

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 207**

51 Int. Cl.:

C07C 309/30 (2006.01)

C07C 51/41 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2011 PCT/JP2011/076034**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12063933**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2011 E 11839554 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2639234**

54 Título: **Derivado cristalino de 6,7-insaturado-7-carbamoilmorfinano y método de producción del mismo**

30 Prioridad:

12.11.2010 JP 2010253688

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

05.03.2020

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**TAMURA, YOSHINORI;
NOGUCHI, KOUICHI;
INAGAKI, MASANAO;
MORIMOTO, KENJI;
HAGA, NOBUHIRO;
ODA, SHINICHI y
OMURA, SOHEI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 746 207 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

Derivado cristalino de 6,7-insaturado-7-carbamoilmorfinano y método de producción del mismo

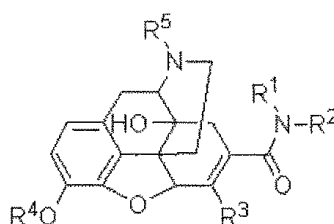
CAMPO DE TÉCNICO

La presente invención se refiere a un cristal de un derivado de morfinano y a un método de producción del mismo. Más detalladamente, la presente invención se refiere al cristal de una sal de ácido p-toluenosulfónico de un derivado de 6,7-insaturado-7-carbamoilmorfinano, y/o un hidrato del mismo y un método de producción del mismo.

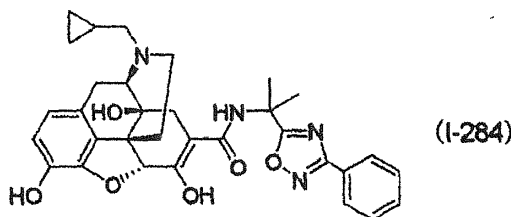
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En una administración de fármaco, se desean formas cristalinas con propiedades químicas y/o físicas útiles y excepcionales.

El documento de patente 1 describe que un derivado 6,7-insaturado-7-carbamoilmorfinano representado por la siguiente fórmula:

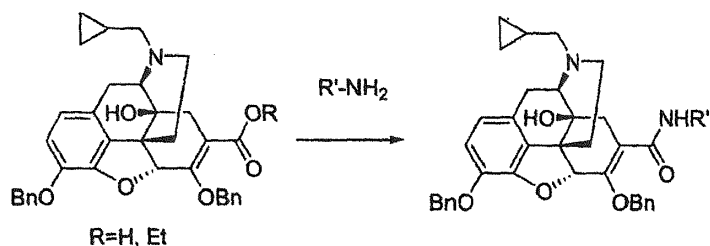


es útil como un agente terapéutico y/o profiláctico del vómito y/o estreñimiento. Aunque el siguiente compuesto (I-284):



se desvela en forma de sal libre en Ejemplos de la patente, una sal de adición de ácido y/o un solvato no se describen específicamente. Además, no hay ninguna descripción sobre el cristal del mismo.

Como un método para preparar el derivado de 6,7-insaturado-7-carbamoilmorfinano, todo lo que se describe es un método para sintetizar un derivado de 7-carbamoilo correspondiente del derivado de 7-carboxi como se muestra en la siguiente fórmula:



[Documento de la técnica anterior]

[Documentos de patente]

[Documento de patente 1] Publicación de solicitud de patente internacional WO 2006/126637

[Documento de patente 2] Publicación de solicitud de patente internacional WO 2001/002375

[Documentos no patente]

[Documento no patente 1] Chemical Communications, 1998, vol. 23, 2575-2576

[Documento no patente 2] Synthesis, 1989, vol. 2, 131-132

SUMARIO DE LA INVENCION

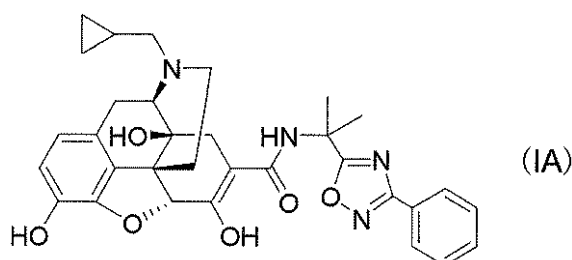
PROBLEMAS A SER RESUELTOS POR LA INVENCION

Un principio activo de un medicamento puede tener propiedades físicas muy diferentes dependiendo de cada forma sólida. Diferencias en tales propiedades físicas pueden afectar a un método de preparación o método de administración del principio activo medicinal, o una composición farmacéutica que comprende el principio activo, por ejemplo.

Aunque el derivado de 6,7-insaturado-7-carbamoilmorfinano ya se describió, el establecimiento de una sal adecuada y/o una forma estable de cristal y un método más conveniente para la preparación del mismo se ha deseado para el uso de fármacos o para la producción industrial de fármacos.

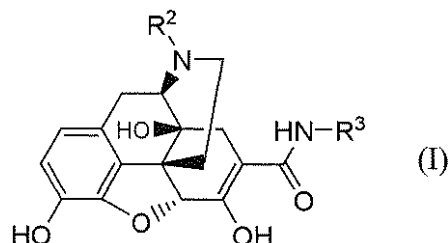
MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Como resultado de las investigaciones extensas, los inventores de la presente invención han descubierto que un cristal estable se obtiene a partir de una sal de ácido p-toluenosulfónico de un compuesto representado por la siguiente fórmula (IA):

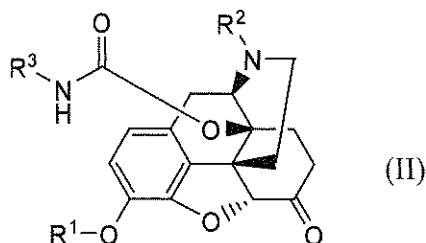


o un hidrato de dicha una sal de ácido p-toluenosulfónico y han completado las siguientes invenciones.

Los inventores además han descubierto que un compuesto de la siguiente fórmula (I):



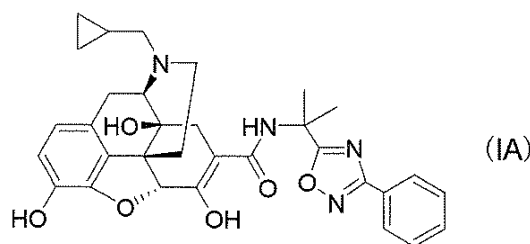
en donde R² es un alquilo inferior opcionalmente sustituido y R³ es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; se obtiene por medio de la reacción de un derivado de carbamato de la siguiente fórmula (II):



en donde R¹ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo y R² y R³ son los mismos según lo definido anteriormente; en presencia de una base y por la desprotección de un grupo protector R¹.

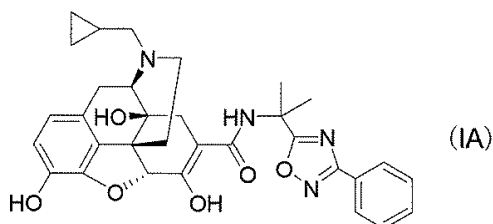
La presente invención se puede resumir por los siguientes puntos 1 a 14:

1. Una sal de ácido p-toluenosulfónico de un compuesto de la fórmula (IA):



o un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico.

2. Cristal de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto de la fórmula (IA):



5 o el cristal de un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico.

3. El cristal de la sal de ácido p-toluenosulfónico según el punto 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

10 4. El cristal de la sal de ácido p-toluenosulfónico según el punto 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$ y $25,5^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

5. Un cristal de forma I del hidrato de sal de ácido p-toluenosulfónico según el punto 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

15 6. El cristal de forma I del hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico según el punto 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

20 7. El cristal de forma II del hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico según el punto 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

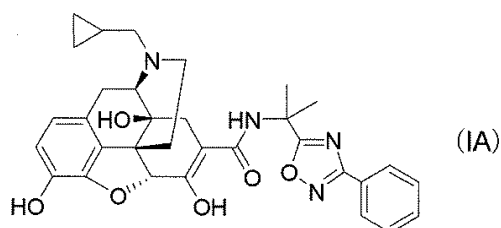
25 8. El cristal de forma II del hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico según el punto 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

9. Una composición farmacéutica que comprende el cristal según uno cualquiera de los puntos 2 a 8.

10. Un cristal según uno cualquiera de los puntos 2 a 8 para uso en el tratamiento y/o la prevención de náuseas, vómitos y/o estreñimiento.

30 11. Un cristal según uno cualquiera de los puntos 2 a 8 para su uso en la mitigación y/o prevención de los efectos secundarios inducidos por un compuesto que tiene una actividad agonista de receptores de opioides.

12. Un proceso de preparación de un cristal de sal de ácido p-toluenosulfónico de un compuesto de la fórmula (IA):

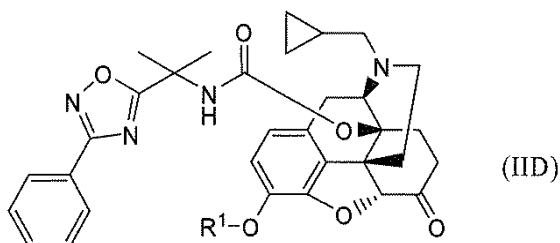


o cristal de un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico según uno cualquiera de los puntos 2 a 8 que comprende las etapas de:

añadir ácido p-toluenosulfónico al compuesto de la fórmula (IA), y

5 cristalizar la sal de ácido p-toluenosulfónico o un hidrato de la misma en un disolvente, si es necesario.

13. Un proceso de preparación del cristal según el punto 2, caracterizado por tratar con una base un compuesto de la fórmula (IID):

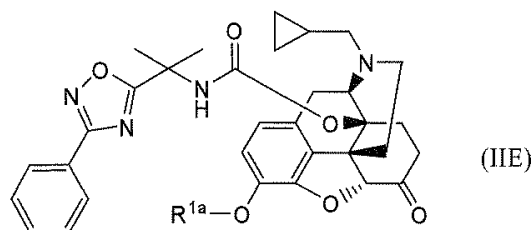


en donde R^1 es hidrógeno o un grupo protector hidroxilo,

10 añadir ácido p-toluenosulfónico después la desprotección de R^1 , si es necesario, y

cristalizar la sal de ácido p-toluenosulfónico o un hidrato del mismo de un disolvente, si es necesario.

14. Un proceso según el punto 13, caracterizado por tratar con una base un compuesto de la fórmula (IIE):



15 en donde R^{1a} es átomo de hidrógeno o un grupo protector de grupo hidroxilo desprotegible por una base, añadir ácido p-toluenosulfónico a esto, y

cristalizar la sal de ácido p-toluenosulfónico o un hidrato del mismo de un disolvente, si es necesario.

En los compuestos mostrados en el presente documento por la fórmula (II), fórmula (IIA), fórmula (IIB), fórmula (IIC), fórmula (IID) y fórmula (IIE), el hidrógeno de "-NH-" del grupo "-O-C(=O)-NH-" unido a una cadena lateral de posición 7 en el esqueleto de morfina puede ser reemplazado por un grupo protector amino.

20 En la descripción presente, "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. El radical de halógeno de "haloalquilo inferior", "haloalcoxi inferior" y "haloalquiltio inferior" también es el mismo.

"Alquilo inferior" incluye alquilo lineal o ramificado de números de carbono 1-10, preferiblemente 1-6, y más preferiblemente 1-3, y, por ejemplo, se ejemplifican metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo y n-decilo. Son preferidos metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo y 1-etilpropilo, etc.

30 Como un sustituyente de "alquilo inferior opcionalmente sustituido" se ejemplifican halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilamino inferior, acilamino, acilo, aciloxi, ciano, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, alquil inferior-carbamoilo, cianocarbamoilo, alquil inferior-sulfonilcarbamoilo, arilsulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, alquil inferior-sulfamoilo, alquil inferior-sulfonilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un grupo α sustituyente (el grupo α sustituyente significa

5 halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, carboxialquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior, aminoalquilo inferior, alquil inferior-aminoalquilo inferior, acilaminoalquilo inferior, cianoalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, acilo, aciloxi, amino, alquil inferior-amino, acilamino, ciano, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, alquil inferior-carbamoilo, arilcarbamoilo, cianocarbamoilo, alquil inferior-sulfonilcarbamoilo, sulfamoilo, alquil inferior-sulfamoilo, alquil inferior-sulfonilo, arilo y grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilendioxi inferior), cicloalquenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, ariltio opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos del grupo α sustituyente, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, y heterociclooxi opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos del grupo α sustituyente se ejemplifican.

15 El radical alquilo inferior de "haloalquilo inferior", "hidroxialquilo inferior", "aminoalquilo inferior", "acilaminoalquilo inferior", "aciloxialquilo inferior", "cicloalquilalquilo inferior", "alcoxi inferior-ona", "haloalcoxi inferior-ona", "hidroxialcoxi inferior", "alcoxi inferior-alquilo inferior", "alcoxi inferior-carbonilo", "carboxialquilo inferior", "alcoxi inferior-carbonilalquilo inferior", "alquiltio inferior", "haloalquiltio inferior", "alquil inferior-amino", "alquil inferior-aminoalquilo inferior", "alquil inferior-carbamoilo", "alquil inferior-sulfamoilo", "alquil inferior-sulfonilo", "arilalquilo inferior", "trialquil inferior-sililo", "alquil inferior-diarilsililo", "triarilalquil inferior-sililo", "alcoxi inferior-alcoxi inferior-alquilo inferior", "alquiltio inferior-alquilo inferior", "arilalcoxi inferior-alquilo inferior", "alquil inferior-sulfonilo", "alquil inferior-sulfonilcarbamoilo", "alquil inferior-carbonilo", "cianoalquilo inferior", "alcoxi inferior-carbonilamino", "alquilen inferior-dioxi" y "heterocicloalquilo inferior" es el mismo que el del "alquilo inferior" anterior.

20 Un sustituyente de "alcoxi inferior opcionalmente sustituido", "alquiltio inferior opcionalmente sustituido" y "alquil inferior-sulfonilo opcionalmente sustituido" es el mismo que el sustituyente del "alquilo inferior opcionalmente sustituido" anterior.

25 "Alquenilo inferior" incluye alquenilo lineal o ramificado de números de carbono 2-10, preferiblemente 2-8, más preferiblemente 3-6, que tiene uno o más dobles enlaces en posiciones arbitrarias. Específicamente, se incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo, etc.

30 Un sustituyente de "alquenilo inferior opcionalmente sustituido" es el mismo que aquellos de "alquilo inferior opcionalmente sustituido".

"Alquinilo inferior" incluye alquinilo lineal o ramificado de números de carbono 2-10, preferiblemente 2-8, más preferiblemente 3-6, que tiene uno o más enlaces triples en posiciones arbitrarias. Específicamente, se incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, etc., Estos pueden tener un doble enlace en posiciones todavía más arbitrarias.

35 Un sustituyente de "alquinilo inferior opcionalmente sustituido" es el mismo que el del "alquilo inferior opcionalmente sustituido" anteriormente.

40 Como un sustituyente de "amino opcionalmente sustituido", se ejemplifican un alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, un cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, un acilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, un sulfamoilo, un alquil inferior-sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, arilsulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, alquil inferior-sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, arilamino opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente.

Un sustituyente de "carbamoilo opcionalmente sustituido" es el mismo que el "amino opcionalmente sustituido".

50 "Cicloalquilo" es un grupo carbocíclico de números de carbono 3-10, preferiblemente 3-8, más preferiblemente 4-8 e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, etc. Estos pueden ser condensados adicionalmente con "arilo" o "grupo heterocíclico" mencionado anteriormente en cualquier posición.

Un radical cicloalquilo de "cicloalquilalquilo inferior" y "cicloalquilcarbonilo" es el mismo que el de "cicloalquilo" anterior.

55 Uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente descrito anteriormente se ejemplifican como un sustituyente de "cicloalquilo opcionalmente sustituido". Los sustituyentes pueden sustituir en cualquier posición y pueden sustituir a un átomo de carbono que tiene un enlace de cicloalquilo.

El término "cicloalqueno" incluye el cicloalquilo mencionado anteriormente que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición en el anillo y específicamente incluye ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclohexadieno, etc.

El radical cicloalquenilo de "cicloalquenilcarbonilo" es el mismo que el de "cicloalquenilo" anterior.

- 5 Un sustituyente de "cicloalquenilo opcionalmente sustituido" es el mismo que el de "cicloalquilo opcionalmente sustituido" anterior.

"Arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y especialmente preferiblemente, fenilo.

Radicales arilo de "ariloxi", "ariltio", "arilalquilo inferior", "alquil inferior-diaril sililo", "triarilalquil inferior-sililo", "arilalquiloxi inferior-alquilo inferior", "arilsulfonilo", "arilsulfamoilo", "arilamino", "arilcarbamoilo" y "arilsulfonilcarbamoilo" son el mismo que el de "arilo" anterior.

- 10 "arilsulfonilcarbamoilo" son el mismo que el de "arilo" anterior.

Como sustituyentes de "arilo opcionalmente sustituido", se ejemplifican "fenilo opcionalmente sustituido" y "arilsulfonilo opcionalmente sustituido", sustituyentes del grupo α sustituyente anterior, fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, fenoxi sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente, o un alquilen inferior-dioxi, etc.

- 15 Un "grupo heterocíclico" incluye grupos heterocíclicos que tienen uno o más de heteroátomo(s) opcionalmente seleccionados de O, S y N en el anillo, y específicamente incluye heteroarilos de 5-6 miembros tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazorilo, triadinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo y tienilo, etc.; se incluyen un grupo heterocíclico condensado bicíclico tal como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indridinilo, indrinilo, isoindrinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopirranilo, bencimidazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazorilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidropiridilo, tetrahydroquinolilo y tetrahydrobenzotienilo; grupos heterocíclicos condensados tricíclicos tales como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, 25 dibenzofurilo; un grupo heterocíclico no aromático tal como dioxanilo, tiiranilo, tiolanilo, tietanilo, oxilanilo, oxetanilo, oxatiolanilo, azetidínilo, tianilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiazolilo y tetrahydroisotiazolilo.

Son preferibles heteroarilo o grupos heterocíclicos no aromáticos de 5-6 miembros.

- 30 El radical heterocíclico de "oxi heterocíclico" y "alquilo inferior heterocíclico" es el mismo que el del "grupo heterocíclico" anterior.

Uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en el grupo α sustituyente mencionado anteriormente y oxo se ejemplifican como el sustituyente del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" y "oxi heterocíclico opcionalmente sustituido". Los sustituyentes pueden sustituir en cualquier posición y pueden sustituir en el átomo de carbono o átomo de nitrógeno que tiene un enlace de un grupo heterocíclico.

- 35 carbono o átomo de nitrógeno que tiene un enlace de un grupo heterocíclico.

"Acilo" incluye acilo alifático lineal recto o ramificado de números de carbono 1-10, preferiblemente 1-6, más preferiblemente 1-4 y acilo alifático cíclico, aroilo y carbonilo heterocíclico de número de carbono 4-9, preferiblemente 4-7.

- 40 "Alifático lineal" incluye el "alquilo inferior" anterior, "alquenilo inferior" anterior y "alquinilo inferior" anterior. "Alifático cíclico" incluye el "cicloalquilo" anterior y "cicloalquenilo" anterior. El radical heterociclo de carbonilo heterociclo es el mismo que el del "grupo heterocíclico" anterior. Se incluyen un ejemplo de acilo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloílo, hexanoílo, acrilóilo, propioloílo, metacrilóilo, crotonoílo, ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, ciclooctilcarbonilo, benzoílo, piridincarbonilo, piperidincarbonilo, piperazincarbonilo, morfolinocarbonilo, etc.

- 45 Los radicales de acilo de "aciloxi", "acilamino", "acilaminoalquilo inferior" y "aciloxialquilo inferior" son los mismos que del "acilo" anterior.

El sustituyente de "acilo opcionalmente sustituido" o "aciloxi opcionalmente sustituido" es el mismo que el sustituyente del "alquilo inferior opcionalmente sustituido" anterior cuando "acilo" es un acilo alifático lineal, y cuando "acilo" es un acilo alifático cíclico, aroílo, y carbonilo heterocíclico, el sustituyente es uno o más grupos seleccionados del grupo α sustituyente anterior.

- 50 seleccionados del grupo α sustituyente anterior.

Un "solvato" incluye un solvato con disolventes orgánicos (etanol, 2-propanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, 1, 2-dimetoxietano, metil isobutil cetona, acetonitrilo, etc.) y un hidrato, por ejemplo. Al formar un hidrato, el hidrato se puede coordinar con cualquier número de moléculas de agua.

Como un "grupo protector hidroxilo", se ejemplifican bencilo, p-metoxifenibencilo, acetilo, formilo, benzoílo, cloroacetilo, pivaloílo, carbonato de metilo, carbonato de isobutilo, carbonato de bencilo, carbonato de vinilo, carbamato de fenilo, mesilo, tosilo, trimetilsililo, trietil sililo, t-butildimetilsililo, metoximetilo, benciloximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, propenilo, fenacilo y tetrahidropiranilo, etc.

