

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 547**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2012 PCT/EP2012/070522**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO2013057124**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2012 E 12772789 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2768821**

54 Título: **Formas sólidas de la (1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)-[6-[[3-(4-fluorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]metoxi]-3-piridinil]-metanona**

30 Prioridad:

20.10.2011 EP 11185993

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

24.03.2017

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DOTT, PASCAL;
GRASSMANN, OLAF;
KAMMERER, MICHAEL;
MANN, JOACHIM;
SCHWITTER, URS;
THOMAS, ANDREW y
WYTTEBACH, NICOLE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

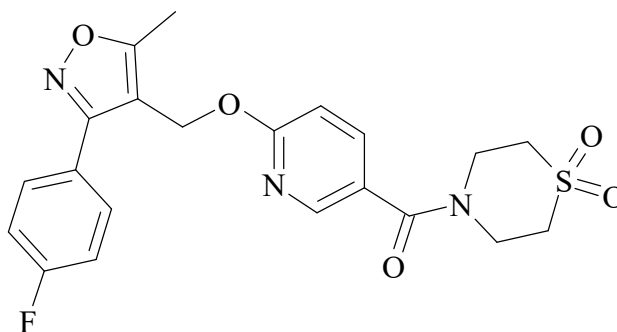
ES 2 606 547 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de la (1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)-[6-[[3-(4-fluorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]metoxi]-3-piridinil]-metanona

5 La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas anhidras del compuesto de la fórmula (I)



(I),

a procesos para su obtención, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su utilización como medicamentos.

10 Antecedentes de la invención

El polimorfismo es la capacidad de un compuesto para cristalizar en más de una forma cristalina diferente. Las formas polimórficas diferentes (o polimorfos) tienen diferentes ordenamientos o conformaciones de las moléculas en la red cristalina. Si un sólido no posee una red cristalina diferenciada y el ordenamiento espacial de sus moléculas está alterado, entonces se considera amorfo. El estado amorfo es estructuralmente similar al estado líquido [W. McCrone, Phys. Chem. Org. Solid State 2, 725-767, 1965].

Las formas polimórficas de una sustancia farmacológica pueden tener propiedades químicas, físicas y fisicotécnicas diferentes. Las diferencias pueden derivarse p. ej. del empaquetamiento de las moléculas en la estructura cristalina (densidad, índice de refracción, conductividad, carácter higroscópico), de las propiedades termodinámicas (punto de fusión, capacidad calorífica, presión de vapor, solubilidad), de las propiedades cinéticas (velocidad de disolución, estabilidad), de las propiedades de la superficie (energía superficial libre, tensión interfacial, forma geométrica, morfología) y de las propiedades mecánicas (compactabilidad, fuerza de tracción). Estas propiedades pueden tener un efecto directo en la idoneidad para el procesamiento y la fabricación del ingrediente farmacéutico activo (API) y del producto farmacológico. El polimorfismo tiene además implicaciones farmacológicas, debido a las propiedades de estado sólido alteradas y a la idoneidad para una formulación concreta. Por consiguiente, el polimorfismo de un API puede afectar la calidad, seguridad, eficacia y capacidad de desarrollo de un producto farmacológico y tiene, por tanto, una importancia fundamental [D. Giron y col., J. Therm. Anal. Cal. 77, 709, 2004].

Además de las modificaciones polimórficas, un API puede cristalizar en diferentes formas salinas con un contraión apropiado. De modo similar al polimorfismo, las formas salinas son diferentes entre sí por el grado de solubilidad y muchas otras propiedades físicas y químicas, tal como se ha mencionado antes. Si se comparan con el ácido libre o la base libre del API, una forma salina apropiada puede proporcionar una mejor solubilidad en agua, velocidad de disolución, carácter higroscópico, estabilidad química, punto de fusión o propiedades mecánicas.

Los solvatos, también conocidos como pseudopolimorfos, son formas cristalinas que tienen incorporadas a la red cristalina cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente. Si el disolvente incorporado es agua, el solvato suele llamarse hidrato.

Las sales y los complejos de inclusión son sistemas multicomponentes. Las sales se forman por interacciones de enlace iónico con transferencia protónica completa entre el ácido y la base, mientras que en los complejos de inclusión las moléculas son neutras en estado cristalino y pueden conectarse entre sí principalmente por enlaces de hidrógeno o interacciones de van der Waals [S.L. Morissette y col., Adv. Drug Del. Rev. 56, 275-300, 2004].

Las ciclodextrinas están formadas por seis, siete u ocho unidades glucosa, según los casos y tienen cavidades exteriores hidrófilas y cavidades interiores hidrófobas [V.J. Stella y col., Adv. Drug Del. Rev. 59, 677-694, 2007]. En estas propiedades se basan su solubilidad en el agua y su capacidad por incorporar restos moleculares hidrófobos en sus cavidades. Las ciclodextrinas can pueden emplearse como formadoras de complejos de inclusión con los API, en los que los API se hallan atrapados dentro de las cavidades de las moléculas de ciclodextrina. Se ha publicado en la bibliografía técnica que las estructuras cristalinas de los complejos de inclusión de ciclodextrina están dominadas habitualmente por el ordenamiento espacial de las moléculas hospedantes. De este modo, la ciclodextri-

na puede formar un ordenamiento de empaquetamiento definido, similar al estado cristalino, mientras que el API no ocupa posiciones definidas dentro de la red cristalina [T. Uyar y col., Cryst. Growth Des. 6, 1113-1119, 2006; T. Toropainen y col., Pharm. Res. 24, 1058-1066, 2007].

5 Entre las ciclodextrinas que son productos comerciales, se ha publicado que la γ -ciclodextrina (γ -CD) es estable y segura para la administración oral [I.C. Munro y col., Regulatory Toxicology and Pharmacology 39, pp. 3-13, 2004]. Sin embargo, hasta el presente las γ -ciclodextrinas no se han utilizado en preparaciones farmacéuticas comerciales. En fecha recientes (12/2008) se ha incluido solamente una monografía en la Farmacopea Europea. La formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas no es previsible y requiere una investigación experimental exhaustiva. En aquellos casos, en los que se forman complejos de inclusión con γ -ciclodextrina, los ingredientes farmacéuticos más activos forman un complejo 2:1 (proporción entre formador de complejo de inclusión y API). La formación de complejos de inclusión de ciclodextrina y sus hospedantes para albergar estequiometrías dependen en gran manera de las estructuras moleculares y de los tamaños geométricos de las moléculas hospedantes [T. Uyar y col., Cryst. Growth Des. 6, 1113-1119, 2006].

15 El compuesto de la fórmula (I), su obtención, su actividad farmacológica como agonista inverso del receptor de GABA A $\alpha 5$ y su utilización para el tratamiento, prevención y/o retraso del progreso de varios estados patológicos del sistema nervioso central (SNC) se han descrito en WO 2009/071476. Según sus propiedades fisicoquímicas, el compuesto de la fórmula (I), descrito en WO 2009/071476, es un compuesto BCS 2, que tiene escasa solubilidad en agua y una gran permeabilidad, según el sistema de clasificación biofarmacéutica [G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, J.R. Crison, Pharm. Res. 12, 413-420, 1995]. Por consiguiente, su escasa biodisponibilidad oral es un tema importante para el desarrollo de formulaciones orales.

25 Si se eligen para el desarrollo clínico las formas sólidas anhidras del compuesto de la fórmula (I), descrito en WO 2009/071476, es posible que surja inestabilidad física en términos de formación del hidrato durante el procesado farmacéutico y/o el almacenado del producto farmacológico. Se ha encontrado además que la forma sólida anhidra A del compuesto de la fórmula (I) descrito en WO 2009/071476 y la presente, solo es metastable y por ello puede convertirse en diferentes formas sólidas. Es necesario, pues, encontrar nuevas formas sólidas que tengan mejores propiedades fisicoquímicas y una mejor biodisponibilidad.

30 Además, el descubrimiento de nuevas formas sólidas de un API (polimorfos, solvatos, sales, complejos de inclusión) amplía el repertorio de materiales que está a disposición de los expertos en formulaciones para diseñar una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil específico de liberación u otras características deseadas. Por lo tanto existe demanda de nuevas formas sólidas del compuesto de la fórmula (I).

35 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que en ciertas condiciones se pueden obtener las nuevas formas sólidas, en especial las formas cristalinas o amorfas, de modo muy especial las formas cristalinas, del compuesto de la fórmula (I) que se describen a continuación y que tienen utilidades y propiedades ventajosas. Tienen propiedades físicas y fisicoquímicas sustancialmente diferentes y superiores, que pueden ser beneficiosas en varios aspectos relevantes de un API y del desarrollo de productos farmacológicos, p. ej. para la disolución del API, estabilidad y estabilidad al almacenaje del API y producto farmacológico y/o métodos más fáciles de obtención o purificación. La presente invención proporciona nuevas formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) con mejor solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad oral y mayor estabilidad del API.

45 Además, la presente invención proporciona nuevos complejos de inclusión del compuesto de la fórmula (I) con ciclodextrinas. Tales complejos de inclusión poseen además una mayor velocidad de disolución y una mejor biodisponibilidad.

50 Las nuevas formas sólidas aquí descritas pueden diferenciarse por difracción de rayos X del material en polvo, por análisis de la estructura cristalina, espectroscopía de vibración, resonancia magnética y espectroscopía de masas, calorimetría, termogravimetría, sorción dinámica de vapor y también por microscopía.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen el significado que les atribuyen habitualmente los expertos de química orgánica, ámbito al que pertenece esta invención. Aunque pueden aplicarse métodos y emplearse materiales similares o equivalentes a los aquí descritos para la puesta en práctica y el ensayo de la invención, los métodos y materiales apropiados se describen a continuación.

60 La nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique otra cosa.

Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno de las estructuras actuales indica la presencia de hidrógeno, a menos que se indique otra cosa.

El término “opcional” u “opcionalmente” indica que el acontecimiento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir pero no necesariamente y que la descripción incluye los casos, en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre.

5 El término “sustituyente” indica un átomo o grupo de átomos que reemplazan a un átomo de hidrógeno de la molécula original.

10 El término “sustituido” indica que el grupo especificado lleva uno o más sustituyentes. Si un grupo cualquiera puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona un gran número de sustituyentes posibles, los sustituyentes se eligen con independencia y no tienen porqué ser iguales. El término “sin sustituir” significa que el grupo en cuestión no lleva sustituyentes. El término “opcionalmente sustituido” indica que el grupo en cuestión está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos con independencia entre el grupo formado por los sustituyentes posibles. Cuando se indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” indica de un sustituyente al mayor número posible de sustituyentes, es decir, del reemplazo de un átomo de hidrógeno hasta el reemplazo de todos los átomos de hidrógeno por sustituyentes.

15 El término “halógeno” indica flúor, cloro, bromo o yodo. Un halógeno especial es el flúor.

20 El término “alquilo” indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En las formas especiales de ejecución, alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en formas más especiales de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen al metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y tert-butilo. Un alquilo especial es el metilo.

25 El término “alcoxi” indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en la que R' es un resto alquilo. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi y tert-butoxi.

30 El término “haloalquilo” indica un resto alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de haloalquilo incluyen al monofluor-, difluor- o trifluor-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo el 3,3,3-trifluorpropilo, 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, fluormetilo o trifluormetilo. El término “perhalo-alquilo” indica un resto alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes.

35 El término “hidroxialquilo” indica un grupo alquilo en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen al hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo o 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

40 El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado, monovalente, de 3 a 9 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. En las formas especiales de ejecución, el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de heterocicloalquilo monocíclico saturado son el aziridinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tio-morfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo o oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo bicíclico saturado son el 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo-[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropirano. Un heterocicloalquilo especial es el 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo.

50 El término “aromático” indica la idea convencional de aromaticidad definida en la bibliografía técnica, en especial en el IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2ª ed., A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

55 El término “arilo” indica un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo y naftilo. Un arilo especial es el fenilo.

60 El término “heteroarilo” indica un sistema de anillo heterocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, de 5 a 12 átomos en el anillo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, iso-benzofuranilo, bencimidida-

zolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo.

5 El término “ingrediente farmacéutico activo” (o “API”) indica un compuesto de una composición farmacéutica, que tiene una actividad biológica especial.

10 El término “farmacéuticamente aceptable” indica un atributo de un material, que es útil para fabricar una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica ni molesta (indeseable) en sentido biológico ni en ningún otro sentido y que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

15 Los términos “excipiente farmacéuticamente aceptable” y “excipiente terapéuticamente inerte” pueden utilizarse indistintamente e indican cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable de una composición farmacéutica que no tiene actividad terapéutica y que no es tóxico para el sujeto al que se administra, por ejemplo desintegrantes, aglutinantes, cargas de relleno, disolventes, tampones, tónicos, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos, vehículos, diluyentes o lubricantes empleados para formular los productos farmacéuticos.

20 El término “composición farmacéutica” indica una mezcla o solución que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo junto con excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden administrarse a un mamífero, por ej. un ser humano que lo necesite.

El término “forma sólida” o “forma” es un término general que indica una forma cristalina y/o una forma amorfa de un material sólido.

25 Los términos “forma de cristal” y “forma cristalina” pueden utilizarse indistintamente para indicar polimorfos y seudopolimorfos de un sólido cristalino.

30 Los términos “polimorfo” y “modificación” pueden utilizarse como sinónimos para indicar una estructura cristalina concreta, en la que un compuesto puede cristalizar. Los diferentes polimorfos tienen diferentes ordenamientos o conformaciones de las moléculas en la red cristalina, pero todos comparten la misma composición elemental.

El término “polimorfismo” indica la capacidad de un compuesto para dar lugar a más de un polimorfo.

35 El término “enantiotropía” indica la relación entre dos o más polimorfos de la misma sustancia, en la que el orden de rango de las estabildades termodinámicas de los polimorfos cambia de modo reversible a una temperatura definida.







40 El término “monotropía” indica la relación entre dos o más formas cristalinas de una misma sustancia, en la que el orden de rango de las estabildades termodinámicas de los polimorfos se conserva en todas las temperaturas situadas por debajo del punto de fusión. Una forma “metastable” es una forma cristalina que no tiene el orden de rango máximo de estabilidad termodinámica.

45 Los términos “solvato” y “seudo-polimorfo” pueden utilizarse como sinónimos para indicar un cristal que tiene incorporadas a su red cristalina cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente. Si el disolvente incorporado es el agua, entonces el solvato formado se denomina “hidrato”. Si el disolvente incorporado es un alcohol, el solvato formado es un “alcoholato”.

El término “sal” indica un material formado por dos componentes, un ácido y una base, con una proporción estequiométrica claramente definida entre los dos formadores de la sal. Las sales cristalinas se forman por interacciones de enlace iónico con transferencia completa de los iones hidrógeno entre el ácido y la base.

50 El término “forma cristalina” indica el o los elementos estructurales (poliedros) básicos, con los que se construye un cristal individual. La forma cristalina se define con los índices de miles de planos de red del o de los poliedros.

55 El término “hábito cristalino” indica la morfología del cristal y por consiguiente el aspecto físico de una forma sólida. Las variaciones del hábito cristalino se deben a diferentes velocidades de crecimiento de los planos de la red. Cabe distinguir entre los hábitos siguientes [USP, General Chapter <776> (Optical Microscopy)]:

- | | |
|--|--|
| a)  | a) los cristales equiláteros (equant) son equidimensionales (por ejemplo cubos o esferas); |
| b)  | b) las placas son cristales tabulares planos y tiene anchuras y longitudes similares; son más gruesas que las escamas; |
| c)  | c) las escamas son cristales planos delgados, tiene anchuras y longitudes similares; son más delgadas que las placas; |
| d)  | d) las hojas (listones) son cristales alargados, delgados y de tipo cuchilla; |
| e)  | e) las agujas son cristales acicular, delgados y muy alargados, tienen anchura y grosor similares; |
| f)  | f) las columnas son cristales prismáticos alargados, de mayor anchura y grosor que las agujas. |

El término “diámetro esférico equivalente” (o ESD) de un objeto no esférico, p. ej. una partícula de forma irregular, es el diámetro de la esfera de volumen equivalente.

Los términos “valor d50” y “diámetro mediano másico” (o MMD) pueden utilizarse indistintamente e indican el tamaño medio de partícula en peso, es decir, el diámetro equivalente promedio de las partículas, que se define como el diámetro, en el que el 50 % (p) de las partículas del conjunto tienen un diámetro esférico equivalente mayor y el 50 % (p) restante tiene un diámetro esférico equivalente menor.

El término “forma amorfa” indica un material sólido que no posee una red cristalina diferenciada y el ordenamiento molecular de las moléculas carece de orden de larga distancia. En particular, amorfo indica un material que no presenta un pico agudo de difracción de Bragg. La ley de Bragg describe la difracción de materiales cristalinos con la ecuación $2d \cdot \text{seno}(\theta) = n \cdot \lambda$, en la que “d” indica la distancia perpendicular (en Ångströms) entre pares de planos adyacentes de un cristal (“espaciado d”), “theta” indica el ángulo de Bragg, “lambda” indica la longitud de onda y “n” es un número entero. Si se cumple la ley de Bragg, entonces los rayos reflejados están en fase e interfieren de modo constructivo de modo que se observan los picos de difracción de Bragg en los diagramas de difracción de rayos X. En los ángulos de incidencia distintos del ángulo de Bragg, los rayos reflejados están fuera de fase y tiene lugar una interferencia destructiva o anulación. El material amorfo no cumple la ley de Bragg y no se observan picos agudos de difracción de Bragg en los diagrama de difracción de rayos X. Los diagramas XRPD de un material amorfo se caracterizan además por uno o más halos amorfos.

El término “complejo de inclusión” indica a complejo multicomponente estequiométrico. A diferencia de las sales, en los complejos de inclusión no se espera una transferencia de protones o solamente se espera una transferencia parcial. Un complejo de inclusión puede tener forma amorfa o cristalina. En especial, un complejo de inclusión adopta la forma cristalina. Los formadores de complejos de inclusión son sólidos a temperatura ambiente. Un formador especial de complejos de inclusión es la ciclodextrina, de modo muy especial la γ -ciclodextrina (γ -CD). El formador de complejos de inclusión se presenta en especial en estado cristalino dentro del complejo de inclusión. En especial, un complejo de inclusión es un complejo de inclusión estequiométrico 1:1 ó 2:1 (proporción entre el formador del complejo de inclusión y el API). De modo muy especial, un complejo de inclusión es un complejo de inclusión estequiométrico 1:1 (proporción entre el formador del complejo de inclusión y el API). Los complejos de inclusión pueden formar solvatos, hidratos y pueden existir en diferentes formas polimórficas.

El término “forma A” se emplea aquí para indicar la forma polimórfica anhidra cristalina A de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona.

El término “forma B” se emplea aquí para indicar la forma polimórfica cristalina B de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tio-morfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-piridin-3-il}-metanona monohidratada.

El término “forma C” se emplea aquí para indicar la forma polimórfica anhidra cristalina C de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona.

El término “forma D” se emplea aquí para indicar la forma polimórfica cristalina D de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tio-morfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-piridin-3-il}-metanona monosolvataada con trifluoretanol.

El término “forma E” se emplea aquí para indicar la forma polimórfica cristalina anhidra E de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona.

El término “forma amorfa” se emplea aquí para indicar la forma amorfa de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona.

El término “complejo de inclusión de γ -CD” se emplea aquí para indicar el complejo de inclusión cristalino 1:1 de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona con la γ -ciclodextrina.

El término “XRPD” indica el método analítico de la difracción de rayos X del material en polvo. Los diagramas XRPD se registran en condiciones ambientales en geometría de transmisión con un difractor de tipo STOE STADI P (fuente de radiación Cu K alfa, monocromador primario, detector sensible a la posición, rango angular de 3° a 42° 2-theta, tiempo total de medición: aproximadamente 60 minutos). La repetibilidad de los valores angulares se sitúa en el intervalo de 2-theta $\pm 0,2^\circ$. El término “aproximadamente” en combinación con un valor angular indica que la repetibilidad se sitúa dentro del intervalo de 2-theta $\pm 0,2^\circ$. Se preparan las muestras y se analizan sin más procesado de la sustancia (p. ej. molienda ni tamizado). La intensidad relativa del pico XRPD depende de muchos factores, por ejemplo el factor de estructura, factor de temperatura, cristalinidad, factor de polarización, multiplicidad y factor de Lorentz. Las intensidades relativas pueden variar considerablemente de una medición a otra, debido a los efectos de orientación preferida.

Los análisis XRPD de humedad controlada se realiza en geometría de reflexión con un difractómetro de tipo Siemens D5000 (fuente de radiación Cu, filtro Ni K beta, detector de centelleo, intervalo angular de 3° a 42° 2-theta, tiempo total de medición aproximadamente 180 minutos para cada nivel de humedad). El difractómetro está equipado con una cámara de humedad MRI (Materials Research Instruments). La humedad dentro de la cámara se ajusta con un controlador de humedad ANSYCO (SYCOS H-HOT).

Para el análisis de la estructura de cristales individuales se monta una muestra de cristal individual en un bucle de poliamida (Nylon) en un goniómetro y se mide en condiciones ambientales. Como alternativa, el cristal se enfría en una corriente de nitrógeno durante la medición. Los datos se registran en un difractómetro GEMINI R Ultra de la empresa Oxford Diffraction. Para la obtención de los datos se emplea una radiación Cu de una longitud de onda de 1,54 Å. Los datos se procesan con el programa informático CRYCALIS de la empresa Oxford Diffraction. La estructura cristalina se resuelve y se refina con un programa informático cristalográfico estándar. En este caso se emplea el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe).

La abreviatura “FWHM” indica la anchura completa en la mitad del máximo, que es la anchura de un pico (p. ej. tal como aparece en el espectro, en especial en un diagrama XRPD) en la mitad de su altura.

El término “pico agudo de difracción de Bragg” en relación a los diagrama de difracción de rayos X indica un pico que se observa si se cumple la ley de difracción de Bragg. En general, la FWHM de un pico agudo de difracción de Bragg es menor que $0,5^\circ 2\text{-theta}$.

El término “halo amorfo” en relación a los diagramas de difracción de rayos X indica un máximo de difracción aproximadamente en forma de campana en un diagrama de difracción de rayos X del material amorfo en polvo. La FWHM de un halo amorfo es en principio mayor que la FWHM del pico del material cristalino.

