

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 539**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01) A61P 25/04	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 25/06	(2006.01)
A61P 1/10	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 1/14	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 9/04	(2006.01)	
A61P 9/06	(2006.01)	
A61P 11/16	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2013 PCT/JP2013/006853**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14080633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2013 E 13856306 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2922849**

54 Título: **Polimorfos de ácido 4-([4-([4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi)metil]piperidin-1-il]metil)-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como agonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina-4 (5-HT4) para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales**

30 Prioridad:

21.11.2012 US 201261729174 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2017

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC (100.0%)
1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku,
Nagoya-shi, Aichi 4500003, JP**

72 Inventor/es:

**NUMATA, TOYOHARU;
AOYAMA, HIDEYUKI y
MURAJI, KAORI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 637 539 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

Polimorfos de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como agonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina-4 (5-HT₄) para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales

{Campo técnico}

La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas de

ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

Más particularmente, la invención se refiere a formas polimórficas (Forma Polimórfica I, la Forma Polimórfica II, la Forma Polimórfica III, la Forma IV, la Forma V y Forma Polimórfica VI), y a procesos para la preparación de, composiciones que contienen y acusados de, tales polimorfos.

{Antecedentes de la técnica}

El ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico se desvela en PL1 como un antagonista del receptor de 5-HT₄, que es útil en el tratamiento o alivio de patologías mediadas por la actividad del receptor de 5-HT₄; en particular actividad agonista del receptor de 5-HT₄, tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerativa, dispepsia funcional (FD), síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes, y síndrome de apnea (véase NPL 1 a 13 y PL 2 a 7).

En los métodos de preparación de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico conocidos anteriormente se ha producido de forma sencilla un sólido de color blanco, que se describe en PL 1. Por lo tanto, no se ha mostrado al público ni un cristal ni una mezcla de formas cristalinas.

{Listado de Citas}

{Bibliografía de Patentes}

{PL1} documento WO2006/090224.

{PL 2} documento de Patente de Estados Unidos n.º 6,106,864.

{PL 3} documento WO 00/35298.

{PL 4} documento WO 91/11172.

{PL 5} documento WO 94/02518.

{PL 6} documento WO 98/55148.

{PL 7} documento PCT/JP2012/003288.

{Bibliografía de No Patentes}

{NPL 1} Bockaert J. *et al.*, *TiPs* 13;141-45, 1992.

{NPL 2} Ford A. P *et al.*, *Med. Res. Rev.* 13: 633-62,1993.

{NPL 3} Gullikson G. W. *et al.*, *Drug Dev. Res.* 26; 405-17, 1992.

{NPL 4} Richard M. Eglen *et al.*, *TiPs* 16; 391-98, 1995.

{NPL 5} Bockaert J. *et al.*, *CNS Drugs* 1; 6-15, 1994.

{NPL 6} Romanelli M. N. *et al.*, *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 43; 913-18, 1993.

{NPL 7} Kaumann A. J. *et al.*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 344; 150-59, 1991.

{NPL 8} Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

{NPL 9} Expert Opinion in Therapeutic Patents, H (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

{NPL 10} Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

{NPL 11} Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma *et al.* (2001).

{NPL 12} J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

{NPL 13} Evrard, B., *et al.*, *Journal of Controlled Release* 96 (3), pp. 403-410, 2004.

{NPL 14} Byrn S. R. *et al.*, *Solid-State Chemistry of Drugs* 2ª ed., pp 3-43 y 461-503, 1999, SSCI, Inc.

{Sumario de la Invención}**{Problema Técnico}**

- 5 Como sabe bien alguien con experiencia en la materia, un objetivo deseable ha sido encontrar o preparar un cristal o forma cristalina para desarrollo farmacológico a partir de los diversos puntos de vista que incluyen formulación y preparación del fármaco (Véase Byrn S. R. *et al.*, Solid-State Chemistry of Drugs 2^a ed., pp 3-43 y 461-503, 1999, SSCI, Inc.).
- 10 De acuerdo con la línea, se han realizado grandes esfuerzos para encontrar o preparar un cristal o forma cristalina del ácido 4-{{4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico ya que el compuesto mencionado fue desvelado en 2006 (documento WO2006/090224) por Pfizer Inc. Por ejemplo, ésteres tales como acetato de etilo, alcoholes tales como metanol, etanol e alcohol isopropílico, nitrilos tales como acetonitrilo, éteres tales como éter dietílico y MTBE (metil t-butil éter), cetonas tales como acetona y metil etil cetona, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo se usaron como disolventes de
- 15 recristalización, pero todos ellos fracasaron como resultado.
- A pesar de los grandes esfuerzos mencionados, aún no se han identificado formas cristalinas farmacéuticamente adecuadas del compuesto mencionado.
- 20 Como se ha mencionado anteriormente, cuando el acetato de etilo se usó como un disolvente de recristalización de una manera habitual realizada por los expertos en la materia, solamente se han obtenido resultados no satisfactorios. Después de un estudio exhaustivo y cuidadoso, los inventores de la presente invención ascensional hallazgo de una condición de preparación de la forma cristalina muy especial y única usando acetato de etilo, que
- 25 puede proporcionar la forma cristalina (Forma Polimórfica I) esperada desde hacía tiempo del compuesto mencionado.
- Como se desvela en el ejemplo de trabajo de la presente invención, un sólido de color blanco del compuesto mencionado se suspendió en acetato de etilo durante 1 día a 40 °C y 5 días a temperatura ambiente (normalmente
- 30 de 15 °C a 35 °C) para proporcionar la Forma Polimórfica I. Los expertos en la materia la técnica nunca pensaron en una condición de cristalización de este tipo.
- La Forma Polimórfica II se obtuvo a partir de la Forma Polimórfica I obtenida en la condición especial mencionada anteriormente. La Forma Polimórfica I se transforma en la Forma Polimórfica II a 110 °C o una temperatura más
- 35 elevada, pero la Forma Polimórfica II resultante se convierte en la Forma Polimórfica I en condiciones de medición tales como flujo de nitrógeno cuando la Forma Polimórfica II se enfría a temperatura ambiente. Los inventores de la presente invención también descubrieron una condición para obtener la Forma Polimórfica II a temperatura ambiente en el intervalo de 15 a 35 °C.
- 40 Además, una vez que se obtiene la semilla de la forma cristalina, la misma forma cristalina por lo general se puede obtener fácilmente en una síntesis a pequeña escala. En una síntesis a gran escala, el control de la temperatura es esencial para preparar una forma cristalina farmacéuticamente aceptable.
- De acuerdo con la línea, la Forma Polimórfica I y la Forma Polimórfica II fue presentada en la solicitud de patente
- 45 como documento PCT/JP2012/003288 por el mismo solicitante que la presente solicitud de patente, que nunca se ha abierto a inspección al público.
- La Forma Polimórfica III se obtuvo a partir de la Forma Polimórfica I en las siguientes condiciones. La Forma Polimórfica I se transforma en la Forma Polimórfica III en una condición de humedad relativamente elevada, por
- 50 ejemplo 70 °C/HR de un 75 %. E incluso en la condición de 25 °C/HR de un 60 % la Forma Polimórfica I se transforma gradualmente en la Forma Polimórfica III.
- Además, la Forma Polimórfica III también se obtuvo en la condición de un 3 % a un 5 % (v/v) de agua en alcohol isopropílico o etanol usando la semilla de la Forma Polimórfica III.
- 55 La Forma Polimórfica IV también se obtuvo a partir de la Forma Polimórfica III en la siguiente condición. La Forma Polimórfica III comienza a transformarse en la Forma Polimórfica IV a 90 °C, y a continuación se asoma completamente en la Forma Polimórfica IV a 100 °C.
- 60 La Forma Polimórfica V también se obtuvo a partir de la Forma Polimórfica I en la siguiente condición. La Forma Polimórfica I se transforma en la Forma Polimórfica V en la condición de suspensión en agua. Además, la Forma Polimórfica V también se obtuvo en la condición de un 10 % a un 50 % (v/v) de agua en tetrahidrofurano.
- La Forma Polimórfica VI se obtuvo a partir de la Forma Polimórfica I en la siguiente condición. La Forma Polimórfica
- 65 VI también se obtuvo la condición de un 10 % a un 50 % (v/v) de agua en acetona, de un 5 % a un 10 % (v/v) de agua en acetonitrilo o un 5 % (v/v) de agua en tetrahidrofurano.

La Forma Polimórfica VI se transforma en la Forma Polimórfica III cuando se seca.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar formas cristalinas farmacéuticamente aceptables del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se pueden preparar de forma fácil, económica y reproducible para su uso en una formulación farmacéutica que tiene características de rendimiento coherentes, que son excelentes por ejemplo en estabilidad y no higroscopia. También es un objetivo de la presente invención proporcionar procesos para la preparación de, composiciones que contienen y usos de, las formas polimórficas de este tipo.

[Solución al Problema]

Por lo tanto, la invención proporciona:

[1] Forma Polimórfica III del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,5, 10,1, 10,9, 13,9, 15,7, 18,5, 18,9, 20,8, 21,8 y 23,6 ($^{\circ}$), en el que cada pico tiene un margen de error de $\pm 0,2$ ($^{\circ}$);

[2] Forma Polimórfica III del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un espectro de infrarrojos (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4376-4370, 3525-3519, 3462, 2946-2940, 2127, 1713, 1624, 1537, 1508, 1441, 1368, 1287, 1157, 1121, 1103, 1063, 1034, 1013, 916, 870, 816, 781, 746, 733, 654, 619, 590 y 556 cm^{-1} , en el que cada pico tiene un margen de error de ± 2 cm^{-1} .

[3] Forma Polimórfica III del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en [1] o [2], que se **caracteriza** adicionalmente **por** calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a 170 $^{\circ}\text{C}$, en la que la temperatura tiene un margen de error de ± 1 $^{\circ}\text{C}$;

[4] Forma Polimórfica IV del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,6, 9,8, 10,2, 11,3, 13,6, 13,8, 15,7, 17,0, 18,7, 19,3, 21,3 y 22,8 ($^{\circ}$), en el que cada pico tiene un margen de error de $\pm 0,2$ ($^{\circ}$);

[5] Forma Polimórfica V del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,2, 10,0, 10,3, 11,6, 15,5, 17,7, 18,6, 19,2, 20,5, 21,7, 22,4 y 24,3 ($^{\circ}$), en el que cada pico tiene un margen de error de $\pm 0,2$ ($^{\circ}$);

[6] Forma Polimórfica V del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un espectro de infrarrojos (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4381-4375, 4130, 2853, 2760, 1701, 1630, 1618, 1541, 1387, 1281, 1186, 1171, 1157, 1123, 1103, 1069, 1032, 1013, 991, 962, 917, 787, 748, 731, 660, y 650 cm^{-1} , en el que cada pico tiene un margen de error de ± 2 cm^{-1} .

