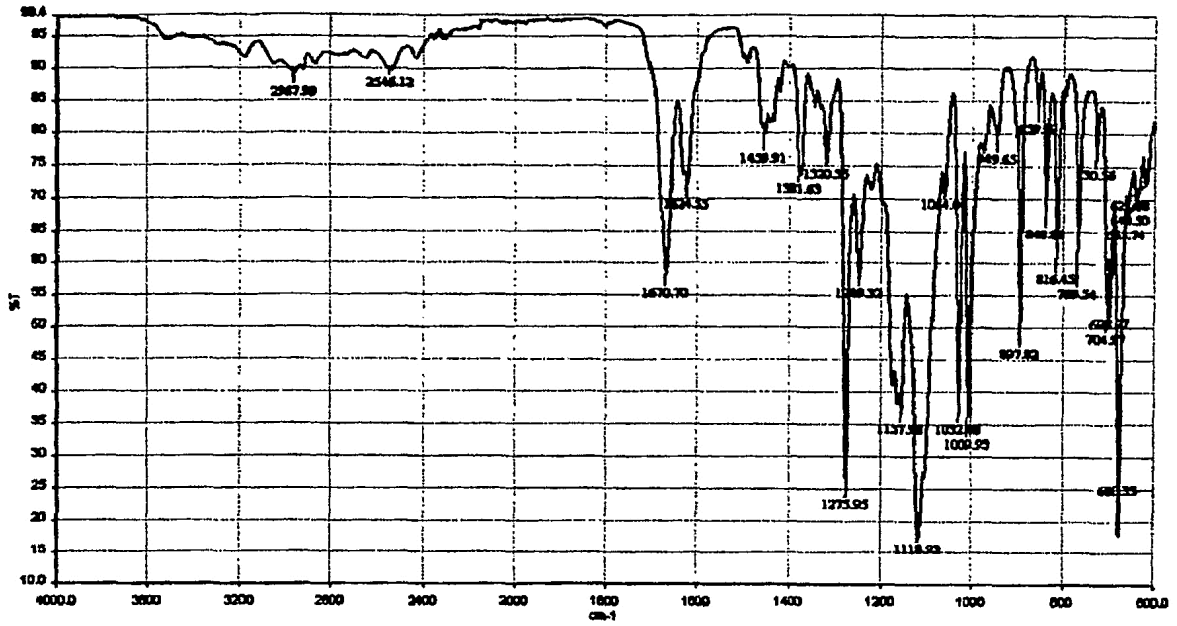


FIGURA 16

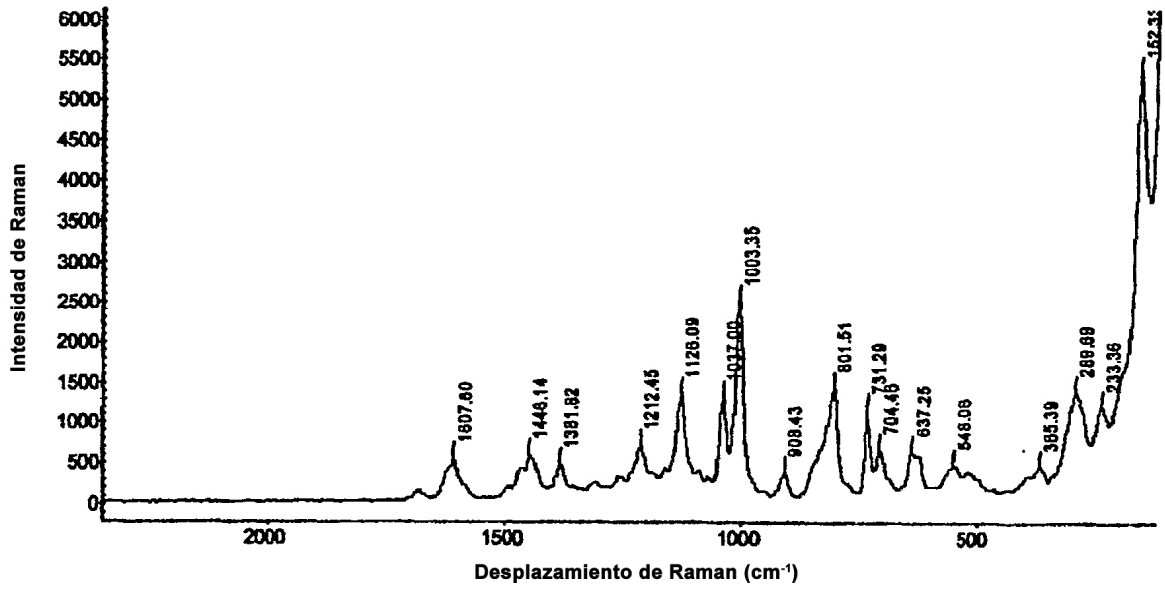