Los términos “FTIR” y “IR” indican el método analítico de la espectroscopía infrarroja. Los espectros IR de las muestras se registran en un espectrómetro FTIR en forma de película de una suspensión de Nujol formada aprox. por 5 mg de muestra y aprox. 5 mg de Nujol (aceite mineral) entre dos placas de cloruro sódico (sección transversal de 13 mm) en transmitancia. Los espectros se registran en un intervalo espectral comprendido entre 4000 cm^{-1} y 600 cm^{-1} , resolución 2 cm^{-1} , y 300 escaneos adicionales en un aparato Magna 860 (thermo/Nicolet) equipado con un detector DTGS.

El término “Raman” indica el método analítico de la espectroscopía Raman. Para grabar los espectros Raman se reparten las muestras sobre un portaobjetos de vidrio. Los espectros Raman se registran en el intervalo de 150 a 3800 cm^{-1} con un microscopio Raman ARAMIS (HoribaJobinYvon) equipado con un detector CCD enfriado de tipo Peltier, en una excitación de 633 nm, una rejilla de 1200 l/mm, un objetivo x50 y con 3 exposiciones de 3s, ó 7s para difusores Raman débiles.

El término “DSC” indica el método analítico de la calorimetría de escaneo diferencial. Los termogramas DSC se registran en un calorímetro de escaneo diferencial Mettler-Toledo™ del tipo DSC820, DSC821 o DSC1 con un sensor FRS05. Los ensayos de idoneidad del sistema se realizan con indio como sustancia de referencia y se efectúan los calibrados empleando indio, ácido benzoico, bifenilo y cinc como sustancias de referencia.

Para las mediciones se colocan aproximadamente 2 - 6 mg de muestra sobre hojas de aluminio, se pesan cuidadosamente y se cierran herméticamente con tapones de perforación. Antes de la medición, se perforan automáticamente los tapones, formándose agujeros (poros) de aprox. 1,5 mm. Se calientan las muestras en un flujo de nitrógeno de aprox. 100 ml/min empleando velocidades de calentamiento normalmente de $10^\circ\text{K}/\text{min}$. Para las mediciones de las formas amorfas se colocan aproximadamente 2 - 6 mg de muestra sobre las hojas de aluminio, se pesan cuidadosamente y se cierran herméticamente. Después se calientan las muestras en un flujo de nitrógeno de aprox. 100 ml/min empleando velocidades de calentamiento de $10^\circ\text{K}/\text{min}$.

El término “inicio” (onset) indica el punto de intersección de la línea de fondo antes de la transición y la tangente de reflexión múltiple (interflexion).

El término “temperatura de transición vítrea” (T_g) indica la temperatura, por encima de la cual un sólido amorfo vítrea se convierte en gomoso.

El término “TGA” indica el método analítico de la termogravimetría. El análisis TGA se realiza en un analizador termogravimétrico Mettler-Toledo™ (TGA850 o TGA851). Las pruebas de idoneidad del sistema se realizan empleando Hydranal como sustancia de referencia y los calibrados se efectúan empleando aluminio e indio como sustancias de referencia.

Para los análisis termogravimétricos se colocan aprox. 5 - 10 mg de muestra en hojas de aluminio, se pesan cuidadosamente y se cierran herméticamente con tapones de perforación. Antes de la medición, se perforan automática-

mente los tapones, formándose agujeros (poros) de aprox. 1,5 mm. Se calientan las muestras en un flujo de nitrógeno de aprox. 50 ml/min empleando velocidades de calentamiento de 5°K/min.

5 El término “micronización” indica un proceso, con el que se disminuye el tamaño de partícula de un material sólido hasta un valor d50 inferior a 10 µm mediante un método apropiado, por ejemplo molienda o trituración.

El término “filtración de pulido” indica un proceso de filtración, en el que se filtra una solución empleando un filtro de 0,2 µm, en especial un cartucho filtrante del tipo Pall N66 Posidyne® 0,2 µm, para separar las partículas finas.

10 El término “sustitución del disolvente por destilación” indica una destilación térmica a presión reducida o normal, en la que un líquido (disolvente o antidisolvente) se reemplaza por otro líquido (disolvente o antidisolvente), normalmente manteniendo constante el nivel de líquido dentro del reactor.

15 El término “disolvente” indica cualquier tipo de líquido, en el que el producto es por lo menos parcialmente soluble (solubilidad del producto > 1 g/l).

El término “antidisolvente” indica cualquier tipo de líquido, en el que el producto es insoluble o como máximo escasamente soluble (solubilidad del producto < 0,01 moles/l).

20 El término “cristalización en antidisolvente” indica un proceso, en el que se alcanza la sobresaturación y como consecuencia de ella la cristalización por adición de un antidisolvente a la solución del producto.

25 El término “condiciones ambientales” indica las condiciones existentes normalmente en un laboratorio estándar, p. ej. presión atmosférica, aire, temperatura ambiente entre 18°C y 28°C, humedad entre el 30 % y el 80 % de humedad relativa.

30 El término “carácter higroscópico” indica la capacidad de un material sólido de absorber humedad. El carácter higroscópico de un API determinado se caracteriza por el aumento de peso cuando la humedad relativa sube del 0 % al 90 % [Farmacopea Europea - 6ª edición, capítulo 5.11, 2008]:

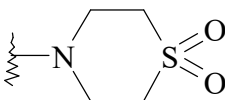
- no higroscópico: aumento de peso $\Delta m < 0,2 \%$;
- ligeramente higroscópico: aumento de peso: $0,2 \% \leq \Delta m < 2,0 \%$;
- higroscópico: aumento de peso $2,0 \% \leq \Delta m < 15,0 \%$;
- muy higroscópico: aumento de peso $\Delta m \geq 15,0 \%$;
- 35 ○ deliquescente: el agua se absorbe en cantidad suficiente para formar un líquido.

40 La convención lambda de la IUPAC (W.H. Powell, Pure & Appl. Chem. 56(6): 769-778, 1984) proporciona un método general para indicar los estados de valencia no estándar de los heteroátomos de una molécula. El número de enlace “n” de un heteroátomo es la suma del número total de enlaces de valencia con los átomos adyacentes, si los hubiera, y el número de átomos de hidrógeno unidos. El número de enlace de un heteroátomo es estándar cuando tiene el valor que se indica en la tabla siguiente:

n = 4:	C, Si, Ge, Sn, Pb;
n = 3:	B, N, P, As, Sb, Bi;
45 n = 2:	O, S, Se, Te, Po;
n = 1:	F, Cl, Br, I, At.

50 Un número de enlace no estándar de un heteroátomo (neutro) se indica con el símbolo “λⁿ”, en el que “n” es el número de enlace. Si se emplea el indicativo local, el número que indica la posición dentro de la molécula, de un heteroátomo que tiene un número de enlace no estándar, el símbolo λⁿ se citará inmediatamente después del indicativo local.

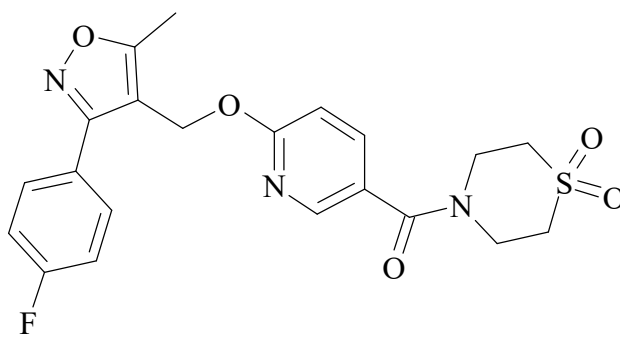
Los términos (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilo), (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilo), (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilo) y (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo) se emplean aquí de forma indistinta para indicar un resto tiomorfolinilo, en el que el átomo de azufre del anillo se ha sustituido con dos grupos oxo de la estructura siguiente:



55

Descripción detallada de la invención

En detalle, la presente invención se refiere a nuevas formas sólidas, en especial formas cristalinas o amorfas, de modo muy especial formas cristalinas, del compuesto de la fórmula (I)



o solvatos del mismo; o un complejo de inclusión del mismo con uno o más agentes formadores de complejos de inclusión; o un solvato de un complejo de inclusión del mismo con uno o más agentes formadores de complejos de inclusión.

5 La (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona [CAS n° 1159600-41-5] indica el compuesto de la fórmula (I) y viceversa.

10 En una forma especial de ejecución, la invención se refiere a formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente, caracterizadas por diagramas XRPD que contienen por lo menos un pico XRPD dentro del intervalo de ángulos de difracción 2-theta de 10,3° a 13,3°; dicha forma sólida es la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona cristalina en la forma polimórfica anhidra C, caracterizada por diagramas de difracción XRPD que contienen picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta (CuK α) de 17,4° \pm 0,2° y 23,4° \pm 0,2°.

15 En una forma especial de ejecución de la invención, la forma sólida de un compuesto de la fórmula (I) descrito antes es una forma cristalina.

20 En una forma especial de ejecución de la invención, la forma sólida de un compuesto de la fórmula (I) descrito antes está presente en la forma sólida especificada en una pureza de por lo menos el 90 % (p/p), en especial por lo menos del 95 % (p/p), de modo muy especial por lo menos del 99 % (p/p).

25 La (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona en la forma polimórfica anhidra A (la forma A) se ha descrito en la patente WO 2009/071476.

Se ha encontrado que la forma A es un polimorfo metastable que tiene una temperatura de fusión de aprox. 145°C (extrapol. del pico DSC). Debido a su carácter metastable, la forma A no es óptima para el desarrollo de productos farmacéuticos.

30 La forma A se caracteriza por los picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de 3,3°, 10,1°, 14,2°, 14,4°, 15,7°, 16,1°, 17,2°, 17,3°, 19,5°, 19,8°, 20,2°, 20,8°, 22,5°, 24,8°, 25,0°, 25,9°, 27,7°; en especial por los picos XRPD observados en ángulos de difracción 2-theta de 14,4°, 20,2°, 22,5°, 25,9°.

35 La forma A se caracteriza por el diagrama de difracción XRPD de la figura 1.

La forma A se caracteriza por el diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en las posiciones indicadas en la tabla 2.

40 La forma A se caracteriza por el espectro FTIR de la figura 8.

La forma A se caracteriza por el espectro Raman de la figura 14.

La forma A se caracteriza por un punto de fusión con temperatura de inicio (DSC) comprendida entre 141°C y 145°C.

45 Se ha encontrado que la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona puede aislarse, en función del método de obtención, en otras modificaciones cristalinas y amorfas diferentes, que pueden distinguirse por sus diagrama de difracción de rayos X de material en polvo, sus espectros de vibración y su comportamiento de fusión y que presentan ventajas sorprendentes y relevantes, beneficiosas para el desarrollo de API y productos farmacéuticos y para la administración si se compara con la forma A descrita previamente.

50

Aparte de la forma A descrita previamente de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona, se han descubierto y caracterizado otras dos formas anhidras polimórficas (la forma C y la forma E), una forma monohidratada (forma B), una forma solvatada con trifluoretanol (forma D) y también una forma amorfa.

5 La forma B de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona es una forma monohidratada higroscópica, que se transforma en la forma A por calentamiento a >100°C. La estabilidad de la forma B es mucho mayor que la de la forma A en presencia de humedad, p. ej. en condiciones ambientales.

10 Los análisis XRPD a temperatura controlada de la forma B indican una transición de fases a la forma A a temperatura elevada. En el intervalo de temperaturas de 105 a 135°C solamente está presente la forma A. En el intervalo de temperaturas de 65 a 95°C se observa un estadio intermedio caracterizado por cambios significativos en las posiciones de los picos.

15 La forma B se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 13,3°, 20,6°, 22,5°.

20 La forma B se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 10,9°, 13,0°, 13,3°, 14,1°, 14,8°, 16,5°, 17,0°, 18,9°, 20,6°, 21,0°, 22,5°, 23,4°, 24,8°, 26,9°.

La forma B se caracteriza por el diagrama de difracción XRPD de la figura 2.

25 La forma B se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD, que contiene picos XRPD en las posiciones indicadas en la tabla 3.

La forma B se caracteriza por el espectro FTIR de la figura 9.

30 La forma B se caracteriza por el espectro Raman de la figura 15.

La forma B se caracteriza por una señal endotérmica ancha entre 90°C y 110°C acompañada de una pérdida de peso (medida por TGA).

35 Se ha encontrado que la forma C de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona es más estable que la forma A. De hecho se ha encontrado que la forma C es el polimorfo más estable de todos. Además, la forma C es menos higroscópica que la forma A y tiene una temperatura de fusión de aprox. 151°C (extrapol. del pico DSC). La solubilidad de la forma C en jugo gástrico simulado (SGF) es considerablemente mayor que la de la forma B. En presencia de agua, la forma C se transforma en la forma B en estado suspendido, mientras que en almacenaje a 100 % de humedad relativa a temperatura ambiente durante un período prolongado de tiempo, p. ej. durante 30 días, no induce este cambio de fases.

40 Los análisis XRPD de temperatura controlada de los polimorfos forma A y forma C no presentan cambios de forma sólida a temperatura elevada.

45 Una forma especial de ejecución de la invención se refiere a la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona cristalina en la forma C polimórfica anhidra (la forma C) aquí descrita.

50 En una forma especial de ejecución de la invención, la forma C se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 17,4°, 23,4°.

En una forma especial de ejecución de la invención, la forma C se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 11,7°, 17,4°, 23,4°.

55 En una forma especial de ejecución de la invención, la forma C se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 10,5°, 11,7°, 14,2°, 16,3°, 16,7°, 17,4°, 17,9°, 19,3°, 23,4°, 24,7°, 25,1°, 25,9°.

60 En una forma especial de ejecución de la invención, la forma C se caracteriza por el diagrama de difracción XRPD de la figura 3.

En una forma especial de ejecución de la invención, la forma C se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD, que contiene picos XRPD en las posiciones indicadas en la tabla 4.

65 En una forma especial de ejecución de la invención, la forma C se caracteriza por el espectro FTIR de la figura 10.

En una forma especial de ejecución de la invención, la forma C se caracteriza por el espectro Raman de la figura 16.

En una forma especial de ejecución de la invención, la forma C se caracteriza por un punto de fusión con temperatura de inicio (DSC) comprendida entre 146°C y 150°C.

5 La forma D de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona es un monosolvato de trifluoretanol que puede generarse por cristalización en mezclas de trifluoretanol/metanol. La forma D proporciona el beneficio con respecto a la forma A de que puede obtenerse fácilmente en el caso de emplear el trifluoretanol durante el proceso de obtención.

10 La forma D tiene una temperatura de fusión de aprox. 97,9°C (extrapol. del pico DSC).

La forma D se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 6,1°, 16,8°, 22,6°.

15 La forma D se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 6,1°, 11,0°, 16,8°, 22,6°.

20 La forma D se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 6,1°, 8,1°, 11,0°, 13,5°, 15,4°, 16,8°, 18,4°, 19,2°, 19,5°, 21,1°, 21,4°, 22,6°, 24,7°, 28,1°.

La forma D se caracteriza por el diagrama de difracción XRPD de la figura 4.

25 La forma D se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en las posiciones indicadas en la tabla 5.

La forma D se caracteriza por el espectro FTIR de la figura 11.

30 La forma D se caracteriza por un punto de fusión con temperatura de inicio (DSC) comprendida entre 96°C y 100°C.

35 La forma E de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona es un compuesto anhidro que tiene solamente una estabilidad limitada en las condiciones ambientales. La forma E se obtiene por deshidratación de la forma B por almacenaje a <5 % de humedad relativa. La rápida reconversión de la forma E en la forma B se observa después de la exposición a >5 % de humedad relativa.

De modo similar, después de secar la forma monohidratada B mediante un análisis XRPD de humedad controlada se observa la forma E a un 0 % de humedad relativa.

40 La forma E se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 16,5°, 20,8°.

45 La forma E se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 13,1°, 16,5°, 20,8°.

La forma E se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 5,5°, 13,1°, 13,3°, 14,2°, 16,5°, 19,1°, 20,8°, 22,3°, 23,9°, 25,1°, 25,5°, 26,4°, 29,0°.

50 La forma E se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en las posiciones indicadas en la tabla 6.

La forma E se caracteriza por el diagrama de difracción XRPD de la figura 5.

La forma E se caracteriza por el espectro Raman de la figura 17.

55 La temperatura de transición vítrea de la forma amorfa de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona es de aprox. 66°C (punto central del segundo calentamiento). El material amorfo es ligeramente higroscópico, pero no se observa transformación de fases después de un almacenaje a temperatura ambiente y 100 % de humedad relativa.

60 La forma amorfa se caracteriza por lo menos por un halo amorfo y la falta del pico agudo de difracción de Bragg en el diagrama de difracción XRPD.

La forma amorfa se caracteriza por el diagrama de difracción XRPD de la figura 6.

65

La forma amorfa se caracteriza por el espectro FTIR de la figura 12.

La forma amorfa se caracteriza por el espectro Raman de la figura 18.

- 5 La forma amorfa se caracteriza por una temperatura de transición vítrea T_g de 60°C a 70°C, en especial de 65°C a 67°C, de modo muy especial de 66°C.

Además, en la presente invención se ha encontrado un complejo de inclusión 1:1 de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona con la γ -ciclodextrina (complejo de inclusión de γ -CD) de propiedades beneficiosas. El complejo de inclusión de γ -CD es muy cristalino (término que se confirma por XRPD). Se ha encontrado que el complejo de inclusión de γ -CD seco lleva un contenido residual de agua de aprox. el 7,3 % (confirmado por TGA). Se ha encontrado que el complejo de inclusión de γ -CD seco y la muestra de polvo húmedo tienen diferentes diagramas XRPD. La estructura cristalina del complejo con la γ -CD parece depender del contenido de agua de la muestra. Parece que el agua estabiliza la estructura cristalina del complejo de inclusión descrito y una pérdida sustancial de agua podría acarrear cambios en la estructura cristalina. Se ha encontrado que el complejo de inclusión con la γ -CD que contiene agua residual tiene una mejor solubilidad en agua que los complejos de inclusión con γ -CD secos [T. Toropainen y col., Pharm. Res. 24, 1058-1066, 2007]. Se ha encontrado que la proporción molar entre el API y la γ -CD del complejo de inclusión con la γ -CD es de 1:1 (confirmado por UPLC). Se ha calculado una constante de enlace de 510,4 M^{-1} para el complejo de inclusión del compuesto de la fórmula (I) y la γ -CD, aquí descritos. Esta constante de enlace y los perfiles de disolución "in vitro" indican una mayor velocidad de disolución y por lo tanto mejor biodisponibilidad con respecto a otras formas sólidas (figuras 21 & 22).

Una forma especial de ejecución se refiere a un complejo de inclusión 1:1 de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona con la γ -ciclodextrina (complejo de inclusión de γ -CD) aquí descrito, que lleva un contenido residual de agua del 1 % al 20 % (p/p), en especial del 5 % al 15 % (p/p), de modo muy especial del 8 % al 12 % (p/p).

La forma E se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 7,4°, 14,9°, 16,7°, 21,8°.

La forma E se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 7,4°, 12,1°, 14,9°, 16,7°, 21,8°.

La forma E se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 3,8°, 5,2°, 7,4°, 9,2°, 10,6°, 11,5°, 11,8°, 12,1°, 14,2°, 14,9°, 15,8°, 16,7°, 19,2°, 20,3°, 21,2°, 21,8°, 22,5°, 23,7°, 26,8°.

El complejo de inclusión de la γ -CD se caracteriza por el diagrama de difracción XRPD de la figura 7.

40 El complejo de inclusión de la γ -CD se caracteriza por un diagrama de difracción XRPD que contiene picos XRPD en las posiciones indicadas en la tabla 7.

El complejo de inclusión de la γ -CD se caracteriza por el espectro FTIR de la figura 13.

45 El complejo de inclusión de la γ -CD se caracteriza por el espectro Raman de la figura 19.

En la tabla 1 se recogen los datos estructurales relevantes de los cristales de la forma A, la forma B, la forma C y la forma D de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona. Se refinan las estructuras cristalinas de la forma A, la forma B, la forma C y la forma D. La forma E cristaliza solamente en condiciones secas y se hidrata de nuevo en una humedad relativa de >5 %, no se dispone de muestras cristalinas individuales.

Las constantes de la red, el volumen de celdilla unitaria y la densidad calculada se basan en los datos obtenidos a temperatura ambiente. A tal fin se refinan las constantes de red obtenidas por análisis de la estructura de los cristales individuales con los diagramas XRPD de referencia obtenidos en condiciones experimentales ambientales XRPD empleando el programa informático TOPAS 4.0, de Bruker AXS.

Tabla 1: datos estructurales de cristales individuales de las formas A, B, C y D

Forma cristalina	Forma A	Forma B	Forma C	Forma D
descripción de la forma sólida	anhidra	monohidratada	anhidra	monosolvato de trifluoretanol
medición de temperatura	295 K	130 K	100 K	293 K

Forma cristalina sistema cristalino	Forma A monoclínico	Forma B monoclínico	Forma C triclínico	Forma D monoclínico
grupo espacial	P2 ₍₁₎ /c	P2 ₍₁₎ /n	P1	P2 ₍₁₎ /c
dimensiones de celdilla unitaria a =	26,1638 Å	7,5969 Å	7,653 Å	14,6152 Å
b =	6,3113 Å	32,0909 Å	7,8637 Å	16,6069 Å
c =	12,4695 Å	8,9480 Å	17,394 Å	10,6567 Å
α =	90°	90°	81,078°	90°
β =	90,836°	110,454°	78,195°	98,934°
γ =	90°	90°	87,98°	90°
volumen de la celdilla	2058,84 Å ³	2043,91 Å ³	1012,2 Å ³	2555,1 Å ³
moléculas de API en la celdilla unitaria	4	4	2	4
densidad calculada	1,437 g/cm ³	1,506 g/cm ³	1,462 g/cm ³	1,418 g/cm ³

datos a temperatura ambiente

Tablas 2, 3 y 4: posiciones de picos XRPD e intensidades relativas de los picos XRPD principales de las formas A, B y C.