[7] Forma Polimórfica V del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en [5] o [6], que se **caracteriza** adicionalmente **por** calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a 169 $^{\circ}\text{C}$, en la que la temperatura tiene un margen de error de ± 1 $^{\circ}\text{C}$;

[8] Forma Polimórfica VI del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 10,3, 10,6, 11,4, 12,6, 18,8, 19,2, 19,5, 20,2, 21,2 y 21,7 ($^{\circ}$), en el que cada pico tiene un margen de error de $\pm 0,2$ ($^{\circ}$);

[9] Forma Polimórfica VI del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un espectro de infrarrojos (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4378-4372, 3944, 3467-3461, 3306, 2959, 2884, 2835, 1711, 1537, 970, 920, 883, and 785 cm^{-1} , en el que cada pico tiene un margen de error de ± 2 cm^{-1} .

[10] Forma Polimórfica VI del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en [8] o [9], que se **caracteriza** adicionalmente **por** calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a 170 $^{\circ}\text{C}$, en la que la temperatura tiene un margen de error de ± 1 $^{\circ}\text{C}$;

[11] Una composición farmacéutica que incluye Forma Polimórfica del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en uno cualquiera de [1] a [10], junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

[12] Forma Polimórfica del ácido 4- $\{[4-((2,2,2\text{-trifluoroetoxi})-1,2\text{-benzoxisoxazol-3-il})\text{oxi}] \text{metil}\} \text{piperidin-1-il}\} \text{metil}\}$ -tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en uno cualquiera de [1] a [10] para su uso como un medicamento;

[13] Un uso de la

Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en uno cualquiera de [1] a [10], o una composición farmacéutica como se ha descrito en [11], en la preparación de un medicamento para el tratamiento curativo,

paliativo o profiláctico de patologías mediadas por la actividad del receptor de 5-HT₄;

[14] Un proceso para preparar la

Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en uno cualquiera de [1] a [3], que comprende la etapa de exponer la Forma Polimórfica I en la condición de humedad relativa en el intervalo de un 60 % a un 100 % a temperatura ambiente de 15 °C a 35 °C o más elevada;

[15] Un proceso para preparar la

Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en uno cualquiera de [1] a [3], que comprende la etapa de exponer la Forma Polimórfica I en la condición de un 3 % a un 5 % (v/v) de agua en alcohol, preferentemente alcohol etílico o alcohol isopropílico;

[16] Un proceso para preparar la

Forma Polimórfica IV del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en [4], que comprende la etapa de colocar la Forma Polimórfica III en una atmósfera de 90 °C a 115 °C, preferentemente de 90 °C a 100 °C;

[17] Un proceso para preparar la

Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en uno cualquiera de [5] a [7], que comprende la etapa de exponer la Forma Polimórfica I en una condición para formar la Forma Polimórfica V sin formar ninguna otra Forma Polimórfica en la mezcla de agua y un disolvente orgánico. De forma más precisa, el proceso se puede realizar con el método que se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 7 que se menciona a continuación; y

[18] Un proceso para preparar la

Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito en uno cualquiera de [8] a [10], que comprende la etapa de exponer la Forma Polimórfica I en la condición para formar la Forma Polimórfica VI sin formar ninguna otra Forma Polimórfica en la mezcla de agua y un disolvente orgánico.

{Efectos Ventajosos de la Invención}

Como se ha mencionado anteriormente, un objetivo de la presente invención es encontrar o preparar un cristal o forma cristalina en desarrollo farmacológico desde los diversos puntos de vista que incluyen la formulación y la preparación del fármaco. En la actualidad se ha encontrado de forma sorprendente que este objetivo se ha conseguido mediante la presente invención, que proporciona formas polimórficas cristalinas del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico conocidas como Forma Polimórfica I, la Forma II, la Forma III, la Forma IV, la Forma V y Forma Polimórfica VI.

No se han identificado formas cristalinas farmacéuticamente aceptables del compuesto mencionado a pesar de los grandes esfuerzos realizados por los expertos en la materia.

Todos los polimorfos de la presente invención tienen una ventaja excelente e inesperada con respecto al sólido de color blanco desvelado en el documento WO2006/090224 de la técnica anterior. Se encuentra que la Forma Polimórfica I y la Forma Polimórfica II son más estables que el sólido de color blanco desvelado en el documento WO2006/090224 de la técnica anterior. Además, en términos de higroscopia ambas presentan una ventaja excelente e inesperada con respecto al sólido de color blanco desvelado en el documento WO2006/090224 de la técnica anterior.

Además, la Forma Polimórfica III y la Forma Polimórfica V también tienen una higroscopia menor en comparación con el sólido de color blanco desvelado en el documento WO2006/090224 de la técnica anterior.

Como se ha mencionado anteriormente, la Forma Polimórfica I tiene una buena estabilidad en estado sólido en comparación con el sólido de color blanco desvelado en el documento WO2006/090224 de la técnica anterior pero la Forma Polimórfica III tiene una estabilidad en estado sólido más excelente que la Forma Polimórfica I.

La Forma Polimórfica IV es un buen compuesto intermedio de la Forma Polimórfica III porque es fácil convertir la Forma Polimórfica IV en la Forma Polimórfica III simplemente cuando se enfría. La Forma Polimórfica VI también es un buen compuesto intermedio de la Forma Polimórfica III porque es fácil convertir la Forma Polimórfica VI en la Forma Polimórfica III simplemente cuando se seca.

Además se encuentra que las Formas Polimórficas de la presente invención se pueden aplicar a la una síntesis a gran escala. Tienen propiedades en estado sólido aceptables para el desarrollo de formas de dosificación sólidas.

{Breve Descripción de las Figuras}

{Fig.1} La Figura 1 muestra el patrón de PXRD de un producto de referencia obtenido a partir del método de preparación de ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico que se describe en el Ejemplo 1 del documento WO2006/090224.

{Fig. 2} La Figura 2 muestra el patrón de PXRD de la Forma Polimórfica I del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 3} La Figura 3 muestra los espectros de IR (KBr) de la Forma Polimórfica I del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 4} La Figura 4 muestra los espectros de IR (reflexión difusa) de la Forma Polimórfica I del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 5} La Figura 5 muestra el patrón de PXRD de la Forma Polimórfica II del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 6} La Figura 6 muestra los espectros de IR (KBr) de la Forma Polimórfica II del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 7} La Figura 7 muestra el patrón de PXRD de la Forma Polimórfica III del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 8} La Figura 8 muestra los espectros de IR (reflexión difusa) de la Forma Polimórfica III del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 9} La Figura 9 muestra el patrón de PXRD de la la Forma Polimórfica IV del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 10} La Figura 10 muestra el patrón de PXRD de la la Forma Polimórfica V del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 11} La Figura 11 muestra los espectros de IR (reflexión difusa) de la la Forma Polimórfica V del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 12} La Figura 12 muestra el patrón de PXRD de la la Forma Polimórfica VI del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 13} La Figura 13 muestra los espectros de IR (reflexión difusa) de la la Forma Polimórfica VI del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

{Fig. 14} La Figura 14 muestra el cambio en el % en masa (% de aumento de peso) de la Forma Polimórfica I, la Forma Polimórfica III, la Forma Polimórfica V y el sólido de color blanco desvelado en el documento WO2006/090224 de la técnica anterior en cada condición de HR.

{Descripción de Realizaciones}

Por consiguiente, la presente invención proporciona Forma Polimórfica I del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico cristalina, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,9, 9,3, 9,8, 11,9, 13,7, 14,3, 15,0, 17,8, 18,2-19,3, 19,7, 22,6, 23,4-24,5 y 24,9 (°), en el que cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

Forma Polimórfica I del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito anteriormente, que se caracteriza adicionalmente por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que presenta un suceso térmico endotérmico a 169 °C, en la que la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C;

Forma Polimórfica I del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito anteriormente, que además se caracteriza adicionalmente por un espectro de infrarrojos (IR) (KBr) que muestra bandas de absorción a 2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 y 556 (cm⁻¹), en el que cada pico tiene un margen de error de +/- 2 (cm⁻¹);

Forma Polimórfica II del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,8, 9,7, 10,5, 11,8, 12,4, 13,5, 14,2, 14,6-14,9, 15,4, 17,8, 18,2, 19,9-20,5, 21,2, 21,8, 23,6, 24,1 y 24,6 (°), en el que cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

Forma Polimórfica II del ácido 4-{[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il]-metil}-

tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito anteriormente, que se caracteriza adicionalmente por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a aproximadamente 167-169 °C; y

5 Forma Polimórfica II del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, como se ha descrito anteriormente, que se caracteriza adicionalmente por un espectro de infrarrojos (IR) (KBr) que muestra bandas de absorción a 2950, 1724, 1614, 1534, 1507, 1438, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1121, 1095, 1059, 1031, 992, 974, 935, 918, 869, 857, 828, 784, 746, 732, 654 y 555 (cm⁻¹), en el que cada pico tiene un margen de error de +/- 2 (cm⁻¹).

10 La Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,5, 10,1, 10,9, 13,9, 15,7, 18,5, 18,9, 20,8, 21,8 y 23,6 (°), en el que cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

15 Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito anteriormente, que se caracteriza adicionalmente por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a 170 °C, en la que la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C;

20 Forma Polimórfica IV del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se caracteriza por una PXRD obtenida por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,6, 9,8, 10,2, 11,3, 13,6, 13,8, 15,7, 17,0, 18,7, 19,3, 21,3 y 22,8 (°), en la que cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

25 Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,2, 10,0, 10,3, 11,6, 15,5, 17,7, 18,6, 19,2, 20,5, 21,7, 22,4 y 24,3 (°), en el que cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito anteriormente, que se caracteriza adicionalmente por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a 169 °C, en la que la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C;

30 Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 10,3, 10,6, 11,4, 12,6, 18,8, 19,2, 19,5, 20,2, 21,2 y 21,7 (°), en el que cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

35 Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico como se ha descrito anteriormente, que se caracteriza adicionalmente por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a 170 °C, en la que la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.

40 Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona la Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención para su uso como un medicamento.

Además, un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de la Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquier enfermedad que esté mediada por un antagonista del receptor de 5-HT₄, en particular para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerativa, dispepsia funcional (FD), síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes, y síndrome de apnea.

La Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención es útil para el general de patologías mediadas por la actividad del receptor de 5-HT₄.

La Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerativa, dispepsia funcional (FD), síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes, y síndrome de apnea.

Las rutas de síntesis para la preparación del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-

il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico se describen en el documento WO2006/090224 y en la Sección de Ejemplos que sigue a continuación.

La Forma Polimórfica I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico se puede preparar por cristalización en una solución de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en acetato de etilo.

Para la cristalización de la Forma Polimórfica I se pueden usar disolventes orgánicos incluyendo el acetato de etilo. Los ejemplos preferentes de disolventes que se puede mezclar con acetato de etilo incluyen un disolvente o más de un disolvente seleccionados entre: agua, alcoholes tales como metanol, etanol, y propanol; éteres tales como éter dietílico, terc-butilmetil éter, dioxano, y tetrahydrofurano; hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, y xileno; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido.

Dependiendo de la concentración del compuesto, la tasa de reducción de la temperatura en el momento de la recristalización por lo general es inferior a 100 °C/hora a la concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Para la recristalización se pueden aplicar temperaturas preferentemente inferiores a 50 °C/hora, más preferentemente inferiores a 20 °C/hora, y lo más preferentemente inferiores a 5 °C/hora.

La Forma Polimórfica II del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico se puede preparar colocando la Forma Polimórfica I a una temperatura de 110 °C o una temperatura más elevada.

La Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico se puede preparar transformando la Forma Polimórfica I en una condición de humedad relativamente elevada. La humedad relativa puede variar en el intervalo de un 60 % a un 100 % a temperatura ambiente en el intervalo de 15 °C a 35 °C o más elevada.

Además la Forma Polimórfica III se puede preparar transformando la Forma Polimórfica I en una mezcla de agua y alcohol isopropílico la semilla de la Forma Polimórfica III. La condición de un 3 % a un 5 % (v/v) de agua en alcohol se puede usar para obtener la Forma Polimórfica III sin formar ninguna otra Forma Polimórfica. Los ejemplos de alcohol preferente incluyen, pero no se limitan a, etanol, alcohol isopropílico y similares.

La Forma Polimórfica IV del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico se puede preparar por transformación a partir de la Forma Polimórfica III de 90 °C a 100 °C. La Forma Polimórfica IV es estable hasta 115 °C.

La Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico se puede preparar por transformación a partir de la Forma Polimórfica I en la condición de suspensión en agua.

Además, la Forma Polimórfica V se puede preparar por transformación a partir de la Forma Polimórfica I en una mezcla de agua y un disolvente orgánico. La proporción de agua en un disolvente orgánico depende del disolvente usado. Por ejemplo, en el caso del tetrahydrofurano, Para obtener la Forma Polimórfica V se puede usar un 10 % (v/v) o una cantidad superior de agua en tetrahydrofurano. En el caso del alcohol isopropílico, para obtener la Forma Polimórfica V se puede usar un 20 % (v/v) o una cantidad superior de agua en alcohol isopropílico. En el caso de acetona o acetonitrilo, para obtener la Forma Polimórfica V se puede usar un 50 % (v/v) o una cantidad superior de en acetona o acetonitrilo.

Los ejemplos de disolvente orgánico incluyen, pero no se limitan a, tetrahydrofurano, alcohol isopropílico, etanol, acetona, acetonitrilo, y similares.

La Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico se puede preparar por transformación a partir de la Forma Polimórfica I en una mezcla de agua y un disolvente orgánico. La proporción de agua en un disolvente orgánico depende del disolvente usado. Por ejemplo, en el caso de acetona, para obtener la Forma Polimórfica VI se puede usar de un 5 % a un 10 % (v/v) de agua en acetona. En el caso del acetonitrilo, para obtener la Forma Polimórfica VI se puede usar de un 5 % a un 10 % (v/v) de agua en acetonitrilo. En el caso del tetrahydrofurano, para obtener la Forma Polimórfica VI se puede usar un 5 % (v/v) de agua en tetrahydrofurano.

Los ejemplos de disolvente orgánico incluyen, pero no se limitan a, tetrahydrofurano, alcohol isopropílico, etanol, acetonitrilo, acetona, y similares.

La Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención se puede administrar sola o en combinación con uno u otros fármacos más (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Por lo general, se administrarán en forma

de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En el presente documento el término 'excipiente' se usa para describir cualquier ingrediente distinto al compuesto de la invención. La elección del excipiente en gran medida dependerá de factores tales como el modo de administración en particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Por lo tanto, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye la Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil] tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico y uno o más excipientes adecuados. La composición es adecuada para el tratamiento de patologías mediadas por la actividad del receptor de 5-HT₄.

La expresión "Forma(s) Polimórfica(s)", como se usa en el presente documento, incluye la Forma Polimórfica I, la Forma Polimórfica II, la Forma Polimórfica III, la Forma Polimórfica IV, la Forma Polimórfica V, y/o la Forma Polimórfica VI.

La pureza en peso de la Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)-piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico de la presente invención no está limitada, pero para las realizaciones específicas en la presente invención preferentemente se puede usar una Forma Polimórfica esencialmente pura.

Para evitar las dudas, la expresión 'esencialmente pura', cuando se usa en el presente documento se refiere a una pureza de al menos un 90 % en peso. Más preferentemente, 'esencialmente pura' se refiere a una pureza de al menos un 95 % en peso y lo más preferentemente una pureza de al menos un 98 % en peso.

En el presente documento las referencias a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Para administración a animales no humanos, el término 'farmacéutico' como se usa en el presente documento se puede sustituir por 'veterinario'.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de la Forma Polimórfica de la invención y métodos para la preparación serán rápidamente evidentes para los expertos en la materia. Las composiciones y métodos de este tipo para la preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a Edición (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRACIÓN ORAL

La Forma Polimórfica de la invención se puede administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual, o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para su administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos, o polvos; astillas para chupar (incluyendo cargadas con líquido); gomas de mascar; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales o mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Las formulaciones de este tipo se pueden usar como cargas en cápsulas blandas o duras (preparadas, por ejemplo, con gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y por lo general comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido ingerido desde un sobrecito, etc.

La Forma Polimórfica de la invención también se puede usar en formas de dosificación de disolución rápida, de desintegración rápida tales como las que se describen en Expert Opinion in Therapeutic Patents, H (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación en comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede representar de un 1 % en peso a un 80 % en peso de la forma de dosificación, más habitualmente de un 5 % en peso a un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos por lo general contienen un agente disgregante. Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Por lo general, el agente disgregante comprenderá de un 1 % en peso a un 25 % en peso, preferentemente de un 5 % en peso a un 20 % en peso de la forma de dosificación.

Por lo general los aglutinantes se usan para impartir cualidades de cohesión a la formulación de comprimido. Los

aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico. Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden contener de un 0,2 % en peso a un 5 % en peso de comprimido, y las sustancias de deslizamiento pueden contener de un 0,2 % en peso a un 1 % en peso del comprimido.

Por lo general los comprimidos también contienen agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes por lo general comprenden de un 0,25 % en peso a un 10 % en peso, preferentemente de un 0,5 % en peso a un 3 % en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

Los comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente un 80 % de fármaco, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente un 0 % en peso a aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de agente disgregante, y de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos se pueden formar por compresión directamente o mediante rodillos para formar comprimidos. Como alternativa las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas se pueden granular en estado húmedo, seco, o fundido, solidificar en estado fundido, o extruir antes de la formación del comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y se pueden revestir o no revestir; incluso se pueden encapsular.

La formulación de comprimido se discute en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario por lo general son formas de dosificación de película fina moldeable es solubles en agua o hinchables en agua que se pueden disolver rápidamente o pueden ser mucoadhesivas y por lo general comprenden una Forma Polimórfica de acuerdo con la invención, un polímero formado de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un agente plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

La Forma Polimórfica de la invención puede ser soluble o insoluble en agua deteniendo las circunstancias o condiciones. Por lo general un compuesto soluble en agua debe contener de un 1 % en peso a un 80 % en peso, más habitualmente de un 20 % en peso a un 50 % en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden estar contenidos en una proporción mayor de la composición, por lo general hasta un 88 % en peso de los solutos.

Como alternativa, la Forma Polimórfica de la invención puede estar en forma de perlas de múltiples partículas.

El polímero formador de películas se puede seleccionar a partir de polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y por lo general está presente en el intervalo de un 0,01 a un 99 % en peso, más habitualmente en el intervalo de un 30 % a un 80 % en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen agentes antioxidantes, colorantes, saborizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la saliva, agentes de enfriamiento, cosolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, agentes tensioactivos y enmascaradores del sabor.

Las películas de acuerdo con la invención por lo general se preparan mediante secado con evaporación de películas acuosas finas revestidas sobre un soporte o papel de respaldo se puede desprender.

Esto se puede realizar en un horno o túnel de secado, por lo general una combinación de aparato de secado y revestimiento, o mediante liofilización o vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para su liberación inmediata y/o modificada. Las formas de liberación modificadas incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en el documento

de Patente de Estados Unidos N.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se pueden encontrar en *Pharmaceutical Technology On-line*, 25 (2), 1-14, de Verma *et al.* (2001). El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

5

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

La Forma Polimórfica de la invención también se puede administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasínovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores y en aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenteral es por lo general son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para su uso en conjunto con un vehículo adecuado tal como agua sin pirógenos, estéril.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para su liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto la Forma Polimórfica de la invención se puede formular como una suspensión o en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de las formulaciones de este tipo incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de revestidas con fármaco poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA).

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

La Forma Polimórfica de la invención también se puede administrar por vía tópica, por vía (intra)dérmica, o por vía transdérmica a la piel o mucosa. Las formulación es habitual esta estacionalidad incluyen geles, hidrogeles, nociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos para heridas, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos habituales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina de color blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject (marca registrada), Bioject (marca registrada), etc.). La administración tópica también se puede conseguir usando un parche, tal como un parche iontoforético transdérmico.

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para su liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

La Forma Polimórfica de la invención también se puede administrar por vía intranasal o mediante inhalación, por lo general en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco, en forma de una pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un agente propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para su uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución suspensión de una Forma Polimórfica de acuerdo con la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersión, solubilización, o liberación prolongada del agente activo, un agente o agentes propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usar una formulación de polvo seco o de suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para su administración por inhalación (por lo general inferior a 5 micrómetros). Esto se puede conseguir con cualquier método de división apropiado, tal como molienda con chorro espiral, molienda con chorro de

lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísters y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como, /-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferentemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 micro g a 20 mg del compuesto de la invención por activación y el volumen de la activación puede variar de 1 micro l a 100 micro l. La formulación puede comprender una Forma Polimórfica de acuerdo con la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

A las formulaciones de la invención destinadas para su administración inhalada/intranasal se pueden añadir sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica,.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PLGA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que proporciona una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención por lo general se distribuyen para administrar una dosis medida o "inhalación" que contiene de 1 micro g a 20 mg del compuesto A. Por lo general la dosis diaria global variará en el intervalo de 1 micro g a 100 mg que puede administrar en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRA VAGINAL

La Forma Polimórfica de la invención se puede administrar por vía rectal o por vía vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal, o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero si fuera apropiado se pueden usar diversas alternativas.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para que se liberen de forma inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN OCULAR/AURICULAR

La Forma Polimórfica de la invención también se puede administrar directamente al ojo o al oído, por lo general en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica, con el pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para su administración ocular y auricular incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Las formulaciones de este tipo también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Las formulaciones para la administración ocular/auricular se pueden formular para que se puedan liberar de forma inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

La Forma Polimórfica de la Invención se cree combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Por lo general se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente, o solubilizante. Para estos fines lo más usado normalmente son

las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en las Publicaciones de Patente Internacional N.ºs WO 91/11172, WO 94/02518, WO 98/55148 y en Evrard, B., *et al.*, Journal of Controlled Release 96 (3), pp. 403-410, 2004.