- 5 Como un "grupo protector de hidroxilo desprotegeble por una base", se ejemplifican acetilo, formilo, benzoílo, cloroacetilo, pivaloílo, carbonato de metilo, carbonato de isobutilo, carbonato de bencilo, carbonato de vinilo, carbamato de fenilo, mesilo, tosilo, etc. En un aspecto, se ejemplifican acetilo, formilo, benzoílo, cloroacetilo y pivaloílo. Acetilo se ejemplifica en otro aspecto.

- 10 Como un "grupo protector de hidroxilo que no se puede desproteger por una base", se ejemplifican bencilo, p-metoxifenibencilo, trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, metoximetilo, benciloximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, propenilo, fenacilo y tetrahidropiranilo, etc.

Como un "grupo saliente", se ejemplifican fenoxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, se ejemplifican fenoxi, p-nitrofenoxi y o-nitrofenoxi), un grupo heterocíclico (por ejemplo, se ejemplifican 1-imidazolilo y 1-pirazolilo), heterociclooxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, se ejemplifica piridiloxi), etc.

- 15 Como una "sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula (I)" y una "sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula (IA)", se ejemplifican una sal con un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, etc.), o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, etc.). Por ejemplo, como la sal de adición de ácido de "una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula (I)" y la sal de adición de ácido de "una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula (IA)", se ejemplifican una sal de ácido p-toluenosulfónico, una sal de ácido acético y una sal de ácido clorhídrico.
- 20
- 25 Como un "grupo protector de amino", se ejemplifican t-butildimetilsililo, t-butoxicarbonilo, alilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, bencilo, p-metoxibencilo, metoximetilo, benciloximetilo, benzhidrilo y tritilo.

EFFECTO DE LA INVENCION

- La presente invención proporciona un derivado de 6,7-insaturado-7-carbamoilmorfinano, una sal de adición de ácido del mismo y/o cristal de un solvato del mismo. Dicho cristal tiene buena estabilidad y se puede utilizar como un ingrediente para la fabricación de productos farmacéuticos. El proceso de fabricación novedoso puede contribuir al acortamiento de las etapas de fabricación, mejora de los rendimientos, etc.
- 30

BREVE DESCRIPCION DE DE LOS DIBUJOS

- La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal (no solvato) de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA) en la presente invención.
- 35 La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal (forma I) de un hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA) en la presente invención.
- La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal (forma II) de un hidrato de sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA) en la presente invención.
- 40 La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de una sal de ácido acético del compuesto (IA).
- La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de una sal de ácido clorhídrico del compuesto (IA).
- La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de un solvato de etanol del compuesto (IA).
- 45 La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de un compuesto libre (IA).
- La Figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de solvato de acetato de metilo de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).
- La Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de solvato de (acetato de etilo y 2-propanol) de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).
- 50 La Figura 10 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de acetato de solvato de n-propilo/2-propanol de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA) de la presente invención.

La Figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de solvato de acetonitrilo de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).

La Figura 12 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de solvato de 1,2-dietoxietano de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).

5 La Figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de solvato de metil isobutil cetona de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).

La Figura 14 muestra los resultados de análisis de TG/DTA del cristal (no solvato) de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA) en la presente invención.

10 La Figura 15 muestra los resultados de análisis de TG/DTA del cristal (forma I) de un hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA) en la presente invención.

La Figura 16 muestra resultados de análisis de TG/DTA del cristal (forma II) de un hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA) en la presente invención.

La Figura 17 muestra los resultados de los análisis de TG/DTA de una sal de ácido acético del compuesto (IA).

La Figura 18 muestra resultados de análisis de TG/DTA de una sal de ácido clorhídrico del compuesto (IA).

15 La Figura 19 muestra resultados de análisis de TG/DTA de un solvato de etanol del compuesto (IA).

La Figura 20 muestra resultados de análisis de TG/DTA de una forma libre del compuesto (IA).

La Figura 21 muestra resultados de análisis de TG/DTA de solvato de acetato de metilo solvato de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).

20 La Figura 22 muestra resultados de análisis de TG/DTA de acetato de etilo/solvato de 2-propanol de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).

La Figura 23 muestra resultados de análisis de TG/DTA de solvato de (acetato de etilo/solvato de 2-propanol) de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).

La Figura 24 muestra resultados de análisis de TG/DTA de solvato de acetonitrilo de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).

25 La Figura 25 muestra resultados de análisis de TG/DTA de solvato de 1,2-dimetoxietano de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).

La Figura 26 muestra resultados de análisis de TG/DTA de solvato de metil isobutil cetona de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA).

MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

30 El cristal de la presente invención se obtiene como una sal de adición de ácido del compuesto que se muestra mediante la fórmula (I), o un solvato de dicha sal de adición de ácido. El ácido usado en el presente documento es ácido p-toluenosulfónico. El cristal de ácido p-toluenosulfónico se considera que no es higroscópico, y que tiene una excelente estabilidad. El disolvente para formar un hidrato es agua.

35 El cristal de una sal de adición de ácido cristaliza después de la adición de 1,0-10,0 equivalentes de ácido en una disolución del compuesto de la fórmula (I) a 0 °C a temperatura ambiente o por calentamiento a una temperatura por debajo de un punto de ebullición del disolvente, opcionalmente por enfriamiento o condensación del disolvente.

40 La preparación del cristal solvatado se lleva a cabo mediante la disolución de la sal de adición de ácido del compuesto de la fórmula (I) en un disolvente de solubilización que contiene el disolvente a ser solvatado por lo menos a temperatura ambiente o por debajo del punto de ebullición del disolvente por calentamiento, añadiendo un disolvente que se solvata, y agitando o dejando reposar la disolución a 0 °C a temperatura ambiente durante de algunas horas a un día. Puede ser recogida de un disolvente por los mecanismos de separación habituales, tales como filtración o separación centrífuga y aislada por los medios habituales de refinado, tales como lavado y secado.

45 Un solvato del compuesto mostrado por la fórmula (I) también está incluido en el cristal desvelado en el presente documento. Se ejemplifican agua, etanol, etc., como disolvente. El solvato del compuesto mostrado por fórmula (I) se puede preparar de la misma manera que el solvato de la sal de adición de ácido mencionado anteriormente.

En el compuesto (IA), se puede ejemplificar una sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato) y/o un hidrato de sal de ácido p-toluenosulfónico como un ejemplo del cristal de la presente invención.

Por ejemplo, la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato) del compuesto mostrado mediante una fórmula (IA) se obtiene como sigue: se añaden 2-propanol y acetato de n-propilo a la capa orgánica que contiene un compuesto (IA) y se concentra la disolución. Se añade gota a gota a 50-70 °C una disolución de 2-propanol que contiene 1-10,0 equivalentes de ácido p-toluenosulfónico y se lleva a cabo la cristalización. Se disuelve el sólido en bruto obtenido en metanol y acetato de n-propilo otra vez por calentamiento, se filtran los materiales insolubles, y se lleva a cabo la cristalización por concentración del filtrado en vacío. El cristal resultante se seca en 50-70 °C durante 2-5 horas a vacío dando la sal de ácido p-toluenosulfónico objetivo (no solvato).

Los métodos de especificación del cristal de la presente invención se ilustran posteriormente.

Si no existe referencia en particular, el valor numérico de la descripción y las reivindicaciones es un valor cercano. Un cambio numérico se origina en una calibración de dispositivo, un error del dispositivo, la pureza de una sustancia, un tamaño de cristal, un tamaño de muestra y los otros factores.

El "cristal" usado en esta descripción significa la sustancia que tiene la estructura molecular del intervalo largo ordenado. La cristalinidad del cristal se puede medir mediante múltiples técnicas, incluyendo difracción de rayos X de polvo, adsorción de agua, análisis diferencial o calorimétrico, cromoscopia en disolución, y propiedad de disolución, por ejemplo.

En general, un compuesto orgánico cristalino consiste en un gran número de átomos dispuestos periódicamente en un espacio tridimensional. La naturaleza del periodo estructural generalmente proporciona una propiedad física que es distinguible según sondas más espectrofotométricas (por ejemplo, una difracción de rayos X, un espectro de infrarrojos, un espectro Raman y RMN sólido).

Entre ellos, la difracción de rayos X de polvo (XRPD) es uno de los métodos analíticos más altamente sensibles para medir la cristalinidad del sólido.

Cuando el cristal es irradiado con rayos X, se refleja en una red cristalina, interfiere mutuamente y sólo se intensifica una línea de difracción de una dirección que cumple las condiciones predichas por la regla de Bragg. No se observa otra línea de difracción.

Por otro lado, no se observa una línea de difracción bien ordenada en un amplio intervalo en cuanto a un sólido amorfo. Generalmente está ausente un orden de amplio intervalo basado en una red cristalina repetida en un sólido amorfo, y se observa el patrón de XRPD amplio llamado un patrón de halo.

La forma cristalina del derivado de 6,7-insaturado-7-carbamoylmorfino, su sal de adición de ácido, y/o aquellos solvatos desvelados en esta solicitud, tiene preferiblemente un perfil de difracción de rayos X de polvo distinguible.

En el caso de la sal de ácido p-toluenosulfónico de un compuesto (IA), es posible especificar cada cristal por la existencia de un pico de difracción característico preferiblemente y distinguir el cristal de otro cristal. El pico de difracción característico usado en esta descripción es un pico elegido del patrón de difracción observado. Preferiblemente, se puede seleccionar el pico característico de aproximadamente 20 picos, más preferiblemente aproximadamente diez picos, más preferiblemente aproximadamente cinco picos en el patrón de difracción.

Es necesario entender que el valor del ángulo de difracción (2θ) contiene un error de aproximadamente $\pm 0,2^\circ$, ya que un error puede surgir en general dentro de los límites de $\pm 0,2^\circ$ en el ángulo de difracción de XRPD. Por lo tanto, no sólo se incluye en la presente invención el cristal que tiene un valor idéntico del ángulo de difracción en XRPD, sino también el cristal que tiene un valor contenido en el intervalo de $\pm 0,2^\circ$.

Generalmente se conoce que la intensidad relativa del pico presentado en la siguiente tabla y figura se puede cambiar por efectos de muchos factores tales como, por ejemplo, el efecto de orientación del cristal hacia un haz de rayos X, la pureza de la sustancia analizada, o la cristalinidad de una muestra. También se puede desplazar una posición de pico basándose en el cambio de altura de la muestra. Además, se puede obtener un cambio diferente según la ecuación de Bragg ($n\lambda = 2d\sin\theta$), cuando se mide una muestra usando diferentes longitudes de onda, pero otro patrón de XRPD obtenido usando dicha otra longitud de onda también está contenido en el intervalo de la presente invención.

El cristal de la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato), hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico (forma I) e hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico (forma II) del compuesto (IA) en la presente invención muestran un patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en las Figuras 1-3. Cada cristal muestra un pico característico como se muestra en la Tabla 1, por lo menos.

[Tabla 1]

Ángulos de difracción (2θ)				
Sal de ácido p-toluenosulfónico			Sal de ácido acético	Sal de ácido clorhídrico
(no solvato)	hidrato (forma I)	hidrato (forma II)		
$7,8^\circ \pm 0,2^\circ$	$12,9^\circ \pm 0,2^\circ$	$8,8^\circ \pm 0,2^\circ$	$5,6^\circ \pm 0,2^\circ$	$8,5^\circ \pm 0,2^\circ$

10,6° ± 0,2°	17,6° ± 0,2°	17,5° ± 0,2°	10,3° ± 0,2°	12,7° ± 0,2°
15,6° ± 0,2°	22,4° ± 0,2°	21,9° ± 0,2°	12,0° ± 0,2°	15,6° ± 0,2°
17,8° ± 0,2°	25,4° ± 0,2°	23,7° ± 0,2°	14,6° ± 0,2°	17,3° ± 0,2°
21,5° ± 0,2°	28,7° ± 0,2°	26,1° ± 0,2°	26,0° ± 0,2°	23,9° ± 0,2°

El cristal de la presente invención también se puede especificar mediante el procedimiento de un análisis térmico.

TG/DTA (análisis térmico termogravimétrico/diferencial) es uno de los principales métodos de medición de un análisis térmico, y es el método de medición del peso y la propiedad térmica de una sustancia como un agregado de un átomo y una molécula.

TG/DTA es el método de medición del cambio de peso y la cantidad de calor con respecto a la temperatura o el tiempo de un principio activo farmacéutico y se obtienen TG (termogravedad) y una curva de DTA (análisis térmico diferencial) al representar los datos obtenidos con respecto a la temperatura o el tiempo. De la curva TG/DTA, se puede adquirir información basada en el peso sobre la descomposición de un principio activo farmacéutico, deshidratación, oxidación, reducción, sublimación y evaporación, y cambio de la cantidad de calor.

En TG/DTA, un "punto de fusión" significa temperatura de inicio.

Se conoce que la temperatura y el cambio de peso observados pueden ser dependientes de la velocidad de calentamiento, y la técnica de preparación de muestras que se utiliza, y un dispositivo específico sobre TG/DTA. En la autorización de la identidad de cristal, un patrón general es importante y puede cambiar con las condiciones de medición hasta cierto punto.

En cuanto al cristal de la sal de ácido p-toluenosulfónico, un hidrato de sal de ácido p-toluenosulfónico (forma I), un hidrato de sal de ácido p-toluenosulfónico (forma II), un acetato (ejemplo de referencia) y un clorhidrato (ejemplo de referencia), se muestran los resultados de los análisis de TG/DTA en las Figuras 14-18.

El cristal del compuesto de la fórmula (IA), su sal de adición de ácido, y/o estos solvatos tienen una actividad antagonista de receptores de opioides (especialmente receptores de opioides δ y μ). En consecuencia es efectivo en el tratamiento y/o la prevención de náuseas, vómitos, estreñimiento, así como problemas digestivos agudos, alcoholismo agudo, intoxicación alimentaria, frío, úlcera gástrica, úlcera duodenal, cáncer de estómago, oclusión intestinal, apendicitis, peritonitis, coleditiasis, hepatitis, llaga de hígado, encefalitis, meningitis, hipertensión cerebral, traumatismo craneal, cinetosis, vómitos del embarazo, efecto secundario de la quimioterapia, efecto secundario de la radioterapia, efecto secundario de un agente anticancerígeno, obstáculo de tránsito gastrointestinal causado por presión o una estenosis de adherencias intestinales posoperatorias o gastrointestinales, náuseas o vómitos resultantes de elevación de la presión cerebral por tumor cerebral, hemorragia cerebral, meningitis, irradiación de radiación a un tumor cerebral, estreñimiento agudo causado por oclusión intestinal, una úlcera duodenal o apendicitis, etc., neuropatía, desnutrición, postración, avitaminosis, isquemia, estreñimiento atónico causado por hiposensibilidad o falta de estímulo mecánico, estreñimiento espástico causado por estrés, etc., que son inducidos por un compuesto que tiene una actividad agonista de receptores de opioides.

El cristal de la presente invención tiene una mala transitoriedad en el cerebro, y tiene un excelente efecto en la reducción de efectos secundarios tales como náuseas, vómitos y estreñimiento, etc., inducidos por un agonista de receptores de opioides sin inhibir el efecto analgésico del agonista, que se administran a un paciente de una enfermedad asociada con un dolor tal como un dolor por cáncer (metástasis óseas; compresión del nervio; presión intracraneal incrementada; permeación de tejidos blandos; estreñimiento o dolor por espasmo muscular; dolor de las vísceras, el músculo y la fascia, la cintura o la circunferencia de la articulación del hombro; un dolor crónico posoperatorio) y SIDA, etc.

También el cristal de la presente invención tiene una actividad antagonista pura para un receptor de opioides, su acción inhibitoria sobre el canal hERG es débil, y no hay ninguna preocupación de toxicidad cardiaca. Estos son ventajas en el aspecto de la seguridad. Además, el cristal de la presente invención tiene la característica ventajosa en disposición tal como excelente absorción oral, alta estabilidad en plasma humano y alta biodisponibilidad, y es muy eficaz como un fármaco.

Cuando se receta el cristal de la presente invención o su composición farmacéutica para un paciente de náuseas, vómitos y estreñimiento que son inducidos por un compuesto que tiene una actividad agonista de receptores de opioides, se puede administrar antes de la administración del compuesto que tiene una actividad agonista de receptores de opioides, después de la administración, o simultáneamente con la administración. Los intervalos de administración de estos dos tipos de fármacos no se limitan en particular.

Por ejemplo, cuando una composición farmacéutica que comprende el cristal de la presente invención se administra después de la administración del compuesto que tiene una actividad agonista de receptores de opioides, será eficaz si la composición se administra inmediatamente después o en el plazo de menos de aproximadamente 3 días después de la administración del agonista de receptores de opioides, o inmediatamente después o en el plazo de

menos de un día después de la administración. Cuando la composición se administra antes de la administración del agonista de receptores de opioides, será eficaz si la composición se administra inmediatamente antes o en el plazo de menos de aproximadamente un día antes de la administración del agonista de receptores de opioides, o inmediatamente antes o en el plazo de menos de aproximadamente 12 horas antes de la administración.

- 5 Cuando se receta una composición farmacéutica que comprende el cristal de la presente invención o su cristal para tratar y/o prevenir náuseas, vómitos o estreñimiento, se puede utilizar en combinación otro agente para tratar y/o prevenir náuseas, vómitos o estreñimiento. Por ejemplo, es posible una combinación con otro agente, tal como clorhidrato de ondansetrón, adrenocorticosteroide (metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, etc.), proclorperazina, haloperidol, timiperona, perfenazina, metoclopramida, domperidona, escopolamina, clorhidrato de clorpromazina, droperidol, laxantes estimulantes (senósido, picosulfato de sodio, etc.), un laxante osmótico (lactulosa), sales de laxantes (óxido de magnesio, etc.), etc.

- 10 También se puede añadir un compuesto que tiene una actividad agonista de receptores de opioides, y/u otro agente para tratar y/o prevenir náuseas, vómitos, o estreñimiento, y también otros aditivos farmacéuticos, si es necesario, al cristal o la composición farmacéutica que comprende el cristal de la presente invención para preparar un agente combinado.

- 15 El cristal de la presente invención se puede administrar a un paciente directamente, o también se puede administrar una composición farmacéutica en la que el cristal de la presente invención se mezcla con un vehículo o excipiente farmacéutico. La información técnica para la formulación y administración del fármaco puede ser encontrada en "Remington's Pharmacological Sciences" Mack Publishing Co., Easton, PA, última versión.

- 20 Aunque no está limitada una vía adecuada para la administración, es posible incluir administración oral, intrarrectal, transmucosa, enteral, intramuscular, subcutánea, intraespinal, intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, intraocular, e inyección. Es preferible la administración oral y parenteral.

- La composición farmacéutica de la presente invención se puede prepara por un método bien conocido en el campo técnico, tales como procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, recubrimiento con azúcar, pulverización, emulsión, encapsulación, envasado y liofilización.

- 25 La composición farmacéutica usada en la presente invención se puede formular por un método conocido mediante uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que incluyen un excipiente y un aditivo que facilita la preparación de la formulación farmacéuticamente permisible que comprende el cristal de la presente invención. Una formulación adecuada depende de una vía seleccionada de administración.

- 30 Cuando se administra por inyección, el cristal de la presente invención se puede administrar después de disolverlo en una disolución acuosa, preferiblemente, en disolución de Ringer o una disolución tampón tal como solución salina fisiológica, que son fisiológicamente aceptables. En un caso de administración transmucosa, se puede lograr mediante el uso de un agente penetrante adecuado para la barrera objetivo. Se puede usar el agente penetrante convencionalmente utilizado en el campo técnico.

- 35 Cuando se administra por vía oral, el cristal de la presente invención se puede administrar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable que es bien conocido en el campo técnico. Para la ingesta oral de un paciente, la administración se puede lograr en una formulación tal como comprimido, píldora, pastilla para chupar, comprimido recubierto de azúcar, cápsula, líquido, gel, jarabe, pasta y suspensión. La composición farmacéutica para un uso oral se puede preparar mezclando un excipiente sólido y otros aditivos adecuados, si es necesario, granulando la mezcla y tratando el gránulo resultante para obtener un comprimido o núcleo para recubrimiento de azúcar.

Un ejemplo del excipiente incluye un agente a granel de un azúcar tal como lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; específicamente preparación de celulosa tal como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de papa; y goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y/o carboximetilcelulosa de sodio, etc.

- 45 Cuando sea necesario, se puede añadir en esto un disgregante como agar y ácido algínico. También se puede usar una sal tal como alginato de sodio.