Tabla 2

forma A	
2-theta/°	int. rel./ %*
3,3	16,2
10,1	20,2
14,2	89,6
14,4	100
15,7	60,6
16,1	28,6
17,2	39,9
17,3	43,5
19,5	47,3
19,8	41,7
20,2	82,8
20,8	25,7
22,5	94,1
24,8	24
25,0	28,1
25,9	93,4
27,7	25,5

Tabla 3

forma B	
2-theta/°	int. rel./ %*
10,9	28,8
13,0	28,7
13,3	70,4
14,1	27,3
14,8	49,9
16,5	45,7
17,0	29,9
18,9	49,6
20,6	98,6
21,0	52,8
22,5	100
23,4	43,1
24,8	32
26,9	33,1

Tabla 4

forma C	
2-theta/°	int. rel./ %*
5,2	8,2
10,5	14,4
11,7	15,5
14,2	8,1
16,3	26,2
16,7	32,8
17,4	34,9
17,9	8,9
19,3	25,6
23,4	100
24,7	15,3
25,1	14,7
25,9	31,3

5

* Las intensidades relativas pueden variar considerablemente de una medición a otra.

Tablas 5, 6 y 7: posiciones de los picos XRPD e intensidades relativas de los picos XRPD principales de las formas D, E y del complejo de inclusión de la γ -CD.

Forma D	
2-theta/ ^o	int. rel./ %
6,1	18,1
8,1	9,1
11,0	16,9
13,5	16,2
15,4	20,7
16,8	100
18,4	30,7
19,2	43,7
19,5	25,1
21,1	27,2
21,4	39,7
22,6	78,2
24,7	22,8
28,1	14,6

Forma E	
2-theta/ ^o	int. rel./ %
5,5	9,7
13,1	23,4
13,3	19,2
14,2	18,7
16,5	81
19,1	47,7
20,8	100
22,3	34,4
23,9	66,8
25,1	20,4
25,5	19,8
26,4	45,1
29,0	31

Complejo de inclusión de la γ -CD	
2-theta/ ^o	int. rel./ %
3,8	14,8
5,2	11,6
7,4	100
9,2	12,1
10,6	13,8
11,5	32,9
11,8	21,3
12,1	38,6
14,2	49,7
14,9	61,1
15,8	47,1
16,7	60
19,2	27,2
20,3	26,9
21,2	28,6
21,8	62,3
22,5	32,9
23,7	31,3
26,8	20,7

* Las intensidades relativas pueden variar considerablemente de una medición a otra.

5 La invención se refiere además a un proceso de destilación para sustitución del disolvente para la obtención de formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) definida antes, que consiste en:

- 10 a) disolución de la forma sólida del compuesto de partida en un disolvente;
 b) destilación del disolvente manteniendo constante el nivel de líquido en el reactor y sustituyendo el líquido destilado por un antidisolvente;
 c) separación física de la forma sólida deseada de la suspensión.

15 En una forma especial de ejecución, la forma sólida deseada obtenida por dicha destilación con sustitución del disolvente en el paso c) es la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona cristalina en la forma polimórfica anhidra C (forma C) definida antes.

20 En una forma especial de ejecución, la forma sólida del compuesto de partida del paso a) es se elige entre la forma A y la forma B, de modo muy especial se elige de la forma B.

En una forma especial de ejecución, el disolvente empleado en el paso a) se elige entre THF, DMF, acetona y una mezcla de los mismos, en especial se elige el THF.

25 En una forma especial de ejecución, el antidisolvente empleado en el paso b) se elige entre el etanol, isopropanol, n-heptano y una mezcla de los mismos, en especial se elige el etanol.

En una forma especial de ejecución, el paso b) se lleva a cabo a una temperatura elevada, en especial a 50-80°C.

En una forma especial de ejecución, el paso b) se realiza a presión reducida, en especial a 100-300 mbares.

5 En una forma especial de ejecución, antes o después del paso b) se efectúa opcionalmente la siembra de la forma sólida deseada en forma de polvo o suspensión, de modo muy especial se siembra del 1 al 10 % (p/p) (con respecto al rendimiento final) de la forma sólida deseada en forma de polvo o suspensión.

En una forma especial de ejecución, la separación física del paso c) se realiza por filtración.

10 La invención se refiere además a un proceso de alto cizallamiento para la obtención de las formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) definida antes, que consiste en:

d) la inyección de una solución de la forma sólida del compuesto de partida en un disolvente en una mezcladora de alto cizallamiento que contiene un antidisolvente;

15 e) la agitación del sistema rotor-estator de la mezcladora de alto cizallamiento;

f) la separación física de la forma sólida deseada de la suspensión.

20 En una forma especial de ejecución, la forma sólida deseada obtenida en este proceso de alto cizallamiento del paso f) es la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona cristalina en la forma polimórfica anhidra C (forma C) ya definida antes.

En una forma especial de ejecución, la forma sólida del compuesto de partida del paso d) se elige entre la forma A y la forma B, en especial se elige la forma B.

25 En una forma especial de ejecución, la solución de la forma sólida del compuesto de partida del paso d) se inyecta con un caudal constante de 1,6 g/min.

En una forma especial de ejecución, el disolvente empleado en el paso d) se elige entre el THF, DMF, acetona y una mezcla de los mismos, en especial se elige el THF.

30 En una forma especial de ejecución, el antidisolvente empleado en el paso d) se elige entre el etanol, isopropanol, n-heptano y una mezcla de los mismos, en especial se elige el n-heptano.

35 En una forma especial de ejecución, el antidisolvente se hace circular a través de la mezcladora de alto cizallamiento de los pasos d) y e) a velocidad constante, en especial a una velocidad constante de 20 l/h.

En una forma especial de ejecución, el antidisolvente del paso d) contiene opcionalmente partículas de siembra de la forma sólida deseada, en especial del 1 al 10 % (p/p) (con respecto al rendimiento final) de partículas de siembra de la forma sólida deseada, de modo muy especial del 5 al 10 % (p/p) (con respecto al rendimiento final) de partículas de siembra de la forma sólida deseada.

40 En una forma especial de ejecución, el sistema de rotor-estator del paso e) gira con una velocidad de 15000 rpm a 24000 rpm.

45 En una forma especial de ejecución, los pasos d) y e) se efectúan a una temperatura baja, en especial de -20°C a 0°C, de modo muy especial a -5°C.

En una forma especial de ejecución, la separación física del paso f) se efectúa por filtración.

50 Otra forma de ejecución proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen las formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y un excipiente farmacéuticamente aceptable, proporciona también métodos de uso de los compuestos de la invención para la fabricación de dichas composiciones y medicamentos.

55 Las composiciones se formulan, se dosifican y se administran de modo consistente con la buena práctica médica. Los factores a tener en cuenta en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de aplicación del agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos ya conocen.

60 Las formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita pueden administrarse por cualquier medio apropiado, incluida la administración oral, tópica (incluidas la bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal y, si se desea, la administración intralesional para el tratamiento local. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y subcutánea.

Las formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita pueden administrarse en cualquier forma apropiada, p. ej. tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, emplastos, etc. Dichas composiciones pueden contener los componentes convencionales de las preparaciones farmacéuticas, p. ej. diluyentes, vehículos, modificadores de pH, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes, antioxidantes y otros agentes activos. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Se fabrica una formulación típica mezclando una forma sólida de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los expertos en farmacia ya conocen los excipientes idóneos, que se han descrito con detalle p. ej. en Ansel, H.C. y col., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; Gennaro, A.R. y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; y Rowe, R.C, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press, Chicago, 2005. Las formulaciones pueden incluir además uno o varios tampones, estabilizantes, tensioactivos, humectantes, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes que confieren opacidad, deslizantes, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, perfumes, saborizantes, diluyentes y otros aditivos ya conocidos, para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o para facilitar la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

La dosificación de las formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita que puede administrarse puede variar dentro de amplios márgenes y, como es obvio, deberá ajustar en función de los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,1 a 1000 mg de una forma sólida de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si se considera necesario. Una forma particular de la invención se refiere a una dosis diaria de 0,1 a 1000 mg (vía oral), en especial de 10 a 500 mg (vía oral), de modo muy especial de 75 a 350 mg (vía oral).

Un ejemplo de forma de dosificación oral adecuada es una tableta que contiene de 100 mg a 500 mg de una forma sólida de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita combinada con una cantidad de 90 a 30 mg de lactosa anhidra, de 5 a 40 mg de croscarmelosa sódica, de 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y de 1 a 10 mg de estearato magnésico. En primer lugar se mezclan los ingredientes pulverulentos y después se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con estearato magnésico y comprimirse en forma de tableta empleando un equipo convencional.

Un ejemplo de formulación de aerosol puede fabricarse disolviendo una forma sólida de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, por ejemplo de 10 a 100 mg, en una solución tampón apropiada, p. ej. un tampón fosfato, añadiendo, si se desea, un tónico, p. ej. una sal por ejemplo cloruro sódico. La solución puede filtrarse, p. ej., empleando un filtro de 0,2 μm para separar las impurezas y contaminantes.

Las formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, poseen propiedades farmacológicas valiosas y se ha encontrado que pueden ser ligandos de los receptores del GABA A $\alpha 5$. Las formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden utilizarse, pues, ya sea solos, ya sea en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o prevención de enfermedades moduladas por ligandos de receptores del GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos sicóticos, los trastornos sicóticos inducidos por el consumo de drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de alucinación, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, el trastorno de deficiencia cognitiva, la demencia por multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la sicosis, el trastorno de hiperactividad/déficit de atención, el dolor neuropático, la apoplejía, la esclerosis múltiple (MS), la meningitis aguda, el síndrome de alcoholismo fetal, los trastornos de atención, los estados patológicos del SNC que surgen a raíz de la apoplejía y la necesidad de mejora del conocimiento.

La invención se refiere, pues, también a composiciones farmacéuticas que contienen formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) aquí descrita y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención incluye igualmente formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el uso de sustancias terapéuticamente activas.

La invención incluye igualmente formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita para el uso de sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor del GABA A $\alpha 5$.

5 La invención incluye igualmente formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el uso de sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento o prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos sicóticos, los trastornos sicóticos inducidos por el consumo de drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de alucinación, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, el trastorno de deficiencia cognitiva, la demencia por multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la sicosis, el trastorno de hiperactividad/déficit de atención, el dolor neuropático, la apoplejía, la esclerosis múltiple (MS), la meningitis aguda, el síndrome de alcoholismo fetal, los trastornos de atención, para la recuperación de la apoplejía o para el uso como mejoradores cognitivos.

20 En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor del GABA A $\alpha 5$, dicho método consiste en administrar formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita a un ser humano o a un animal.

25 En otra forma de ejecución, la invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos sicóticos, los trastornos sicóticos inducidos por el consumo de drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de alucinación, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, el trastorno de deficiencia cognitiva, la demencia por multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la sicosis, el trastorno de hiperactividad/déficit de atención, el dolor neuropático, la apoplejía, la esclerosis múltiple (MS), la meningitis aguda, el síndrome de alcoholismo fetal, los trastornos de atención, para la recuperación de la apoplejía o para la mejora del conocimiento, dicho método consiste en administrar formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I), en especial compuestos de la fórmula (I) aquí descrita a un ser humano o a un animal.

40 La invención se refiere también al uso de las formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor del GABA A $\alpha 5$.

45 La invención incluye también el uso de las formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos sicóticos, los trastornos sicóticos inducidos por el consumo de drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de alucinación, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, el trastorno de deficiencia cognitiva, la demencia por multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la sicosis, el trastorno de hiperactividad/déficit de atención, el dolor neuropático, la apoplejía, la esclerosis múltiple (MS), la meningitis aguda, el síndrome de alcoholismo fetal, los trastornos de atención, o para la mejora del conocimiento.

55 La invención se refiere también al uso de las formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor del GABA A $\alpha 5$, en especial al tratamiento o prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos sicóticos, los trastornos sicóticos inducidos por el consumo de drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de alucinación, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, el trastorno de deficiencia cognitiva, la demencia por multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la sicosis, el trastorno de hiperactividad/déficit de atención, el dolor neuropático, la apoplejía, la esclerosis múltiple (MS), la meningitis aguda, el síndrome de alcoholismo fetal, los trastornos de atención, o para la mejora del conocimiento.

sis múltiple (MS), la meningitis aguda, el síndrome de alcoholismo fetal, los trastornos de atención, para la recuperación de la apoplejía o para la obtención de mejoradores del conocimiento. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito antes.

5 Más en especial, la presente invención se refiere al uso de formas sólidas de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento, prevención y/o retraso del progreso de estados patológicos del SNC causados por defectos de neurodesarrollo que se traducen en una inhibición GABAérgica excesiva en el córtex y en hipocampo, dichos estados patológicos del SNC se eligen entre los déficits cognitivos del síndrome de Down, del autismo, de la neurofibromatosis de tipo I o los que son secuelas de la apoplejía.

10 El tratamiento o la prevención de los trastornos cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, el síndrome de Down y la neurofibromatosis de tipo I, son formas de ejecución especiales de la presente invención.

15 Una forma de ejecución especial de la invención incluye el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Una forma de ejecución especial de la invención incluye el tratamiento o prevención del síndrome de Down.

20 Una forma de ejecución especial de la invención incluye el tratamiento o la prevención de la neurofibromatosis de tipo I.

Una forma de ejecución especial de la invención incluye la recuperación después de la apoplejía.

Descripción de las figuras

25 Figura 1: diagrama XRPD de la forma A.
Figura 2: diagrama XRPD de la forma B.
Figura 3: diagrama XRPD de la forma C.
Figura 4: diagrama XRPD de la forma D.

30 Figura 5: diagrama XRPD de la forma E, analizada a un 0 % de humedad relativa o después del secado a 70°C.
Figura 6: diagrama XRPD de la forma amorfa.

Figura 7: diagrama XRPD del complejo de inclusión de la γ -CD.

Figura 8: espectro FT-IR de la forma A.

Figura 9: espectro FT-IR de la forma B.

35 Figura 10: espectro FT-IR de la forma C.

Figura 11: espectro FT-IR de la forma D.

Figura 12: espectro FT-IR de la forma amorfa.

Figura 13: espectro FT-IR del complejo de inclusión de la γ -CD.

Figura 14: espectro Raman de la forma A.

40 Figura 15: espectro Raman de la forma B.

Figura 16: espectro Raman de la forma C.

Figura 17: espectro Raman de la forma E.

Figura 18: espectro Raman de la forma amorfa.

Figura 19: espectro Raman del complejo de inclusión de la γ -CD.

45 Figura 20: diagrama de solubilidad de fases de la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona y la γ -CD.

La solubilidad del API se indica en [μ g/ml]. La fase sólida en equilibrio con la solución saturada se verifica en puntos seleccionados (flechas) por análisis Raman y XRPD para identificar y confirmar las potenciales transformaciones de estado sólido, por ejemplo la formación del polimorfo B (monohidratado) a partir del polimorfo A empleado inicialmente, o la conversión del API libre en el complejo de inclusión de la γ -CD.

Figura 21: Perfiles promedio de disolución "in vitro" en SGF

55 Perfiles promedio de disolución "in vitro" de los polvos micronizados de la forma A (\circ), la forma B (\blacktriangledown), la forma C (\blacksquare) y el complejo de inclusión de la γ -CD (Δ) en SGF, a temperatura ambiente. Las mediciones se realizan por triplicado (n = 3).

Figura 22: Perfiles promedio de disolución "in vitro" en FeSSIF

60 Perfiles promedio de disolución "in vitro" de los polvos micronizados de la forma A (\circ), la forma B (\blacktriangledown), la forma C (\blacksquare) y el complejo de inclusión de la γ -CD (Δ) en FeSSIF a temperatura ambiente. Las mediciones se realizan por triplicado (n = 3).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos 1 - 28 se facilitan para ilustrar la invención. No deberán tomarse como una limitación del alcance de la invención, sino como meramente representativos de la misma.

5

Ejemplo 1

Obtención de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il]-metanona cristalina en su forma polimórfica anhidra A (forma A)

10

Se puede obtener la forma A del modo descrito en WO 2009/071476.

Paso a: oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído

15

A una suspensión del 4-fluorbenzaldehído (24,8 g, 200 mmoles) (6,75 g, 54 mmoles) y el clorhidrato de la hidroxilamina (4,16 g, 60 mmoles) en etanol (4,3 ml) y agua (13 ml) se le añade hielo (25 g). Se añade por goteo durante un período de 10 min (la temperatura sube de -8°C a +7°C) una solución de hidróxido sódico (5,5 g, 138 mmoles) en agua (6,5 ml), después de lo cual la mayor parte de los sólidos se han disuelto. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min precipita un sólido blanco, se diluye la mezcla resultante con agua y se acidifica con HCl (4 N). Se filtra el precipitado blanco, se lava con agua y se seca con alto vacío, formándose el compuesto epigrafiado (23,3 g, 84 %), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 139,1 [M]⁺.

20

Paso b: cloruro del (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoilo

25

A una solución de la oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído (23,3 g, 167 mmoles) (6,9 g, 50 mmoles) en DMF (50 ml) se le añade en porciones la N-clorosuccinimida (6,6 g, 50 mmoles) durante 1 h, manteniendo la temperatura por debajo de 35°C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran, formándose el compuesto epigrafiado (25,9 g, 89 %), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 173,0 [M]⁺.

30

Paso c: 3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

35

A una solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoilo (15,4 g, 89 mmoles) (11,1 g, 64 mmoles) en éter de dietilo (151 ml) se le añade a 0°C el 2-butirato de etilo (7,2 g, 7,5 ml, 64 mmoles), después se le añade por goteo la trietilamina (7,8 g, 10,7 ml, 77 mmoles) y se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se forma el compuesto epigrafiado (9,8 g, 44 %), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 250,1 [M+H]⁺.

Paso d: [3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

40

A una solución del 3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (3,0 g, 12 mmoles) (6,18 g, 25 mmoles) en THF (320 ml) se le añade en porciones a 0°C el hidruro de litio y aluminio (528 mg, 14 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se enfría la mezcla a 0°C, se le añaden agua (518 μl), después hidróxido sódico (solución al 15 %, 518 μl) y luego más agua (1,5 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el precipitado y se lava con THF. Se reúnen los lavados y los líquidos filtrados y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,8 g, 71 %) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 208,1 [M+H]⁺.

45

Paso e: 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotinato de metilo

50

A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 852 mg, 20 mmoles) en THF (27 ml) se le añade a 0°C una solución del [3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (103 mg, 0,55 mmoles) (3,68 g, 18 mmoles) en THF (54 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añade por goteo a 0°C una solución del 6-cloronicotinato de metilo (3,35 g, 20 mmoles) en THF (1,5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre cloruro sódico acuoso (solución saturada) y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 7:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (81 mg, 47 %), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 343,3 [M+H]⁺.

55

Paso f: ácido 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

60

A una solución del 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinato de metilo (1,4 g, 4,2 mmoles) (538 mg, 1,1 mmoles) en THF (5 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (94 mg, 2,2 mmoles) en agua (5 ml), se le añade metanol (1 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidifica la mezcla a un pH de 4 con HCl (del 25 %, 3 gotas) y se le añade metanol (2 gotas). Se empieza a formar una goma, se enfría la mezcla a 0°C durante 1,5 h y se decanta la fase acuosa. Por trituración con éter de dietilo y hexano se obtiene el compuesto epigrafiado (1,1 g, 78 %), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 327,3 [M-H]⁻.

65

Paso g: (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona cristalina en la forma polimórfica anhidra A (forma A)

5 A una solución del ácido 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (99 mg, 0,33 mmoles (69 mg, 0,2 mmoles)) en DMF (300 µl) se le añaden el tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (71 mg, 0,22 mmoles), la N,N-diisopropil-etil-amina (171 µl, 1,0 mmoles) y el S,S-dióxido de la tiomorfolina (17,3 µl, 0,22 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Por concentración y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (73 mg, 55 %) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 446,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 2

Obtención de la forma A

15 Se enfría bruscamente con nitrógeno líquido una solución de 0,1 g de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona en 0,7 ml de 2-pentanol o THF, se aísla por centrifugación a 25°C y se seca a presión reducida de <5 mbares a 20°C durante 2 d.

Ejemplo 3

20 Obtención de la forma A

25 Se disuelven a 60°C 152,4 mg de la 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona en 2,14 ml de 2-pentanol, formándose una solución incolora. Se evapora el disolvente lentamente hasta sequedad (lámina de revestimiento perforada, 5 d en condiciones ambientales), obteniéndose cristales de tipo cuchilla.

Ejemplo 4

Obtención de la forma A

30 Se agitan a temperatura ambiente durante una hora 700,0 g del ácido 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotínico (ej. 1, paso f), 10 l de THF y 469,0 g de 1,1-carbodiimidazol. Se añaden sucesivamente 407,0 g del S,S-dióxido de la tiomorfolina, 12,0 g de la 4-dimetilamino-piridina y 340 ml de trietilamina p.a. y se mantiene a reflujo con agitación durante dos noches. Se añaden 82,0 g más del S,S-dióxido de la tiomorfolina y 68,0 ml más de trietilamina p.a. y se mantienen a reflujo con agitación durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a aprox. 30°C. Se le añaden sucesivamente 10 l de agua desalinizada y 16 l de etanol. Se enfría la solución resultante a 20°C, se siembra con 12 g de la forma A y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se reduce la suspensión a 16 l a un máx. de 35°C. Con el fin de reemplazar el THF, se le añaden 20 l de etanol. Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante una noche y se filtra. Se enjuaga la torta del filtro con 7,4 l de una mezcla 1:1 de agua desalinizada / etanol y se seca a 50°C durante una noche, obteniéndose 820 g de la forma A (86 %).

Ejemplo 5

Obtención de la forma A

45 Se disuelven a 50°C 16,32 g de la forma B en 257 g de THF. Para eliminar el agua de la solución se destilan 172 g de THF a presión reducida a 80°C. Se enfría a temperatura ambiente esta solución de producto libre de agua. Manteniendo la temperatura del encamisado constante a -5°C, se hacen circular 238 g de heptano a través de un mezclador de alto cizallamiento con una velocidad de 20 l/h empleando una bomba peristáltica. Pasados 5 minutos se pone en marcha el mezclador de alto cizallamiento con una velocidad de rotación de 15000 rpm a 24000 rpm y se bombea la solución del producto anterior con un caudal de 1,6 g/min directamente a través del inyector dentro del sistema rotor-estator. Una vez finalizada la adición se filtran los cristales resultantes y se secan a 30 mbares y 40°C durante 15 h, obteniéndose la forma A.