5 DOSIFICACIÓN

Para tratar o prevenir las patologías mediadas por la actividad del receptor de 5-HT₄ tales como enfermedades gastrointestinales, un nivel de dosificación adecuado de la Forma Polimórfica de la presente invención es de aproximadamente 0,0001 mg a 1000 mg al día, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a 100 mg al día, y más preferentemente de aproximadamente 0,005 mg a 50 mg al día, y lo más preferentemente de 1 mg a 50 mg al día del compuesto activo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día. En algunos casos, sin embargo, se puede usar una dosificación fuera de estos límites.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá fácilmente determinar las dosis para los sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, tales como lactantes y personas de edad avanzada. Para evitar dudas, en el presente documento las referencias a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

La Forma Polimórfica de la presente invención también se puede combinar opcionalmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos u otros compuestos farmacológicamente activos más, en particular para el tratamiento de patologías mediadas por la actividad del receptor de 5-HT₄. Por ejemplo, la Forma Polimórfica de la presente invención, como se ha definido anteriormente, se puede administrar de forma simultánea, de forma secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- un analgésico opioide, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolac, fenbuprofeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;
- un sedante barbitúrico, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbitol, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tenga una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H₁ que tenga una acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un agente sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista de receptores de NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex (marca comercial registrada), una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-[2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
- un agente alfa-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquiquinina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[2(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- un agente neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion (marca

- comercial registrada) o sarizotán;
- un agonista (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) de receptor vanilloide;
 - un agonista o antagonista del subtipo de canal catiónico de potencial receptor transitorio (V1, V2, V3, V4, M8, A1);
 - 5 - un agente beta-adrenérgico tal como propranolol;
 - un anestésico local tal como mexiletina;
 - un corticosteroide tal como dexametasona;
 - un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, en particular un agonista de 5-HT1 B/1 D tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
 - 10 - un antagonista del receptor de 5-HT2A tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
 - un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidiniometoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
 - Tramadol (marca comercial registrada);
 - 15 - un inhibidor de PDEV, tal como
- 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil),
- 20 (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indolo-1,4-diona (IC-351 o tadalafil),
- 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1.2.4]triazin-4-ona (vardenafil),
- 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 25 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona,
- 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida,
- 30 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 alfa,3 alfa,5alfa)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3 aminometil-5 metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5 metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5 metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3 aminometil-5 metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5 metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
 - 40 - un cannabinoide;
 - un agonista del receptor del subtipo 1 de glutamato metabotrópico (mGluR1);
 - un inhibidor de la reabsorción de serotonina tal como sertralina, metabolito de sertralina demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de fluoxetina desmetilo), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiequina, litoxetina,
 - 45 dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
 - un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan (marca comercial registrada)), especialmente un inhibidor selectivo de de la reabsorción de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
 - 50 - un inhibidor doble de la reabsorción de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
 - un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como
- 55 S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína,
- S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína,
- S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína,
- ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico,
- 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo];
- 60 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo,
- (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol,
- 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3 piridincarbonitrilo,
- 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo,
- 65 N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, o disulfuro de guanidinoetilo;
- un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezilo;

- un antagonista del subtipo 4 de la prostaglandina E2 (EP4) tal como

N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;

- un antagonista de leucotrieno B4; tal como
ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696),
ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,

- un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileuton,

6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);

- un bloqueador de los canales de sodio, tal como lidocaína;
- un bloqueador de los canales de calcio, tal como ziconotida, zonisamida, mibefradilo;
- un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón;
- un fármaco quimioterapéutico tal como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, leucovorina, paclitaxel;
- un antagonista de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP);
- un antagonista de bradiquinina (BK1 y BK2);
- un bloqueador de canales dependientes de sodio abiertos por voltaje ($Na_{v1,3}$, $Na_{v1,7}$, $Na_{v1,8}$);
- un bloqueador de canales de calcio dependiente de voltaje (tipo N, tipo T);
- un antagonista de P2X (receptor de tipo ATP de canales iónicos);
- un antagonista de canales iónicos sensibles a ácidos (ASIC1a, ASIC3);
- un antagonista de Angiotensina AT2;
- un antagonista del receptor CCR2B de Quimioquina;
- un inhibidor de Catepsina (B, S, K);
- un agonista o antagonista del receptor sigma 1;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las combinaciones de este tipo ofrecen ventajas significativas, incluyendo actividades sinérgica, en terapia.

FÁRMACO Y KIT DE COMBINACIÓN

Una realización de la presente invención es una combinación de la Forma Polimórfica de la presente invención, y un fármaco para enfermedades gastrointestinales, que es diferente de la forma polimórfica de la presente invención. Una "combinación" de acuerdo con la invención puede estar presente como una "combinación fija" o como un "kit de combinación de partes". Una "combinación fija" se define como una combinación en la que el (i) al menos un fármaco para enfermedades gastrointestinales, que es diferente de la forma polimórfica de la presente invención, y la (ii) Forma Polimórfica están presentes en una unidad. Un "kit de combinación de partes" se define como una combinación en la que el (i) al menos un fármaco para enfermedades gastrointestinales, que es diferente de la forma polimórfica de la presente invención, y la (ii) Forma Polimórfica están presentes en más de una unidad. Los componentes del "kit de combinación de partes" se pueden administrar de forma simultánea, de forma secuencial o por separado. La proporción molar del fármaco para enfermedades gastrointestinales, que es diferente de la forma polimórfica de la presente invención, con respecto a la Forma Polimórfica usada de acuerdo con la invención está dentro del intervalo de 1:100 a 100:1, tal como de 1:50 a 50:1 o de 1:20 a 20:1 o de 1:10 a 10:1. Los fármacos se pueden administrar por separado en la misma proporción. Los ejemplos de agentes inhibidores de la secreción de ácido son otros agonistas de 5-HT4, inhibidores de bomba de protones, antagonistas del receptor H2, y fármacos para IBS o estreñimientos. Estos ejemplos son agentes de bloqueo de H2 tales como cimetidina, ranitidina; así como inhibidores de bomba de protones tales como piridinil-metilsulfinil benzoimidazoles tales como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o sustancias relacionadas tales como leminoprazol.

La presente invención se extiende a una combinación que comprende la Forma Polimórfica I y/o la Forma Polimórfica II del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico y uno o más agentes terapéuticos, tales como los que se han enumerado anteriormente, para uso simultáneo, separado por secuencial en el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de patologías mediadas por la actividad del receptor de 5-HT4.

Ejemplos

El siguiente ejemplo es solamente como referencia.

ANÁLISIS

Difracción de Rayos X con el Método de Polvo (PXRD)

Los análisis de PXRD se realizan usando un difractómetro de rayos X con el método de polvo Rigaku RINT-TTR usando radiación Cu-Kalfa. Las muestras también se pueden medir en condiciones de temperatura elevada/baja usando la unión del soporte de muestras de temperatura variable. El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de enfoque fino. El voltaje y el amperaje del tubo se ajustan a 50 kV y 300 mA respectivamente. Las rendijas de divergencia y de dispersión se ajustan a 0,5 ° y la rendija de recepción se ajusta a 0,15 mm. La radiación difractada se detecta con un detector de centelleo de NaI. Se usa un barrido continuo de theta-dos theta a 4 °/min (tamaño de paso 0,02 °) de 3 a 40 (°) 2-theta. Un patrón de silicio se analiza para comprobar el alineamiento de la máquina. Los datos se recogen y se analizan usando el sistema de rayos X de Rigaku X. Las muestras se preparan para su análisis colocándolas en un soporte de muestras de aluminio que gira de forma horizontal a 60 rpm durante la adquisición de datos.

El análisis de termogravimetría / térmico diferencial (TG/DTA) TG/DTA se realiza usando un sistema 6200R de Seiko. La muestra se coloca en una bandeja para TG/DTA de aluminio. Cada muestra se calienta bajo una purga de nitrógeno a una tasa de 5 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C. Como patrón de calibración se usa el metal indio. Los valores informados están redondeados y por lo tanto se deberían considerar aproximados.

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

El análisis de DSC se realiza usando un DSC822 de Mettler Toledo. La muestra se coloca en una bandeja para DSC de aluminio y el peso se registra de forma precisa. La bandeja se cubre con una capa con un agujero muy pequeño y a continuación se dobla. Cada muestra se calienta bajo una purga de nitrógeno a una tasa de 5 °C/min, hasta una temperatura final de 220 °C. Como patrón de calibración se usa el metal indio. Los valores informados están redondeados y por lo tanto se deberían considerar aproximados.

Espectroscopia de FT-IR

Los espectros infrarrojos se adquieren en un Espectrofotómetro de Infrarrojos por Transformada de Fourier (FT-IR), un espectrofotómetro de IR Prestige-21 de Shimadzu. Está equipado con una fuente de haces de alambre caliente revestidos de color negro (para el método de KBr) o una fuente de luz de cerámica de alta energía enfriada con aire (para el método de reflexión difusa), y un divisor de haces revestido con Germanio sobre bromuro de potasio (KBr), y un detector piroeléctrico de alta sensibilidad (DLATGS). Cada espectro representa 40 barridos coañadidos recogidos a una resolución espectral de 4 cm⁻¹. Para el método de KBr, la muestra y el KBr se mezclan para preparar el disco de KBr y se pone en la plataforma. Para el método de reflexión difusa, una pequeña cantidad de la muestra se coloca en la placa (6 mm de diámetro y 1,5 mm de profundidad) del auto-muestreador. Un conjunto de datos de fondos se adquiere con un disco vacío de KBr sin muestras (método de KBr) o una placa de muestras vacía (método de reflexión difusa). La calibración de la longitud de onda se realiza usando poliestireno. Un espectro de Log MR (R = reflectancia) se adquiere tomando una proporción de estos dos conjuntos de datos entre sí (método de KBr). Los valores informados están redondeados y por lo tanto se deberían considerar aproximados.

Estudio de higroscopia mediante análisis de sorción dinámica de vapor (DVS)

El estudio de higroscopia se realiza usando Sistemas de Medición de Superficie DVS-1. La muestra se coloca en una microbalanza en el instrumento y el cambio de peso durante el ciclo de sorción/desorción a 25 °C se controla. Uno de los programas de sorción/desorción consiste en un barrido de sorción de un 0 % a un 95 % de humedad relativa (HR) y un barrido de desorción de un 95 % a un 10 % de HR. El otro consiste en un barrido de desorción de un 40 % a un 95 % de HR y un barrido de desorción de un 95 % a un 0 % de HR, seguido de un segundo barrido de sorción de un 0 % a un 40 % de HR. Ambos programas se realizan con incrementos de un 5 % de HR y se permite que la muestra se equilibre durante 360 minutos o hasta que se haya conseguido el equilibrio en cada etapa. Al final del experimento de DVS la muestra se mide por PXRD.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los datos de RMN se determinan a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o a 300 MHz (JEOL JNM-LA300) usando cloroformo deuterado (D al 99,8 %) o dimetilsulfóxido (D al 99,9 %) como disolvente a menos que se indique de otro modo, con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = duplete, t = triplete, q = cuadruplete, m = múltiplete, a = ancho, etc.

Medición con Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC)

Los datos de HPLC se obtienen con el sistema de HPLC Alliance 2695 de Waters con detector 2996 de PDA usando las siguientes condiciones;

Columna: Inertsil ODS-3 (3 micrómetros, 4,6 x 150 mm),
Eluyente: acetonitrilo/acetato amónico 10 mM = 32:68,
Detección: UV a 215 nm,
Caudal: 1 ml/min, y

Temperatura de la columna: 40 °C.

El procesamiento de datos se realiza con el software Empower 2 proporcionado por Waters Corporation.

- 5 Temperatura ambiente significa de 15 a 35 °C, pero no se limita a la misma siempre y cuando se consigue al fin.

Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; M (mol(es) por litro), l (litro (s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), N (concentración normal).