- La composición farmacéutica de un uso oral contiene una cápsula dura hecha de gelatina y una cápsula sellada formulada con plastificantes tales como gelatina, glicerina o sorbitol. La cápsula dura puede contener el cristal de la presente invención con un agente a granel tal como lactosa, un aglutinante tal como almidón, un lubricante tal como talco o estearato de magnesio, y un agente estabilizador, si es necesario. En caso de una cápsula blanda, el cristal de la presente invención se puede disolver o suspender en un fluido adecuado tal como aceite graso, parafina líquida o polietilenglicol líquido. También se puede añadir un agente estabilizador a la formulación.

- 50 La composición farmacéutica puede contener también un vehículo o excipiente adecuado de una fase sólida o una fase líquida. Un ejemplo del vehículo o un excipiente incluye carbonato de calcio, fosfato de calcio, varias clases de azúcar, almidón, un derivado de celulosa, gelatina y un polímero tal como polietilenglicol, etc.

- 55

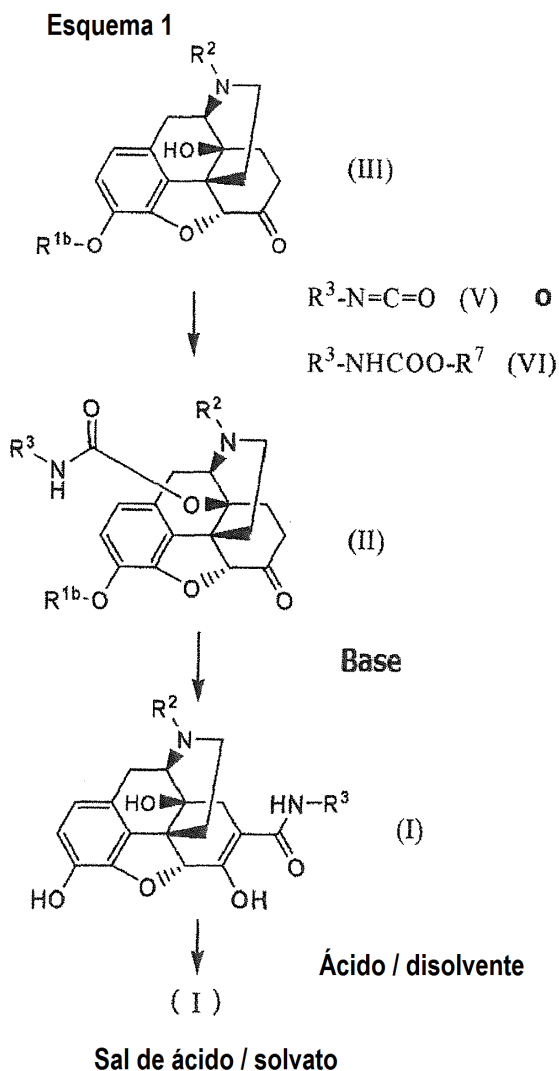
Al principio se puede estimar una cantidad eficaz del cristal o la composición farmacéutica que comprende el cristal de la presente invención para el tratamiento de un ensayo de cultivo celular. Posteriormente, se puede incrementar una cantidad de administración para un experimento en animal, de manera que se determine un intervalo de concentración para la circulación que contiene el valor de CI_{50} (es decir, la concentración del cristal o su composición farmacéutica para lograr la mitad de la inhibición máxima de la actividad FC) en el ensayo de cultivo celular. Posteriormente, se puede determinar más correctamente una cantidad eficaz para el ser humano usando dicha información.

Se puede medir la toxicidad y el efecto terapéutico del cristal o la composición farmacéutica que comprende el cristal de la presente invención por la determinación del valor CI_{50} del cristal o la composición farmacéutica que comprende el cristal mediante un procedimiento farmacológico convencional en un cultivo celular o un animal de laboratorio. Se pueden utilizar los datos obtenidos del ensayo de cultivo de células y un experimento en animales para la prescripción de un intervalo de una dosificación usada para el ser humano. La dosificación para el humano es variable dependiendo de la formulación y vía de administración. Teniendo en cuenta la condición del paciente, cada médico puede seleccionar una formulación exacta y vía de administración y una dosis (por ejemplo, refiérase a Fingl et al., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", y Cap. 1, pág. 1).

Cuando se administra por vía oral a un adulto, la dosis es normalmente $0,1 \mu\text{g} - 1 \text{ g/día}$, preferiblemente es $0,01 - 200 \text{ mg/día}$, y en un caso de administración parenteral, es generalmente $1 \mu\text{g} - 10 \text{ g/día}$, preferiblemente $0,1 \text{ mg} - 10 \text{ mg/día}$, aunque depende del estado de una enfermedad, una vía de administración y la edad o peso corporal de un paciente.

A continuación, se explica el método para la preparación del compuesto (I).

Se ilustró un proceso para preparar el compuesto (I) en el Esquema 1:



en donde el R^{1b} es un grupo protector hidroxilo; R^2 es alquilo opcionalmente sustituido; R^3 es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heterarilo sustituido o no sustituido; y R^7 es fenilo opcionalmente sustituido.

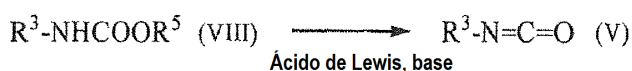
Según la presente invención, el compuesto (I) se puede obtener añadiendo una base al derivado de carbamato (II) y haciéndolo reaccionar a temperatura ambiente por debajo de la temperatura del punto de ebullición de un disolvente durante 1 a 10 horas. Como base, se prefiere una base inorgánica tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio, y es preferible la adición de disolución acuosa que contiene 1-10 equivalentes de álcali al derivado de carbamato (II). El derivado de carbamato se puede hacer reaccionar preferiblemente disolviéndolo en un disolvente hidrófilo tal como metanol, etanol, 2-propanol y DMSO, etc., y la adición de la disolución acuosa de álcali anterior.

Aunque el grupo protector hidroxilo de R^{1b} en el derivado de carbamato (II) no se limita en particular, es posible obtener directamente el compuesto (I) si se adopta un grupo protector que se desprotege por una base tal como un grupo acetilo. En un caso del grupo protector que no se desprotege por una base, la desprotección se puede llevar a cabo antes o después del tratamiento con una base anterior.

El derivado de carbamato (II) se obtiene por reacción de un derivado de isocianato (V) con un compuesto (III). La reacción se lleva a cabo mediante la adición de una disolución que contiene 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente 1,0 a 1,2 equivalentes, del derivado de isocianato (IV) al compuesto (III) en una disolución del compuesto (III) y se hace reaccionar a temperatura ambiente por debajo de la temperatura del punto de ebullición del disolvente durante 1 a 10 horas. Es preferible añadir un catalizador de ácido de Lewis tal como $CuCl_2$, por ejemplo, en 0,00005 a 1 equivalente, preferiblemente 0,0001 a 0,1 equivalentes, más preferiblemente 0,0001 a 0,01 equivalentes. Se pueden usar acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, tolueno, etc., como disolvente de la reacción, aunque no existe ninguna restricción en particular.

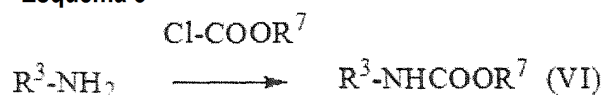
El derivado de isocianato (V) anterior se puede preparar haciendo reaccionar el precursor de carbamato (VIII) en donde R^5 es alquilo inferior en presencia de un ácido de Lewis y una base según el siguiente esquema:

Esquema 2



El derivado de carbamato (II) también se puede preparar mediante el uso de un éster activo del ácido carbámico (VI) en donde R^7 es fenilo opcionalmente sustituido en lugar del derivado de isocianato. El éster activo se puede obtener haciendo reaccionar cloroformiato del fenol correspondiente con un derivado de amino: R^3-NH_2 :

Esquema 3



En la reacción se prefiere R^7 en donde el grupo OR^7 funciona de grupo saliente X, y se ejemplifican específicamente un grupo fenilo, grupo p-nitrofenilo, grupo p-clorofenilo, etc.

EJEMPLOS

La presente invención se explica con más detalle por los siguientes ejemplos, pero estos ejemplos no limitan la presente invención. Aunque se ha hecho un esfuerzo para garantizar la exactitud de los valores numéricos (por ejemplo, cantidad, temperatura, etc.), se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. Si no se muestra en particular, % es % en peso de un componente, y % en peso es % en peso del peso completo de una composición. Una presión es una presión atmosférica o una presión cerca de ésta. Una definición de las abreviaturas utilizadas en la presente descripción es la siguiente: g es un gramo, L es un litro, mg es un miligramo, mL es un mililitro, Boc es un grupo de t-butoxicarbonilo, Ac es acetilo, Me es un grupo metilo, Et es un grupo etilo y Pr es un grupo propilo.

(Medición de un patrón de difracción de rayos X de polvo)

Se realizó la medición de difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido en cada ejemplo en las siguientes condiciones de medición según el método de difracción de rayos X de polvo descrito en Procedimientos de prueba generales de la Farmacopea Japonesa.

(Dispositivo)

D-8 Discover (Bruker)

(Método de operación)

En cuanto a cada muestra, se adoptó la siguiente condición de medición.

Método de medición: método de reflexión

El tipo de fuente de luz: bombilla de Cu

Longitud de onda de operación: rayos α de CuK

5 Corriente del tubo: 40 mA

Voltaje del tubo: 40 Kv

Placa de la muestra: Vidrio

Intervalo de prueba: 3° - 40°

(Medición de datos de TG/DTA)

10 Se midieron aproximadamente 5 mg de cada cristal obtenido en cada ejemplo, y se rellenó un platillo de aluminio con él y se midió en el sistema abierto. Las condiciones de medición son las siguientes.

(Condiciones de medición)

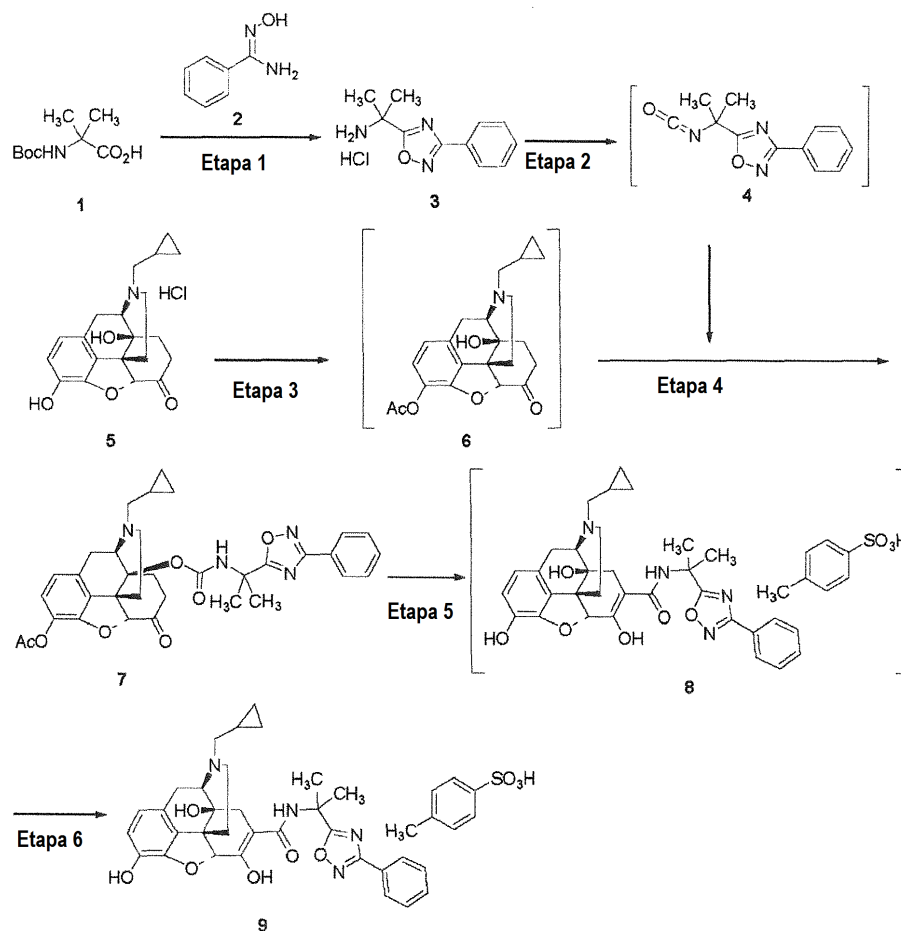
Dispositivo: TG/DTA 6300 por SEIKO

Intervalo de temperatura de medición: 25 °C - 300 °C

15 Velocidad de calentamiento: 10 °C/minuto

[Ejemplo 1-1]

Preparación de la sal de ácido p-toluenosulfónico [compuesto (9)] del compuesto (IA)



Etapa 1: Síntesis del compuesto (3)

Se añadió diisopropiletilamina (17,5 g, 135,4 mmoles) a una disolución de ácido t-butoxicarbonilaminoisobutírico (1) (25,0 g, 123 mmoles) en acetato de n-propilo (150 mL) a 0 °C. A la mezcla se añadió cloroformiato de isobutilo (17,6 g, 128,9 mmoles) gota a gota a la misma temperatura y se agitó durante una hora. Se añadió una disolución de benzamida-oxima (2) (17,6 g, 129,3 mmoles) en acetato de n-propilo (100 mL) a la misma y se agitó a 0 °C durante 1 hora, y luego a 95 °C durante 5 horas. Se añadió la disolución acuosa de ácido, y se separó la fase orgánica, se lavó con agua e hidrogenocarbonato sódico y se concentró en vacío. Se añadió ácido clorhídrico a la disolución de reacción, se agitó durante 2,5 horas, y se recogió por filtración el cristal precipitado, se lavó y se secó dando el compuesto (3) (27,34 g, 92,7 %).

RMN ¹H (300-MHz, DMSO-d₆) δ: 1,80 (6H, s), 7,59-7,64 (3H, m), 8,01-8,05 (2H, m), 9,26 (3H, br).

Etapa 2: Síntesis del compuesto (4)

Se añadió un agua alcalina a una suspensión del compuesto (3) (19,0 g, 79,2 mmoles) en tolueno (150 mL) a 25 °C y se agitó. Se añadió cloroformiato de metilo (8,3 g, 88,0 mmoles) a 50 °C, se agitó durante una hora, se separó la fase orgánica, se lavó con ácido clorhídrico acuoso, una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y agua sucesivamente, y se concentró en vacío. Se añadió a esto una disolución de tricloruro de boro (1,0 mol/L; 7,3 mL) en tolueno, se añadió trietilamina gota a gota a 50 °C y se agitó durante 2 horas. Se concentró la disolución de reacción dando la disolución del compuesto (4).

Etapa 3: Síntesis del compuesto (6)

Se añadió trietilamina (11,3 g, 111,7 mmoles) y anhídrido acético (5,7 g, 55,8 mmoles) a una disolución de un clorhidrato de naltrexona comercial (5) (20,0 g, 52,9 mmoles) en acetato de etilo (160 mL) y se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se enfrió la disolución de reacción, se lavó con agua y se concentró dando una disolución del compuesto (6).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,14 (2H, d, J=4,8 Hz), 0,49 (2H, d, J=7,8 Hz), 0,88 (1H, m), 1,29 (1H, d, J=9,9 Hz), 1,46 (1H, td, J=14,1, 3,3 Hz), 1,79 (1H, dt, J=12,0, 3,3 Hz), 1,90-2,00 (1H, m), 2,11 (1H, dt, J=14,4, 3,3 Hz), 2,26 (3H, s), 2,30-2,46 (3H, m), 2,52-2,72 (2H, m), 2,92(1H, td, J=14,1, 4,8 Hz), 3,07(1H, d, J=18,9 Hz), 3,17(1H, d, J=5,7 Hz), 4,91(1H, s), 5,18 (1H, s), 6,71 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,83 (1H, d, J=8,1 Hz)

Etapa 4: Síntesis del compuesto (7)

Se añadieron la disolución de reacción del compuesto (4) y acetato de etilo a la disolución del compuesto (6), se añadió a la misma una disolución acuosa de cloruro de cobre (II) y se agitó a 25 °C durante 4 horas. Se añadió heptano a la disolución de reacción, y se llevó a cabo la cristalización. Se filtró, se lavó y se secó produciendo el compuesto (7) (89,2 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,20-0,40 (2H, m), 0,60-0,90 (1H, m), 1,20-1,50 (2H, m), 1,67 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,90-2,10 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,30-2,55 (2H, m), 2,58-2,80 (4H, m), 3,03 (2H, m), 4,31(1H, s), 4,81 (1H, s), 6,71(1H, d, J=8,1 Hz), 6,85 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,50-7,70(3H, m), 7,92-8,01 (2H, m), 8,11(1H, s).

Etapa 5: Síntesis del compuesto (8)

Se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de potasio a una suspensión del compuesto (7) (5,5 g, 9,0 mmoles) en 2-propanol (22 mL), y se agitó a 80 °C durante 5 horas. Se lavó la disolución de reacción con tolueno, se ajustó a pH 7,0 a 8,0 y se extrajo con acetato de n-propilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se añadieron 2-propanol y acetato de n-propilo y se concentró. Se añadió una disolución de ácido p-toluenosulfónico (1,5 g, 8,1 mmoles) en 2-propanol para llevar a cabo la cristalización. Después de enfriarse, se recogió por filtración el sólido precipitado dando el producto no seco (8) (solvato de acetato de n-propilo/2-propanol de sal de ácido p-toluenosulfónico).

El resultado de la difracción de rayos X de polvo y el análisis de TG/DTA del producto no seco (8) (solvato de acetato de n-propilo/2-propanol de sal de ácido p-toluenosulfónico) se muestra en el siguiente Ejemplo de referencia 3.

Etapa 6: Síntesis del compuesto (9)

Se disolvió el producto no seco (8) en metanol y acetato de n-propilo por calentamiento, y se filtró la disolución, se lavó y se concentró a vacío. Se recogió por filtración el precipitado, se lavó dando un producto en bruto, que se secó a 60 °C durante 3 horas a vacío para proporcionar el cristal del compuesto (9) (no solvato: 66,3 %).

RMN ¹H (300MHz,DMSO-d₆) δ 13,37 (1H, s), 9,44 (1H, s), 8,95 (1H, s br), 8,12 (1H, s), 7,99-7,96 (2H, m), 7,60-7,53 (3H, m), 7,49-7,45 (2H, m), 7,11 (2H, d, J=8,4Hz), 6,69 (2H, ABq.), 6,56 (1H, s), 4,94 (1H, s), 3,95 (1H, d, J=5,1Hz), 3,50-3,25 (2H, m), 3,07 (2H, br d, J=12Hz), 3,00-2,90 (1H, m), 2,75-2,60 (1H, m), 2,60-2,40 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,10 (1H, d, J=14,7Hz), 1,70 (6H, s), 1,75-1,60 (1H, m), 1,15-0,95 (1H, m), 0,80-0,55 (2H, m), 0,55-0,35 (2H, m).

Los resultados de la difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 1 y la Tabla 2.