55 Ejemplo 6

Obtención de la forma A

60 Se disuelven a 50°C 100 g de la forma B en 1200 g de THF. Se destila un 50 % del THF a 70°C a presión reducida (800 mbares), formándose una solución al 20 % (p/p) de la forma B en THF. En la sustitución de disolvente por destilación, se cambia el THF/agua (de hidratación) por THF seco a 800 mbares y a 70°C manteniendo constante el nivel de disolvente, hasta que el contenido de agua esté por debajo del 0,1 % (p/p). Como antidisolvente se siembran a 5°C 888 g de heptano con un 1 % (p/p) de la forma A. Después se enfría la solución del producto a 50°C y se dosifica durante 30 minutos empleando una manguera de temperatura constante por debajo de la superficie al

heptano presente a 5°C. Se filtran los cristales resultantes y se secan a presión reducida hasta peso constante, obteniéndose la forma A (92 %).

Ejemplo 7

5 Obtención de la forma A

Se disuelven a 50°C 41 g de la forma B en 170 g de THF. Se añaden 30 g de etanol y se enfría la solución a 30°C. En la sustitución del disolvente por destilación, se reemplaza el disolvente (THF/etanol) por el antidisolvente etanol a una temperatura de 30°C y a presión reducida (300 mbares), manteniendo constante el volumen mediante el reemplazo continuo del destilado por un total de 340 g de etanol. 20 minutos después de empezar la destilación se inicia la cristalización por sembrado con un 2 % (p/p) de cristales de la forma A. Después se reduce la presión a 230 mbares. 50 minutos después de empezar la destilación, se reduce la presión a 130 mbares. 67 minutos después de empezar la destilación, el disolvente se ha reemplazado por completo. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se filtra. Se secan los cristales obtenidos a 40°C en una estufa conectada al vacío durante una noche, obteniéndose 36,4 g de la forma A (92,4 %).

Ejemplo 8

20 Obtención de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il]-metanona monohidratada cristalina de la forma polimórfica B (forma B)

Paso a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído

25 A una suspensión del 4-fluor-benzaldehído (30,4 g, 0,24 moles) en agua (50 ml) se le añade a 0-5°C durante 5 minutos una solución de clorhidrato de la hidroxilamina (17,7 g, 0,25 moles) en agua (30 ml) y se agita la mezcla resultante a 0-5°C durante 15 minutos. Se trata la mezcla a 15-25°C durante 15 minutos con NaOH del 32 % (24,44 ml, 0,26 moles), se agita la suspensión resultante durante una hora más y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (2 x 100 ml) y después se concentran a sequedad, obteniéndose 31,9 g (95 %) de la oxima epigrafiada en forma de sólido blanco.

30 Paso b) 3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

A una suspensión de la oxima del 4-fluor-benzaldehído (1,39 g, 10,0 mmoles) en DMF (10 ml) se le añade en porciones de 15 a 20°C durante 5 minutos la N-clorosuccinimida (1,36 g, 10,0 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se trata a temperatura ambiente la solución amarilla (que contiene el cloruro de N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoilo) con una solución del 3-(1-pirrolidino)crotonato de etilo (1,89 g, 10,0 mmoles) en 5 ml de DMF durante 2 minutos y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 28 horas. Se diluye la mezcla con agua (25 ml) y después se extrae con acetato de etilo (4 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl 1 M (2 x 25 ml) y agua (2 x 25 ml), se secan con Na₂SO₄ y después se concentran a sequedad (45°C/25 mbares), obteniéndose 2,37 g (95 %) del éster epigrafiado en forma de sólido parduzco, de una pureza del 100 % (según GC) y del 97 % (según HPLC).

Paso c) ácido 3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

45 Se agita a 20-30°C durante 40 minutos una mezcla de 179,5 g (0,72 moles) del 3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxilato de etilo en 880 g de etanol al 95 % y se trata con 78,5 g de hidróxido sódico sólido. Se agita la mezcla resultante a 20-30°C durante 5 h. Se elimina el etanol con vacío a 45-50°C y después se trata el residuo con 500 g de agua a 20-30°C, formándose una solución transparente. Se agita la solución durante 40 minutos y se filtra. Al líquido filtrado se le añaden 235 g de éter de metilo y tert-butilo y 600 g de agua, se agita la mezcla resultante durante 20 min y se mantiene en reposo durante 20 min. Se separan las fases y se acidifica la fase acuosa a pH < 1 con ácido clorhídrico. Se filtran los cristales y se lavan con agua, formándose 147 g de producto en bruto húmedo. Se suspende el producto en bruto húmedo en 680 g de tolueno y se calienta la mezcla a 75-85°C durante 7 h. Se enfría la mezcla a 20-30°C y se agita a esta temperatura durante 1 hora. Se filtran los cristales y se secan a 50-55°C con vacío durante una noche, obteniéndose 137 g (rendimiento = 86 %) del ácido epigrafiado en forma de sólido entre blanco y ligeramente amarillo, de una pureza del 99,9 % (HPLC).

55 Paso d) [3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol

60 Se agita a 20-30°C durante 1 h una suspensión de 448 g de tetrahidrofurano y 95 g (0,70 moles) de cloruro de cinc. Se le añaden en porciones a 20-38°C 23,6 g (0,62 moles) de borhidruro sódico y después se agita la mezcla a 60-65°C durante 3 h. Se le añade por goteo una solución de 69 g (0,31 moles) del ácido 3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico en 220 g de THF y se agita la mezcla resultante a 60-65°C durante 16 h. Se trata la mezcla reaccionante por goteo a 5-10°C de una mezcla de 93 g de HCl en 202 g de agua. Se agita la mezcla a esta temperatura durante 2 h para disolver completamente los sólidos. Se elimina el disolvente a presión reducida con una temperatura de encamisado de 35-40°C. Al residuo se le añaden 510 g de agua. Se enfría la suspensión resultante a 20-30°C, se filtran los cristales y se lavan con agua. Se agita el producto en bruto húmedo durante 1 h en una mezcla de 150 g de agua, 31 g de HCl y 419 g de MTBE. Se separa la fase acuosa inferior, se seca la fase orgánica con 25 kg de sulfato sódico anhidro, se agita durante 0,5 h y se filtra en atmósfera de nitrógeno. Se concentra casi completamente

el líquido filtrado a presión reducida a 40-45°C. Se trata el residuo a 20-25°C con 100 g de MTBE. Se agita la mezcla a 55-60°C durante 2 h, se enfría a 0°C y después se agita a esta temperatura durante 2 h más. Se filtran los cristales y se secan con vacío a 45-50°C durante una noche, obteniéndose 42 g (rendimiento = 66 %) del alcohol epigrafiado en forma de sólido blanco mate, de una pureza del 99,9 % (HPLC).

5

Paso e) 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-il-metoxi]-nicotinonitrilo

A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 7,9 g, 181 mmoles, 1,5 equiv.) en THF (65 ml) se le añade a temperatura ambiente durante 30 minutos una solución del [3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-metanol (25,0 g, 121 mmoles) y el 6-cloronicotinonitrilo (16,7 g, 121 mmoles) en THF (120 ml) y se agita la mezcla resultante durante una hora. A la mezcla reaccionante se le añade durante 30 minutos una solución de ácido cítrico (18,5 g, 96,5 mmoles) en agua (185 ml). De la mezcla resultante de THF/agua se destila el THF a presión reducida a una temperatura de encamisado de 60°C y se sustituye por etanol. En total se le añaden 284 g de etanol. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una hora. Se filtran los cristales, se lavan con una mezcla de etanol (60 ml) y agua (60 ml) y después se secan a 50°C/<25 mbares, obteniéndose 36,5 g (rendimiento corregido = 91 %) del nitrilo epigrafiado en forma de sólido blanco mate, de una pureza del 93 % (p/p).

10

15

Paso f) ácido 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico

Se suspende el 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotinonitrilo (58,8 g, 190 mmoles) en agua (440 ml) y etanol (600 ml) y se trata con una solución de hidróxido sódico del 32 % (178 ml 1,92 moles). Se calienta la mezcla a 50-55°C y después se agita a esta temperatura durante 15 horas. Se refina la mezcla ligeramente turbia y se filtra para eliminar el producto secundario éter, el 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoximetil-3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol. Se enjuagan el primer matraz y las líneas de transferencia con una mezcla de agua (50 ml) y etanol (50 ml). Se trata el líquido filtrado a 20-25°C durante una hora con ácido clorhídrico del 25 % (aprox. 280 ml) hasta que el pH sea < 2,0. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante una hora. Se filtran los cristales, se lavan con una mezcla de etanol (200 ml) y agua (200 ml) y después se secan a 50°C/<25 mbares hasta peso constante, obteniéndose 52,0 g (83 %) del ácido epigrafiado en forma de sólido blanco mate, de una pureza del 99,5 %.

20

25

Paso g) purificación del HCl del 1,1-dióxido de la tiomorfolina

Se calienta a 63-66°C (reflujo suave) una mezcla de 60 g del HCl del 1,1-dióxido de la tiomorfolina en 600 ml de THF, 105 ml de agua y 30 ml de DMF y se agita a esta temperatura durante de 5 a 10 horas la solución entre transparente y ligeramente turbia resultante. Se trata la mezcla a 63-66°C durante 30 minutos con 300 ml de THF. Se enfría la mezcla a 0-5°C durante 3 horas y se agita la suspensión resultante a esta temperatura durante una hora más. Se filtran los cristales, se lavan con THF (2 x 25 ml) y se secan a 50°C y a presión reducida (<20 mbares), obteniéndose 56,6 g (94 %) del HCl del 1,1-dióxido de la tiomorfolina, de una pureza del 100 % (área) y un contenido en THF del 0,14 %.

30

35

Paso h) (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona cristalina monohidratada en la forma polimórfica B (forma B)

Se disuelven el ácido 6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-nicotínico (23,0 g, 70,1 mmoles) y el 1,1-carbonildiimidazol (15,3 g, 94,6 moles, 1,35 equiv.) en THF (120 ml) y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante una hora. Se añade esta solución a una suspensión del HCl del 1,1-dióxido de la tiomorfolina (16,9 g, 98,5 mmoles), la DMAP (400 mg, 3,27 mmoles) y la trietilamina (9,78 g, 96,7 mmoles) en THF (120 ml). Se calienta la mezcla resultante a temperatura de reflujo y después se agita a esta temperatura durante 50 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se trata durante una hora con agua (300 ml). Se destila a presión reducida el THF de la suspensión resultante con una temperatura de encamisado de 60°C y se sustituye continuamente por etanol (426 g) manteniendo el volumen constante. Se enfría la suspensión a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se filtran los cristales, se lavan con una mezcla de etanol (100 ml) y agua (100 ml) y después se secan a 55°C/<25 mbares hasta peso constante, obteniéndose 28,9 g (92 %) de la forma B en forma de sólido incoloro, de una pureza del 99,7 % (área) según indica la HPLC.

40

45

50

Ejemplo 9

Obtención de la forma B

Se deja en reposo la forma A durante 8 días en una suspensión acuosa. Mediante el aislamiento por filtración se obtienen láminas (cuchillas) cristalinas que se enjuagan con agua y se secan en condiciones ambientales.

55

Ejemplo 10

Obtención de la forma B

Se disuelven a 60°C 155,9 mg de la forma A en 2,2 ml de agua al 15 % en acetona, formándose una solución incolora. Se evapora el disolvente lentamente hasta sequedad (lámina de revestimiento perforada, durante 5 d en condiciones ambientales), obteniéndose cristales equilateros (equant).

60

65

Ejemplo 11

Obtención de la forma B

- 5 Se disuelven a 60°C 509 mg de la forma A en 7,1 ml de agua/acetona al 15 % en vol., formándose una solución incolora. Se deja evaporar el disolvente lentamente durante 8 días (lámina de revestimiento perforada, condiciones ambientales). Se seca el residuo a 20°C/<5 mbares durante una noche (secador de bandeja conectado al vacío), obteniéndose 440 mg (86 %) de cristales equilateros.

10 Ejemplo 12

Obtención de la forma B

- 15 Se disuelven con agitación a temperatura ambiente 10,0 g de la forma C en 50 ml de THF y 17 ml de DMF. Durante un período de 30 minutos se calienta gradualmente la solución a 50-55°C y se agita a esta temperatura durante 15 minutos. Se le añaden por goteo y con agitación a 50-55°C durante 2-3 horas 75 ml de agua. Se agita la suspensión resultante a 50-55°C durante 15 minutos más y después se enfría poco a poco a 15-20°C durante 2-4 horas. Se agita la suspensión a 15-20°C durante 5 horas, se filtra y se lava con una pequeña cantidad de agua. Se secan los cristales obtenidos a 40°C y presión reducida (20 mbares) durante 12 horas, obteniéndose la forma B (95 %).

20 Ejemplo 13

Obtención de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il]-metanona cristalina en la forma polimórfica anhidra C (forma C)

- 25 Se disuelven a temperatura ambiente 4,5 kg de la forma A en 40 l de THF. Después de filtrar para refinar se enjuaga el filtro con 5 l de THF. Se destila a presión reducida y a una temperatura inferior a 70°C el disolvente de las distintas soluciones reunidas, manteniendo constante el volumen por el reemplazo continuo del destilado por un total de 90 l de etanol. Se deja enfriar la suspensión a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añaden 25 l de etanol, se calienta la suspensión a 78°C y presión ambiental, se deja enfriar a temperatura ambiente durante 12 horas y se agita durante una hora más. Se produce la cristalización a presión ambiental de 78°C a 70°C. Se destilan 25 l de etanol a presión reducida y a 35-40°C y se deja enfriar la suspensión a temperatura ambiente durante 12 horas. Se aísla el producto por filtración y se enjuaga con 20 l de etanol. Se secan los cristales en un secador de bandeja conectado al vacío (50°C/5 mbares durante 3 d), obteniéndose 4,1 kg (91 %) de cristales incoloros en forma de placa. Es posible reproducir el experimento a escala de 10 g.

35 Ejemplo 14

Obtención de la forma C

- 40 Se agitan 200 mg de la forma A en 0,8 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente durante 14 días (suspensión). Después del aislamiento de los sólidos por filtración y el secado en un secador de bandeja conectado al vacío (50°C/<5 mbares durante 12 h) se obtiene la forma C. Como alternativa se pueden usar el etanol o el tolueno en vez del acetato de etilo.

45 Ejemplo 15

Obtención de la forma C

- 50 Se disuelven a 50°C 41 g de la forma B en 170 g THF. Se añaden 30 g de etanol y se enfría la solución a 30°C. En la sustitución del disolvente por destilación, se reemplaza el disolvente (THF/etanol) por el antidisolvente etanol a una temperatura de 30°C y a presión reducida (300 mbares), manteniendo constante el volumen por el reemplazo continuo del destilado por un total de 340 g de etanol. 20 minutos después de empezar la destilación se reduce la presión a 230 mbares. 30 minutos después de empezar la destilación, la solución previamente amarilla transparente se vuelve opaca. Dos minutos después la solución opaca se ha convertido en una solución densa. 50 minutos después de empezar la destilación, se reduce la presión a 130 mbares. 68 minutos después de empezar la destilación, se ha sustituido el disolvente por completo. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 h y después se filtra. Se secan los cristales obtenidos en una estufa conectada al vacío a 40°C durante una noche, obteniéndose 35,8 g de la forma C.

60 Ejemplo 16

Obtención de la forma C

Se disuelven con agitación a temperatura ambiente 10 g de la forma B (22,4 mmoles) en 350 ml de THF, se filtran y se enjuaga el filtro con 40 ml de THF. En la sustitución del disolvente por destilación, se reemplaza el disolvente del líquido filtrado por etanol a una temperatura de 60°C y a presión reducida (100-300 mbares), manteniendo constante el volumen por el reemplazo continuo del destilado por un total de 200 ml de etanol. Se inicia la cristalización después de la adición de los primeros 20 ml de etanol por la siembra de los cristales de la forma C. Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1 h, después se filtra y se enjuaga con 50 ml de etanol. Se secan los cristales obtenidos en una estufa conectada al vacío a 50°C durante una noche, obteniéndose 8,8 g (88 %) de la forma C.

10 Ejemplo 17

Obtención de la forma C

Se disuelven a 50°C 82 g (177 mmoles) de la forma B en 340 g de THF. Se añaden 60 g de etanol para preparar una solución de la forma B al 17 % (p/p) en una mezcla 85:15 (p/p) de THF/etanol. Se deja enfriar la suspensión transparente a 35°C con agitación. Se le añade una suspensión de siembra al 10 % (p/p) de 0,8 g de la forma C suspendida en 7,2 g de una mezcla 50:50 (p/p) de THF/etanol (10 % (p/p) de la forma C con respecto del rendimiento teórico final) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se reduce la presión a 300 mbares y se incrementa la temperatura a 50°C. En la sustitución del disolvente por destilación, el volumen se mantiene constante por el reemplazo continuo del destilado por un total de 680 g de etanol, que se añaden linealmente (5,6 g/min) durante un tiempo total de 120 minutos. Se reduce la presión de la mezcla reaccionante, pasados 20 minutos de la adición de etanol se sitúa en 230 mbares y pasados 50 minutos de la adición total de etanol se sitúa en 130 mbares. Pasados 115 minutos de adición de etanol, la temperatura baja gradualmente hasta 5°C con una velocidad de enfriamiento de 1°C/min (tiempo de enfriamiento: 30 min). Se agita la suspensión durante 30 minutos a 5°C, se filtra y se enjuaga con 68 g de etanol. Se secan los cristales obtenidos a 40°C a 30 mbares durante 16 h, obteniéndose un 98,5 % de la forma C.

Como alternativa se puede obtener esta preparación con acetona como disolvente en lugar del THF.

30 Como alternativa se puede formar esta preparación con isopropanol y/o n-heptano como antidisolvente en lugar del etanol.

Ejemplo 18

35 Obtención de la forma C

Se disuelven a 50°C 16,32 g de la forma B en 257 g de THF. Para eliminar el agua de la solución se destilan a 80°C y presión reducida 172 g de THF. Se enfría a temperatura ambiente esta solución de producto libre de agua. A 238 g de heptano a una temperatura de -5°C se les añaden con agitación como material de siembra 1,6 g (10 % (p/p) con respecto al rendimiento teórico final) de la forma C. Manteniendo la temperatura del encamisado constante a -5°C se hace circular la suspensión resultante a través de un mezclador de alto cizallamiento con una velocidad de 20 l/h con una bomba peristáltica. Pasados 5 minutos se pone en marcha el mezclador de alto cizallamiento con una velocidad de rotación de 15000 rpm a 24000 rpm y se bombea la solución del producto anterior con un caudal de 1,6 g/min directamente a través del inyector dentro del sistema rotor-estator. Una vez finalizada la adición, se filtran los cristales resultantes y se secan a 40°C y 30 mbares durante 15 h, obteniéndose un 91 % de la forma C con un tamaño medio de partícula d50 de < 10 µm.

50 Si se lleva a cabo el ejemplo 18 sin siembra, se obtiene la forma A (ver ejemplo 5). Efectuando la siembra de la forma C al 2 % (p/p), se obtiene una mezcla de la forma A (dominante) y la C. Realizando la siembra de la forma C al 5 % (p/p), se obtiene una mezcla de la forma C (dominante) y la A.

Ejemplo 19

Obtención de la forma C

55 Se disuelven a 50°C 14,12 g de la forma B en 240 g de THF. Para eliminar el agua de la solución se destilan a 80°C y presión reducida 160 g de THF. Se enfría durante 15 minutos a 25°C la solución libre de agua y se le añaden 0,07 g de material de siembra de la forma C (0,5 % (p/p) con respecto al rendimiento teórico final). Pasados 30 minutos de agitación la temperatura desciende durante 135 minutos a 15°C y se le añaden en paralelo 9,0 g de heptano. Se agita la suspensión resultante durante 30 minutos, se eleva la temperatura a 35°C durante 15 minutos. Pasados 30 minutos, desciende la temperatura otra vez durante 165 minutos a 15°C y se le añaden en paralelo otros 11 g de heptano. Pasados 30 minutos de agitación, se eleva la temperatura otra vez a 35°C y se agita la suspensión de nuevo durante 30 minutos. Después desciende la temperatura otra vez a 15°C durante 495 minutos y se le añaden en paralelo 33 g de heptano. Se agita la suspensión resultante final durante 120 minutos más, se filtra y se seca a

40°C y 30 mbares durante 16 horas, obteniéndose un 94 % de la forma C con un tamaño medio de partícula d50 de >50 µm.

Ejemplo 20

5 Obtención de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona cristalina monosolvada con trifluoretanol en la forma polimórfica D (forma D)
 Se equilibran 40 mg de la forma A en 400 µl de una mezcla 3:1 de trifluoretanol/metanol (TFE/MeOH) a temperatura ambiente durante 7 días por rotación de cabezal suspendido (head-over-head) con barras de agitación magnéticas
 10 en viales de vidrio de 2 ml de HPLC doblados hacia el interior. Después de equilibrar se separa la fase sólida de la fase líquida por centrifugación. Se separa el disolvente con una pipeta y con tiras de papel de filtro. Se secan los sólidos residuales a 40°C en un secador de bandeja conectado a un vacío de 20 mbares durante 10 h.

Ejemplo 21

15 Obtención de la forma D
 Se disuelven 2 g de la forma A en 20 ml de una mezcla 3:1 de trifluoretanol/metanol. Se añaden cristales de siembra de la forma D y se almacena la mezcla cerrada a temperatura ambiente durante 3 días. Se aíslan por filtración (filtro de vidrio) los cristales residuales de forma de columna y se secan en un secador de bandeja conectado al vacío (temperatura ambiente/20 mbares durante 24 h).
 20

Ejemplo 22

25 Obtención de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona cristalina en su forma polimórfica anhidra E (forma E)
 Se someten 50 mg de la forma B a ciclos de deshidratación/hidratación. En una humedad relativa <5 % se observa una transformación reversible en la forma E según indica la XRPD de humedad controlada.
 30

Ejemplo 23

Obtención de la forma E
 35 Se introducen 50 mg de la forma B en el desecador, donde se seca la muestra con ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente durante 36 h.