FIGURA 17

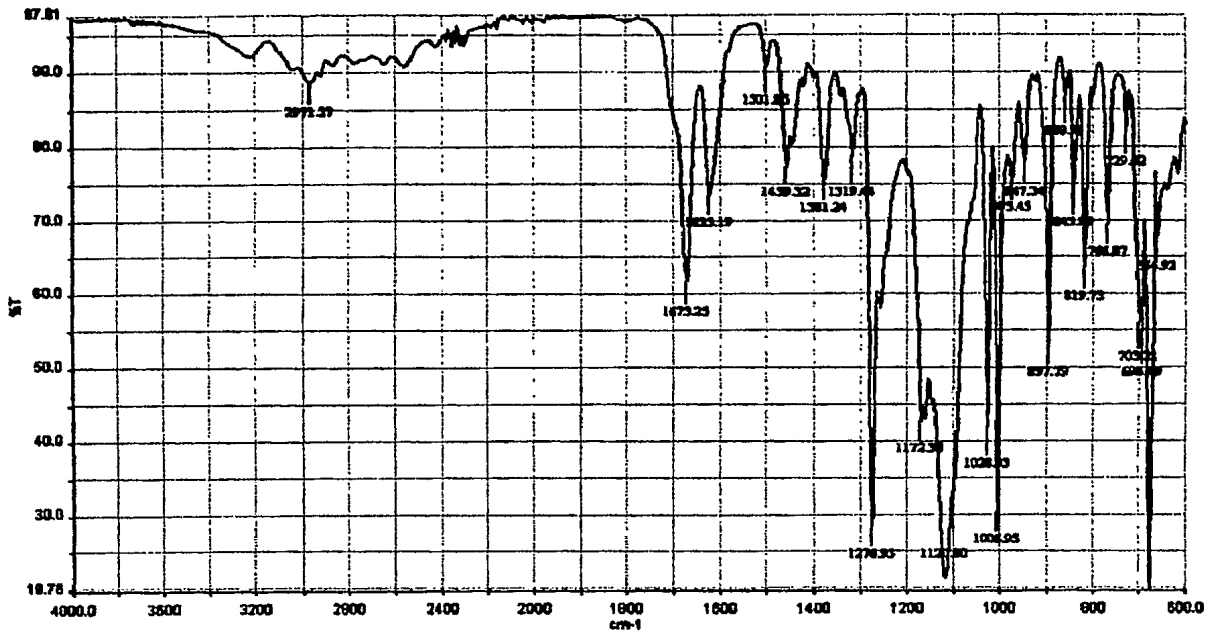


FIGURA 18

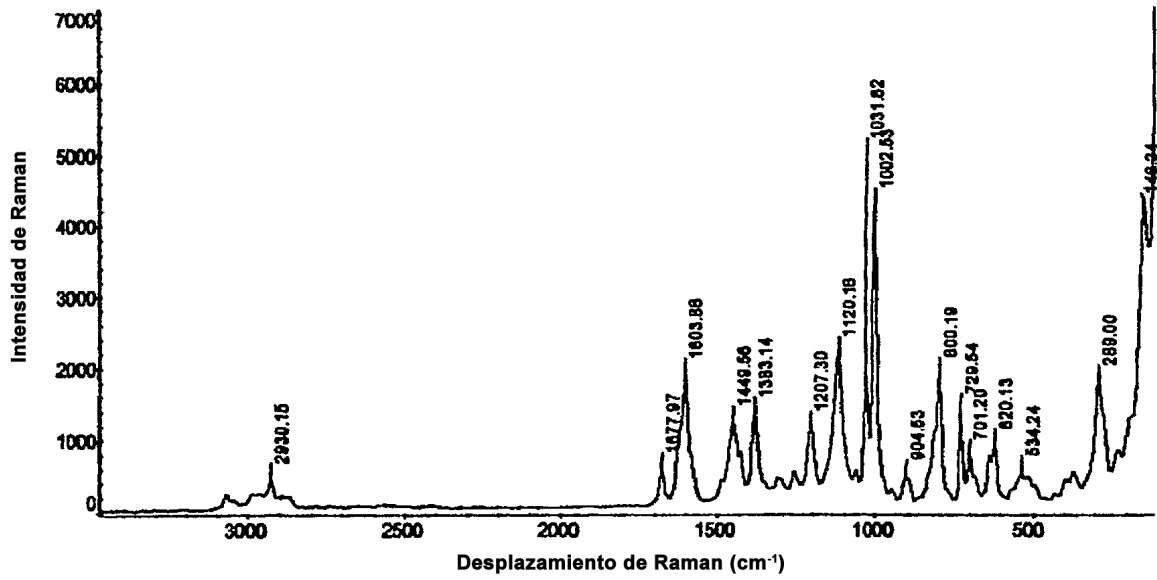