[Tabla 2]

2 θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
7,8	11,36376	54,5	100
8,2	10,72766	25,9	47,4
9,8	8,99543	14,4	26,4
10,3	8,58122	15,8	28,9
10,6	8,3496	47,4	86,9
12,6	7,02714	18,3	33,6
13,3	6,63904	16,5	30,3
13,9	6,38338	12,8	23,4
15,4	5,75638	26,5	48,6
15,6	5,66021	48,2	88,3
17,1	5,19163	10,6	19,5
17,8	4,97759	49,8	91,4
18,6	4,77808	40,5	74,3
19,2	4,61818	13,4	24,5
19,8	4,4847	15,8	29,1
20,4	4,35494	30	54,9
20,6	4,30073	25,3	46,5
21,5	4,121	41,8	76,7
21,9	4,05431	31,3	57,3
22,6	3,93127	18,4	33,8
22,9	3,8839	16,7	30,6
23,6	3,76898	37,8	69,2
24,3	3,6633	22,8	41,8
25,5	3,48533	29,3	53,7
26,6	3,3465	13,3	24,4
27,1	3,28401	19,8	36,3
27,8	3,2029	25,8	47,3
28,1	3,17733	19,6	36
29,3	3,04802	13,1	23,9
30,1	2,96936	21,2	38,8
30,6	2,91858	18,1	33,3
31,9	2,80554	15,7	28,8

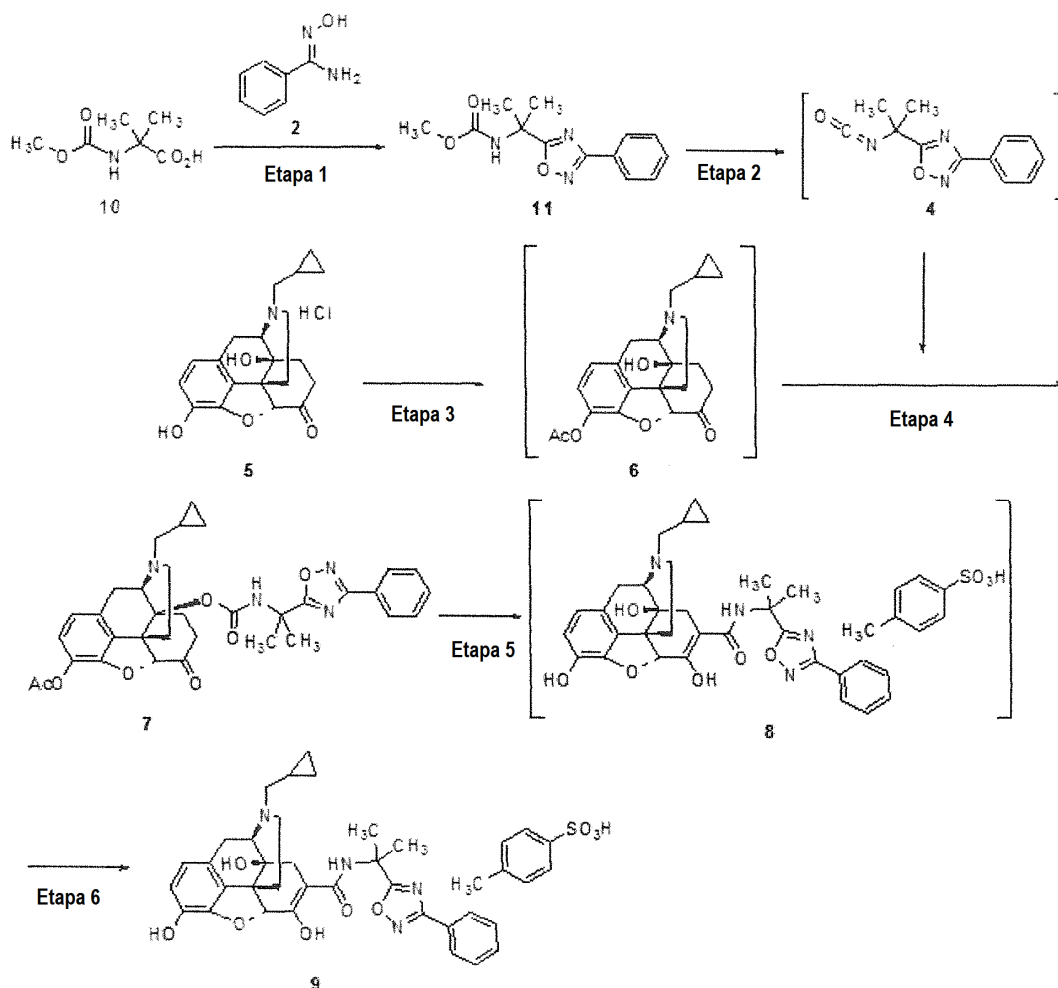
2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
34,0	2,63206	10,3	18,9
35,5	2,52595	10,6	19,4
38,0	2,36364	9,24	16,9

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $7,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $25,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

5 Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 14.

[Ejemplo 1-2]

Preparación de la sal de ácido p-toluenosulfónico [compuesto (9)] del compuesto (IA) (método alternativo A)



Etapas 1: Síntesis del compuesto (11)

- 10 Se añadió CDI (carbonyldiimidazol, 5,28 g, 31,1 mmoles) y acetonitrilo (5 mL) a una suspensión de metoxycarbonil-2-metilalanina (10) (5,00 g, 31,0 mmoles) en acetonitrilo (25 mL) a 0°C y se agitó durante 1,5 horas. Se añadió benzamida-oxima (2) (4,65 g, 34,2 mmoles) y acetonitrilo (20 mL) a la misma temperatura y se agitó durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa de carbonato de potasio [0,10 equivalentes para el compuesto (10): 0,43 g] en agua (15 mL) a la misma una vez y se hizo reaccionar a temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente durante 1-5 horas. Después de concentrarse a vacío, se añadió agua y se recogió por filtración el
- 15

producto en bruto precipitado y se lavó. Se secó el producto no seco dando el compuesto (11) (7,43 g, rendimiento 91,7 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,81 (6H, s), 3,65 (3H, s), 5,46 (1H, s), 7,49-7,50 (3H, m), 8,05-8,08 (2H, m).

Etapa 2: Síntesis del compuesto (4)

- 5 Se añadió gota a gota trietilamina (7,55 g, 74,63 mmoles) a una disolución del compuesto (11) (15,12 g, 57,41 mmoles) y tricloruro de aluminio (9,19 g, 68,89 mmoles) en tolueno a 50 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Se separó la fase orgánica y se concentró dando una disolución de reacción del compuesto (4).

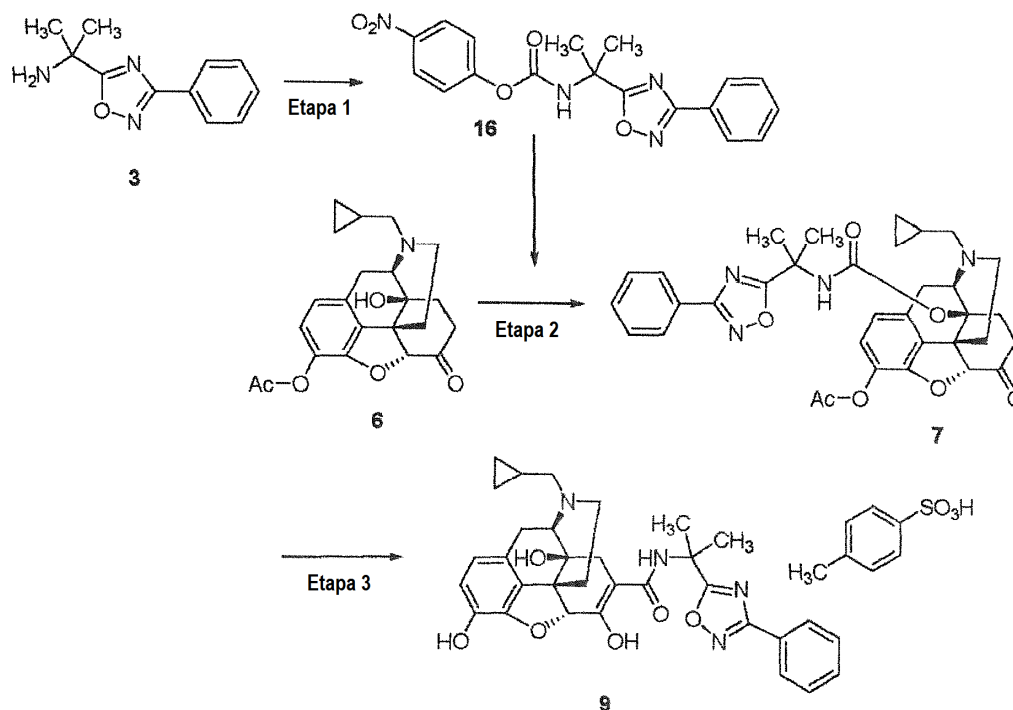
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,84 (6H, s), 7,31-7,55 (3H, m), 8,05-8,13 (2H, m). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 29,85, 55,71, 126,16, 127,44, 128,78, 131,35, 168,23, 180,88. IR (cm^{-1}): 1446, 1478, 1570, 1638, 2256, 2986, 3337.

- 10 Etapa 3-6: Síntesis del compuesto (9)

Se sintetiza el compuesto (9) (no solvato) a partir del compuesto (5) a través de las mismas etapas que en el Ejemplo 1-1.

[Ejemplo 1-3]

Preparación de la sal de ácido p-toluenosulfónico [compuesto (9)] del compuesto (IA) (método alternativo B)



15

Etapa 1

Se disolvió el compuesto (3) (2,03 g, 10,0 mmoles) sintetizado por el mismo método que en la etapa 1 del Ejemplo 1-1 en acetonitrilo (20 mL), se añadieron piridina (0,89 mL, 11,0 mmoles) y cloroformato de 4-nitrofenilo (2,22 g, 11,0 mmoles) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua helada que contenía ácido clorhídrico 2 mol/L y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se añadió hexano (aproximadamente 20 mL) al aceite amarillo pálido resultante (4,88 g) que solidificó con enfriamiento con hielo. Se recogió por filtración el sólido obtenido, se lavó con hexano dando un compuesto objetivo (16) (3,74 g) como un sólido blanco.

20

- 25 RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,24 (2H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 8,09 (2H, m), 7,53-7,45 (3H, m), 7,33 (2H, br d, $J=8,7\text{Hz}$), 5,99 (1H, s a), 1,92 (6H, s).

Etapa 2

Se disolvieron el compuesto (6) (3,28 g, 8,56 mmoles) sintetizado por el mismo método que la etapa 3 del Ejemplo 1-1 y el compuesto (16) (3,79 g, 10,3 mmoles) en acetonitrilo (10 mL) y se sometieron a reflujo durante 22 horas. Se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavó el extracto con disolución acuosa 0,1 mol/L de hidróxido de sodio dos veces y con salmuera una vez, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El compuesto amorfo obtenido (7) (5,46 g) se usó en la etapa siguiente sin purificación.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 8,0-7,9 (2H, m), 7,6-7,5 (3H, m), 6,9-6,7 (2H, Abq.), 4,32 (1H, s), 3,2-1,2 (12H, m), 2,26 (3H, s), 1,71 (1H, d, $J=21,6\text{Hz}$), 1,61 (6H, s), 0,95-0,65 (1H, m), 0,55-0,2 (2H, m), 0,2-0,5 (2H, m).

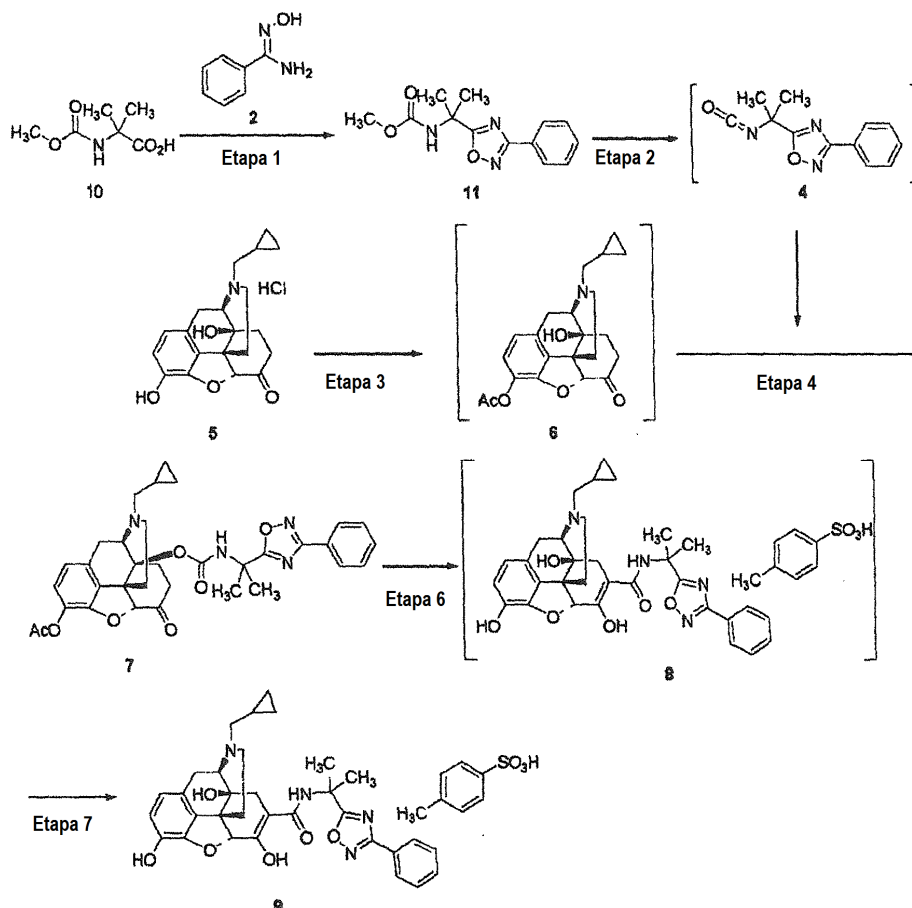
Etapa 3

Se disolvió el compuesto (7) (500 mg) en sulfóxido de dimetilo (2 mL), se añadió disolución acuosa 2 mol/L de hidróxido de potasio (2 mL) y se agitó a 80 °C durante 6 horas. Se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 mol/L y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se lavó el extracto con disolución acuosa 0,1 mol/L de hidróxido de sodio y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. Se disolvió el sólido amorfo amarillo pálido obtenido (412 mg) en metanol (2 mL), se añadió ácido p-toluenosulfónico hidratado (165 mg) y se dejó reposar durante 30 minutos. Luego se añadió acetonitrilo (20 mL) y se dejó reposar a 5 °C durante la noche. Se recogió por filtración el precipitado y se secó a vacío dando la sal de ácido p-toluenosulfónico (9) (no solvato: 282 mg) como cristal (rendimiento del compuesto (6): 48 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 13,37 (1H, s), 9,44 (1H, s), 8,95 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 7,99-7,96 (2H, m), 7,60-7,53 (3H, m), 7,49-7,45 (2H, m), 7,11 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,69 (2H, ABq.), 6,56 (1H, s), 4,94 (1H, s), 3,95 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 3,50-3,25 (2H, m), 3,07 (2H, br d, $J=12\text{Hz}$), 3,00-2,90 (1H, m), 2,75-2,60 (1H, m), 2,60-2,40 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,10 (1H, d, $J=14,7\text{Hz}$), 1,70 (6H, s), 1,75-1,60 (1H, m), 1,15-0,95 (1H, m), 0,80-0,55 (2H, m), 0,55-0,35 (2H, m).

[Ejemplo 1-4]

Preparación de la sal de ácido p-toluenosulfónico [compuesto (9)] del compuesto (1A) (método alternativo C)



Etapa 1: Síntesis del compuesto (4)

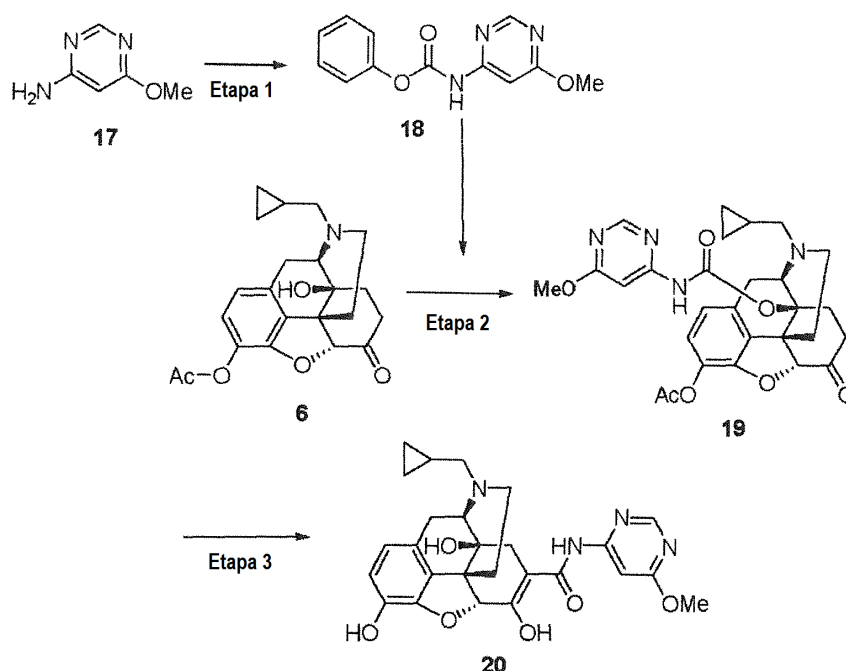
Se añadió tolueno al compuesto (11) (0,5 g, 1,91 mmoles) sintetizado por el mismo método que la etapa 1 del Ejemplo 1-2, se añadió TiCl_4 (2,30 mmoles) al mismo y la mezcla se calentó a 50 °C. Se añadió trietilamina (2,30 mmoles) a la disolución de reacción y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas dando una disolución de reacción del compuesto (4).

5 Etapa 2-7: Síntesis del compuesto (9)

Se sintetizó un compuesto (9) (no solvato) a partir del compuesto (5) a través de las mismas etapas que las del Ejemplo 1-1.

[Ejemplo 2] (ejemplo de referencia)

Síntesis del compuesto (20)



Etapa 1

Se disolvió el compuesto (17) (4,51 g, 36 mmoles) en acetonitrilo (45 mL) y se añadieron piridina (3,20 mL, 39,6 mmoles) y cloruro de fenilo (5,00 mL, 39,6 mmoles) bajo refrigeración con hielo. Se añadieron dimetilformamida (9 mL) y acetonitrilo (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se recogió por filtración el precipitado en la disolución de reacción, se lavó con agua y metanol frío y se secó a vacío dando un compuesto objetivo (18) (7,02 g) como un sólido blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,61 (1H, s), 7,43 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,41 (1H, s), 7,29 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,21 (2H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 3,97 (3H, s).

Etapa 2

Se disolvieron el compuesto (6) (1,92 g, 5,00 mmoles) sintetizado por el mismo método que la etapa 3 del Ejemplo 1-1 y el compuesto (18) (1,84 g, 7,50 mmoles) en dimetilformamida (10 mL) y se agitó a 120 °C durante 4 horas. Se enfrió nuevamente la disolución de reacción a temperatura ambiente, se añadió acetonitrilo (50 mL) y se filtró el precipitado. Se concentró el filtrado a 60 °C a vacío y se evaporó la dimetilformamida. Se añadió acetonitrilo (100 mL) al residuo y se agitó con enfriamiento con hielo durante 30 minutos. Se recogió por filtración el cristal precipitado, se lavó con acetonitrilo frío y se secó a vacío dando el primer cristal (1,66 g) del compuesto (19). También se concentró el líquido madre y se añadió dietil éter al residuo y se agitó a temperatura ambiente dando un segundo cristal (306 mg) y un tercer cristal (71 mg).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,58 (1H, s br), 8,52 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,83 (2H, Abq.), 4,78 (1H, s), 4,44 (1H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 3,90 (3H, s), 3,12 (1H, d, $J=18,6\text{Hz}$), 2,9-2,55 (4H, m), 2,35 (1H, dd, $J=6,3\text{Hz}$, $12,6\text{Hz}$), 2,27 (3H, s), 2,25-2,12 (3H, m), 2,1-1,9 (1H, m), 1,62-1,48 (1H, m), 1,28-1,20 (1H, m), 0,75-0,62 (1H, m), 0,35 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 0,1-0,5 (2H, m).

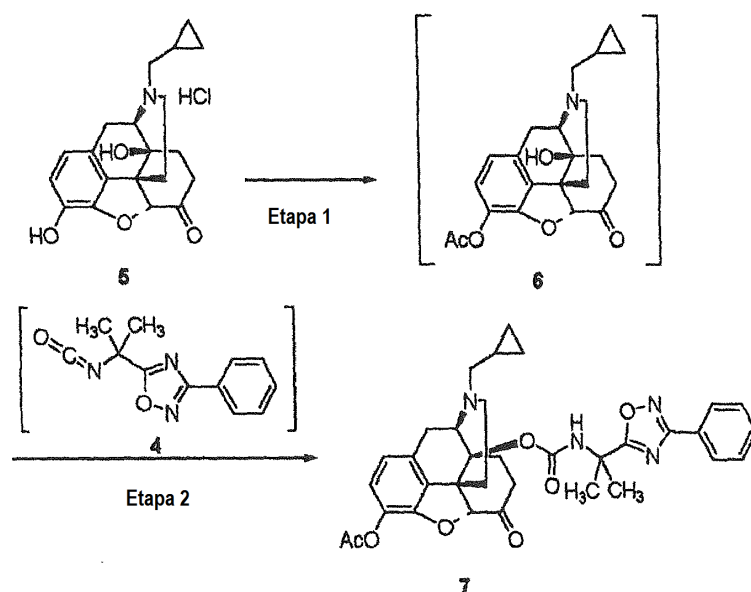
Etapa 3

- 5 Se disolvió el compuesto (19) (2,02 mg, 3,78 mmoles) en metanol (9,5 mL), se añadió disolución acuosa 2 mol/L de hidróxido de potasio (9,5 mL) y se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. Se enfrió la disolución de reacción a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 mol/L con enfriamiento con hielo, y se evaporó el metanol. Se recogió por filtración el cristal en bruto precipitado, recristalizado en una mezcla de acetato de etilo y metanol (1:1), dando un compuesto objetivo (20) (1,44 g, 77 % de rendimiento) como un cristal.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 14,2 (1H, s br), 9,19 (1H, s), 8,8 (1H, s a), 8,32 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,56 (2H, ABq.), 6,1 (1H, s br), 4,53 (1H, s br), 3,82 (3H, s), 3,5-2,3 (9H, m), 1,82 (1H, d, J=15,6Hz), 1,53 (1H, br d, J=13,5Hz), 1,15-0,95 (1H, m), 0,75-0,5 (2H, m), 0,5-0,3 (2H, m).