Ejemplo 24

40 Obtención de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona amorfa (forma amorfa)
 En un matraz de fondo redondo se disuelven 0,554 g de la forma C en 4,0 ml de diclorometano. Se concentra rápidamente la suspensión transparente empleando un rotavapor (40°C temperatura exterior, se reduce el vacío gradualmente a 14 mbares). Se seca el residuo en un secador de bandeja conectado al vacío (50°C/<5 mbares durante 2 días), obteniéndose 0,498 g (90 %) de un polvo incoloro.
 45

Ejemplo 25

50 Obtención de la forma amorfa
 En un vial de vidrio se funden a 160°C 150 mg de la forma A empleando una pistola de calor y se enfría a temperatura ambiente, obteniéndose el material amorfo.

Ejemplo 26

Obtención de un complejo de inclusión 1:1 de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona y la γ-ciclo-dextrina (complejo de inclusión de la γ-CD)
 60 En un vial de vidrio con tapón de rosca de 20 ml se pesan 300 mg de la forma A. Se añaden 6 ml de agua desionizada y la γ-CD en una proporción molar de 1:2. Se equilibra la suspensión a temperatura ambiente durante 32 días por rotación de cabezal suspendido empleando un mezclador Heidolph Reax 2 (VWR International AG, Dietikon, Suiza). La separación del sólido del líquido se realiza con dispositivos de filtración centrífuga Amicon[®] Ultrafree-MC

(membrana Durapore PVDF de 0,45 µm, Millipore, Bedford, MA), obteniéndose cristales del complejo de inclusión de la γ-CD.

Ejemplo 27

5

Análisis de solubilidad de fases

Se emplean diagramas de solubilidad de fases para caracterizar la formación de complejos entre los dos compuestos, que representan la solubilidad del API en función de la concentración de ciclodextrina. El diagrama de solubilidad de fases de la (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona con la γ-ciclodextrina indica un comportamiento de tipo B_S según la clasificación de Higuchi [T. Higuchi y col., Adv. Anal. Chem. Instrum. **4**, 117-212, 1965] y de Brewster [M.E. Brewster y col., Adv. Drug Delivery Rev. **59**, 645-666, 2007] (figura 20). La concentración del API aumenta inicialmente a medida que aumenta la concentración de la ciclodextrina debido a la formación de complejos de API con moléculas de ciclodextrina. Después del aumento inicial de la solubilidad del fármaco, se alcanza la solubilidad máxima del complejo y el complejo empieza a precipitar, lo cual indica la formación de un complejo de inclusión menos soluble (el complejo de inclusión de la γ-CD). En la parte final de la meseta se ha consumido la totalidad del API sólido y la adición posterior de API se traduciría en la reducción de API presente en la solución por formación de complejos y la precipitación concomitante del complejo insoluble. La concentración 150 mM representa el límite de solubilidad de la γ-ciclodextrina en solución acuosa.

20

La constante de enlace (K) del complejo de inclusión de la γ-CD se calcula a partir de la porción inicial en línea recta del diagrama de solubilidad de fases por regresión lineal con arreglo a la ecuación siguiente [T. Higuchi y col., Adv. Anal. Chem. Instrum. **4**, 117-212, 1965]:

25

$$K = \frac{\text{pendiente}}{\text{intercept} \times (1 - \text{pendiente})} = \frac{0,00131}{0,00000257 \times (1 - 0,00131)} \text{ M}^{-1} = 510,4 \text{ M}^{-1} \text{ (ecuación 1)}$$

30

La constante de enlace del complejo de inclusión de la γ-CD calculada según la ecuación (1) es 510,4 M⁻¹. La constante de enlace (K) es un índice de la afinidad del API para penetrar en la cavidad relativamente apolar de la CD. La situación deseada es tener una afinidad suficiente, por ejemplo aumentar la concentración de fármaco disuelto total, pero permitiendo todavía la disociación del complejo y después la absorción del API. Una constante de enlace de 510,4 M⁻¹ en el caso del complejo de inclusión de la γ-CD se sitúa en un buen intervalo y sugiere que sería realizable una forma de dosificación sólida oral de una mayor velocidad de disolución.

35

Ejemplo 28

Resultados de disolución "in vitro"

40

Los estudios de disolución "in vitro" realizados en este trabajo se llevaron a cabo en un sistema miniaturizado con 100 ml de medio de disolución en cada ensayo. Con respecto a los recipientes de 1000 ml de los aparatos convencionales de la USP, la configuración experimental aquí empleada supone una reducción de la escala y una simplificación (agitador magnético en lugar de agitador de paletas, temperatura ambiente en lugar de 37°C). Los ensayos de disolución se llevan a cabo en condiciones no descendentes (concentración de fármaco >10 % del valor de solubilidad). Se prepara el jugo gástrico simulado (SGF) con 2 g/l de NaCl y 1 g/l de Triton[®] X-100 en HCl 0,1 N. El pH medido del SGF resultante es de 1,2. Se prepara el jugo intestinal de estado alimentado simulado (FeSSIF) del modo descrito previamente por Galia, E. y col. (Pharm. Res. **13**, p. 262, 1996), que contiene taurocolato sódico 15 mM, lecitina 3,75 mM y tiene un pH de 5,0.

45

50

La absorción oral de un compuesto farmacológico en una forma de dosificación sólida depende de la velocidad de disolución y de la solubilidad. En el presente trabajo se compara la disolución "in vitro" del complejo de inclusión de la γ-CD con los polvos micronizados de los polimorfos de la forma A, la forma B y la forma C. En la figura 21 se representan los perfiles de disolución medidos en jugo gástrico simulado (SGF) y en la figura 22 se representan los perfiles de disolución en jugo intestinal de estado alimentado simulado (FeSSIF). En ambos casos, el medio de disolución del complejo de inclusión de la γ-CD se comporta de modo completamente diferente a los polvos micronizados de los polimorfos de la forma A, la forma B y la forma C. El complejo de inclusión de la γ-CD alcanza una concentración inicial mucho mayor en SGF y FeSSIF, que desciende rápidamente los primeros 60 min hasta un nivel que es comparable a los valores del polimorfo C. En el caso de los polvos micronizados de los polimorfos, la solubilidad de saturación de los polimorfos específicos se consigue de modo relativamente rápido (≤ 30 min) y el contenido de fármaco disuelto permanece invariable hasta el final del ensayo (180 min). No se observan cambios de valor de pH en las muestras de ensayo de disolución tomadas en diferentes momentos. El intervalo en el que se ubican las diferentes formas sólidas con respecto a la velocidad de disolución y a la concentración máxima de fármaco conseguida es idéntico en ambos medios. Las diferencias en los perfiles de disolución en SGF y FeSSIF pueden explicarse por la diferente composición de los dos medios, ya que la disolución depende en general de muchos factores, por

60

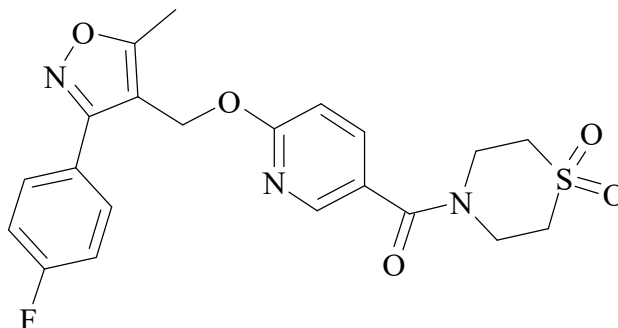
ejemplo el pH, tensioactivo, capacidad tampón, fuerza iónica, etc. La capacidad del complejo de inclusión de la γ -CD de formar una solución sobresaturada brinda oportunidades prometedoras con vistas a aumentar la absorción "in vivo" y la biodisponibilidad oral con respecto a las fases cristalinas puras de la forma A, la forma B y la forma C.

- 5 Para mantener la sobresaturación promovida por el complejo de inclusión de la γ -CD puede ser beneficiosa la adición de inhibidores específicos de precipitación, por ejemplo la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), etc., a la forma de dosificación final. La prolongación del estado sobresaturado puede incidir en y mejorar de forma muy acusada la absorción "in vivo" y biodisponibilidad.

10

REIVINDICACIONES

1. Una forma sólida de un compuesto de la fórmula (I)



(I),

5

caracterizada por un diagrama XRPD que contiene por lo menos un pico XRPD dentro del intervalo de ángulos de difracción 2-theta (CuK α) de $10,3^\circ$ a $13,3^\circ$, dicha forma sólida es la (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-{6-[3-(4-fluorfenil)-5-metil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piridin-3-il}-metanona en forma polimórfica anhidra C,

10 caracterizada por un diagrama XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta (CuK α) de $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

2. La forma polimórfica cristalina C según la reivindicación 1, caracterizada por un diagrama XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta (CuK α) de $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

15

3. La forma polimórfica cristalina C según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por un diagrama XRPD que contiene picos XRPD en los ángulos de difracción 2-theta (CuK α) de $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $25,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

20

4. La forma polimórfica cristalina C según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, caracterizada por un punto de fusión con una temperatura de inicio (onset) (DSC) comprendido entre 146°C y 150°C .

5. Una forma sólida de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, dicha forma sólida está presente en la forma sólida especificada en una pureza por lo menos del 90 % (p/p).

25

6. Un proceso de destilación para sustitución del disolvente para la obtención de formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 que consiste en:

- 30 a) la disolución de la forma sólida del compuesto de partida en un disolvente;
 b) la destilación del disolvente manteniendo constante el nivel de líquido en el reactor sustituyendo el líquido destilado por un antidisolvente;
 c) la separación física de la forma sólida deseada de la suspensión.

35 7. Un proceso de alto cizallamiento para la obtención de formas sólidas del compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, que consiste en:

- 40 d) la inyección de una solución de la forma sólida del compuesto de partida en un disolvente en una mezcladora de alto cizallamiento que contiene un antidisolvente;
 e) la agitación del sistema rotor-estator de la mezcladora de alto cizallamiento;
 f) la separación física de la forma sólida deseada de la suspensión.

45 8. Composiciones farmacéuticas que contiene una forma sólida de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Formas sólidas de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para el uso de sustancias terapéuticamente activas.

50 10. Formas sólidas de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para el tratamiento o prevención de los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, los trastornos cognitivos, la enferme-

dad de Alzheimer, los déficits de memoria, la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos bipolares, el autismo, el síndrome de Down, la neurofibromatosis de tipo I, los trastornos del sueño, los trastornos del ritmo circadiano, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia causada por el SIDA, los trastornos sicóticos, los trastornos sicóticos inducidos por el consumo de drogas, los trastornos de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de alucinación, los trastornos obsesivo-compulsivos, el trastorno de estrés agudo, la adicción a las drogas, los trastornos de movimiento, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, el trastorno de deficiencia cognitiva, la demencia por multiinfarto, los trastornos del humor, la depresión, los estados patológicos neuropsiquiátricos, la sicosis, el trastorno de hiperactividad/déficit de atención, el dolor neuropático, la apoplejía, la esclerosis múltiple (MS), la meningitis aguda, el síndrome de alcoholismo fetal, los trastornos de atención, para la terapia de recuperación de la apoplejía o para el uso como mejoradores cognitivos.