10 Ejemplo 1

Preparación de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico de acuerdo con el proceso convencional

- 15 Una mezcla de

4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (89 mg, 0,18 mmol, EJEMPLO 1 del documento WO2006090224, Etapa 5) en tetrahydrofurano (1 ml), metanol (1 ml) y hidróxido sódico ac. 2 N (1 ml) se agita a 70 °C durante 17 h. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 2 N (1 ml) y el precipitado formado se filtra. El precipitado se tritura con éter dietílico para dar 50 mg (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

En la presente memoria descriptiva los símbolos "α", "θ", "δ" y "ν" se describen "alfa", "theta", "delta" y "nu", respectivamente.

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) delta: 7,59 (1 H, dd, J = 8,1, 8,4 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 4,93 (2 H, c, J = 8,7 Hz), 4,19 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,75-3,62 (2 H, m), 3,48-3,30 (2 H, m), 2,90-2,74 (2 H, m), 2,50 (2 H, s), 2,29-2,13 (2 H, m), 1,94-1,23 (9 H, m).

No se observa una señal debida al CO₂H.

MS (ESI) m/z: 473 (M+H)⁺, 471 (M-H)⁻.

- 30 IR (KBr) nu: 2950, 1617, 1527, 1188, 1113 cm⁻¹.

Anal. Calcd para C₂₂H₂₇N₂O₆F₃: C, 55,93; H, 5,76; N, 5,93. Encontrado: C, 55,72; H, 5,78; N, 5,80.

Ejemplo 2

- 35 Preparación de la Forma Polimórfica I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico

Una mezcla del

- 40 ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico obtenida de acuerdo con el método del EJEMPLO 1 (40 mg, 0,085 mmol) se disuelve en 1,4-dioxano (2 ml) mediante sonicación y mezcla vorticial, y a continuación se congela en un congelador a -40 °C durante varias horas. La mezcla resultante se seca al vacío durante una noche para dar un sólido amorfo liofilizado. Se añade acetato de etilo (0,8 ml) a la muestra y la mezcla se calienta a 65 °C para su disolución. La solución resultante se enfría gradualmente a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se recoge por filtración y se seca para proporcionar 27 mg del sólido de color blanco. A continuación una parte del sólido de color blanco se suspende en acetato de etilo durante 1 día a 40 °C y 5 días a temperatura ambiente (15-35 °C) para proporcionar una forma cristalina del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico.

- 50 En los espectros de RMN ¹H y MS se observan las mismas señales. p.f. (Inicio de DSC): 169 °C.

Cristalinidad por PXRD: Cristal (Fig. 2). Picos principales a 2-theta: 5,9, 9,3, 9,8, 11,9, 13,7, 14,3, 15,0, 17,8, 18,2-19,3, 19,7, 22,6, 23,4-24,5 y 24,9 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).

- 55 IR (KBr) nu: (Fig. 3). 2948, 1723, 1615, 1535, 1506, 1437, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1120, 1095, 1059, 1032, 992, 974, 935, 918, 869, 858, 828, 784, 746, 732, 654 y 556 cm⁻¹. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.

- 60 IR (reflexión difusa) nu: (Fig. 4). 4389-4383, 3426, 2943-2937, 2120, 1904, 1724, 1614, 1535, 1508, 1437, 1420, 1287, 1261, 1221, 1180, 1121, 1094, 1059, 1022, 991, 974, 957, 934, 918, 868, 827, 783, 746, 731, 654, 638, 615, 588, 554, 542 y 507 cm⁻¹. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.

Anal. Calcd para C₂₂H₂₇N₂O₆F₃: C, 55,93; H, 5,76; N, 5,93. Encontrado: C, 56,10; H, 5,75; N, 5,99.

Ejemplo 3

Preparación de la Forma Polimórfica I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

Una suspensión del

ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico obtenida de acuerdo con el método del EJEMPLO 1 (1,326 kg, 2,807 mol, un sólido de color blanco) en acetato de etilo (18,564 l) se disuelve a 70 °C. La solución se enfría a 64 °C durante 35 min y se añaden 200 mg de una semilla de la Forma Polimórfica I (0,423 mmol) a la mezcla. La mezcla se enfría a 40 °C durante un periodo de tiempo de 5 h y se agita a esta temperatura durante 14,5 h. La suspensión se enfría gradualmente a 19 °C durante un periodo de tiempo de 6 h y la mezcla se agita a esta temperatura durante 46 h. El precipitado formado se recoge por filtración y la torta de filtro se lava con 2,0 l de acetato de etilo. La torta de filtro se seca a presión reducida a 50 °C para proporcionar 1,140 kg de la forma cristalina deseada del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (86 %).

Anal. Calcd para $C_{22}H_{27}N_2O_6F_3$: C, 55,93; H, 5,76; N, 5,93. Encontrado: C, 55,76; H, 5,74; N, 5,85.

Los otros datos analíticos son los mismos que los que aparecen en el EJEMPLO 2 mencionado anteriormente.

Ejemplo 4

Preparación de la Forma Polimórfica II del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

Método de preparación 1)

La Forma Polimórfica I comienza a transformarse en la Forma Polimórfica II a aproximadamente 110 °C.

Método de preparación 2)

La Forma Polimórfica I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (5 mg) se coloca en el soporte de muestras de variable con la temperatura de PXRD, y la temperatura del soporte de muestras se eleva a 120 °C y se mantiene durante 10 min, a continuación se enfría a temperatura ambiente sin flujo de nitrógeno con respecto al soporte de muestras para proporcionar la Forma Polimórfica II del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. La conversión en la Forma Polimórfica II se confirma mediante el control *in situ* del espectro de PXRD. p.f. (inicio de DSC): 167 °C.

Cristalinidad por PXRD: Cristal (Fig. 5). Picos principales a 2-theta de 5,8, 9,7, 10,5, 11,8, 12,4, 13,5, 14,2, 14,6-14,9, 15,4, 17,8, 18,2, 19,9-20,5, 21,2, 21,8, 23,6, 24,1 y 24,6 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).

IR (KBr) nu: (Fig. 6). 2950, 1724, 1614, 1534, 1507, 1438, 1383, 1366, 1287, 1262, 1245, 1180, 1164, 1121, 1095, 1059, 1031, 992, 974, 935, 918, 869, 857, 828, 784, 746, 732, 654 y 555 cm^{-1} . Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm^{-1} .

Ejemplo 5

Preparación de la Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

Método de preparación 1)

La Forma Polimórfica I del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (100 mg, 0,21 mmol) se deja en un disco plano y se almacena en una condición de 70 °C/humedad relativa de un 75 %. Después de 24 horas, la muestra se recoge de la Cámara de humedad y se deja en condición ambiental para proporcionar la Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. La forma cristalina se confirma por medición de PXRD.

Cristalinidad por PXRD: Cristal (Fig. 7). Picos principales a 2-theta: 5,5, 10,1, 10,9, 13,9, 15,7, 18,5, 18,9, 20,8, 21,8 y 23,6 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).

IR (reflexión difusa) nu: (Fig. 8). 4376-4370, 3525-3519, 3462, 2946-2940, 2127, 1713, 1624, 1537, 1508, 1441, 1368, 1287, 1157, 1121, 1103, 1063, 1034, 1013, 916, 870, 816, 781, 746, 733, 654, 619, 590 y 556 cm^{-1} . Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm^{-1} . p.f. (inicio de DSC): 170 °C.

De acuerdo con el Método de preparación 1, la Forma Polimórfica I se transforma en la Forma Polimórfica III en una condición de humedad relativa de un 60 % a un 100 % a temperatura ambiente de 15 °C a 35 °C o más elevada.

Método de preparación 2)

Una mezcla de ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico obtenida de acuerdo con el método del EJEMPLO 3 (50 mg, 0,11 mmol) en un 5 % (v/v) de agua - alcohol isopropílico (1,4 ml) se calienta a 60 °C y los sólidos se disuelven completamente. Una semilla de la Forma Polimórfica III preparada en el Método de preparación 1 se añade a la mezcla durante el enfriamiento a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se recogen por succión y se secan a 40 °C al vacío para proporcionar la Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

En RMN ¹H se observan las mismas señales que las que se describen en el documento WO2006/090224. En PXRD se observan las mismas señales que las que se describen en el Método de preparación 1 del EJEMPLO 5. p.f. (inicio de DSC): 170 °C.

De acuerdo con el Método de preparación 2, la Forma Polimórfica III también se tiene en la condición de un 3 % a un 5 % (v/v) de agua en alcohol isopropílico o etanol.

Ejemplo 6

Preparación de la Forma Polimórfica IV del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico

La Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico comienza a transformarse en la Forma Polimórfica IV a aproximadamente 90 °C. La conversión en la Forma Polimórfica IV se confirma mediante el control *in situ* del espectro de PXRD (medición de PXRD de temperatura variable).

Cristalinidad por PXRD: Cristal (Fig. 9). Picos principales a 2-theta: 5,6, 9,8, 10,2, 11,3, 13,6, 13,8, 15,7, 17,0, 18,7, 19,3, 21,3 y 22,8 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).

Ejemplo 7

Preparación de la Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico

Método de preparación 1)

La Forma Polimórfica I del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico obtenida de acuerdo con el método del EJEMPLO 3 (25 mg, 0,053 mmol) en agua (1,25 ml) se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se recogen por succión y se secan al aire para proporcionar la Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

Cristalinidad por PXRD: Cristal (Fig. 10). Picos principales a 2-theta de 5,2, 10,0, 10,3, 11,6, 15,5, 17,7, 18,6, 19,2, 20,5, 21,7, 22,4 y 24,3 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).

IR (reflexión difusa) nu: (Fig. 11). 4381-4375, 4130, 2853, 2760, 1701, 1630, 1618, 1541, 1387, 1281, 1186, 1171, 1157, 1123, 1103, 1069, 1032, 1013, 991, 962, 917, 787, 748, 731, 660, y 650 cm⁻¹. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹. p.f. (inicio de DSC): 169 °C.

Método de preparación 2)

La Forma Polimórfica I del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico obtenida de acuerdo con el método del EJEMPLO 3 (5 mg, 0,011 mmol) en un 10 % (v/v) de agua - tetrahydrofurano (0,15 ml) se calienta a 60 °C y los sólidos se disuelven completamente. A continuación, la mezcla se enfría a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos obtenidos se recogen y se secan al aire para proporcionar la Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]-metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

En PXRD se observan las mismas señales que las que se describen en el Método de preparación 1 del EJEMPLO 7.

De acuerdo con el Método de preparación 2, la Forma Polimórfica V también se obtiene en la condición de un 20 % (v/v) o una cantidad más elevada de agua en alcohol isopropílico. De forma análoga, la Forma Polimórfica V

también se obtiene en la condición de un 50 % (v/v) o una cantidad más elevada de agua en acetona o acetonitrilo y en la condición de un 10 % (v/v) o una cantidad más elevada de agua en tetrahidrofurano.

Ejemplo 8

Preparación de la Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

La Forma Polimórfica I del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico obtenida de acuerdo con el método del EJEMPLO 3 (100 mg, 0,21 mmol) en un 5 % (v/v) de agua - acetona (1,2 ml) se calienta a 60 °C y los sólidos se disuelven completamente. A continuación, la mezcla se enfría a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos obtenidos se recogen y se secan al aire para proporcionar la Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

Cristalinidad por PXRD: Cristal (Fig. 12). Picos principales a 2-theta de 10,3, 10,6, 11,4, 12,6, 18,8, 19,2, 19,5, 20,2, 21,2 y 21,7 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).