- 10 [Ejemplo 3-1] (ejemplo de referencia)

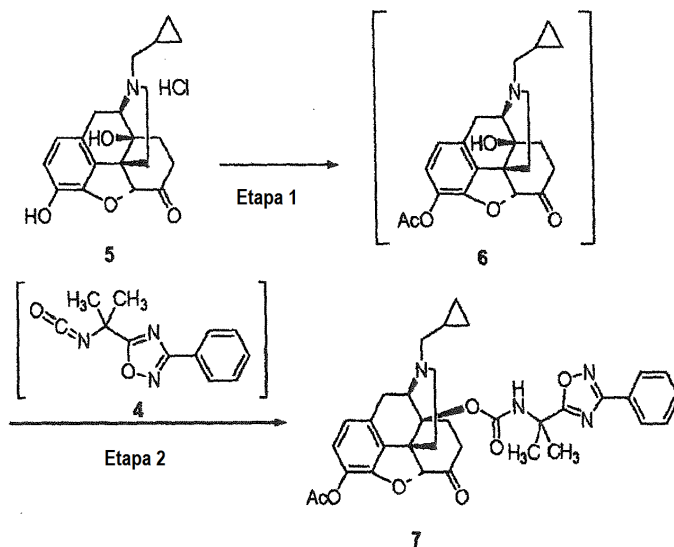
Síntesis del compuesto (7) (método 1)



- 15 Se disolvió el compuesto (6) (correspondiente a clorhidrato de naltrexona 5,00 g) sintetizado por el mismo método que la etapa 3 del Ejemplo 1-1 en acetato de etilo, se añadió ácido acético (0,1 equivalente) y se calentó hasta 50 °C. Se añadió a la misma una disolución del compuesto (4) sintetizado por el mismo método que la etapa 1 y 2 del Ejemplo 1-1 y se agitó a la misma temperatura durante 6,5 horas. Se añadió heptano a la disolución de reacción, se recogió por filtración el sólido precipitado, se lavó y se secó dando el compuesto (7) (6,92 g, 85,3 %).

[Ejemplo 3-2] (ejemplo de referencia)

Síntesis del compuesto (7) (método 2)



Se disolvió el compuesto (6) sintetizado por el mismo método que la etapa 3 del Ejemplo 1-1 en acetato de etilo y se añadieron el compuesto (4) (1,5 equivalentes) y tolueno al mismo y se agitó a 70 °C durante 8 horas dando el compuesto (7).

[Ejemplo 4]

5 Preparación del cristal de hidrato de sal de ácido p-toluenosulfónico (forma I) del compuesto (IA)

Se añadió una mezcla de 2-propanol (25 mL) y agua (2,5 mL) a la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato; 5,00 g) preparada según el Ejemplo 1-1 anterior y se disolvió por calentamiento. Se añadió acetonitrilo (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se recogió por filtración el cristal precipitado, se secó a 85 °C a vacío durante 4 horas dando el cristal (4,68 g).

10 Análisis elemental:

Calculado: C, 60,28; H, 5,94; N, 7,21; S, 4,13 (calculado como 1,9 H₂O)

Medido: C, 60,5; H, 6,17; N, 7,21; S, 3,83

Los resultados de la difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 2 y la Tabla 3.

[Tabla 3]

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
3,9	22,42624	5,9	14,3
6,6	13,29975	24	58,1
7,0	12,65995	9,32	22,5
8,9	9,8781	26	62,9
10,9	8,12859	8,88	21,5
11,4	7,75464	25,2	61
11,8	7,49216	9,61	23,2
12,9	6,86462	30,1	72,8
13,2	6,70175	9,92	24
14,0	6,34239	22,7	55
15,0	5,91272	21,7	52,4
16,1	5,48702	16	38,6
17,6	5,03163	26,9	65,1
18,2	4,86625	24,9	60,2
19,5	4,5484	27,6	66,8
19,8	4,46964	22,6	54,7
20,5	4,32695	18,9	45,8
21,9	4,04931	21,7	52,6
22,4	3,96745	41,3	100
22,7	3,91399	16,7	40,5
23,2	3,83498	13,5	32,6
23,5	3,78926	14,9	36

2 θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
24,2	3,67828	10,4	25,2
24,7	3,59847	11,8	28,5
25,4	3,50836	32,2	77,9
25,8	3,4503	18,8	45,5
26,0	3,42466	23,8	57,5
26,5	3,36674	17,7	42,8
27,2	3,27921	12,4	30,1
27,9	3,19009	15,8	38,3
28,4	3,1428	16,9	41
28,7	3,10569	27,4	66,2
29,4	3,03917	12,2	29,6
29,8	2,99128	17,4	42,1
30,6	2,91869	20,1	48,5
31,0	2,882	16,2	39,1
32,4	2,75983	11,5	27,7
32,8	2,73197	12,8	31
33,3	2,68931	9,88	23,9
34,0	2,63686	9,75	23,6
34,5	2,59415	12,7	30,8
35,5	2,52787	11,9	28,9
36,0	2,49303	13	31,4
37,0	2,42814	12,6	30,4
37,7	2,387	8,41	20,3
38,8	2,31749	8,04	19,5

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2 θ): $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

- 5 Los resultados del análisis de TG/DTA se muestran en la Figura 15. Cuando se calculó la tasa de pérdida de peso a partir de este resultado, la tasa fue de 2,42 %. Por lo tanto, resulta que el cristal contiene agua correspondiente a 1 mol de agua.

De la medición anterior, se considera que la forma I contiene agua correspondiente de 1 a 2 moles de agua.

[Ejemplo 5]

- 10 Preparación del cristal de hidrato de sal de ácido p-toluenosulfónico (forma II) del compuesto (IA)

Se añadió tetrahidrofurano (12,5 mL) a las sales de ácido p-toluenosulfónico (no solvato, 5,00 g) sintetizado según el Ejemplo 1-1 anterior y se disolvió la sal. Se añadió acetato de n-propilo (50 mL) y se agitó a temperatura ambiente

durante 4 horas. Se recogió por filtración el cristal precipitado, se secó a 85 °C durante 4 horas a vacío dando el cristal (4,77 g).

Análisis elemental:

Calculado: C, 61,56; H, 5,83; N, 7,36; S, 4,21 (calculado como 1,0 H₂O)

5 Medido: C, 61,68; H, 5,78; N, 7,39; S, 4,07

Los resultados de la difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 3 y la Tabla 4.

[Tabla 4]

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
7,1	12,36166	22,4	57,2
8,8	9,99341	39,3	100
10,4	8,49483	13	33
12,0	7,37858	9,87	25,1
12,6	7,01531	9,67	24,6
13,1	6,75868	19	48,5
14,2	6,22384	20,8	53
14,7	6,01666	16,3	41,4
15,1	5,84703	16,8	42,7
15,9	5,58662	11,6	29,6
16,7	5,30339	20,4	51,8
17,5	5,06428	29,2	74,3
19,2	4,61132	24,8	63,2
19,7	4,51285	23,2	59
21,2	4,18505	25	63,7
21,9	4,05961	35,3	90
22,8	3,90406	18	45,9
23,2	3,82606	23,9	60,9
23,7	3,75472	34,1	86,7
24,5	3,63203	26,4	67,2
25,0	3,56143	16,4	41,9
26,1	3,41231	31,7	80,6
26,9	3,31075	21,5	54,7
27,6	3,23119	12,6	32,1
28,6	3,1235	16,8	42,9
29,3	3,04533	15,4	39,2
29,7	3,00109	15,7	40

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
30,9	2,89063	14,4	36,7
31,9	2,79958	12	30,4
33,2	2,69963	13	33,1
35,2	2,54534	14,6	37,2
37,4	2,4003	9,45	24,1
37,9	2,36958	10,9	27,8

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$

- 5 El resultado del análisis de TG/DTA se muestra en la Figura 16. Cuando se calculó la tasa de pérdida de peso a partir de este resultado, la tasa fue de 1,42 %. Por lo tanto, resulta que el cristal contiene agua correspondiente a 0,5 de agua.

De la medición anterior, se considera que la forma II contiene agua correspondiente a 0,5 a 1 de agua.

[Ejemplo 6] (ejemplo de referencia)

- 10 Preparación de acetato de compuesto (IA)

Se añadió acetato de etilo (100 mL) y una disolución acuosa (50 mL) de carbonato de sodio (3,18 g; 1,1 equivalentes a la sal de ácido p-toluenosulfónico) a la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato; 20,0 g) preparado según el Ejemplo 1-1 anterior, y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase de acetato de etilo con disolución acuosa al 1 % de carbonato de sodio (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y se extrajo cada fase acuosa con acetato de etilo. Se secó la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta aproximadamente 30 g. Acetonitrilo (200 mL) y ácido acético (4,6 mL; 3 equivalentes a la sal de ácido p-toluenosulfónico) y se agitó a temperatura ambiente. Después de la observación de un cristal precipitado, se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante un día. El precipitado se recogió por filtración dando el cristal (16,17 g).

Los resultados de difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 4 y la Tabla 5.

20

[Tabla 5]

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
5,6	15,8238	15,2	64,6
6,8	13,01374	8,94	38,1
8,3	10,68609	13,1	55,7
9,1	9,75071	10	42,8
10,3	8,61254	13,9	59,2
12,0	7,37531	13,6	58,1
12,3	7,16833	10,1	43,1
13,5	6,55055	12,7	54,1
14,0	6,3369	10,5	44,8
14,6	6,06901	15	63,9

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
15,8	5,58825	10,7	45,8
16,3	5,43234	13	55,3
17,5	5,05184	16,1	68,5
18,1	4,90501	16,2	69,2
19,1	4,6427	17,4	74
20,2	4,38516	17,1	72,8
22,0	4,04154	16,5	70,4
23,6	3,76632	16,3	69,6
24,9	3,56788	15,1	64,5
25,4	3,50782	17,7	75,2
26,0	3,42322	23,5	100
27,1	3,28776	16,2	69,2
27,5	3,23704	18,2	77,7
30,8	2,89686	13,4	57
33,4	2,68159	14,4	61,5

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $5,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 17.

5 [Ejemplo 7] (ejemplo de referencia)

Preparación de la sal de clorhidrato del compuesto (IA)

Se añadió acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa (50 ml) de carbonato sódico (3,18 g; 1,1 equivalentes a la sal de ácido p-toluenosulfónico) a la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato; 20,0 g) preparada según el Ejemplo 1-1 anterior, y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase de acetato de etilo con agua (50 ml) dos veces y cada fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio anhidro, acetonitrilo (200 ml) y ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 mol/L (10 mL; 1,5 equivalentes a la sal de ácido p-toluenosulfónico sal) y se concentró hasta aproximadamente 50 g. Se añadió acetonitrilo (200 ml) a la disolución concentrada, y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El precipitado se recogió por filtración dando el cristal (10,01 g).

15 Los resultados de difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 5 y la Tabla 6.

[Tabla 6]

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
8,5	10,37185	18,1	82,5
10,1	8,75954	8,12	36,9
10,8	8,15617	14,1	64,2
11,3	7,85594	13,4	61

2 θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
12,7	6,94656	19,6	89
13,2	6,71037	11,2	50,8
13,9	6,36349	10,5	47,9
14,7	6,00754	10,1	45,9
15,2	5,82004	11,3	51,6
15,6	5,67944	16,2	73,6
16,6	5,34696	12,1	55,2
17,0	5,22329	13,3	60,4
17,3	5,12379	18,7	85,2
17,9	4,94131	11,3	51,3
18,6	4,76981	13,6	62,1
19,2	4,61847	16,6	75,5
20,1	4,40498	17,6	79,8
21,1	4,20269	14,4	65,6
21,6	4,10942	14,7	66,8
21,8	4,06819	14,2	64,7
22,4	3,96116	15,5	70,7
23,3	3,81325	19,6	89,3
23,9	3,7278	22	100
24,5	3,63268	16,1	73,1
25,5	3,49582	18,6	84,6
25,9	3,43649	16,8	76,4
26,7	3,33784	12,2	55,5
27,1	3,28707	13,2	59,9
27,8	3,20884	13,6	62
28,3	3,14897	14,6	66,6
30,3	2,9465	13,5	61,4
34,1	2,62528	10,5	47,7

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2 θ): $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

- 5 Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 18.

[Ejemplo 8] (ejemplo de referencia)

Preparación de solvato de etanol del compuesto (IA)

- 5 Se añadió acetato de etilo (100 mL) y una disolución acuosa (50 mL) de carbonato sódico (3,18 g; 1,1 equivalentes a la sal de ácido p-toluenosulfónico) a la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato; 20,0 g) preparado según el Ejemplo 1-1 anterior, y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase de acetato de etilo con disolución acuosa al 1 % de carbonato sódico (50 mL) y salmuera saturada (50 ml), y se extrajo cada fase acuosa con acetato de etilo (50 mL). Se secó la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta aproximadamente 30 g. Se añadió etanol (100 ml) y se diluyó con isopropil éter hasta el punto antes de que la disolución se volviera turbia. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante un día, después de la observación de un cristal precipitado. El precipitado se recogió por filtración dando el cristal (9,57 g).
- 10 Los resultados de difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 6 y la Tabla 7.

[Tabla 7]

2 θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
6,9	12,88317	25,6	25,9
8,8	10,08288	15	15,2
11,0	8,06776	98,6	100
12,9	6,85907	28,4	28,8
13,4	6,60972	27,1	27,4
14,7	6,03149	18,1	18,3
15,5	5,69466	21,5	21,8
16,5	5,38347	37,4	37,9
17,5	5,0717	23,1	23,4
19,0	4,66874	24,3	24,6
20,5	4,33421	46	46,6
21,3	4,16275	31	31,4
21,8	4,06452	37,7	38,2
22,6	3,93342	33,3	33,7
23,4	3,80278	23,6	24
24,3	3,65768	14,6	14,8
25,1	3,54908	34,1	34,6
25,8	3,44888	17,3	17,6
26,4	3,36859	24,8	25,1
26,8	3,31821	16,9	17,2
27,2	3,27656	14	14,2
28,8	3,09654	21,3	21,6
29,5	3,02253	13,1	13,3
30,2	2,95473	15,7	16
31,6	2,82668	19,9	20,1
33,0	2,7121	13,3	13,5

ES 2 746 207 T3

34,6	2,59354	11,8	12
35,3	2,53809	11,8	12
39,2	2,29883	11,1	11,2

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $6,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ y $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

- 5 Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 19.

[Ejemplo 9] (ejemplo de referencia)

Preparación de una forma libre de compuesto (IA)

Se secó un solvato de etanol del Ejemplo 8 a 120°C durante 10 horas a vacío, y se confirmó que no quedó etanol en el cristal con RMN.

- 10 Los resultados de difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 7 y la Tabla 8.

[Tabla 8]

2θ ($^\circ$)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
6,8	13,00131	14,3	37,4
11,7	7,55261	13,7	35,8
13,5	6,54867	23,2	60,4
14,0	6,30642	16,7	43,6
14,7	6,01747	12,4	32,4
15,6	5,67359	22,4	58,5
16,7	5,31296	19,3	50,4
17,2	5,16214	12,6	32,9
18,8	4,71724	13,4	34,9
21,6	4,11767	37,8	98,5
22,1	4,02382	38,3	100
23,4	3,80076	25,6	66,7
24,3	3,65724	16	41,7
26,7	3,3421	29,3	76,4
27,0	3,29962	21,3	55,7
30,1	2,96564	18,6	48,6
31,2	2,86065	14,6	38
32,4	2,76133	12,3	32
33,6	2,667	12,9	33,7

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $6,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $30,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 20.

5 [Ejemplo 10] (ejemplo de referencia)

Preparación de solvato de acetato de metilo solvato de sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA)

Se añadió una mezcla de 2-propanol (5 mL)-agua (0,5 mL) a la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato; 1,0 g) preparado según el Ejemplo 1-1 anterior y se disolvió por calentamiento. Se añadió acetato de metilo (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración dando el cristal (0,98 g).

10 Los resultados de difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 8 y la Tabla 9.

[Tabla 9]

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
6,5	13,55499	14	58,5
6,9	12,7548	9,94	41,6
8,9	9,97048	8,71	36,5
10,9	8,088	7,4	31
11,3	7,81057	16,1	67,3
12,8	6,91511	11,8	49,5
13,9	6,36968	16	67,2
14,8	5,96698	12,2	51,2
15,9	5,58198	9,96	41,7
17,5	5,06821	23,9	100
18,1	4,90561	14,9	62,3
19,2	4,62483	16,6	69,4
19,8	4,48926	18,8	78,7
20,5	4,33853	14,1	59,1
21,8	4,07377	21,3	89,3
23,2	3,82827	19,5	81,7
25,1	3,54418	23,6	98,9
25,8	3,44755	18,1	75,8
26,4	3,37644	14,6	61,2
26,8	3,32745	11,3	47,2
27,5	3,23717	13,2	55,3
28,6	3,12329	15,8	66,3
29,1	3,06669	13,8	57,9
30,2	2,95871	15	62,7

ES 2 746 207 T3

30,6	2,91807	18,7	78,3
32,4	2,76048	9,61	40,3
33,8	2,64979	11,3	47,3
36,5	2,4573	9,53	39,9

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $30,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 21.

5 [Ejemplo 11] (ejemplo de referencia)

Preparación de solvato de acetato de etilo/2-propanol de sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA)

Se añadió una mezcla de 2-propanol (5 mL)-agua (0,5 mL) a la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato; 1,0 g) preparado según el Ejemplo 1-1 anterior y se disolvió por calentamiento. Se añadió acetato de etilo (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración dando el cristal (0,96 g).

10 Los resultados de difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 9 y la Tabla 10.

[Tabla 10]

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
6,6	13,47309	23,2	96,6
7,8	11,34686	18	74,8
8,4	10,58018	8,27	34,5
9,9	8,9521	11,2	46,6
10,6	8,34844	12,8	53,2
13,8	6,41281	9,07	37,8
15,3	5,79383	13,2	55,2
15,6	5,6827	16,1	67,2
17,0	5,21242	17,8	74,2
17,8	4,97656	17,2	71,8
18,5	4,79584	20,6	85,7
19,7	4,49407	14,8	61,7
21,3	4,16711	20,9	87,2
21,9	4,04613	24	100
22,6	3,93928	17,3	72
23,6	3,76603	23,3	97,3
24,3	3,66665	17,5	73
24,7	3,59459	18,8	78,2
25,6	3,47477	17,8	74,2
27,0	3,29714	18	74,9

ES 2 746 207 T3

27,7	3,21505	16,4	68,2
28,6	3,12129	14,2	59,3
29,1	3,06326	12,7	52,8
30,6	2,92311	13,6	56,7

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 22.

5 [Ejemplo 12] (ejemplo de referencia)

Preparación de solvato de acetato de n-propilo/2-propanol de sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA)

Se muestra un resultado de difracción de rayos X de polvo del producto no seco (8) preparado en la etapa 5 del Ejemplo 1-1 anterior en la Figura 10 y la Tabla 11.

[Tabla 11]

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
6,5	13,58288	39,7	100
7,8	11,39666	13,3	33,6
8,3	10,60256	23,9	60,1
9,6	9,16463	20,4	51,4
9,8	8,97311	22,3	56,2
10,6	8,37508	14,1	35,4
11,1	7,93822	13,1	33
12,1	7,28269	10,7	26,9
13,7	6,44289	10,8	27,2
14,8	5,99503	13,1	33
15,1	5,8438	16	40,2
15,5	5,7282	25,2	63,4
16,8	5,26409	32,1	80,8
17,8	4,98851	20,3	51,1
18,3	4,84562	38,1	95,8
18,5	4,788	25,5	64,3
19,2	4,62087	20,3	51,1
19,7	4,50772	24,1	60,7
20,6	4,29859	27,3	68,6
21,1	4,21089	22,8	57,3
21,9	4,05815	25,6	64,4

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
23,5	3,77591	19	47,8
24,0	3,70351	20,2	50,7
24,5	3,62451	20,7	52
25,5	3,49435	17,5	43,9
25,7	3,46323	19,8	49,7
26,8	3,32049	16,9	42,4
27,5	3,24292	14,3	36,1
28,3	3,14644	15,2	38,1
28,9	3,08698	12,8	32,2
32,5	2,75453	10,9	27,5
33,2	2,69838	12,3	30,9

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 23.

5 [Ejemplo 13] (ejemplo de referencia)

Preparación de solvato de acetonitrilo de sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA)

Se añadió una mezcla de 2-propanol (5 mL)-agua (0,5 mL) a la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato; 1,0 g) preparado según el Ejemplo 1-1 anterior, y se disolvió por calentamiento. Se añadió acetonitrilo (15 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración dando un cristal (1,02 g).