Figura 1

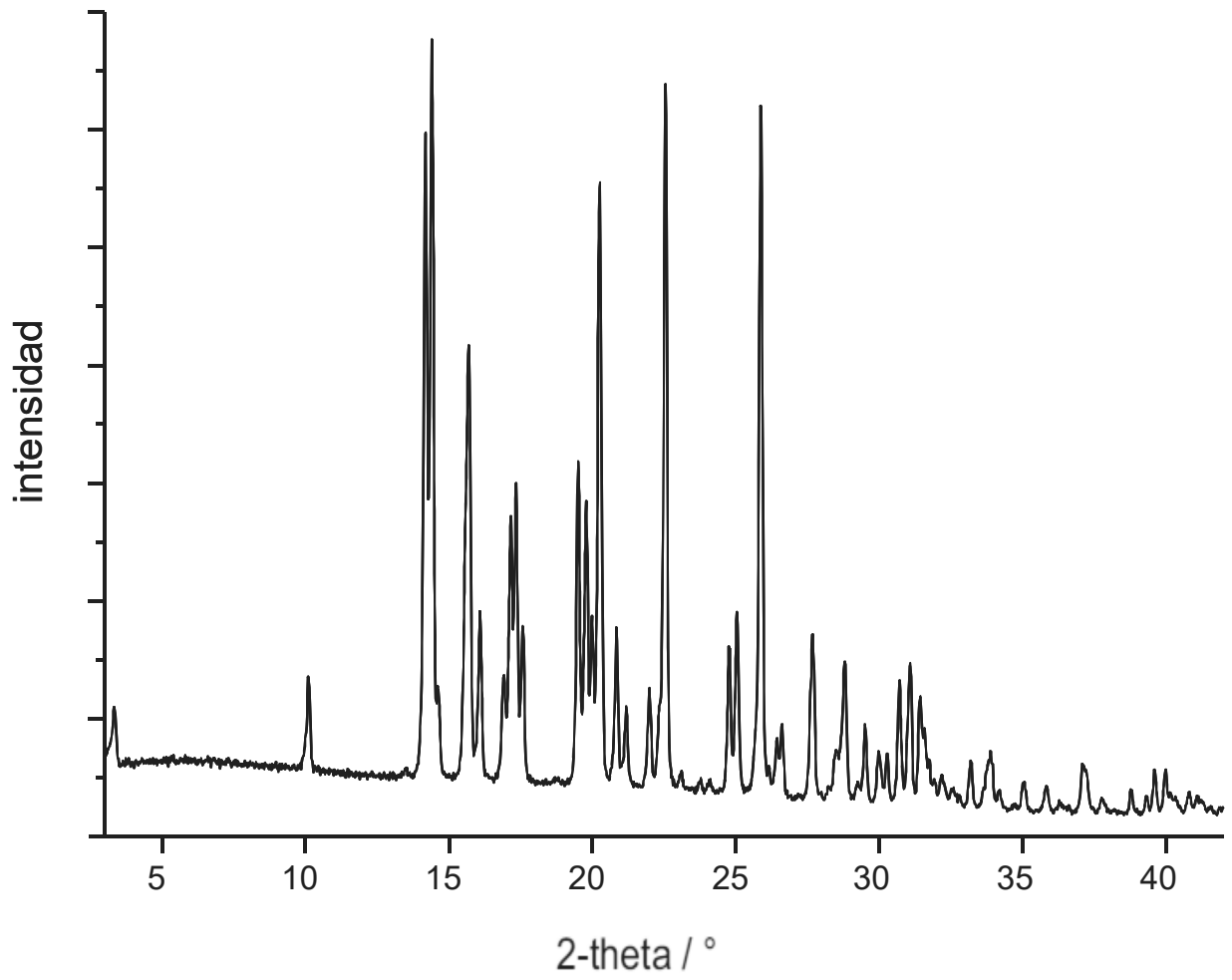


Figura 2

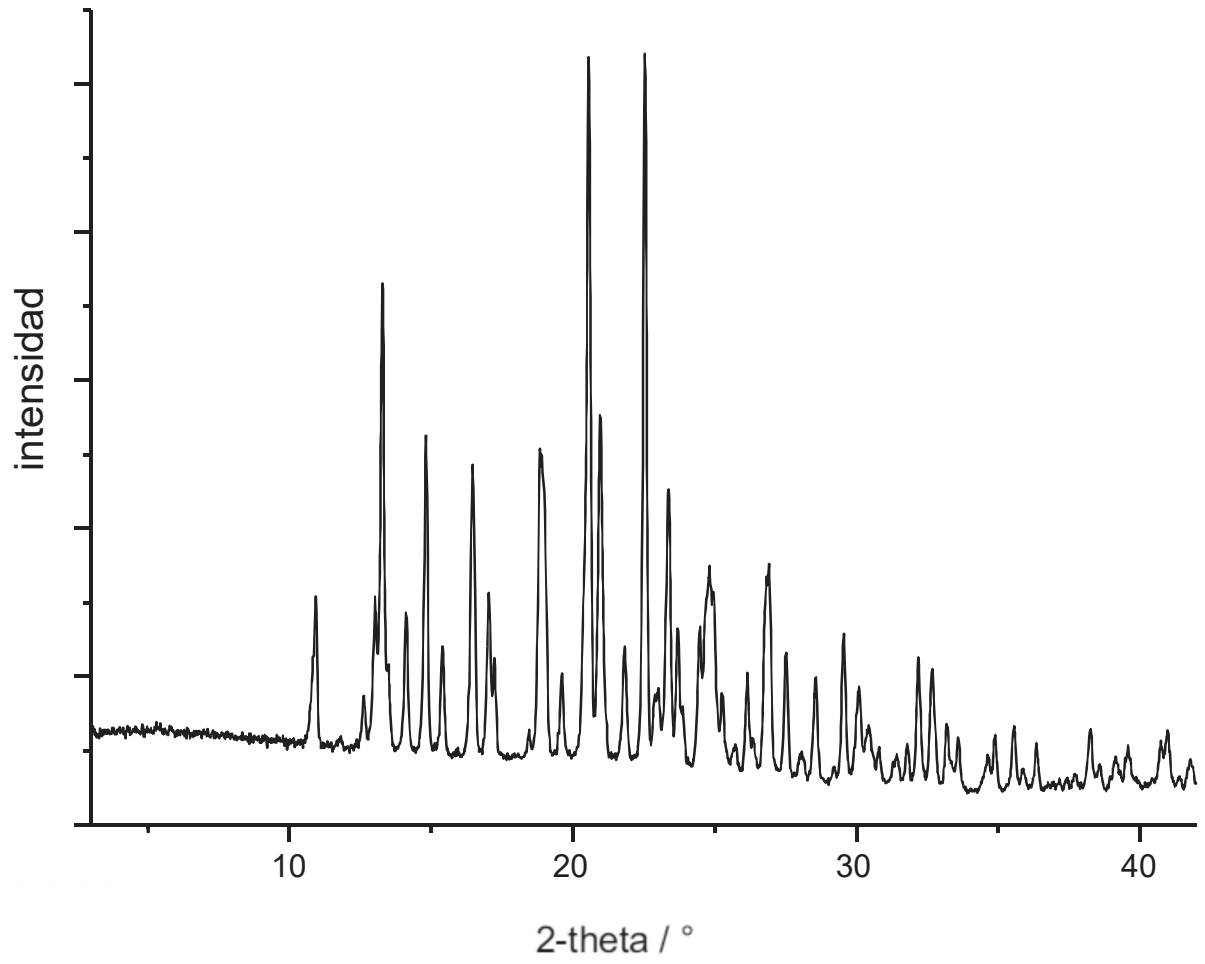


Figura 3

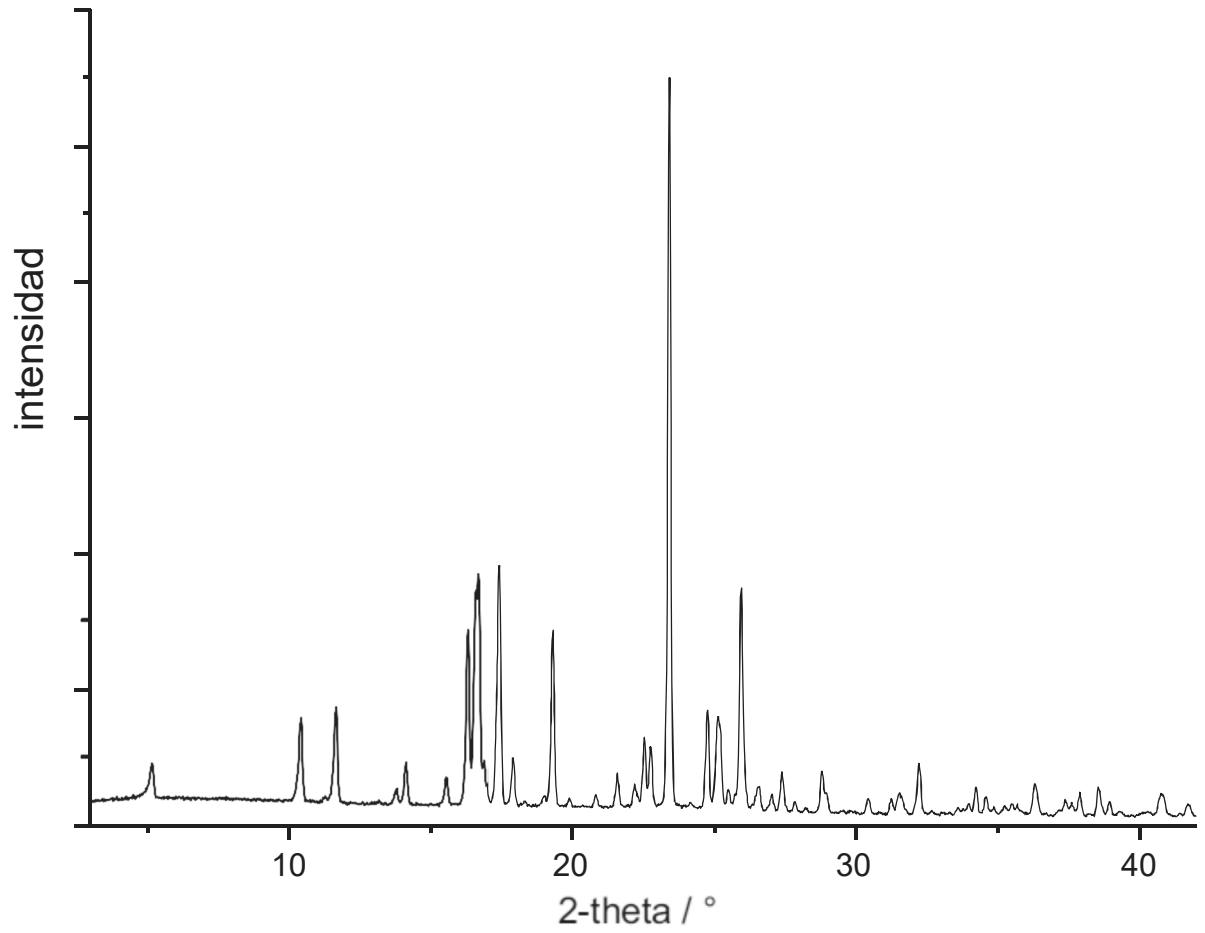


Figura 4

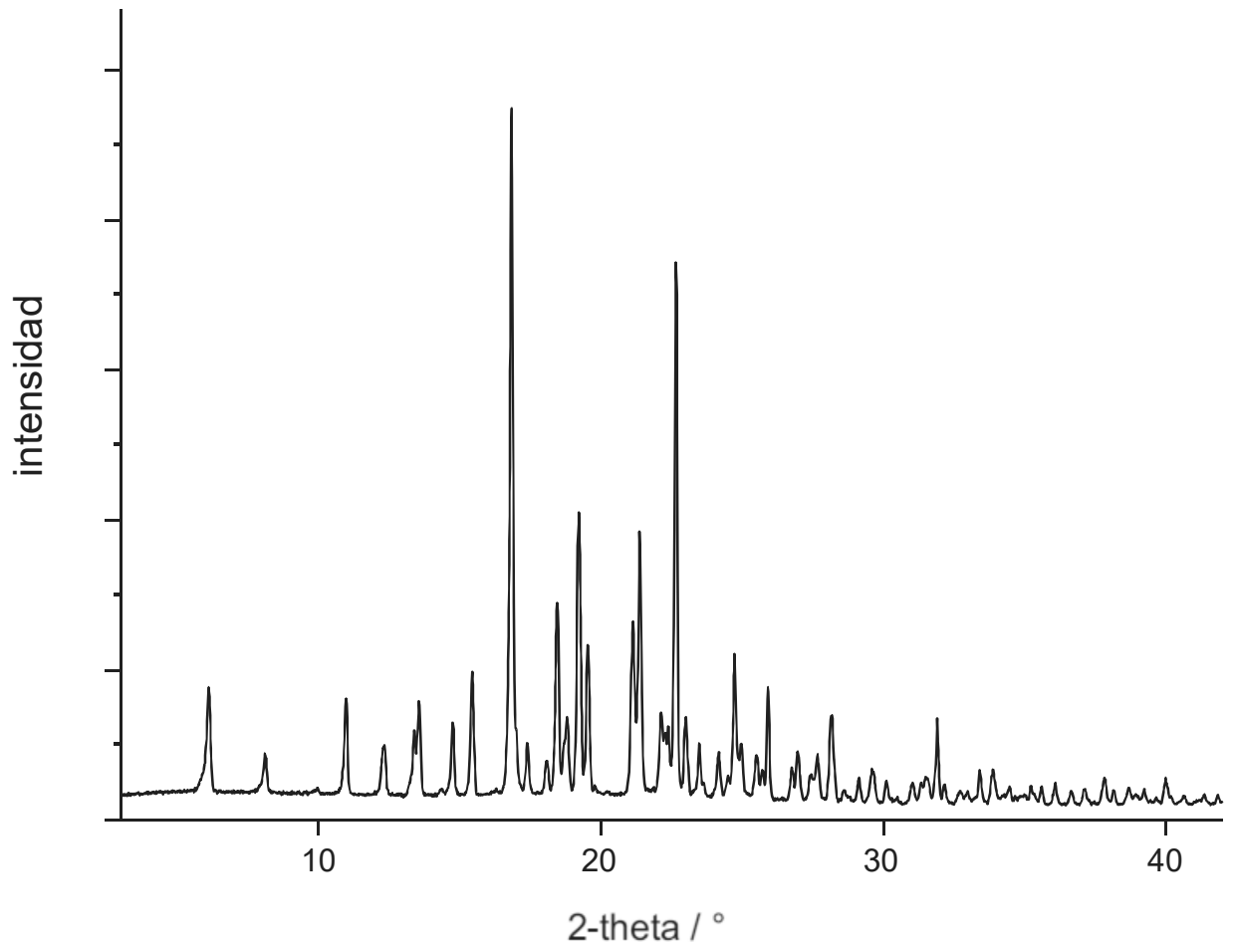


Figura 5

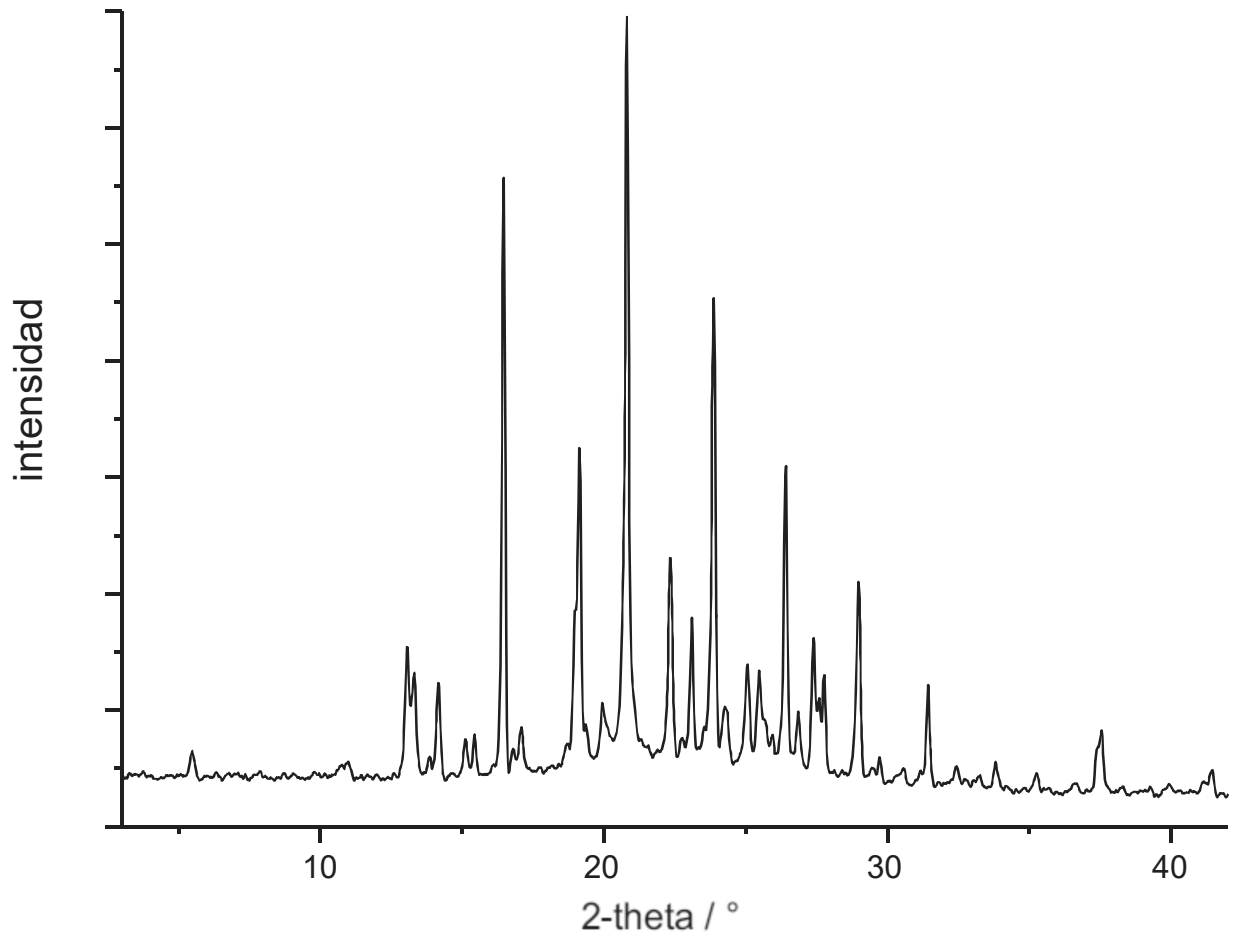


Figura 6

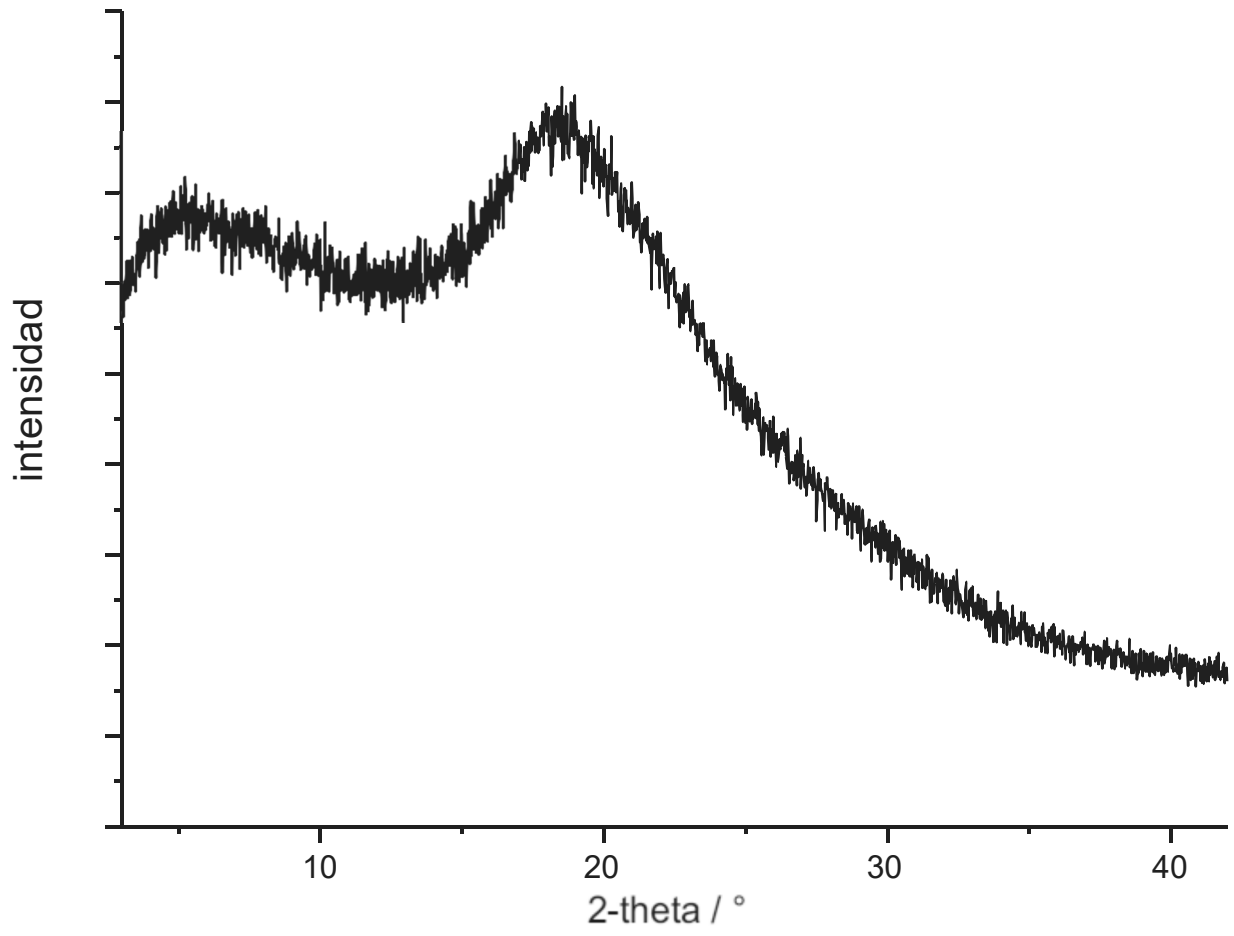


Figura 7

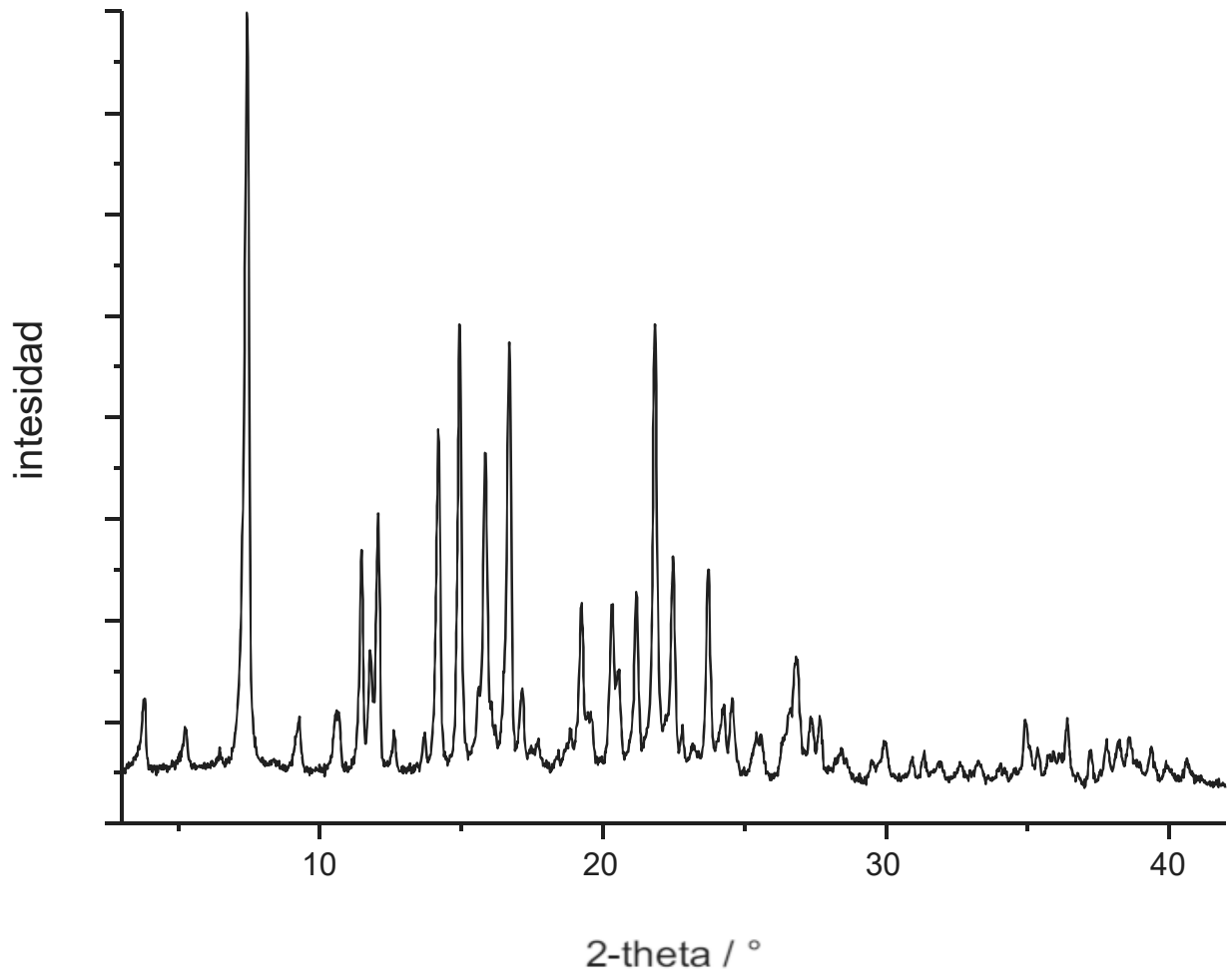


Figura 8