IR (reflexión difusa) nu: (Fig. 13). 4378-4372, 3944, 3467-3461, 3306, 2959, 2884, 2835, 1711, 1537, 970, 920, 883, and 785 cm⁻¹. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹. p.f. (inicio de DSC): 170 °C.

De acuerdo con EJEMPLO 8, la Forma Polimórfica VI también se obtiene en la condición de un 5 % a un 10 % (v/v) de agua en acetona. De forma análoga, la Forma Polimórfica VI también se obtiene en la condición de un 5 % a un 10 % (v/v) de agua en acetonitrilo y en la condición de un 5 % (v/v) de agua en tetrahidrofurano.

Ejemplo 9

Preparación de la Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

La Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((2,2,2-Trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico se seca a 40 °C al vacío durante 2 horas para proporcionar la Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

En PXRD se observan las mismas señales que las que se describen en el Método de preparación 1 del EJEMPLO 5. p.f. (inicio de DSC): 170 °C.

Ejemplo 10

[Estudio de higroscopia]

En el estudio de higroscopia mediante análisis de sorción dinámica de vapor (DVS), tanto la Forma Polimórfica III como la Forma Polimórfica V absorben menos de un 1,2 % en peso bajo una humedad relativa de un 95 % (HR) a 25 °C. Por otro lado, el sólido de color blanco desvelado en el documento WO2006/090224 de la técnica anterior y la Forma Polimórfica I absorbe un 15 % o un 14 % en peso de agua con una HR de un 95 % a 25 °C. La siguiente Tabla 1 y la Figura 14 muestran el % de aumento de peso de la Forma Polimórfica III, la Forma Polimórfica V, la Forma Polimórfica I y el sólido de color blanco desvelado en el documento WO2006/090224 de la técnica anterior.

{Tabla 1}

	HR de un 85 %	HR de un 90 %	HR de un 95 %
Forma Polimórfica III	0,48	0,53	0,60
Forma Polimórfica V	0,74	0,85	1,1
Forma Polimórfica I	0,065	0,089	14
Sólido de color blanco desvelado en el documento WO2006/090224 de la técnica anterior	0,99	5,3	15

Ejemplo 11

[Estudio de estabilidad]

El estudio de estabilidad en estado sólido se realiza usando una cámara LH-20-11 M, LH-21-11 M, LTL-200D3CJ-14

o LTX-01 para control de la temperatura/humedad Constante de Nagano Science. La muestra se coloca en la cámara y se expone a 25 °C/HR de un 60 %, 40 °C/HR de un 75 % y/o se irradia con una lámpara de Xenón. La forma cristalina, comportamiento térmico, pureza y/o cambio de peso de la muestra resultante después de la exposición o irradiación se evalúan por XRPD, TG/DTA o DSC, HPLC, microbalanza, respectivamente.

5

Se encuentra que las Formas Polimórficas I e III son estables.

En el estudio de estabilidad en estado sólido después del almacenamiento a 40 °C/HR de un 75 % durante 1 mes, la parte restante de la Forma Polimórfica III es un 99 %, sin embargo, la parte restante de la Forma Polimórfica I es un 98 % (Tabla 2). Además, en la Forma Polimórfica III se encuentran menos productos de degradación y su pureza es superior a la de la Forma Polimórfica I. La parte restante y la pureza se determinan por medición de HPLC.

10

{Tabla 2}

	Ensayo	Pureza (% de Área)						
	% Restante	Pico Principal	Agente de degradación					
			N.º 1	N.º 2	N.º 3	N.º 4	N.º 5	N.º 6
Forma Polimórfica III	99	99,7	0,1	0,1	0,1	N.D.	N.D.	< 0,1
Forma Polimórfica I	98	99,4	0,2	0,1	0,1	0,1	< 0,1	N.D.

15 Se observan seis agentes de degradación del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. N.º se refiere a cada agente de degradación.

N.D. se refiere a no detectado.

20 Después del almacenamiento a 40 °C/HR de un 75 % durante 6 meses, la parte restante de la Forma Polimórfica III es un 97 % mientras que la de la Forma Polimórfica I es un 87 % (Tabla 3). Además, la pureza de la Forma Polimórfica III es un 99 % y mucho más elevada que la de la Forma Polimórfica I, 96 %.

{Tabla 3}

		Pureza (% de Área)						
	Ensayo	Agente de degradación						
	% Restante	Pico Principal	N.º 1	N.º 2	N.º 3	N.º 4	N.º 5	N.º 6
Forma Polimórfica III	97	99,1	0,4	0,3	0,1	N.D.	0,1	N.D.
Forma Polimórfica I	87	95,6	1,5	0,8	1,1	0,3	0,3	N.D.

25

Se observan seis agentes de degradación del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il] metil]-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. N.º se refiere a cada agente de degradación.

N.D. se refiere a no detectado.

30 En el estudio de estabilidad en estado sólido a 70 °C/HR de un 75 %, la Forma Polimórfica III es química y físicamente estable. La parte restante es un 100 % y se encuentra solamente un 0,01 % del área de un producto de degradación después de 3 semanas. Por otro lado, la Forma Polimórfica I se transforma en la Forma Polimórfica III en 1 día. La parte restante y la pureza se determinan por medición de HPLC.

35 La Figura 1 muestra el patrón de PXRD del producto de referencia que se describe en el documento WO2006/090224. La Figura 2, Figura 5, Figura 7, Figura 9, Figura 10, y la Figura 12 muestran el patrón de PXRD de la Forma Polimórfica I, la Forma Polimórfica II, la Forma Polimórfica III, la Forma Polimórfica IV, la Forma Polimórfica V y la Forma Polimórfica VI, respectivamente.

40 Como se indica por comparación de la Figura 1 con la Figura 2, Figura 5, Figura 7, Figura 9, Figura 10, y la Figura 12, ninguna Forma Polimórfica desvelada en la presente solicitud de patente corresponde al producto de referencia que se describe en el documento WO2006/090224, que claramente muestra que todas las Formas Polimórficas son formas polimórficas nuevas y distintas.

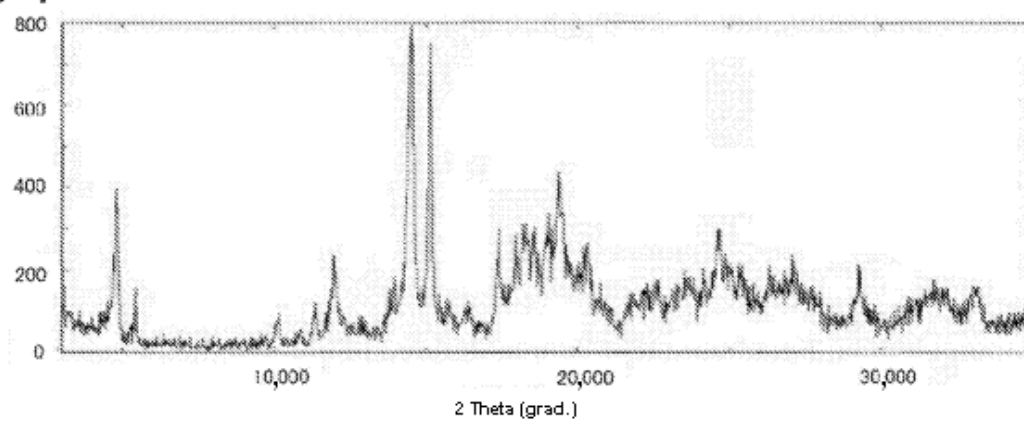
REIVINDICACIONES

1. Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXR) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,5, 10,1, 10,9, 13,9, 15,7, 18,5, 18,9, 20,8, 21,8 y 23,6 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
2. Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un espectro de infrarrojos (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4376-4370, 3525-3519, 3462, 2946-2940, 2127, 1713, 1624, 1537, 1508, 1441, 1368, 1287, 1157, 1121, 1103, 1063, 1034, 1013, 916, 870, 816, 781, 746, 733, 654, 619, 590 y 556 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.
3. Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en las reivindicaciones 1 o 2, que se **caracteriza** adicionalmente **por** calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a 170 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.
4. Forma Polimórfica IV del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXR) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,6, 9,8, 10,2, 11,3, 13,6, 13,8, 15,7, 17,0, 18,7, 19,3, 21,3 y 22,8 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
5. Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXR) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 5,2, 10,0, 10,3, 11,6, 15,5, 17,7, 18,6, 19,2, 20,5, 21,7, 22,4 y 24,3 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
6. Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un espectro de infrarrojos (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4381-4375, 4130, 2853, 2760, 1701, 1630, 1618, 1541, 1387, 1281, 1186, 1171, 1157, 1123, 1103, 1069, 1032, 1013, 991, 962, 917, 787, 748, 731, 660 y 650 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.
7. Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en las reivindicaciones 5 o 6, que se **caracteriza** adicionalmente **por** calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a 169 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.
8. Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (PXR) obtenido por irradiación con radiación Cu-Kalfa que incluye picos principales a 2-theta de 10,3, 10,6, 11,4, 12,6, 18,8, 19,2, 19,5, 20,2, 21,2 y 21,7 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
9. Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico, que se **caracteriza por** un espectro de infrarrojos (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4378-4372, 3944, 3467-3461, 3306, 2959, 2884, 2835, 1711, 1537, 970, 920, 883 y 785 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.
10. Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en las reivindicaciones 8 o 9, que se **caracteriza** adicionalmente **por** calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se presenta un suceso endotérmico a 170 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.
11. Una composición farmacéutica que incluye la Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un medicamento.
13. Un uso de la Forma Polimórfica del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una

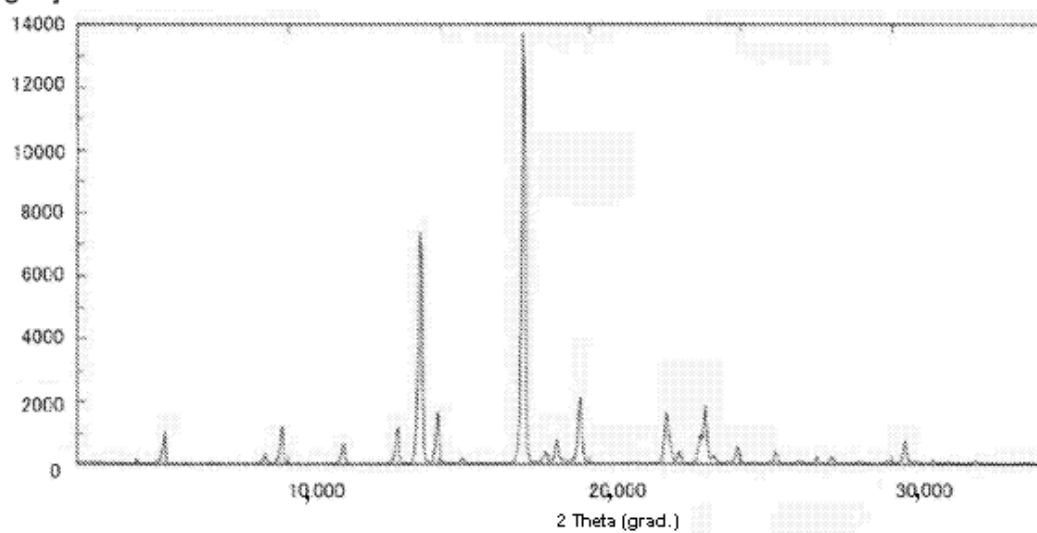
composición farmacéutica como se describe en la reivindicación 11, en la preparación de un medicamento para el tratamiento curativo, paliativo o profiláctico de patologías mediadas por la actividad del receptor de 5-HT₄.