10 Los resultados de difracción de rayos X de polvo se muestran en la Figura 11 y la Tabla 12.

[Tabla 12]

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
6,6	13,3018	16,1	39,8
7,0	12,56436	9,16	22,6
9,0	9,84899	11,5	28,4
11,3	7,82437	21,6	53,2
11,9	7,45858	7,56	18,6
12,8	6,8999	14	34,5
13,9	6,35422	17,1	42,2
15,0	5,8955	12,5	30,7
16,1	5,51292	10,7	26,4
17,6	5,03059	24,1	59,4
18,3	4,84288	19	46,9

ES 2 746 207 T3

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
19,2	4,62372	17,9	44,1
19,6	4,5284	20,8	51,2
20,5	4,33273	16,9	41,6
21,7	4,08494	27,2	67,1
22,3	3,98365	40,6	100
22,6	3,93452	18,7	46
23,0	3,86409	14,6	36
23,6	3,76723	17,5	43,3
24,1	3,68454	10,8	26,7
24,7	3,60615	11,6	28,6
25,1	3,54709	18,7	46,1
25,4	3,49901	26,5	65,3
25,8	3,44756	23,9	58,9
26,3	3,38235	15,2	37,5
26,7	3,33734	14,1	34,8
26,9	3,31407	12,1	29,8
27,8	3,2085	17,5	43,2
28,5	3,134	28	69
29,0	3,07959	10,9	26,8
29,7	3,0064	13,4	32,9
30,1	2,97013	13,2	32,6
30,6	2,92269	23,1	56,9
32,3	2,76801	10,6	26,2
32,7	2,73818	11,3	27,8
34,0	2,63491	11,7	28,9
34,4	2,60666	11,3	27,9
36,0	2,49457	10,7	26,5
37,0	2,42546	12,9	31,8
38,1	2,35805	9,28	22,9
38,9	2,316	8,38	20,7
39,4	2,28473	8,38	20,7

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $11,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $22,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ y $28,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 24.

[Ejemplo 14] (ejemplo de referencia)

Preparación de solvato de 1,2-dimetoxietano de sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA)

5 Se añadió tetrahidrofurano (5 mL) a la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato; 1,0 g) preparado según el Ejemplo 1-1 anterior, y se disolvió por el calentamiento. Se añadió 1,2-dimetoxietano (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración dando el cristal (1,05 g).

Un resultado de la difracción de rayos X de polvo se muestra en la Figura 12 y la Tabla 13.

[Tabla 13]

2 θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
6,3	14,0539	9,82	31,5
6,6	13,33769	15,1	48,6
8,5	10,39712	20,5	65,7
10,5	8,43144	8,5	27,3
11,3	7,84523	11,3	36,3
11,7	7,53149	9,8	31,4
13,0	6,7854	17,3	55,5
14,0	6,32458	19,3	61,9
14,5	6,08925	8,84	28,3
14,9	5,93716	18,8	60,4
17,3	5,12267	31,2	100
19,1	4,65465	17,1	54,9
20,0	4,44407	28,6	91,7
20,7	4,2889	15,7	50,5
21,2	4,19011	21,4	68,7
21,9	4,06234	24,2	77,6
22,7	3,91588	28,9	92,7
23,4	3,80648	22,8	73,2
23,7	3,75384	13,9	44,5
24,3	3,66115	14,9	47,7
24,9	3,57408	18,3	58,6
25,4	3,50782	24,5	78,5
25,6	3,47931	28,7	92
26,2	3,39416	16,3	52,4
26,8	3,32443	12,5	40,2
27,2	3,27281	28,1	90

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
27,9	3,20033	19,6	62,9
28,5	3,13464	22	70,6
29,1	3,06716	14,9	47,8
29,7	3,00284	16,6	53,3
30,0	2,97951	18,6	59,6
30,3	2,94574	18	57,8
31,8	2,80853	15,1	48,5
32,4	2,76482	13,5	43,2
33,0	2,71363	12,8	40,9
33,5	2,67462	12,9	41,3
34,1	2,62874	10,5	33,8
35,3	2,53958	9,78	31,4
35,8	2,50305	11	35,4
36,8	2,44304	8,99	28,8
38,0	2,36586	9,86	31,6
38,9	2,31271	8,29	26,6

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,6^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

- 5 Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 25.

[Ejemplo 15] (ejemplo de referencia)

Preparación de solvato de metil-isobutil-cetona de la sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto (IA)

- 10 Se añadió tetrahidrofurano (5 mL) a la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato; 1,0 g) preparado según el Ejemplo 1-1 anterior, y se disolvió por el calentamiento. Se añadió metil isobutil cetona (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración dando el cristal (1,02 g).

Un resultado de la difracción de rayos X de polvo se muestra en la Figura 13 y la Tabla 14.

[Tabla 14]

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
5,9	15,01981	20,5	58,2
7,2	12,28096	8,37	23,7
7,9	11,18559	21,2	60,3
8,9	9,95187	10,4	29,5
10,5	8,42832	8,36	23,7

ES 2 746 207 T3

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
12,1	7,31068	12,6	35,8
12,8	6,91103	12,2	34,5
13,5	6,55499	18,1	51,4
13,8	6,40153	13,9	39,5
14,5	6,10583	15	42,7
14,8	5,98221	17,1	48,6
15,2	5,82819	18,9	53,6
16,8	5,27057	12,6	35,7
17,5	5,0641	12,5	35,4
18,2	4,87769	12,8	36,3
18,5	4,78796	17,7	50,1
19,2	4,61527	16,4	46,6
19,6	4,51531	14	39,8
21,0	4,22071	22	62,4
21,6	4,11729	20,5	58,2
21,9	4,06212	18,1	51,3
22,2	4,0009	20	56,7
22,5	3,94891	15,7	44,5
23,2	3,8243	28,1	79,9
23,7	3,74808	35,2	100
24,0	3,704	32,2	91,3
24,5	3,63504	14,3	40,7
25,0	3,56011	25,6	72,6
25,4	3,50092	17,8	50,5
26,2	3,40438	17,1	48,4
26,4	3,37826	15,2	43,2
27,0	3,30417	21,9	62,3
27,6	3,22776	13,2	37,6
28,1	3,17404	15,7	44,6
28,5	3,12449	21,6	61,3
29,0	3,07854	12,7	36
29,7	3,00993	12,3	34,8
31,0	2,88098	12,1	34,4

2θ (°)	Valores d (Angstrom)	Intensidades	
		Recuentos	Relativa (%)
31,4	2,84529	12,9	36,6
32,2	2,77633	14	39,8
32,6	2,7414	11,1	31,6
35,7	2,516	11,4	32,3
39,2	2,29767	9,67	27,4

En el espectro de difracción de rayos X de polvo, los picos se observaron a ángulos de difracción de (2θ): $5,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

Los resultados de análisis TG/DTA se muestran en la Figura 26.

5 Ejemplo de prueba 1

Prueba de estabilidad sólida de cristal

Se pesaron correctamente aproximadamente 10 mg de cristal en el recipiente de vidrio de 2 mL con tapón hecho de polietileno.

- 10 Después de cerrar el envase de cristal, se enrolló con parafilm y se almacenó durante dos o cuatro semanas a 40 °C o 60 °C. La muestra almacenada a 40 °C se llamó 40 °C con tapón hermético, y la muestra guardada a 60 °C se llama 60 °C con tapón hermético.

También se reservaron muestras con el envase de cristal abierto a 40 °C, 89 % de humedad relativa, o 60 °C, durante dos semanas o cuatro semanas. La muestra almacenada a 40 °C y humedad relativa de 89 % se llamó 40 °C H.R. 89 %, y la muestra almacenada a 60 °C se llamó 60 °C Abierta.

- 15 Usando muestras con tapón hermético almacenadas a -40 °C como patrón, se midió el contenido con el método de calibración absoluta por el método de HPLC en las siguientes condiciones:

En la Tabla 16 se mostró un resto del cristal y un resultado de observación para el cambio de aspecto en la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato) del compuesto (IA).

- 20 En la Tabla 17 se mostró un resto del cristal y un resultado de observación para el cambio de aspecto en el hidrato de sal de ácido p-toluenosulfónico (forma I) del compuesto (IA).

En la Tabla 18 se mostró un resto de cristal y un resultado de observación para el cambio de aspecto en el hidrato de sal de ácido p-toluenosulfónico (forma II) del compuesto (IA).

Además, cuando no hubo ningún cambio en el aspecto, una evaluación fue (-), y cuando hubo un pequeño cambio observado, fue (±).

- 25 No hubo cambios en el aspecto en la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato), hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico (forma I) o hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico (forma II), no se observó disminución en el contenido de cada cristal y cada cristal fue estable.

Condiciones de HPLC

Columna: CAPCELL PAK C18 AQ (3 micrómetros 3,0 x 150 mm)

- 30 Temperatura de la columna: 50 °C

Longitud de onda de detección de UV: 231 nm

Fase móvil: Se llevó a cabo una elución en gradiente como se muestra en la Tabla 15.

[A] Una disolución mixta que contiene formiato de amonio (10 mmol/L) y cloruro de magnesio (10 mmol/L)

[B] Acetonitrilo

[Tabla 15]

Tiempo (min)	[A] (%)	[B] %
0	65	35
10	65	35
20	30	70
25	30	70
25,1	65	35
30	65	35

[Tabla 16]

Condición de almacenamiento	Periodo de almacenamiento (semanas)	Cambio de aspecto	Tasa de supervivencia (%)
Patrón	2		100,0
Patrón	4		100,0
60 °C Tapón hermético	2	-	99,9
60 °C Tapón hermético	4	-	99,6
60 °C Abierta	2	-	100,3
60 °C Abierta	4	-	98,8
40 °C H.R. 89 %	2	-	99,3
40 °C H.R. 89 %	4	-	100,5
40 °C Tapón hermético	4	-	98,0

[Tabla 17]

Condición de almacenamiento	Periodo de almacenamiento (semanas)	Cambio de aspecto	Tasa de supervivencia (%)
Patrón	2		100,0
Patrón	4		100,0
60 °C Tapón hermético	2	-	100,8
60 °C Tapón hermético	4	±	99,2
60 °C Abierta	2	-	100,5
60 °C Abierta	4	±	98,5
40 °C H.R. 89 %	2	-	101,2
40 °C H.R. 89 %	4	±	98,4

[Tabla 18]

Condición de almacenamiento	Periodo de almacenamiento (semanas)	Cambio de aspecto	Tasa de supervivencia (%)
Patrón	2		100,0
Patrón	4		100,0
60 °C Tapón hermético	2	-	102,0
60 °C Tapón hermético	4	±	100,6
60 °C Abierta	2	-	100,7
60 °C Abierta	4	±	100,4
40 °C H.R. 89%	2	-	100,9
40 °C H.R. 89%	4	±	100,1

Ejemplo de prueba 2

Prueba de confirmación de higroscopicidad del cristal

- 5 Se muestrearon aproximadamente 10 mg de sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato) de la fórmula (IA) en un recipiente para especímenes para el aparato automatizado de sorción de vapor de agua y se secaron a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno seco. Después de la terminación del secado, se cambió continuamente la humedad relativa a intervalos de 5 % en un intervalo de 0 % a 95 % y se midió la cantidad de adsorción y desorción de vapor de agua de la muestra con el aparato de sorción de vapor de agua automatizado: DVS Advantage (Surface Measurement Systems).

10 Un resultado se muestra en la Tabla 19. Una cantidad de la absorción de humedad máxima del cristal de la sal de ácido p-toluenosulfónico (no solvato) de la fórmula (IA) en el intervalo de 0 % a 95 % de humedad relativa a 25 °C es inferior al 1,2 %, y la higroscopicidad se observó poco en el cristal.

[Tabla 19]

H.R. (%)	Cambios (%)	
	Adsorción	Desorción
0,0	0,000	0,011
5,0	0,075	0,118
10,0	0,126	0,186
15,0	0,184	0,255
20,0	0,233	0,318
25,0	0,282	0,374
30,0	0,329	0,430
35,0	0,377	0,484
40,0	0,425	0,544
45,0	0,474	0,607
50,0	0,522	0,666
55,0	0,569	0,715
60,0	0,615	0,758

H.R. (%)	Cambios (%)	
	Adsorción	Desorción
65,0	0,668	0,806
70,0	0,732	0,857
75,0	0,788	0,899
80,0	0,849	0,943
85,0	0,917	0,995
90,0	0,999	1,059
95,0	1,137	1,137

Ejemplo de formulación 1

Se prepara un gránulo que contiene los siguientes componentes.

5

[Tabla 15]

Ingredientes	compuesto representado por la fórmula (IA)	10 mg
	lactosa	700 mg
	almidón de maíz	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

"Compuesto representado por la fórmula (IA)" anterior incluye una sal de adición de ácido p-toluenosulfónico y/o un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico.

Se pasan el compuesto representado por la fórmula (IA) y la lactosa a través de un tamiz de malla 60. Se pasa almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan en una mezcladora rotatoria en forma de V. Se añade una disolución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad) al polvo mezclado y se amasa la mezcla, se granula y se lleva a cabo un proceso de secado. Se filtra el gránulo seco obtenido a través de un tamiz vibratorio (12/60 malla) dando una formulación granular.

10

Ejemplo de formulación 2

Se prepara un gránulo para encapsulación que contienen los siguientes ingredientes.

15

[Tabla 16]

Ingredientes	compuesto representado por la fórmula (IA)	15 mg
	lactosa	90 mg
	almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

"Compuesto representado por la fórmula (IA)" anterior incluye una sal de adición de ácido p-toluenosulfónico y/o un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico.

Se pasan el compuesto representado por la fórmula (IA) y la lactosa a través de un tamiz de malla 60. Se pasa almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan y se añadió una disolución acuosa de HPC-L al polvo mezclado, y se amasa la mezcla, se granula y seca. Se regula un tamaño de partículas del gránulo seco obtenido y se llena una cápsula de gelatina dura N° 4 con 150 mg del gránulo.

20

Ejemplo de formulación 3

Se prepara un comprimido que contiene los siguientes ingredientes.

[Tabla 17]

Ingredientes	compuesto representado por la fórmula (IA)	10 mg
	lactosa	90 mg
	celulosa microcristalina	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	estearato de magnesio	5 mg
		150 mg

- 5 "Compuesto representado por la fórmula (IA)" anterior incluye una sal de adición de ácido p-toluenosulfónico y/o un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico.

Se pasan el compuesto representado por la fórmula (IA), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (carboximetilcelulosa de sodio) a través de un tamiz de malla 60 y se mezclan. Se mezcla estearato de magnesio con el polvo mezclado y se obtiene un polvo mezclado para comprimido. Este polvo se prepara en comprimidos dando un comprimido de 150 mg.

10 Ejemplo de formulación 4

Se mezclan los siguientes ingredientes con calentamiento y se esterilizaron dando una inyección.

[Tabla 18]

Ingredientes	compuesto representado por la fórmula (IA)	3 mg
	tensioactivo no iónico	15 mg
	agua purificada para inyección	1 ml

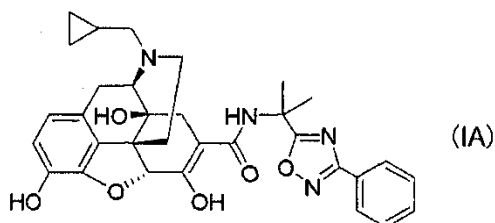
"Compuesto representado por la fórmula (IA)" anterior incluye una sal de adición de ácido p-toluenosulfónico y/o un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico.

15 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El compuesto y el cristal de la presente invención son útiles para tratar y/o prevenir náuseas, vómitos y/o estreñimiento inducido por un compuesto que tiene una actividad agonista de receptores de opioides, y se proporciona un proceso novedoso para la preparación del cristal.

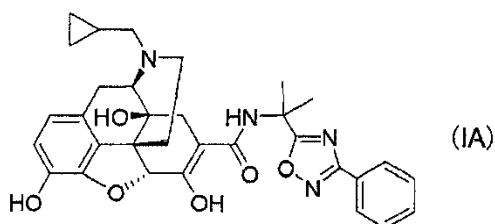
REIVINDICACIONES

1. Una sal de ácido p-toluenosulfónico de un compuesto de la fórmula (IA):



o un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico.

5 2. Cristal de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto de la fórmula (IA):



o cristal de un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico.

10 3. El cristal de la sal de ácido p-toluenosulfónico según la reivindicación 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

4. El cristal de la sal de ácido p-toluenosulfónico según la reivindicación 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$ y $25,5^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

15 5. Un cristal de forma I del hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico según la reivindicación 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

20 6. El cristal de forma I del hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico según la reivindicación 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

7. Un cristal de forma II del hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico según la reivindicación 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

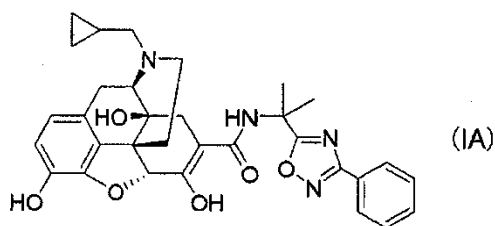
25 8. El cristal de forma II del hidrato de la sal de ácido p-toluenosulfónico según la reivindicación 2, en donde el cristal tiene picos en ángulos de difracción (2θ) de: $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$ en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

9. Una composición farmacéutica que comprende el cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8.

10. Un cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de náuseas, vómitos y/o estreñimiento.

30 11. Un cristal según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 para su uso en la mitigación y/o prevención de los efectos secundarios inducidos por un compuesto que tiene una actividad agonista de receptores de opioides.

12. Un proceso de preparación de un cristal de una sal de ácido p-toluenosulfónico del compuesto de la fórmula (IA):

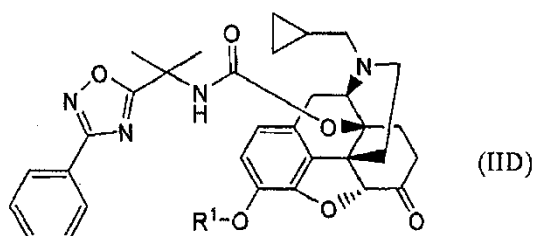


o cristal de un hidrato de dicha sal de ácido p-toluenosulfónico según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 que comprende las etapas de:

añadir ácido p-toluenosulfónico al compuesto de la fórmula (IA), y

5 cristalizar la sal de ácido p-toluenosulfónico o un hidrato de la misma en un disolvente, según se necesite.

13. Un proceso de preparación del cristal según la reivindicación 2, caracterizado por tratar con una base un compuesto de la fórmula (IID):

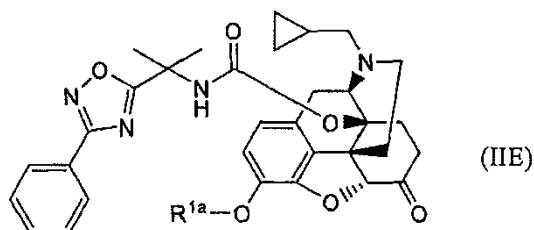


en donde R^1 es hidrógeno o grupo protector de hidroxilo,

10 añadir ácido p-toluenosulfónico después de desproteger R^1 , según se necesite, y

cristalizar la sal de ácido p-toluenosulfónico o un hidrato de la misma en un disolvente, según se necesite.

14. Un proceso según la reivindicación 13, caracterizado por tratar con una base un compuesto de la fórmula (IIE):



15 en donde R^{1a} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo desprotegible por una base, añadir ácido p-toluenosulfónico al mismo, y

cristalizar la sal de ácido p-toluenosulfónico o un hidrato de la misma en un disolvente, según se necesite.