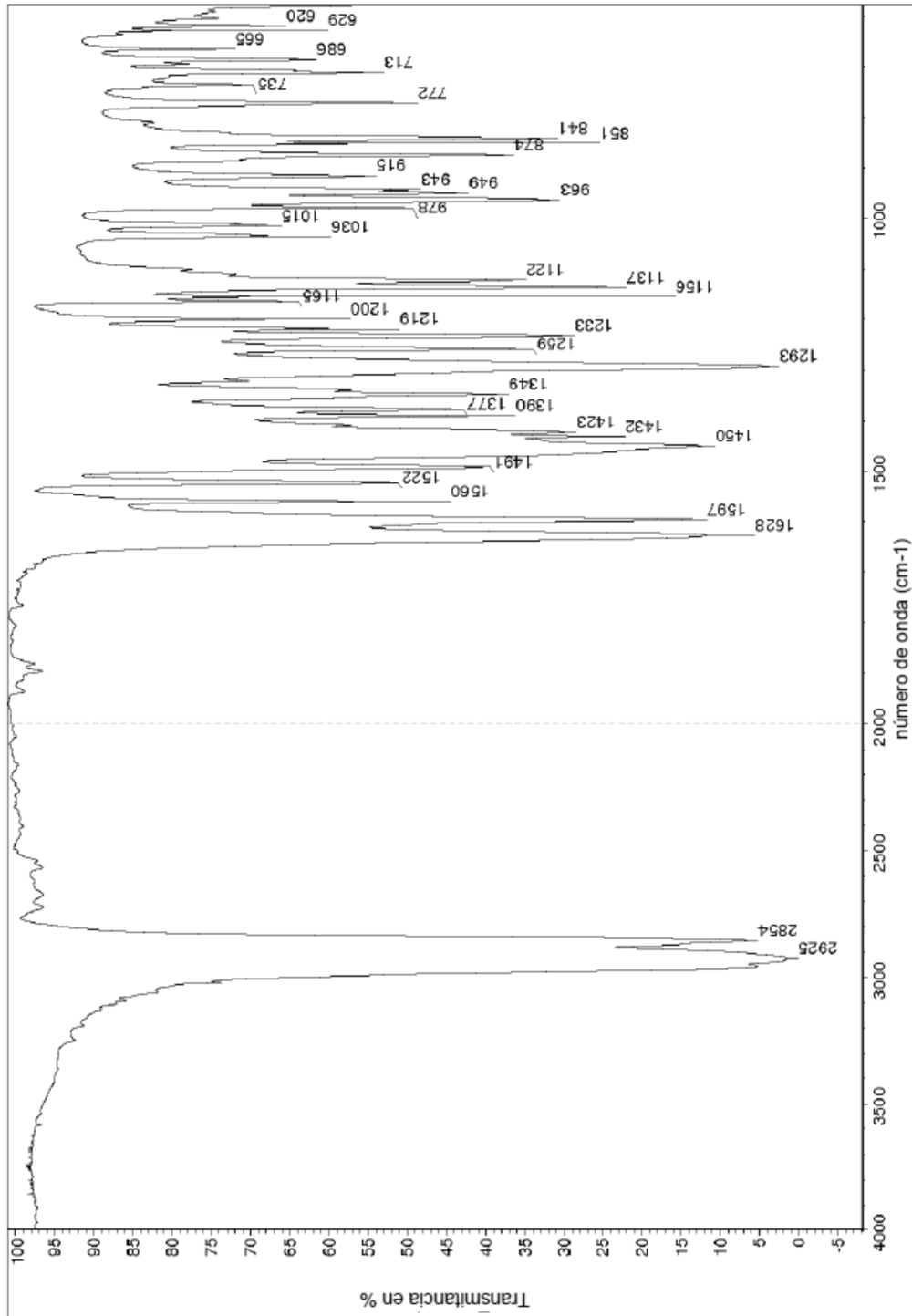


Figura 9

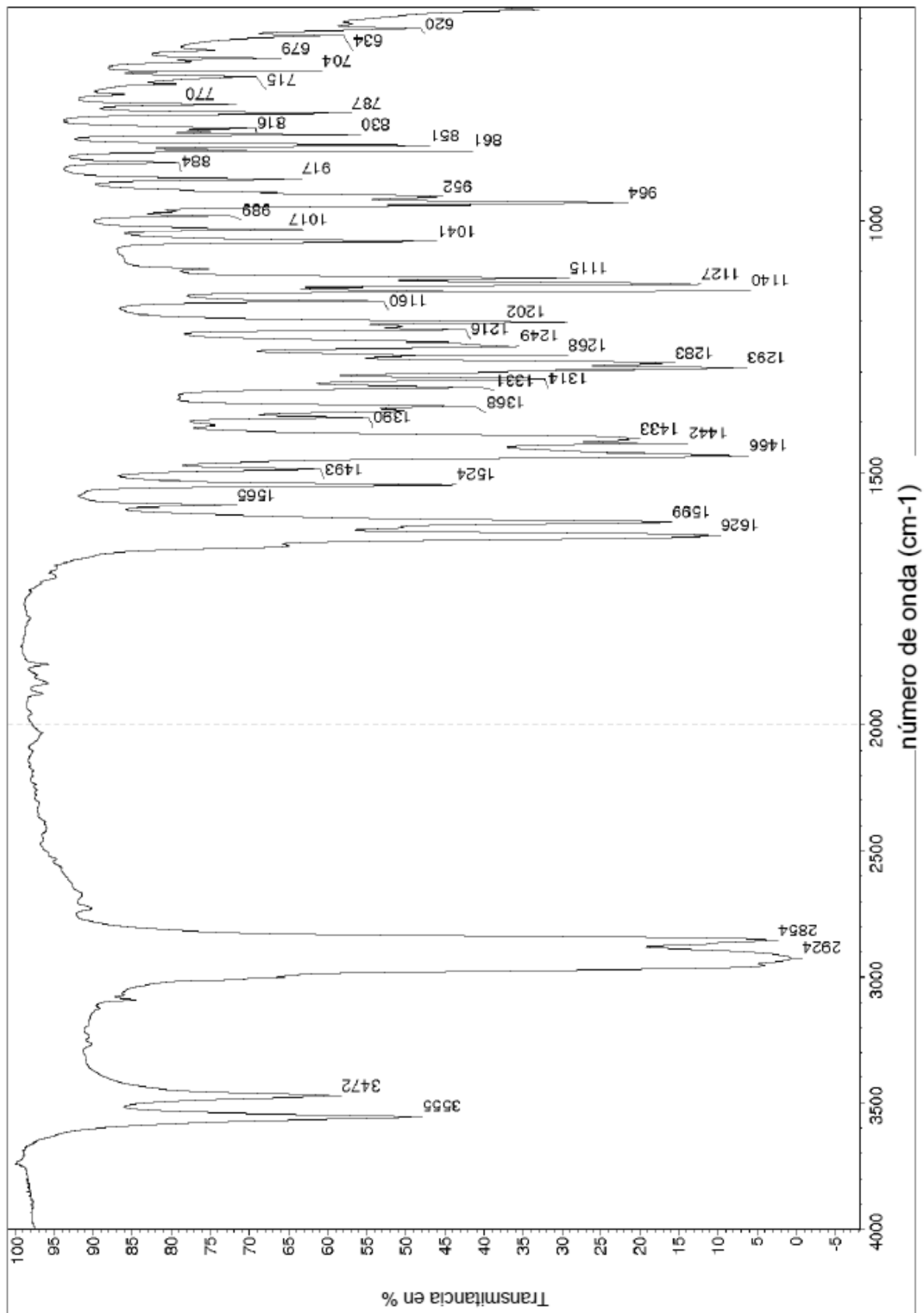


Figura 10

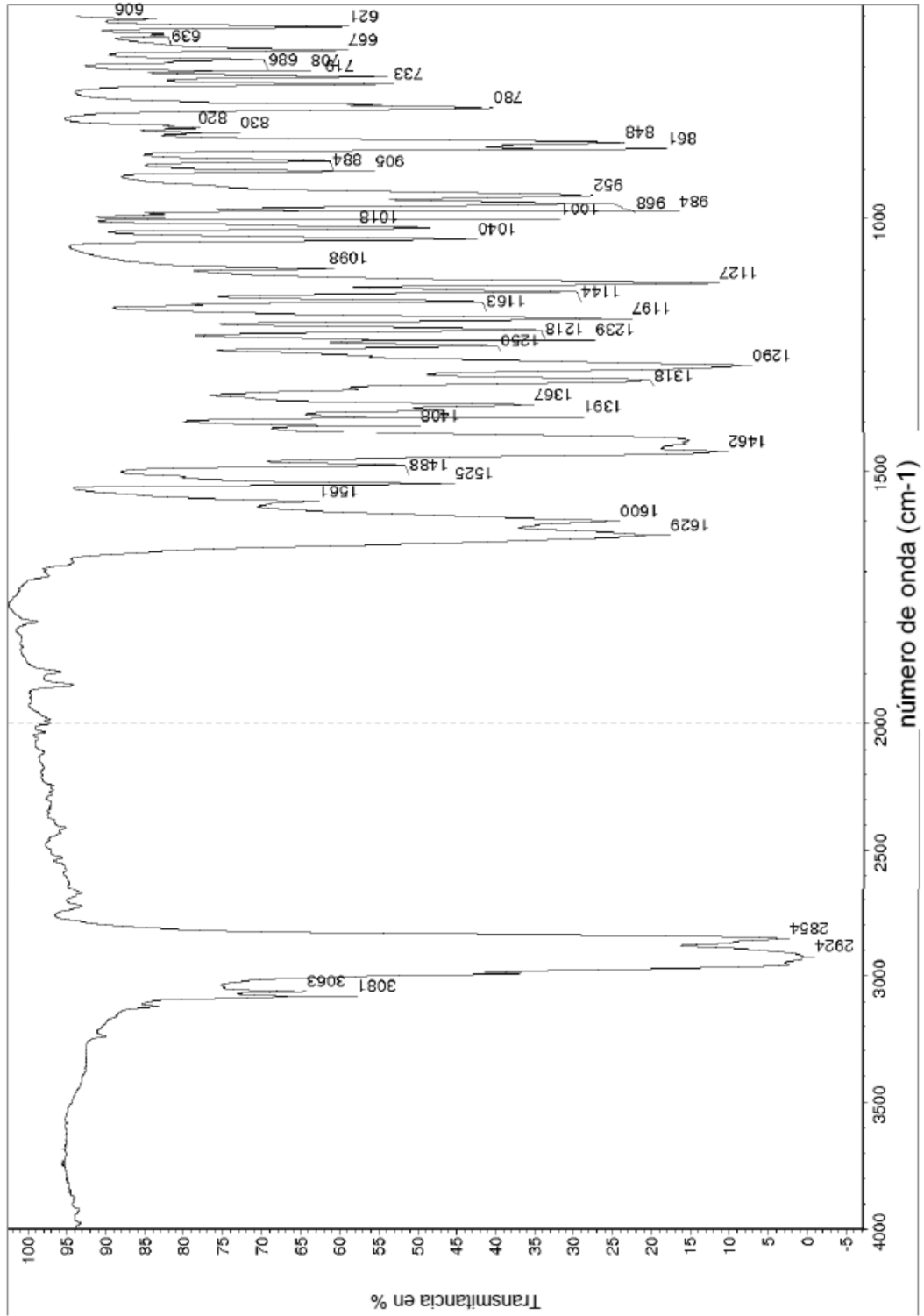


Figura 11

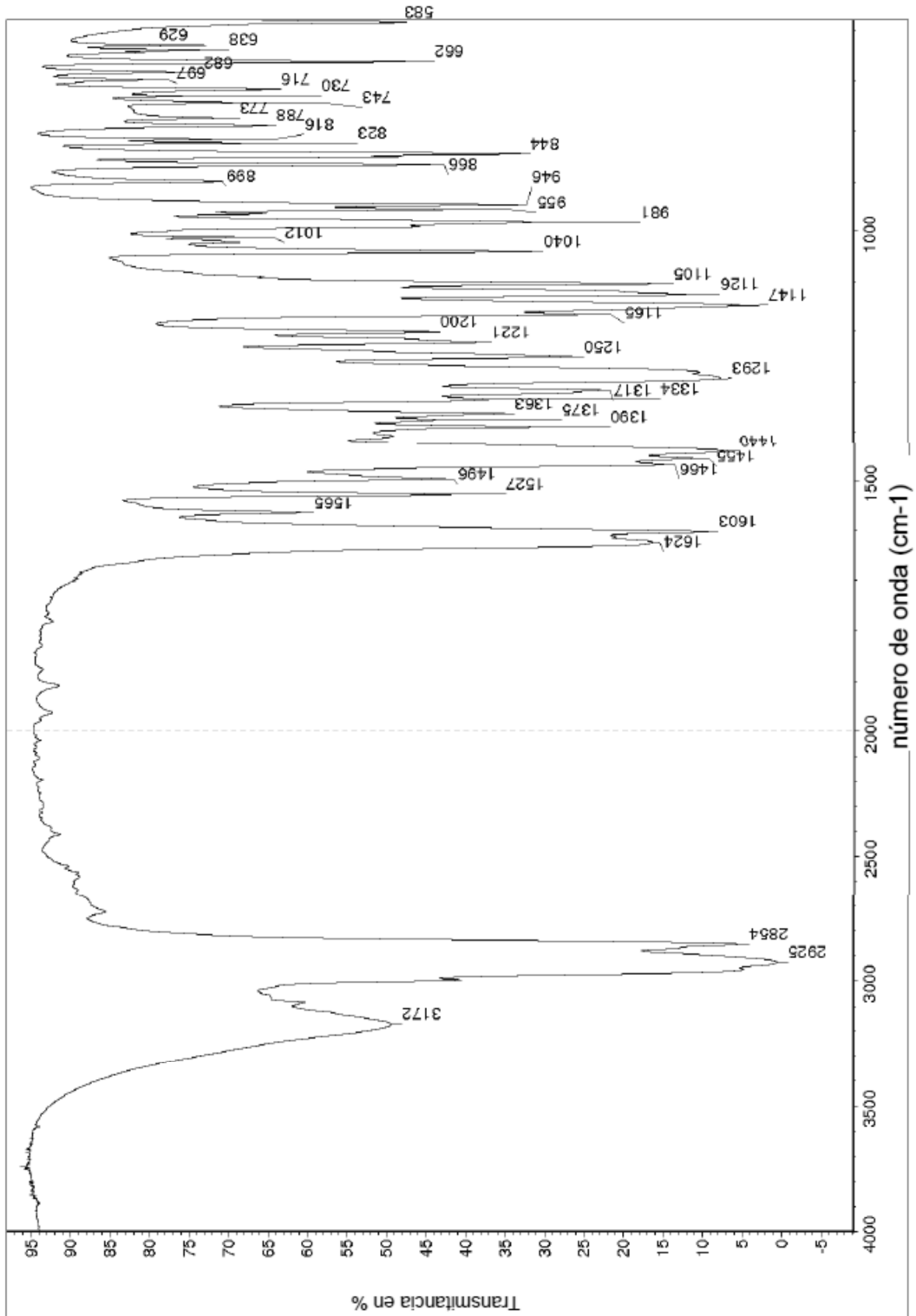


Figura 12

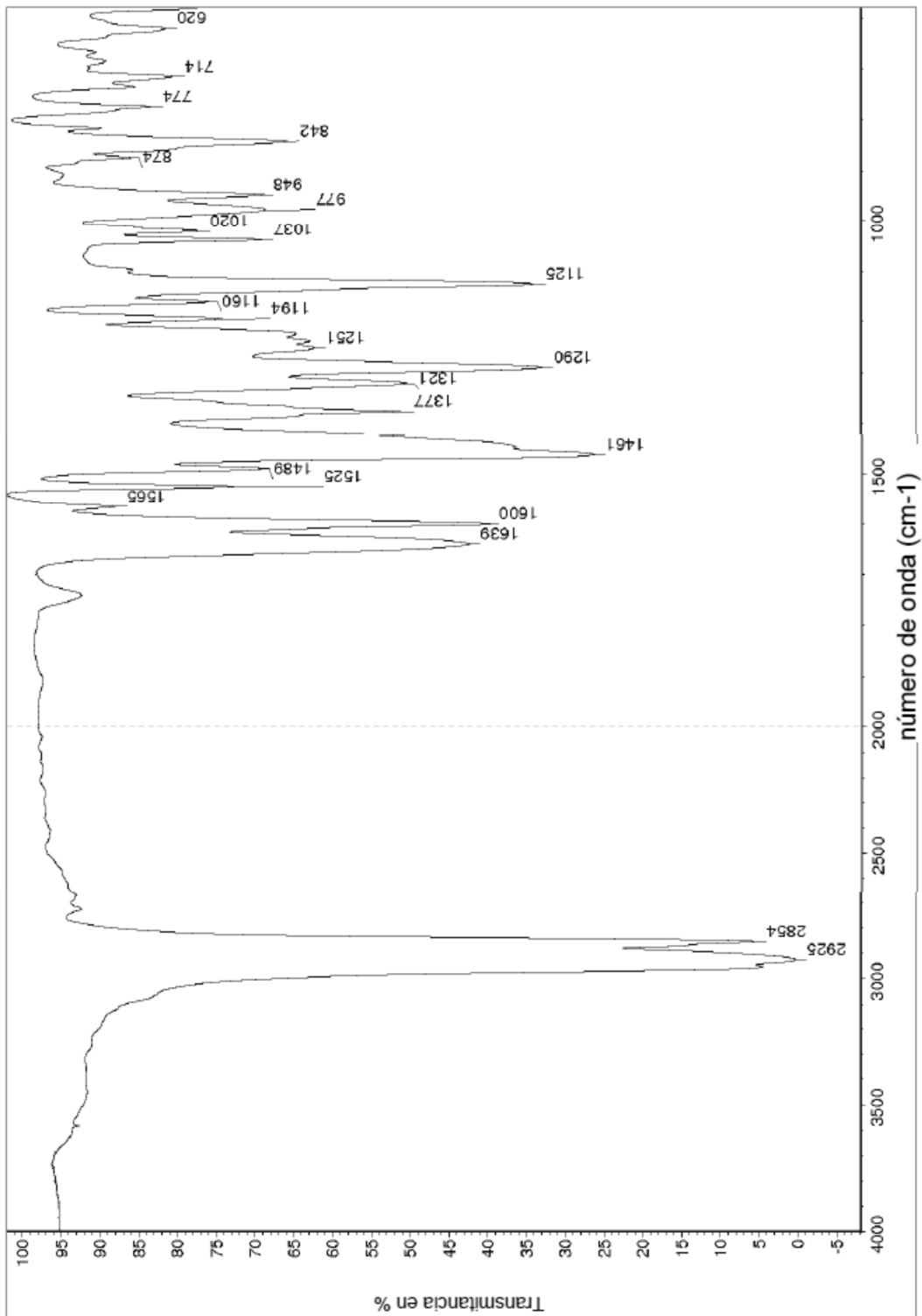


Figura 13

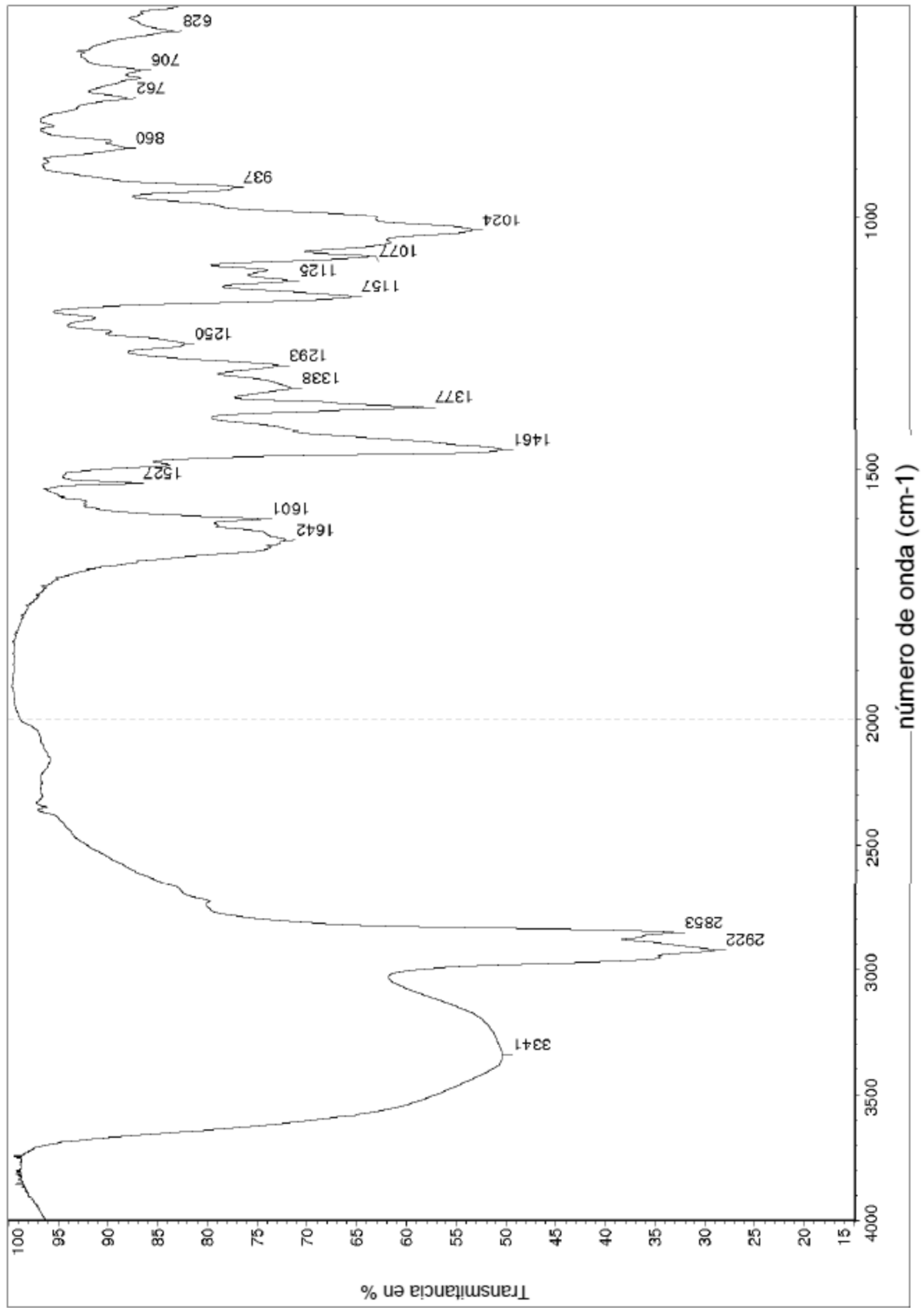


Figura 14

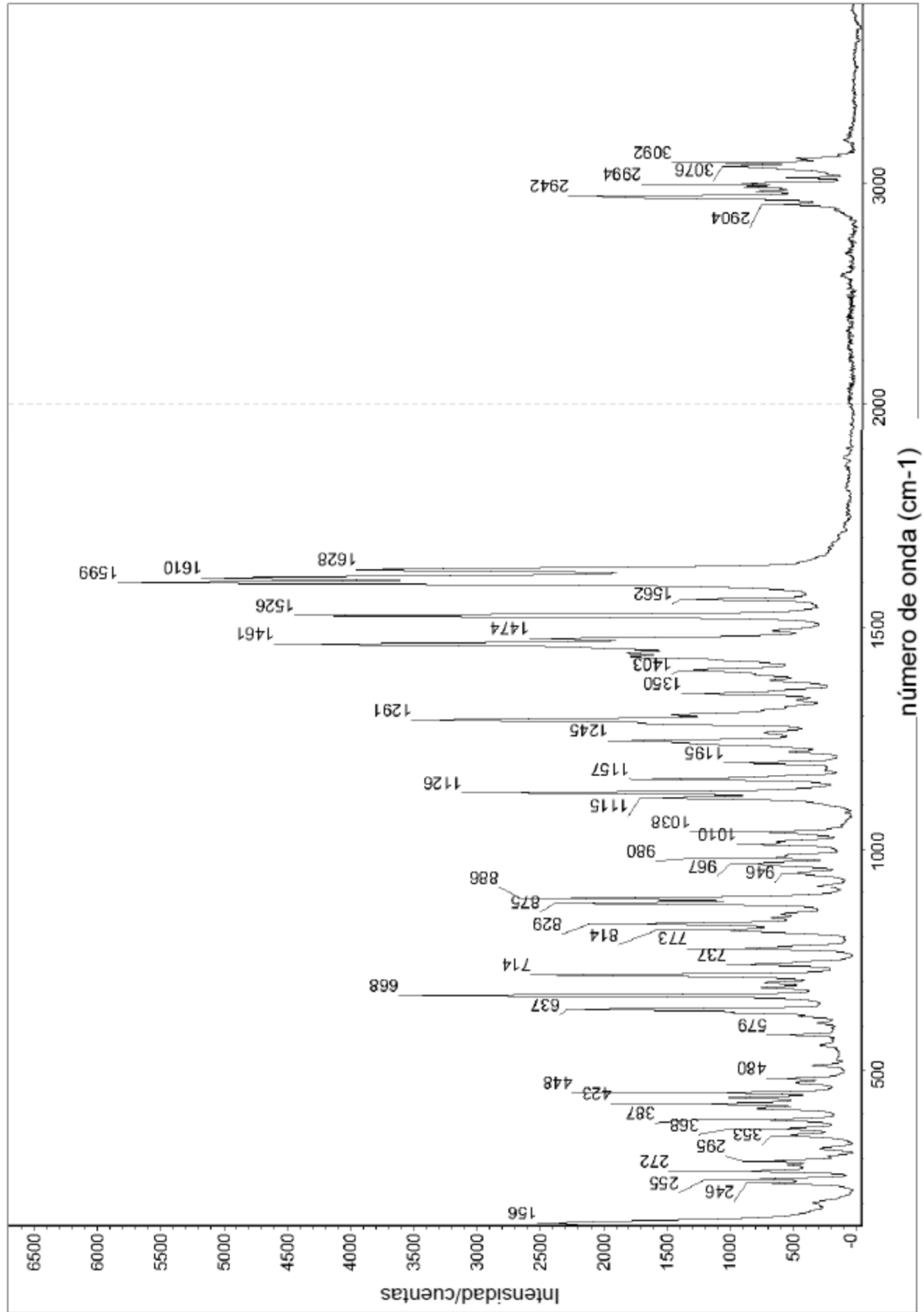


Figura 15