14. Un proceso para preparar la
- 5 Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa de exponer a temperatura ambiente o más elevada la Forma Polimórfica I en la condición de humedad relativa en el intervalo de un 60 a un 100 %.
- 10 15. Un proceso para preparar la
- Forma Polimórfica III del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa de exponer la Forma Polimórfica I en la condición de un 3 a un 5 % (v/v) de agua en alcohol.
- 15 16. Un proceso para preparar la
- Forma Polimórfica IV del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en la reivindicación 4, que comprende la etapa de colocar la Forma Polimórfica III en una atmósfera de 90 a 115 °C.
- 20 17. Un proceso para preparar la
- Forma Polimórfica V del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende la etapa de exponer la Forma Polimórfica I en una condición de formación de la Forma Polimórfica V sin formar ninguna otra Forma Polimórfica en la mezcla de agua y un disolvente orgánico.
- 25 18. Un proceso para preparar la
- Forma Polimórfica VI del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]-tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que comprende la etapa de exponer la Forma Polimórfica I en la condición de formación de la Forma Polimórfica VI sin formar ninguna otra Forma Polimórfica en la mezcla de agua y un disolvente orgánico.
- 30

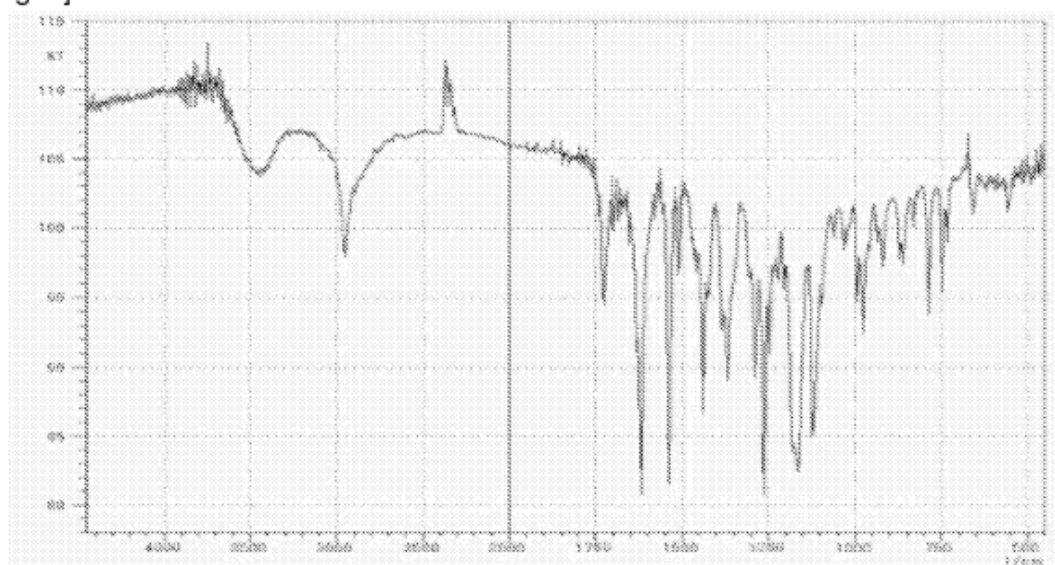
[Fig. 1]



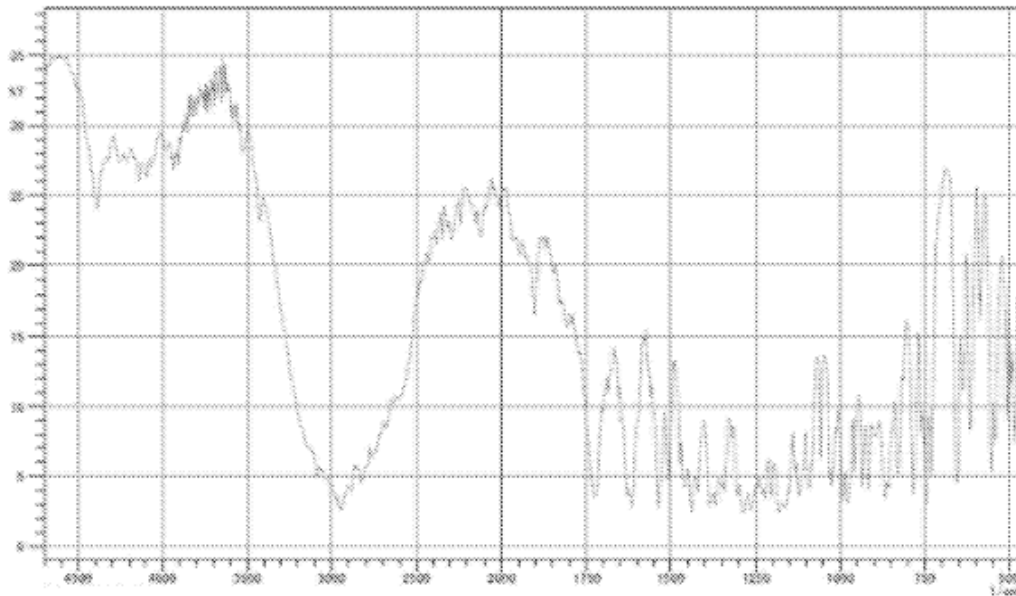
[Fig. 2]



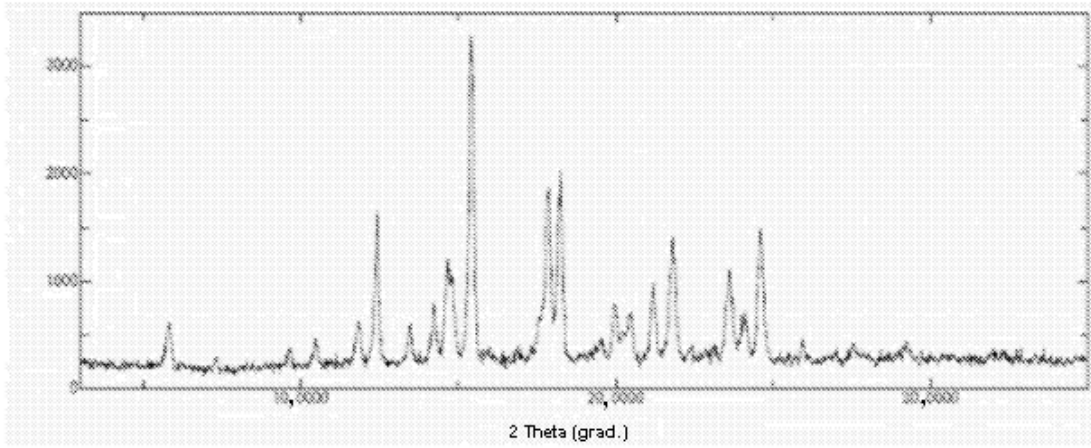
[Fig. 3]



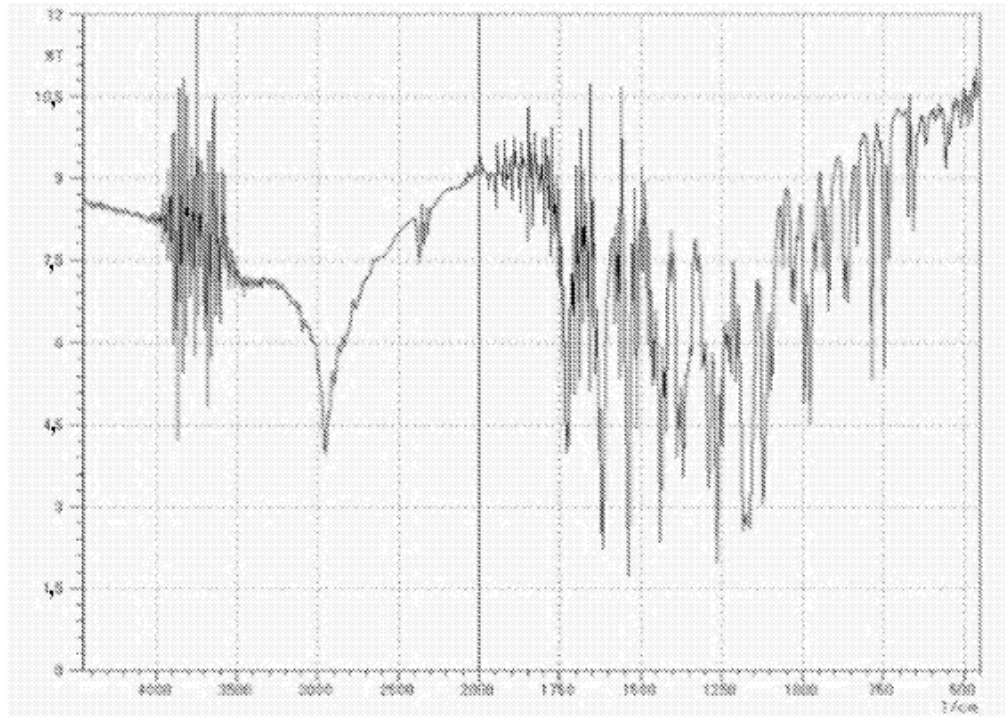
[Fig. 4]



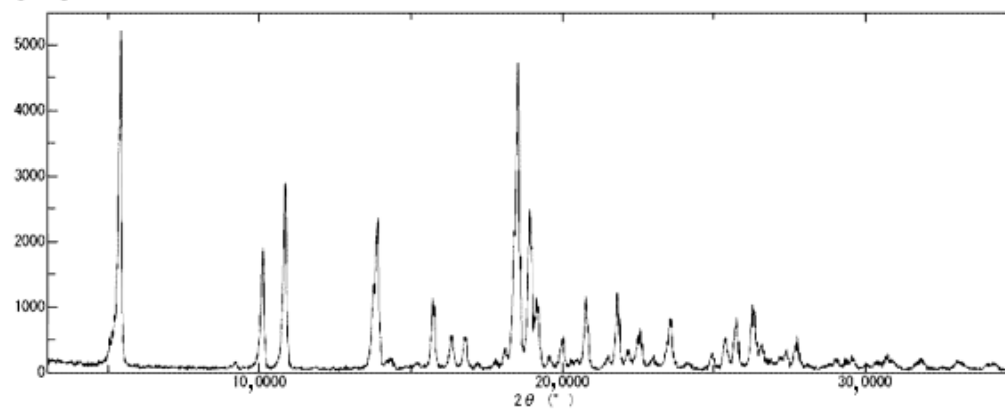
[Fig. 5]