FIGURA 19

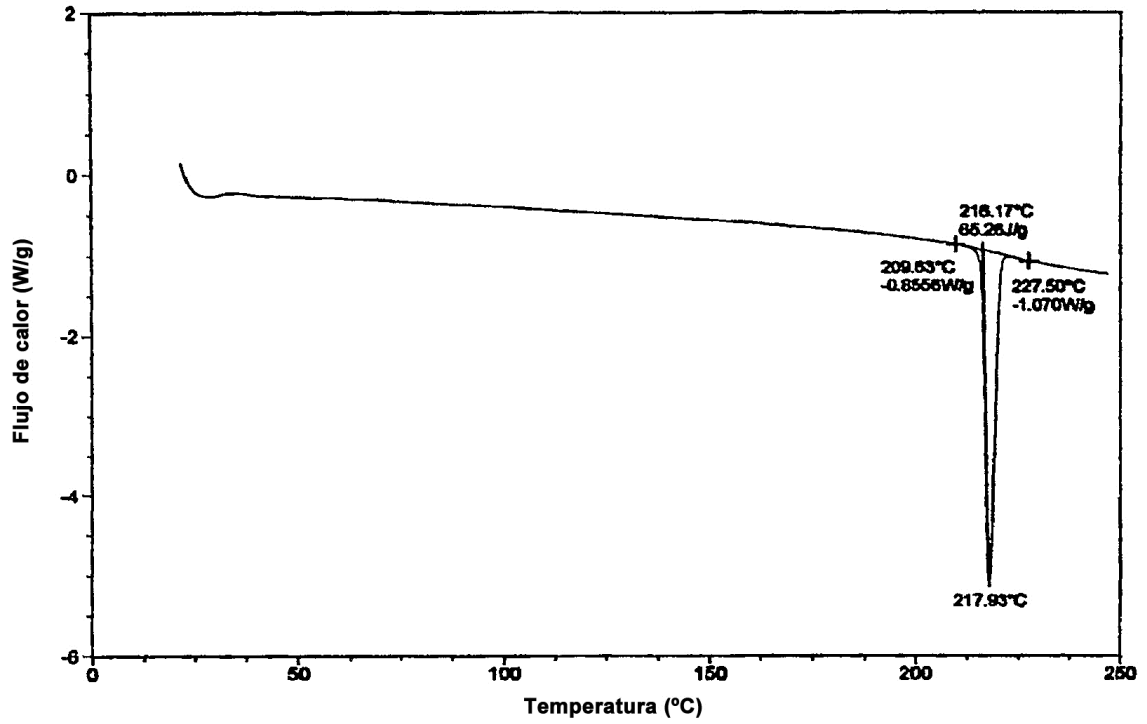


FIGURA 20