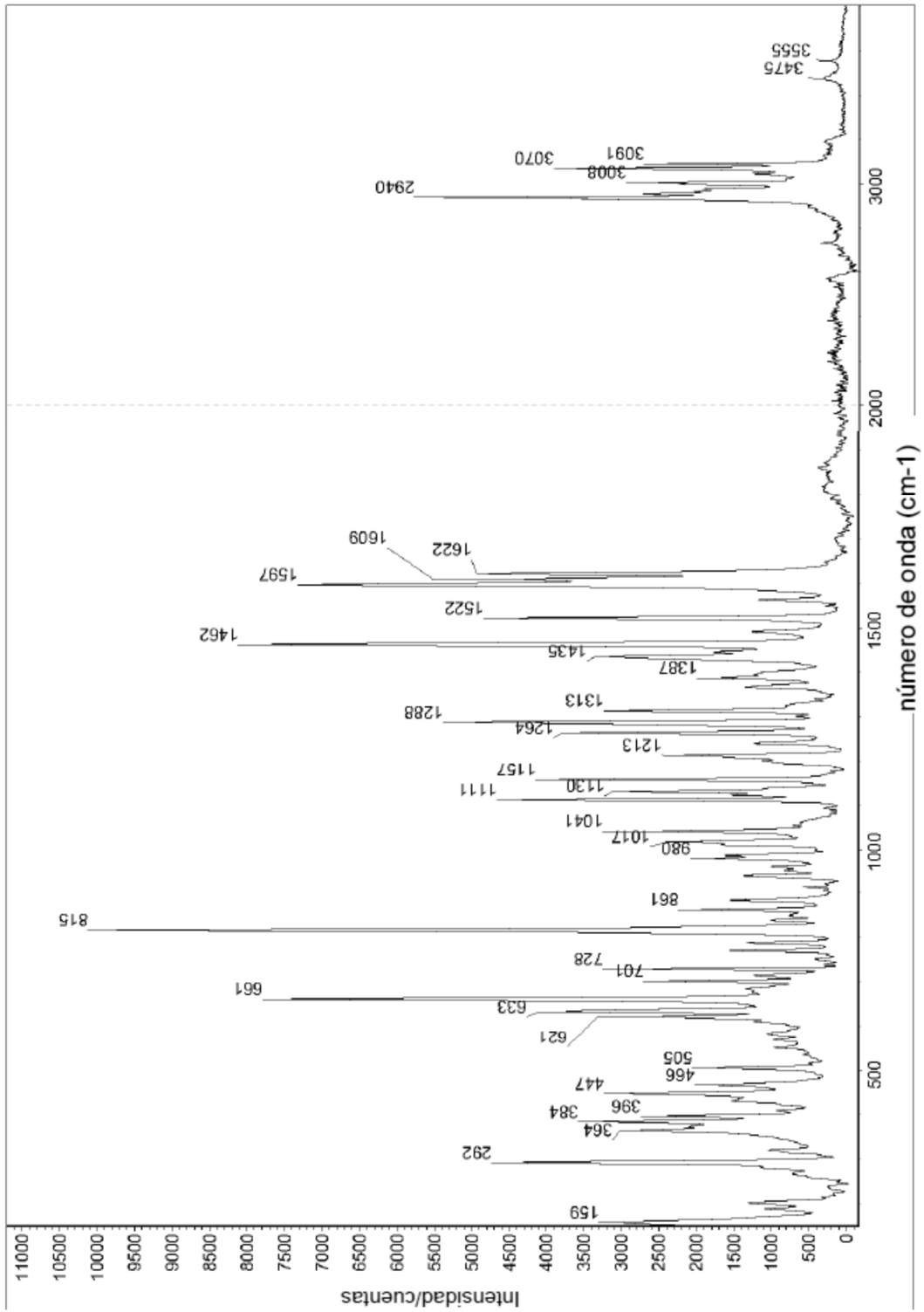


Figura 16

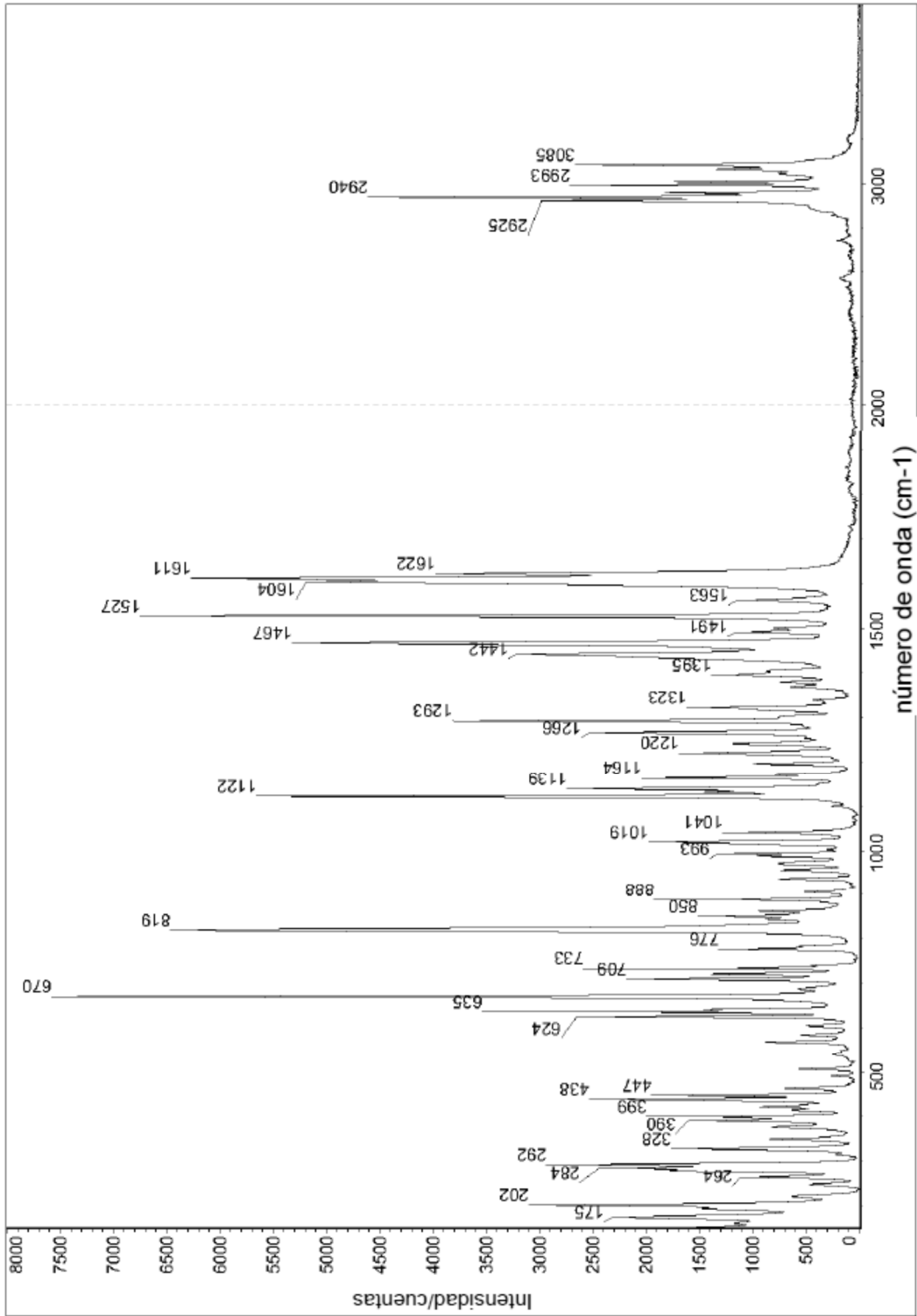


Figura 17

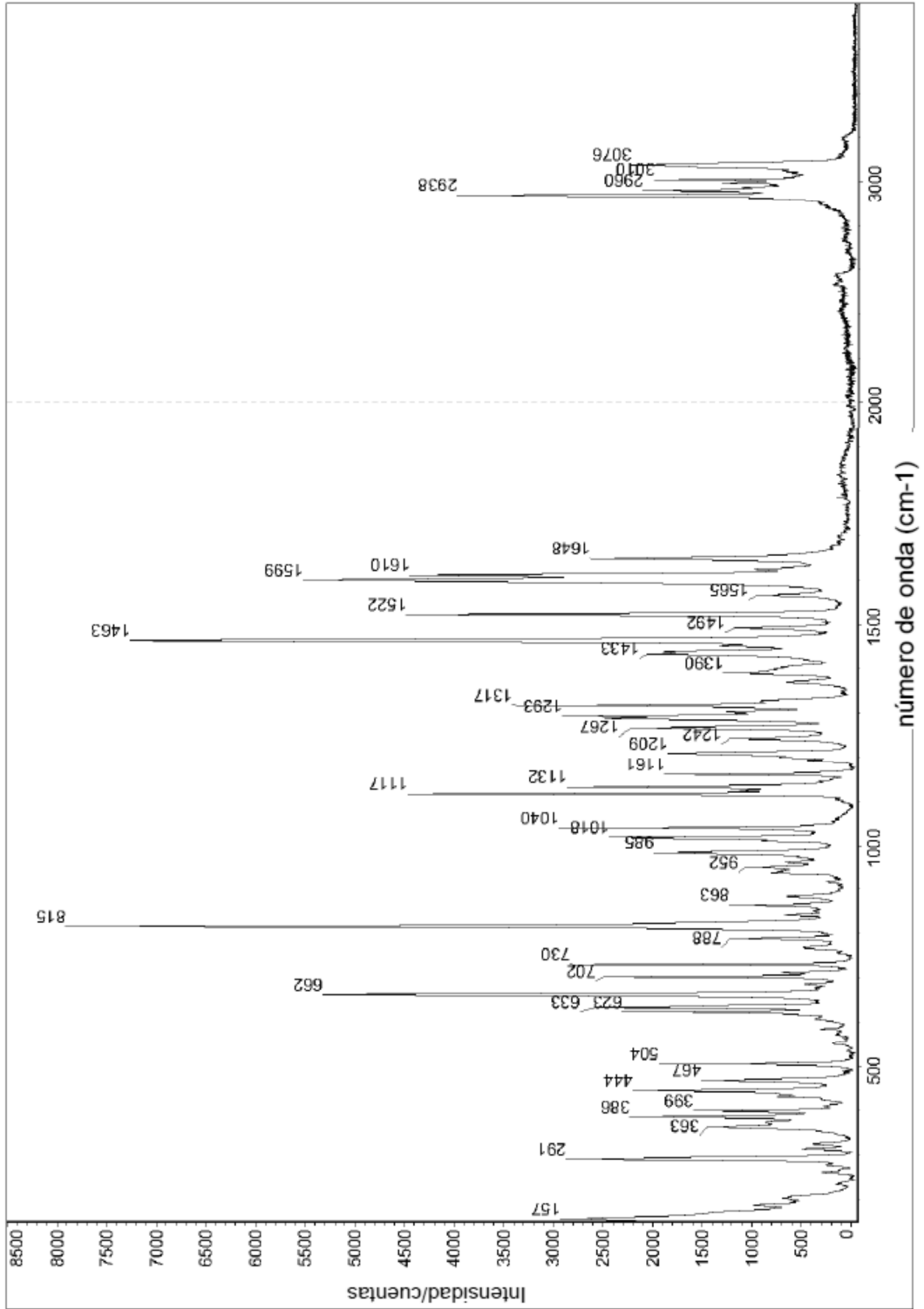


Figura 18

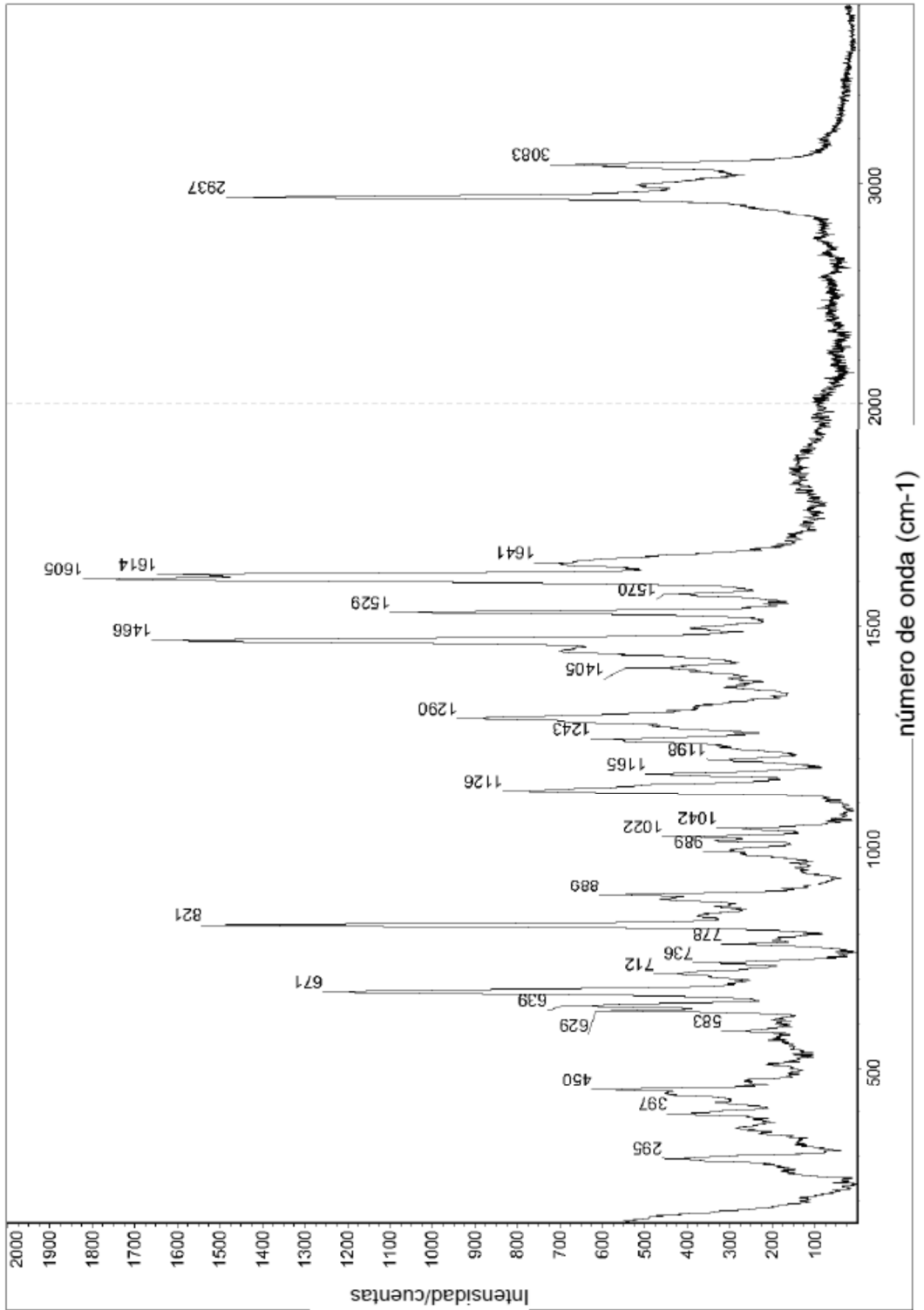


Figura 19

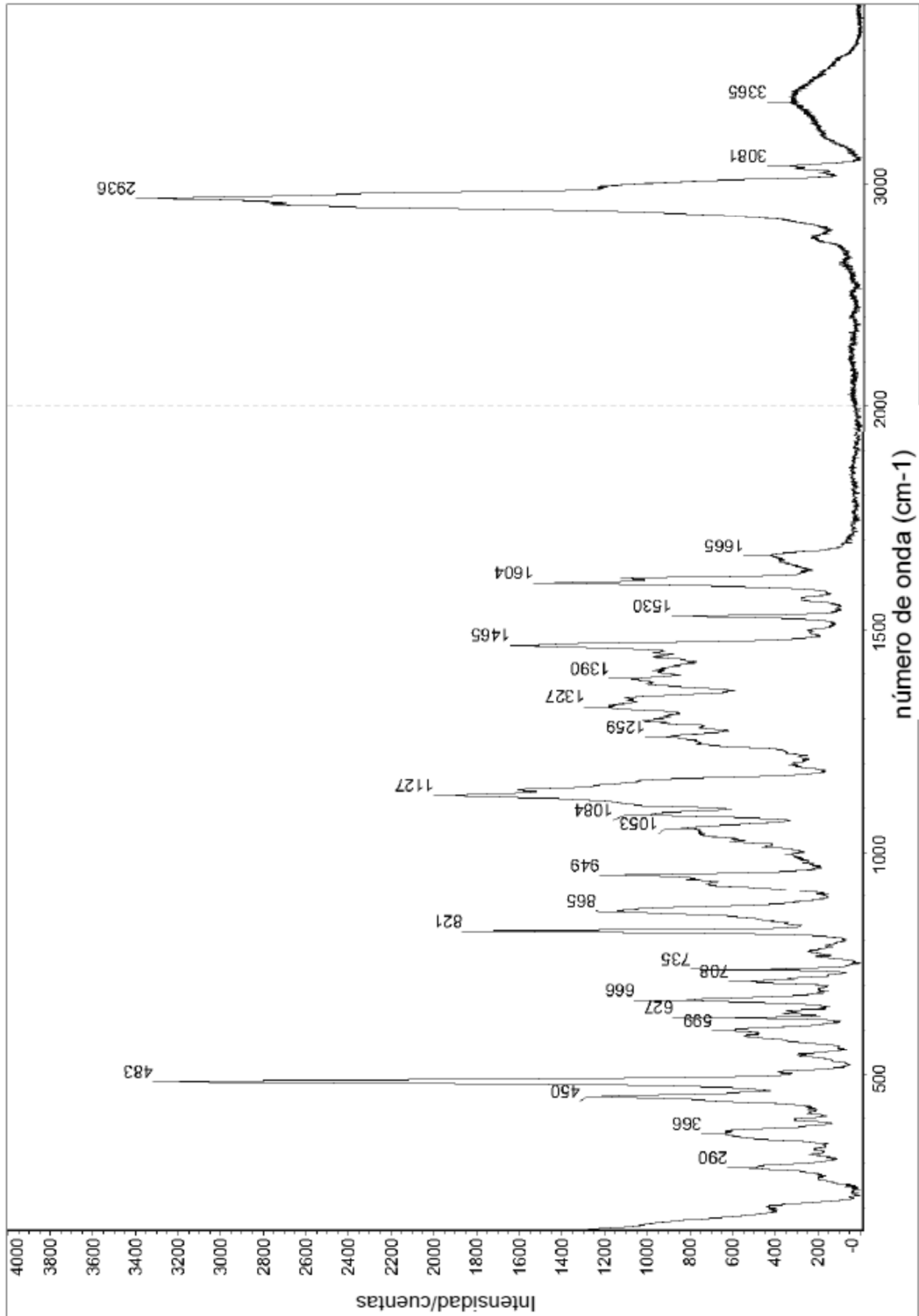


Figura 20

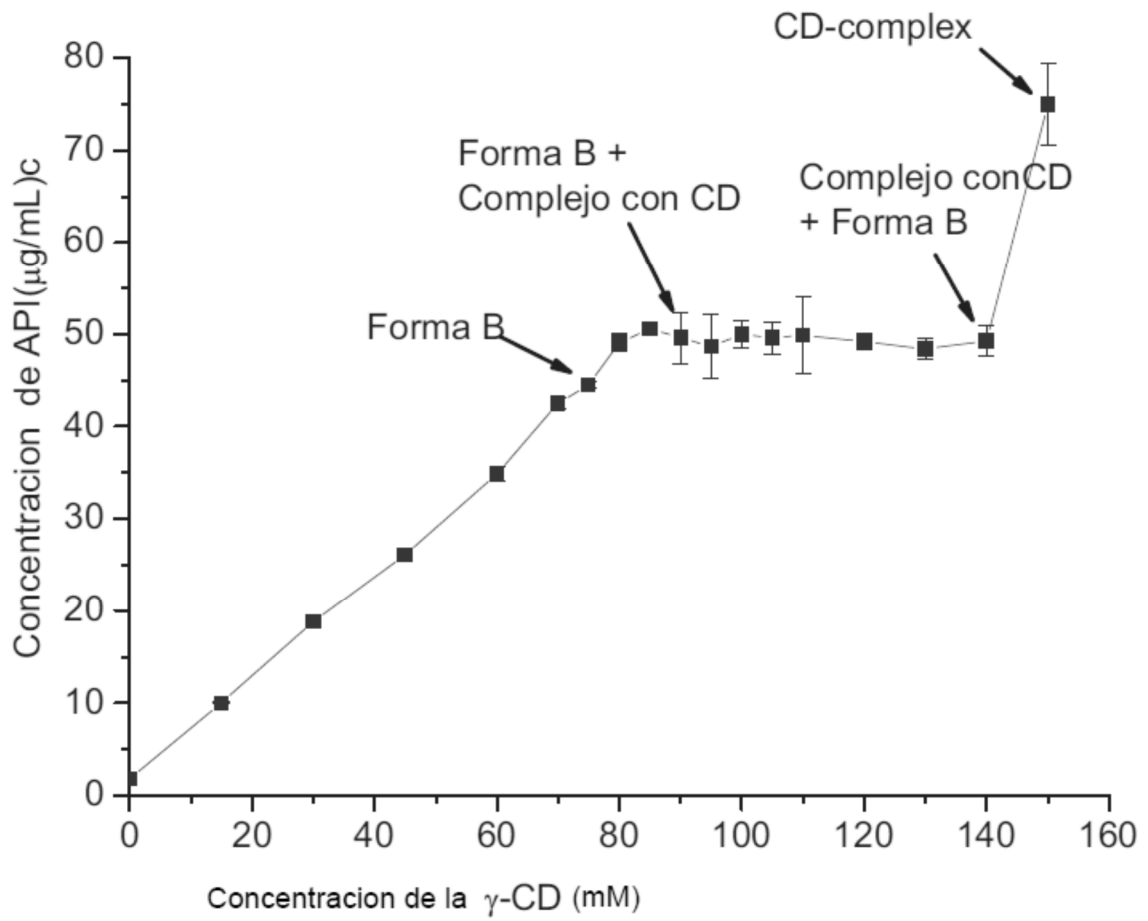


Figura 21

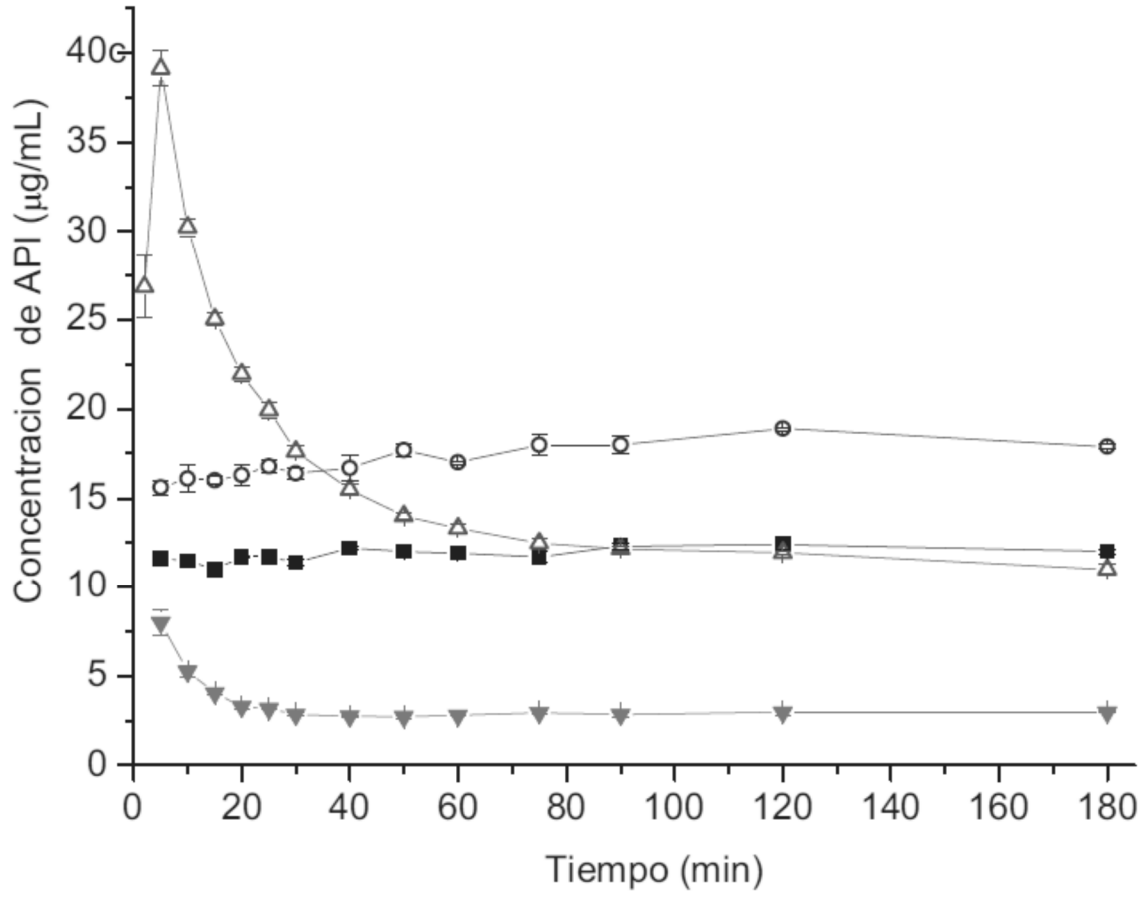


Figura 22