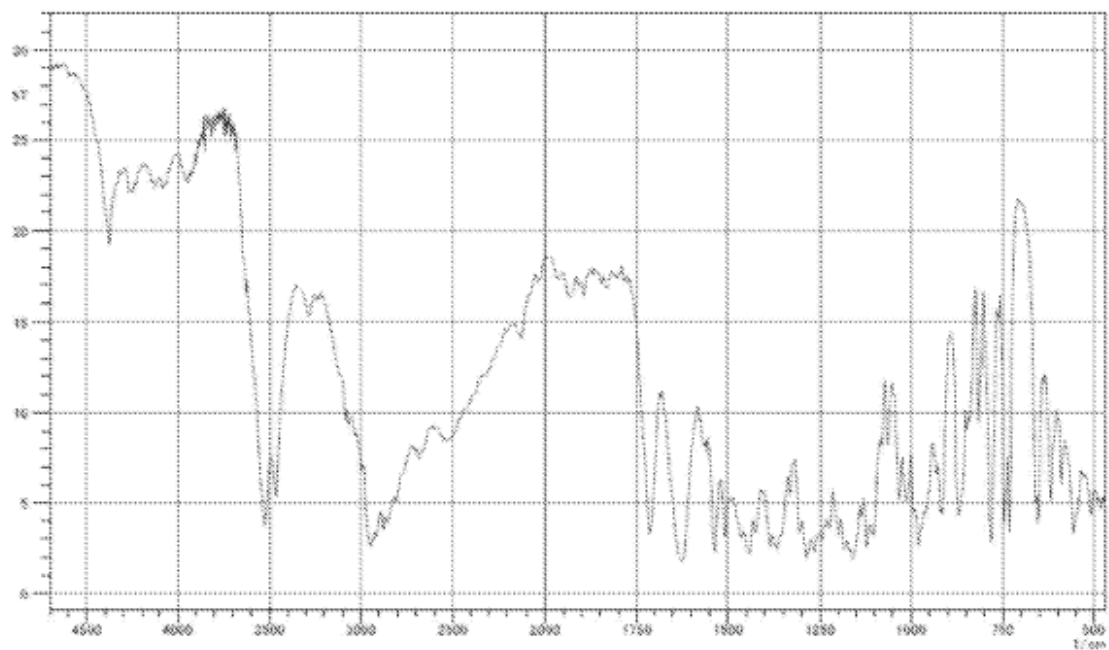
[Fig. 6]



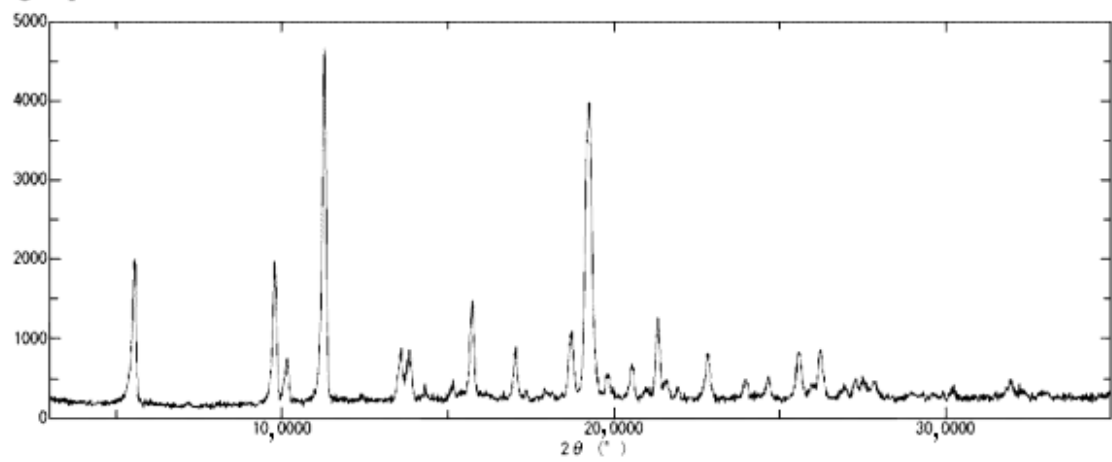
[Fig. 7]



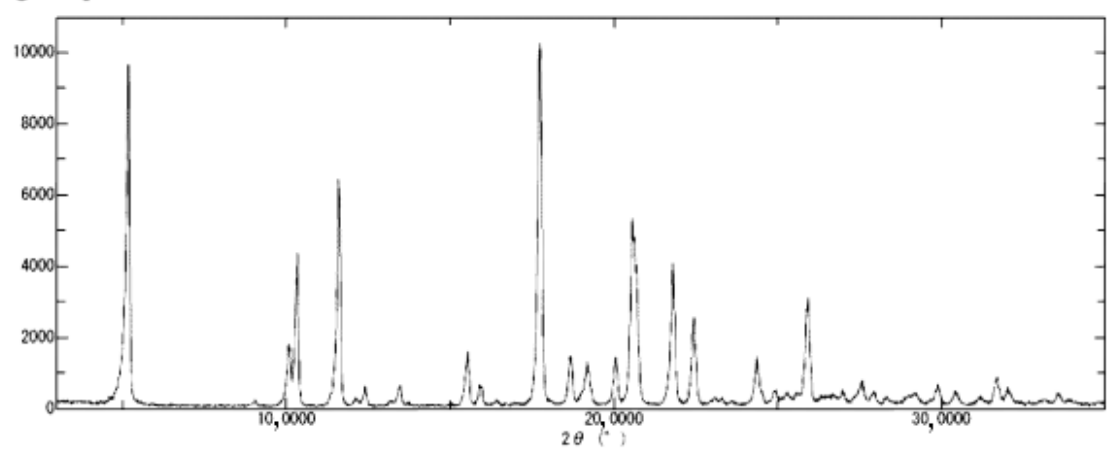
[Fig. 8]



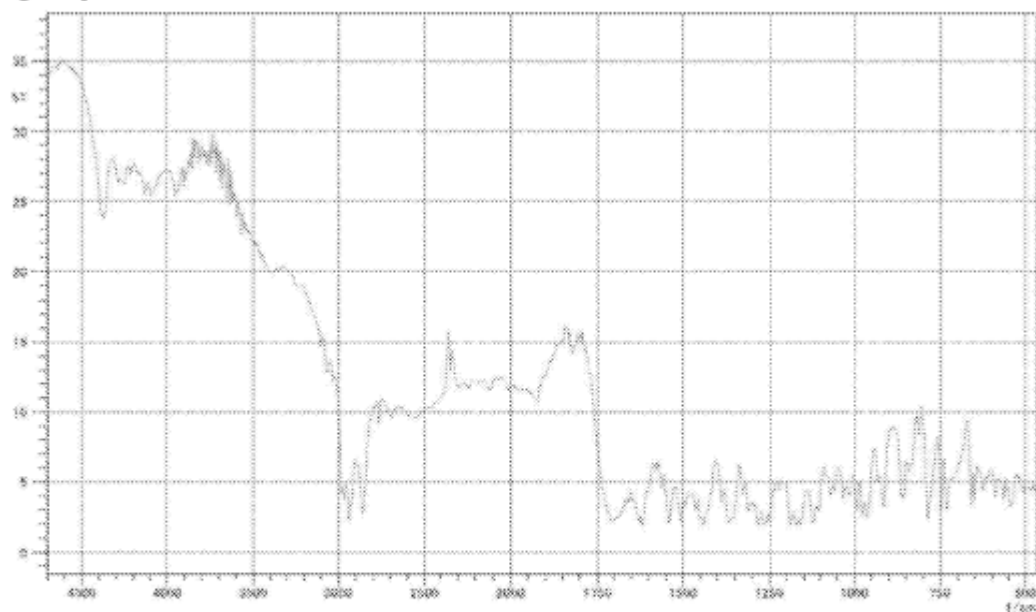
[Fig. 9]



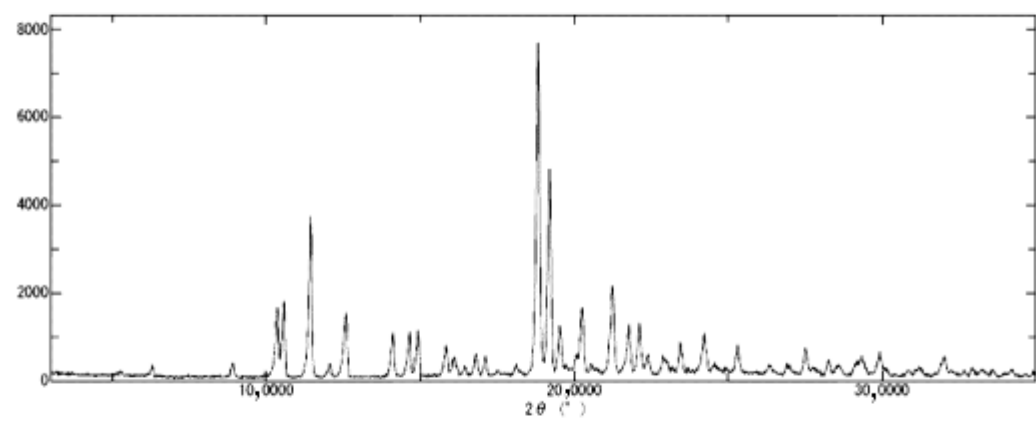
[Fig. 10]



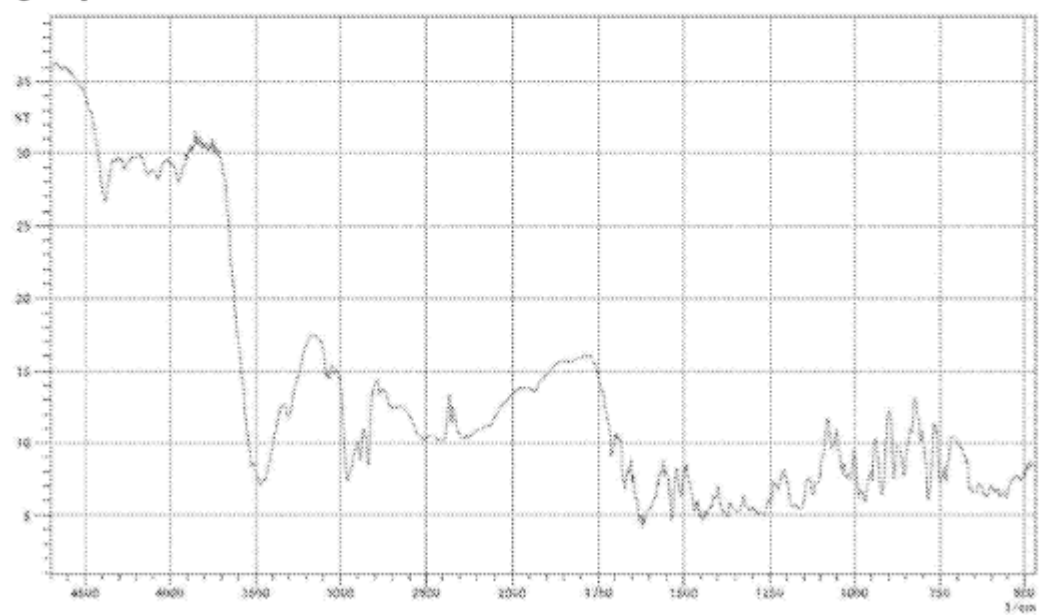
[Fig. 11]



[Fig. 12]



[Fig. 13]



[Fig. 14]