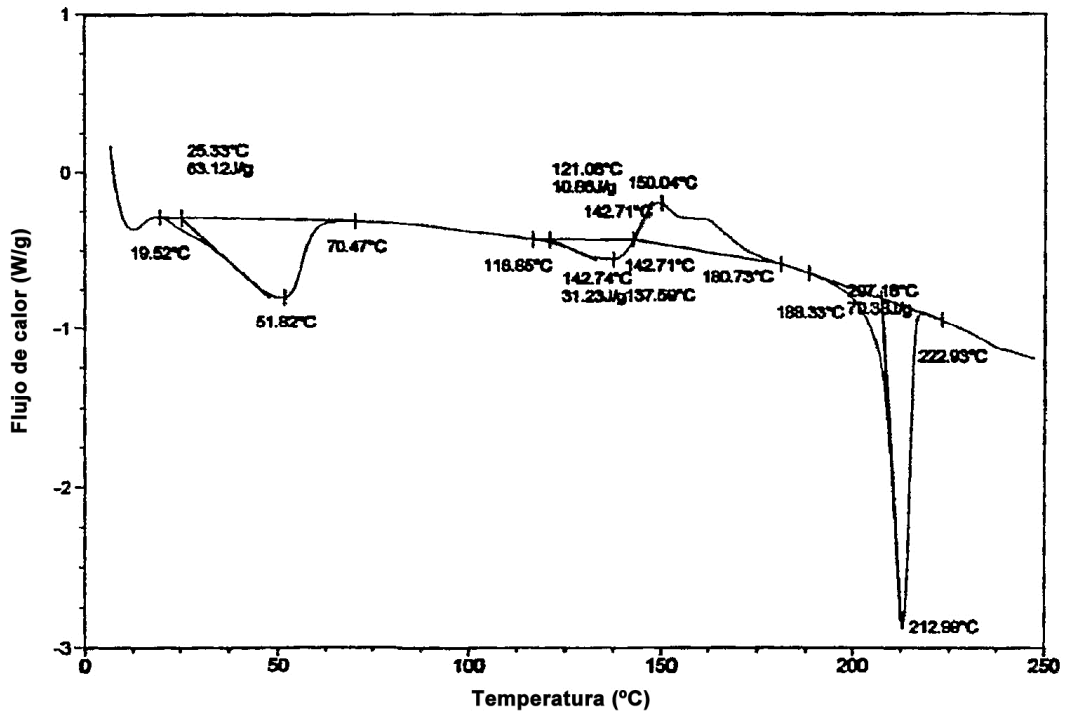


FIGURA 21

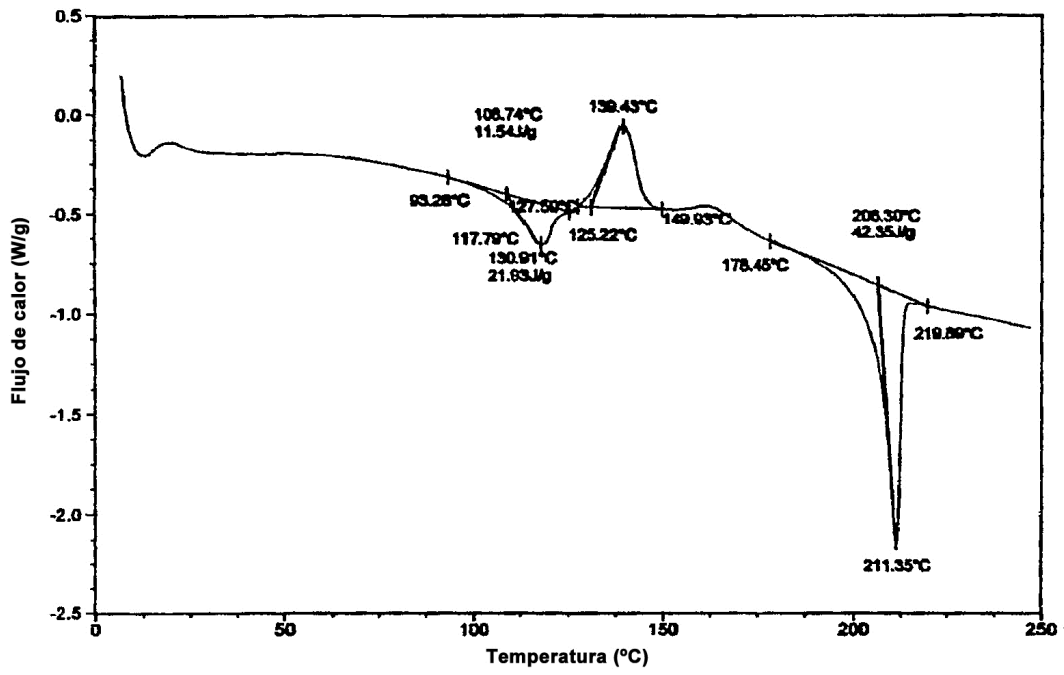


FIGURA 22