Fig. 1

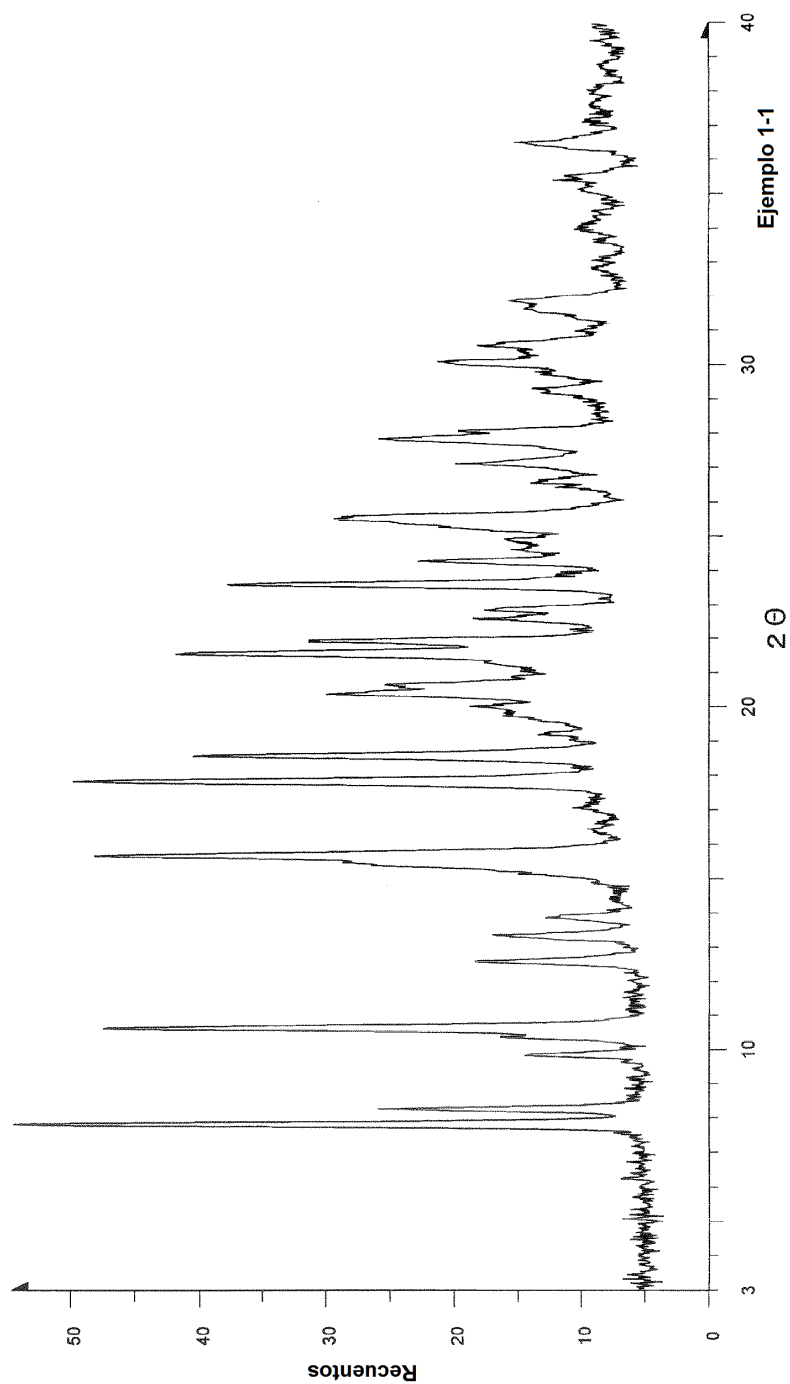


Fig. 2

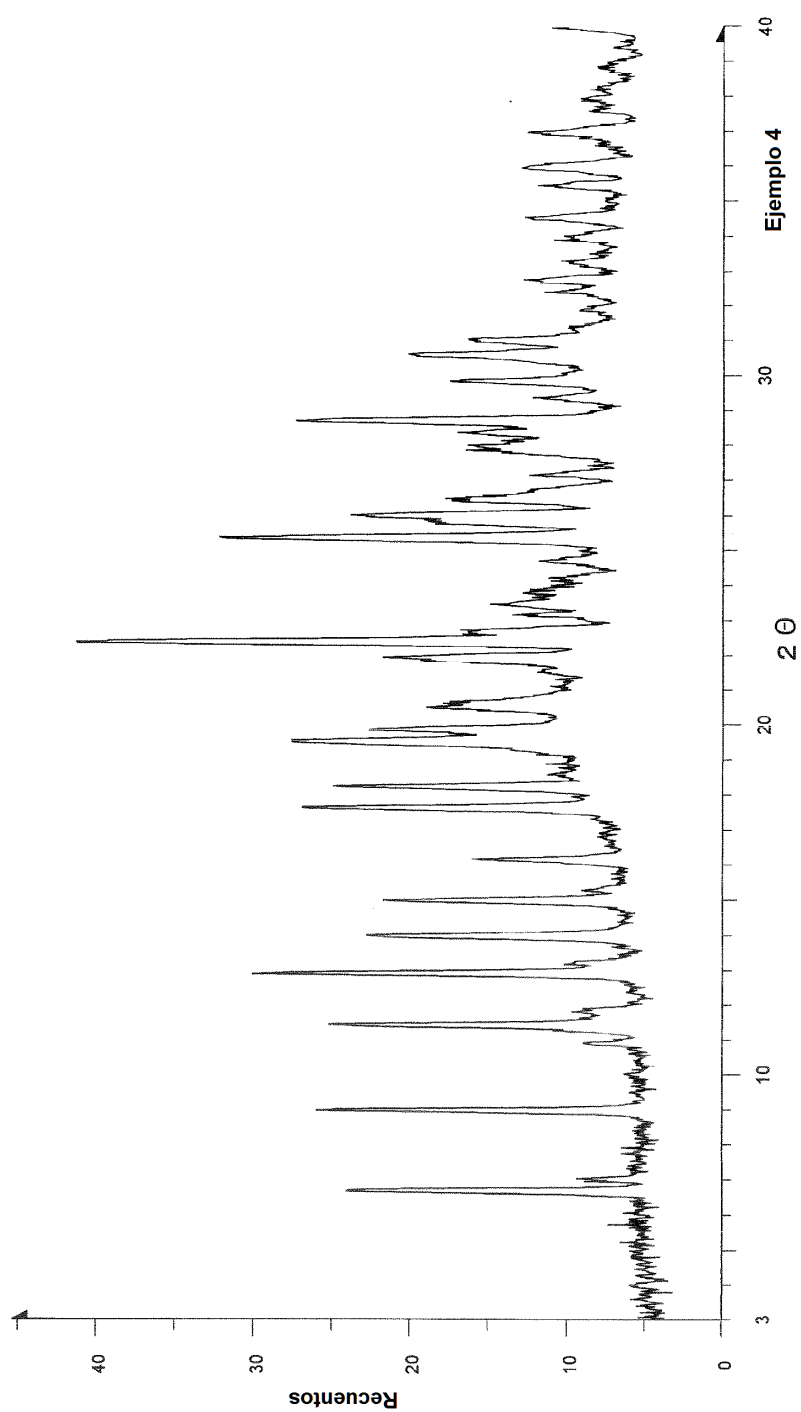


Fig. 3

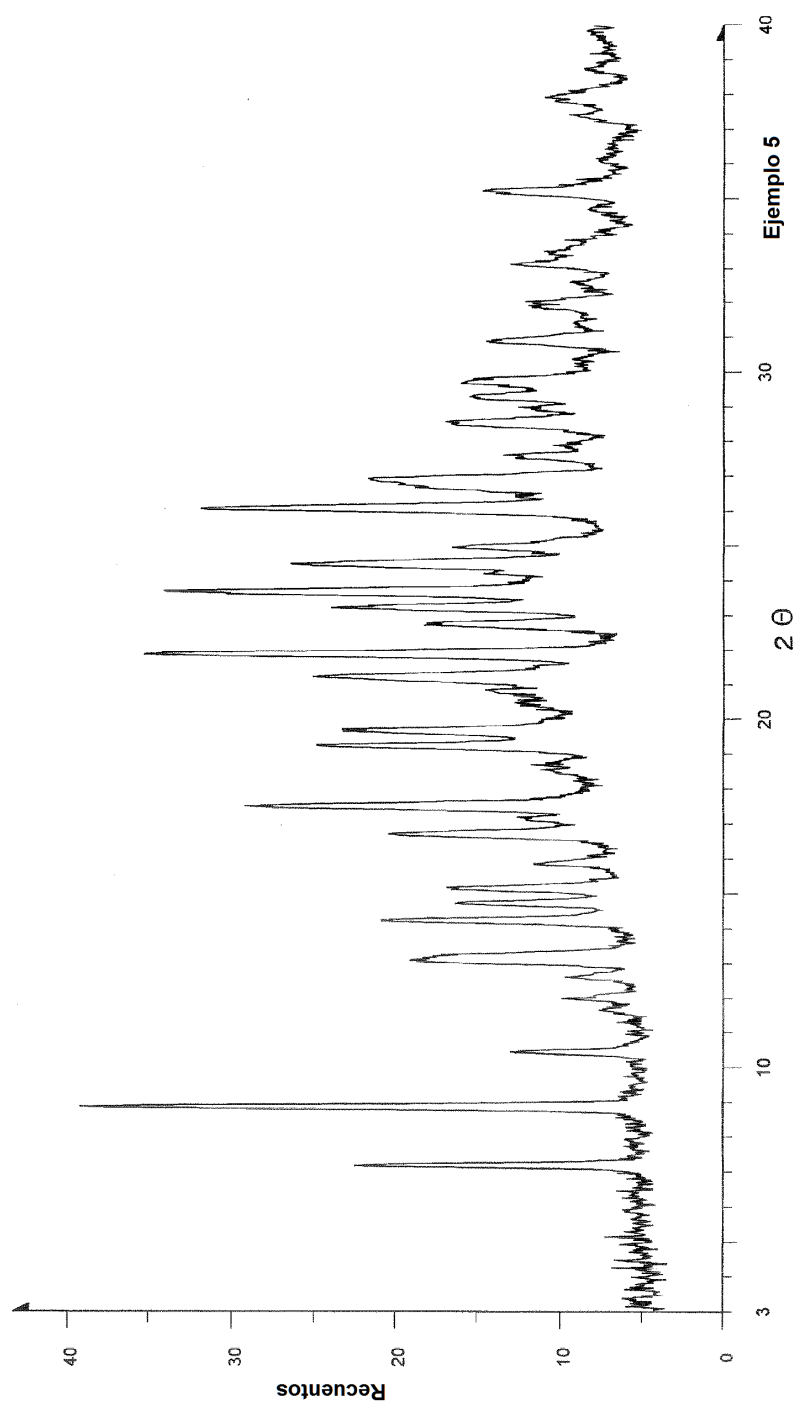


Fig. 4

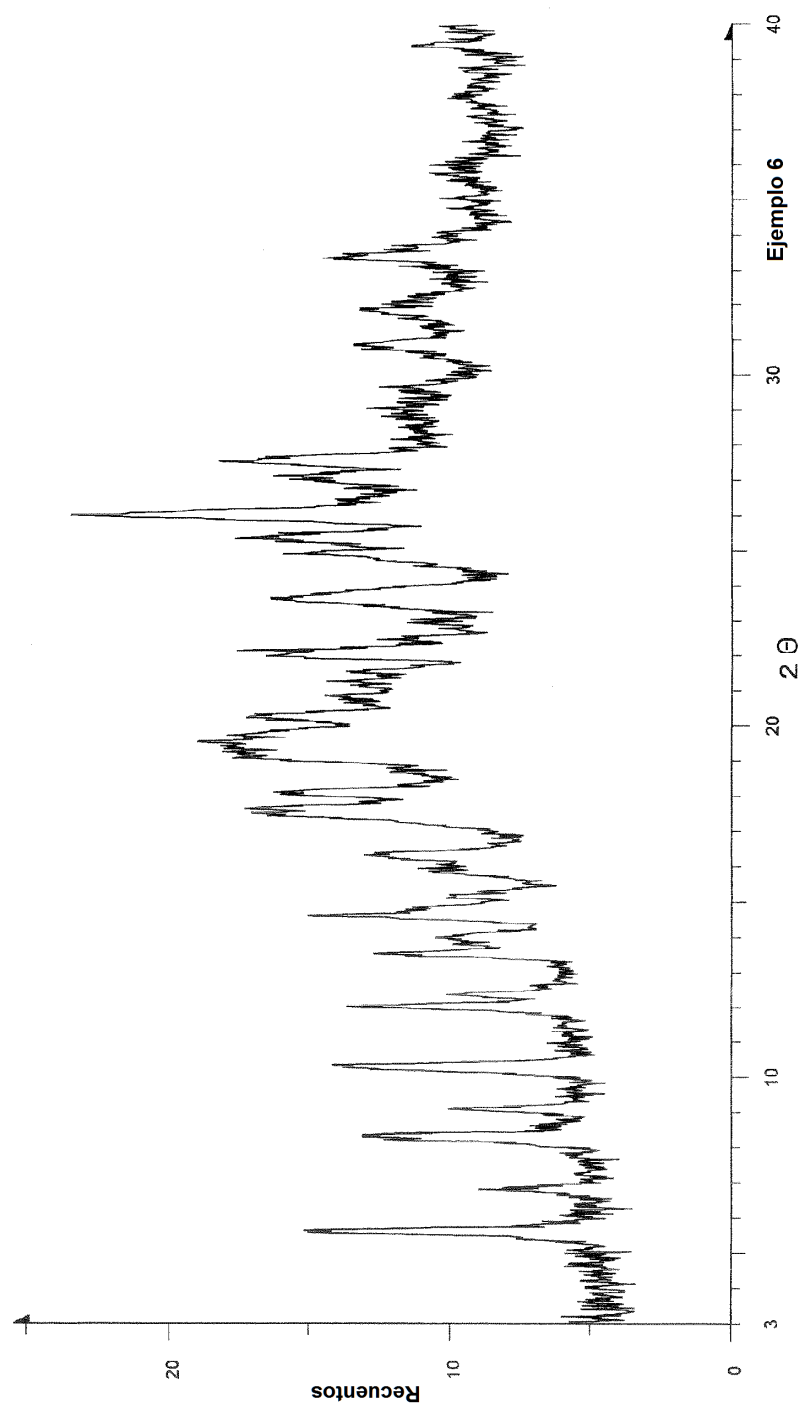


Fig. 5

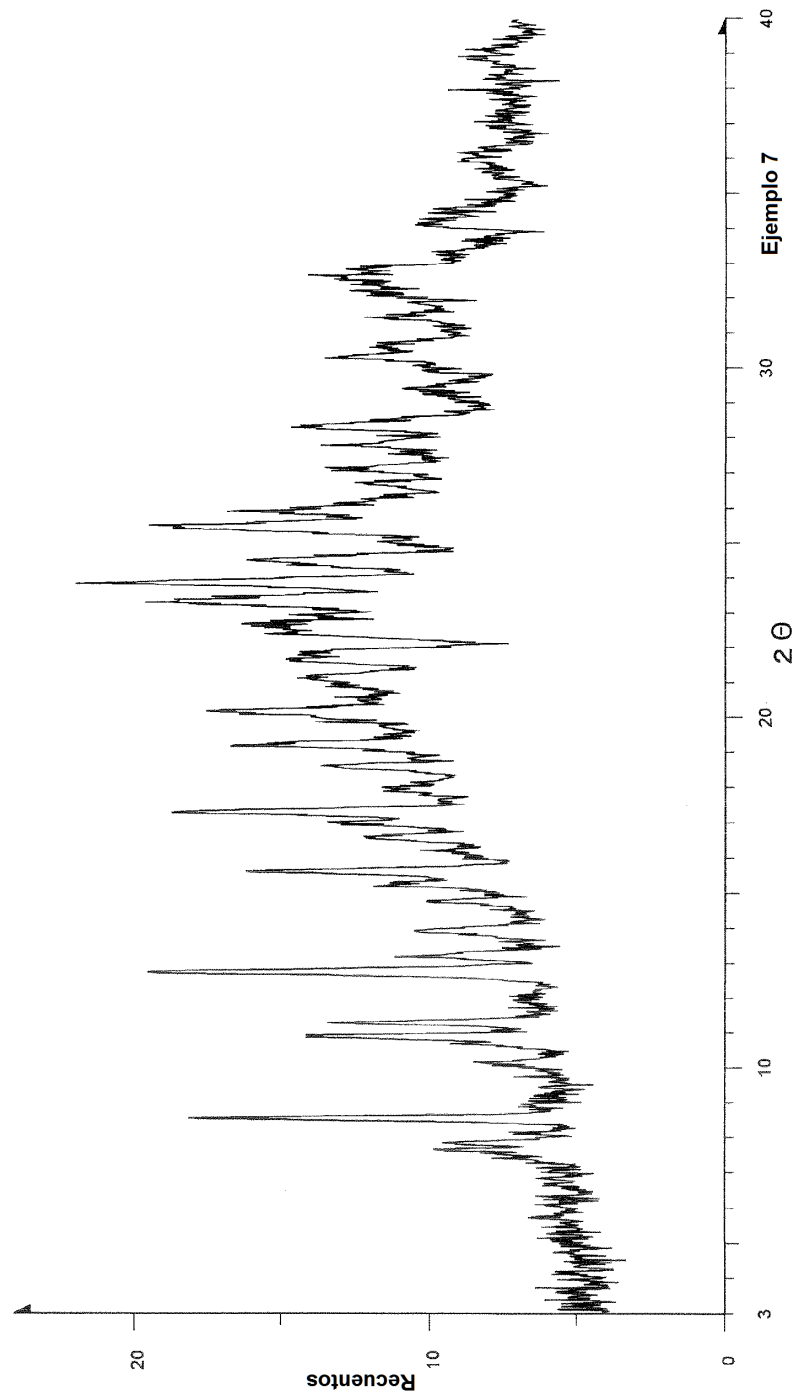


Fig. 6

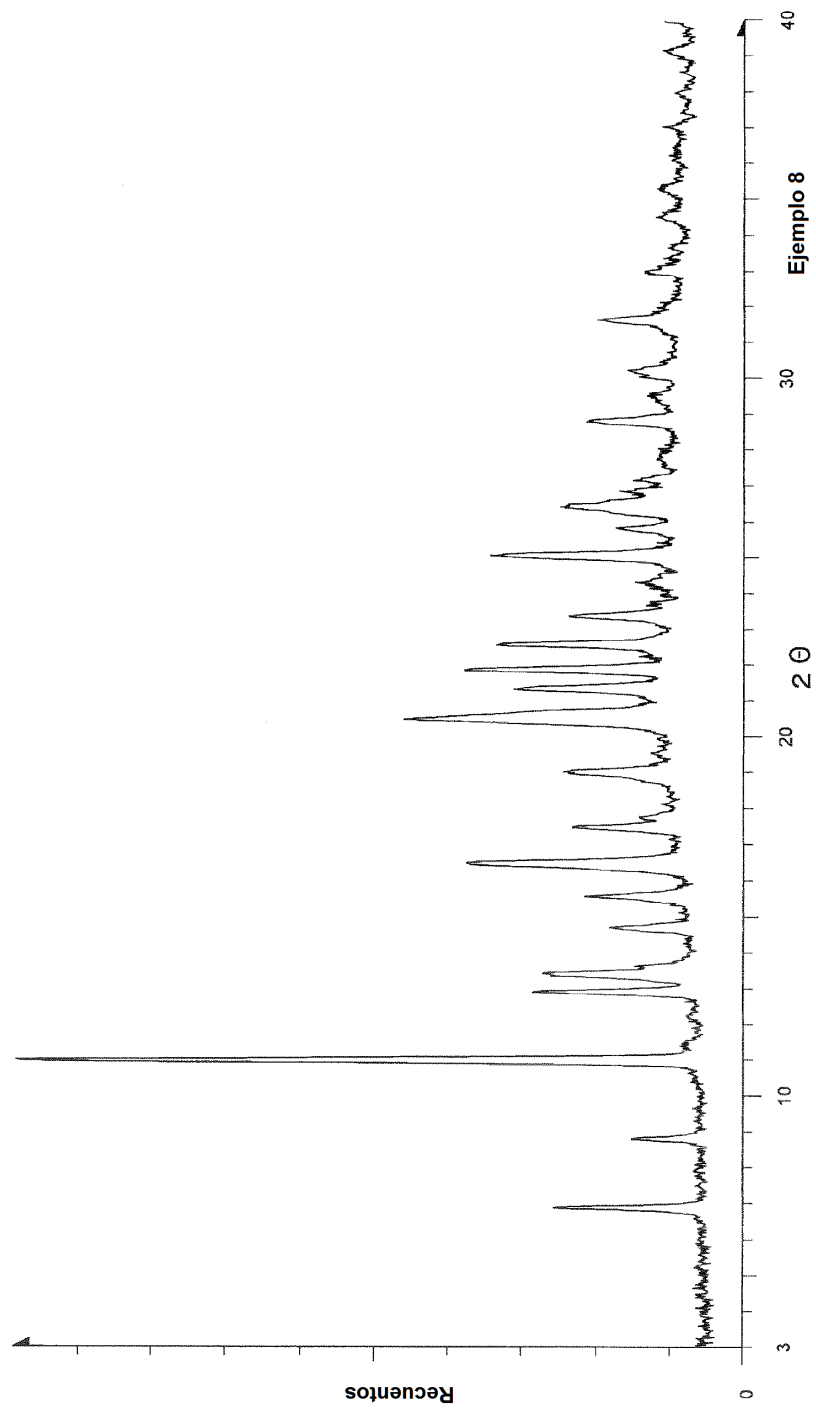


Fig. 7

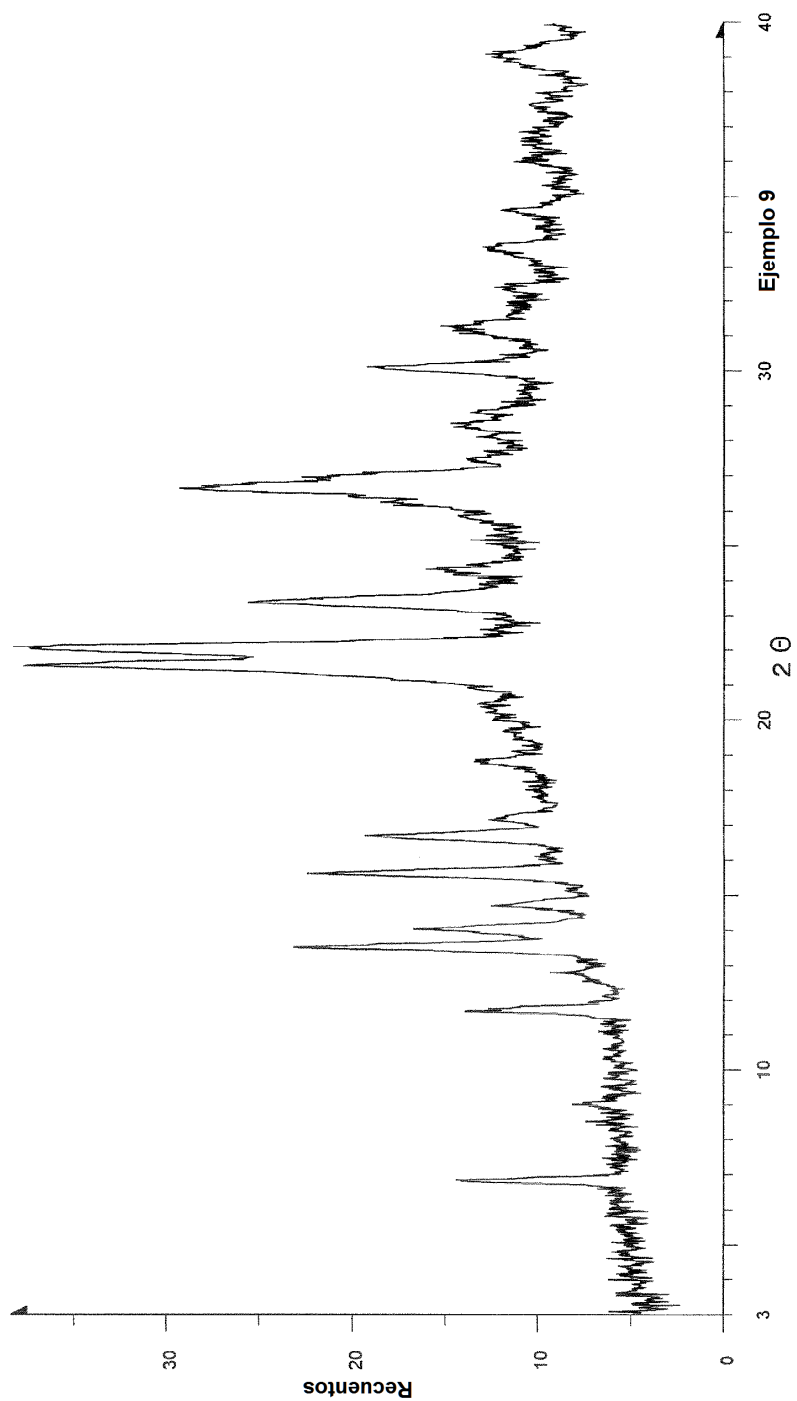


Fig. 8

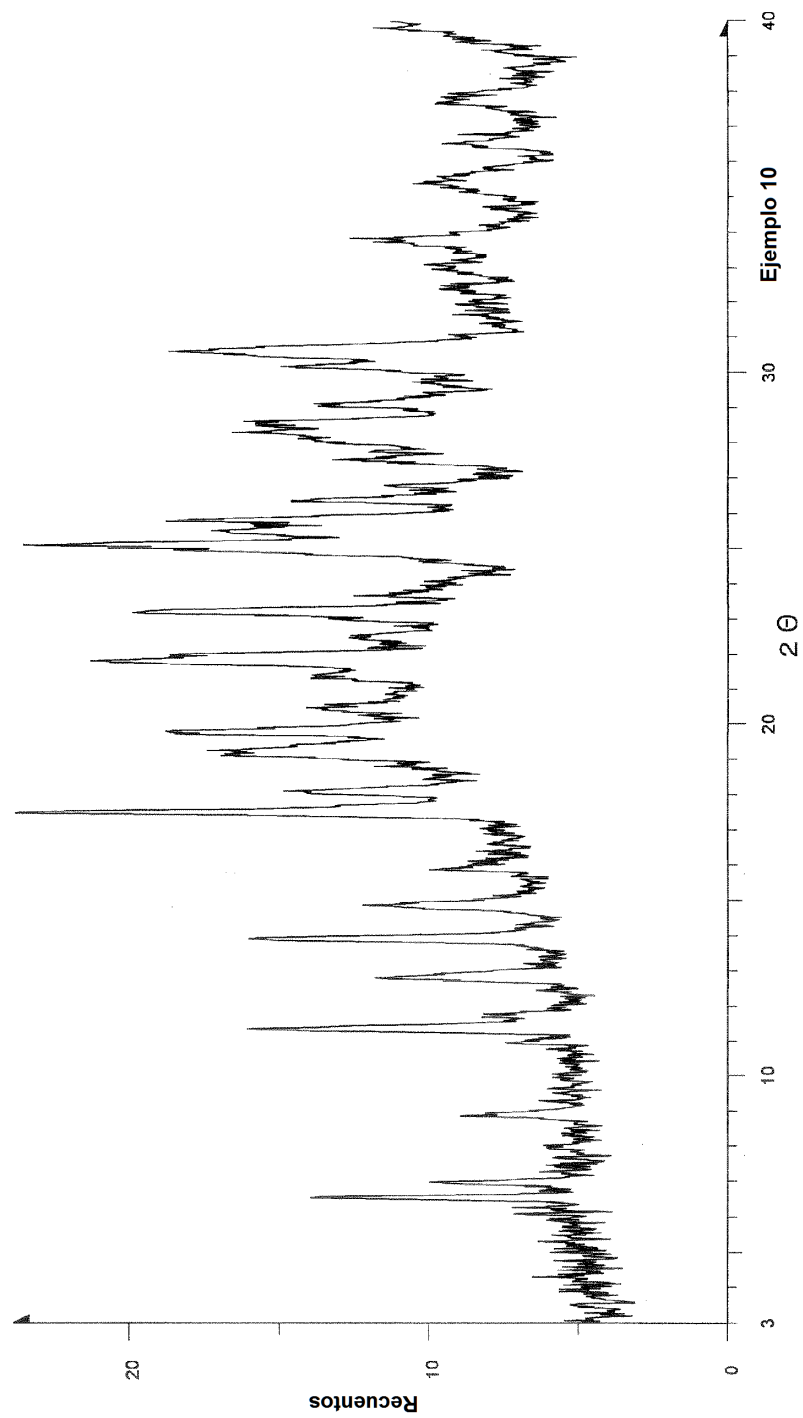


Fig. 9

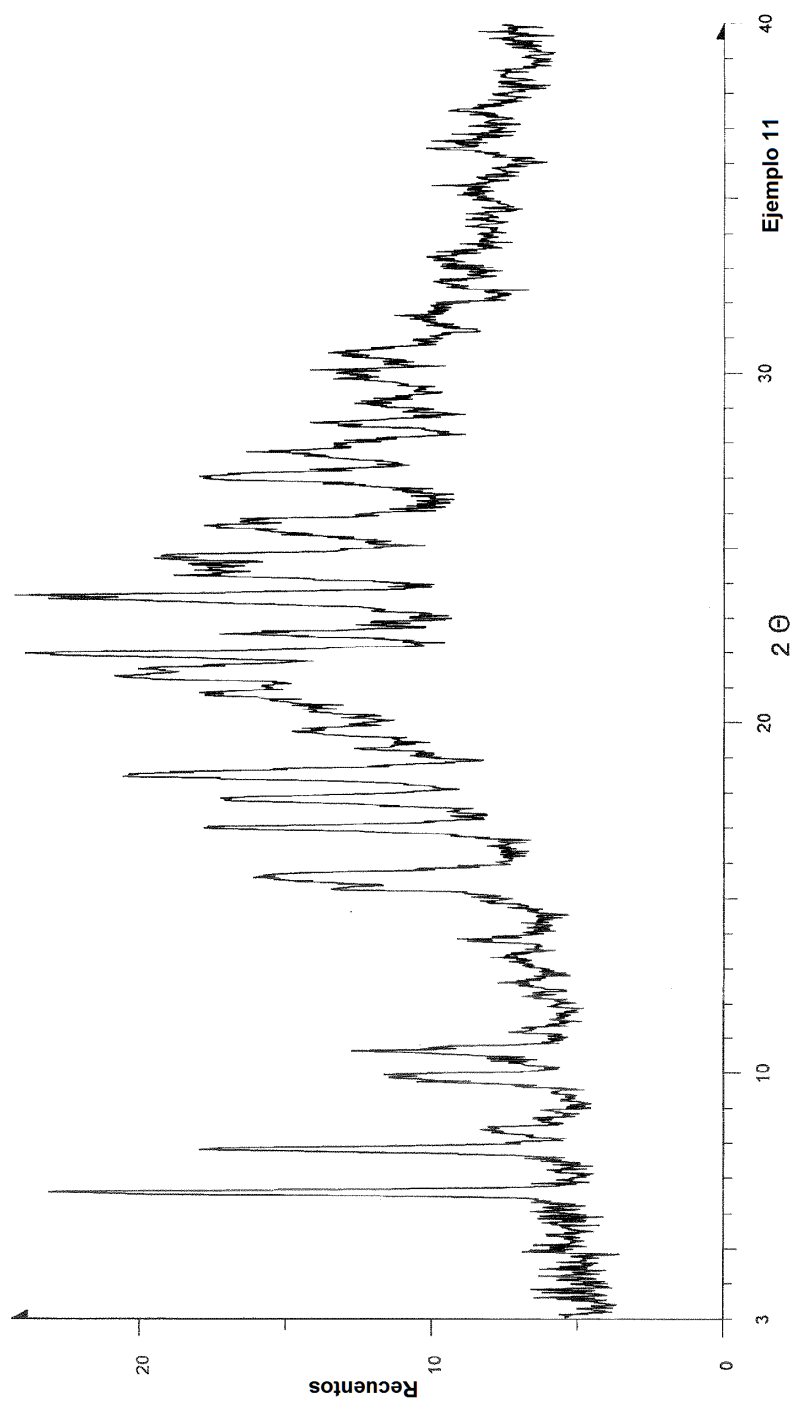


Fig. 10

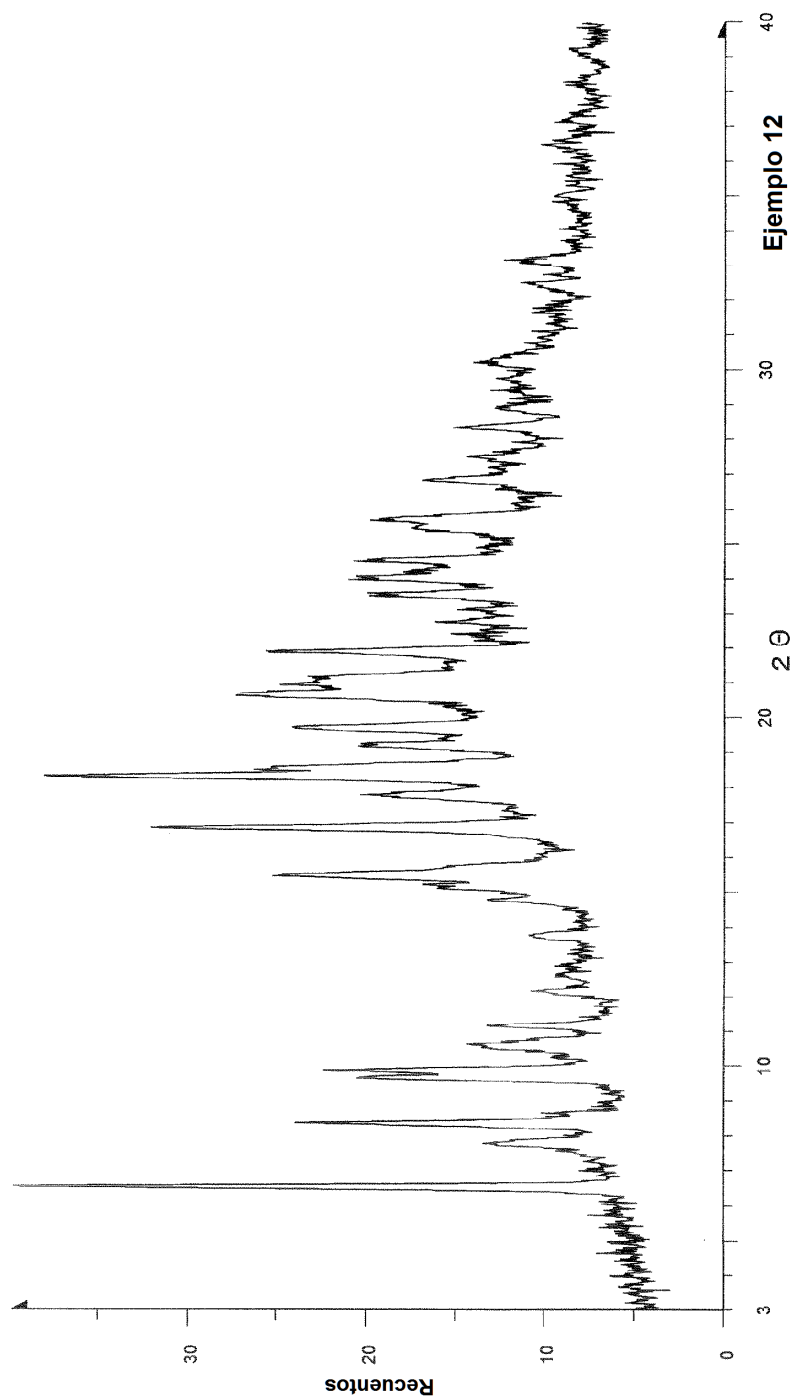


Fig. 11

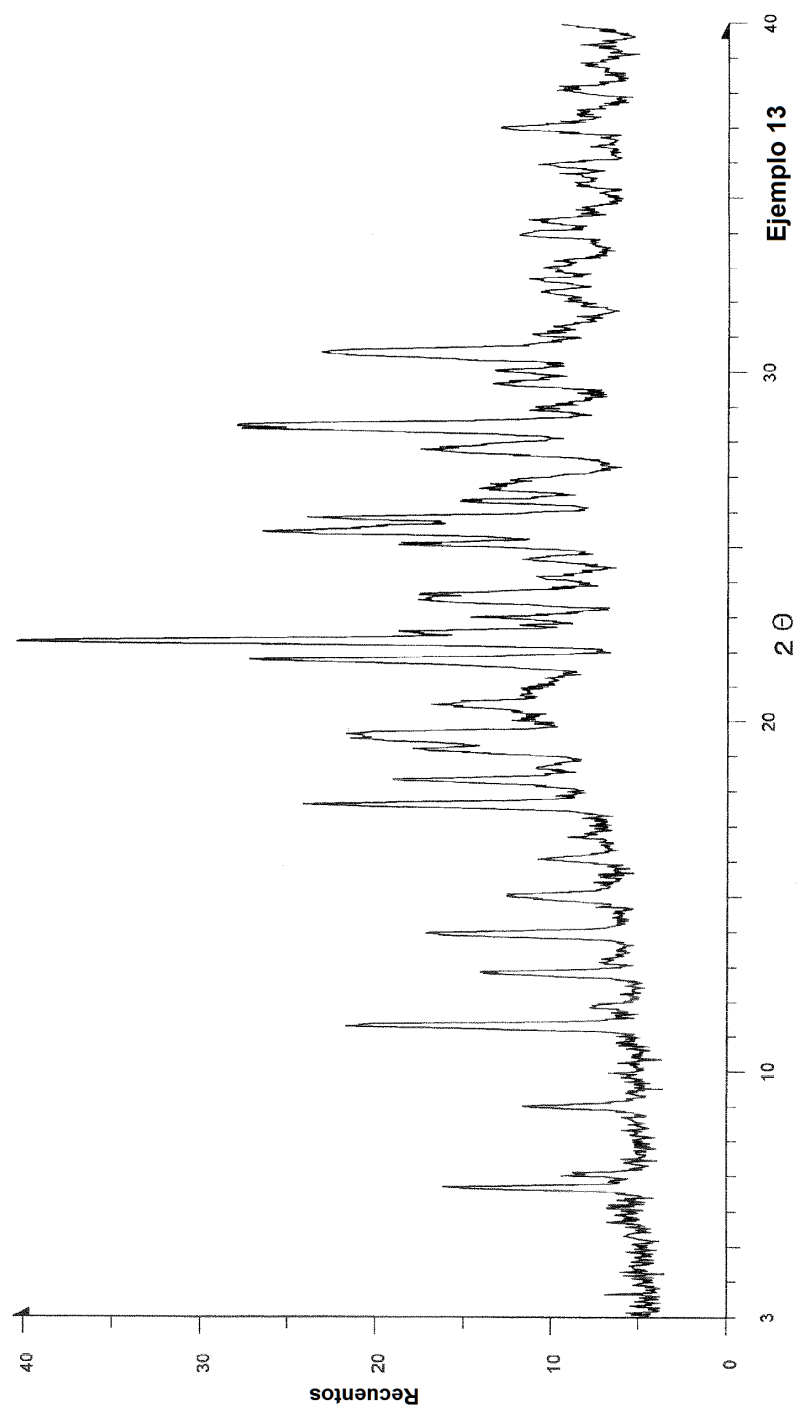


Fig. 12

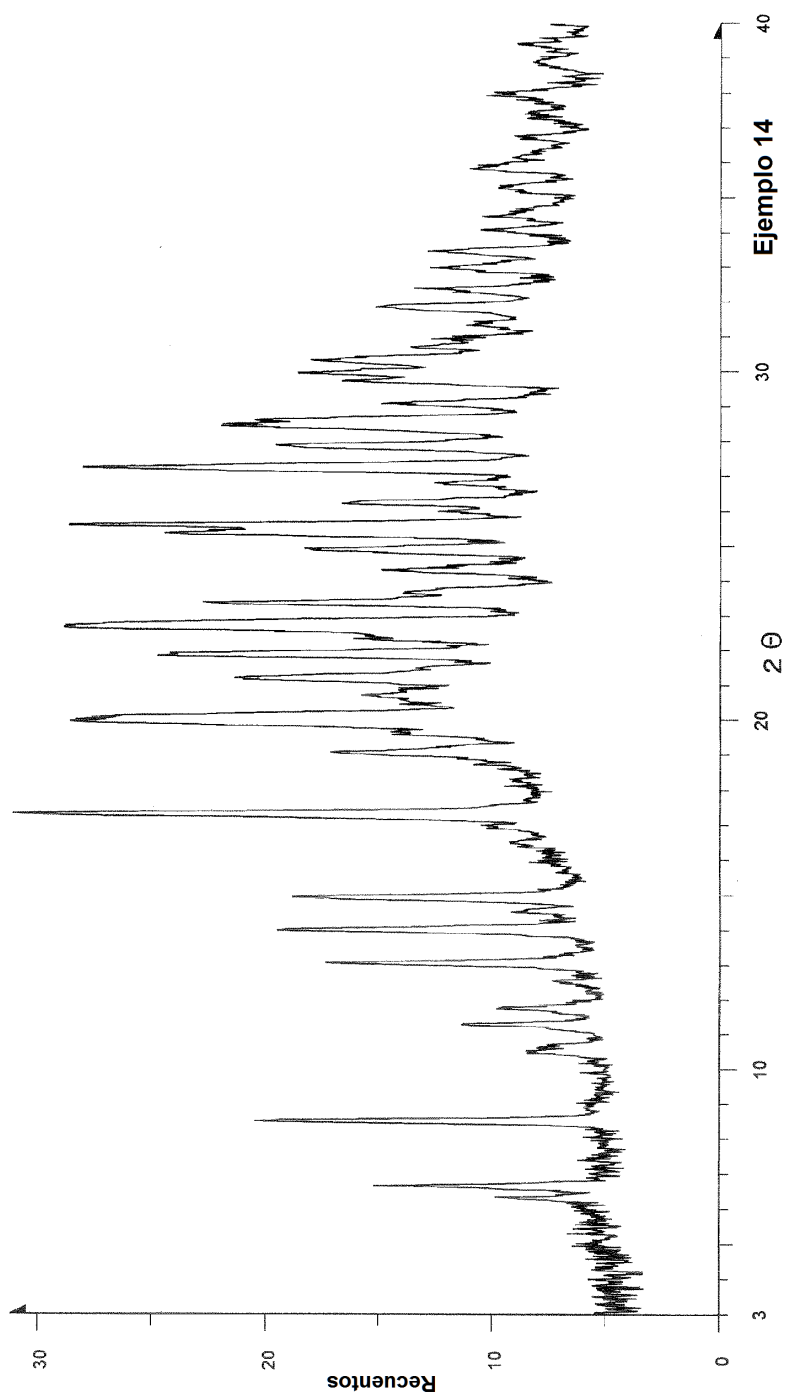


Fig. 13

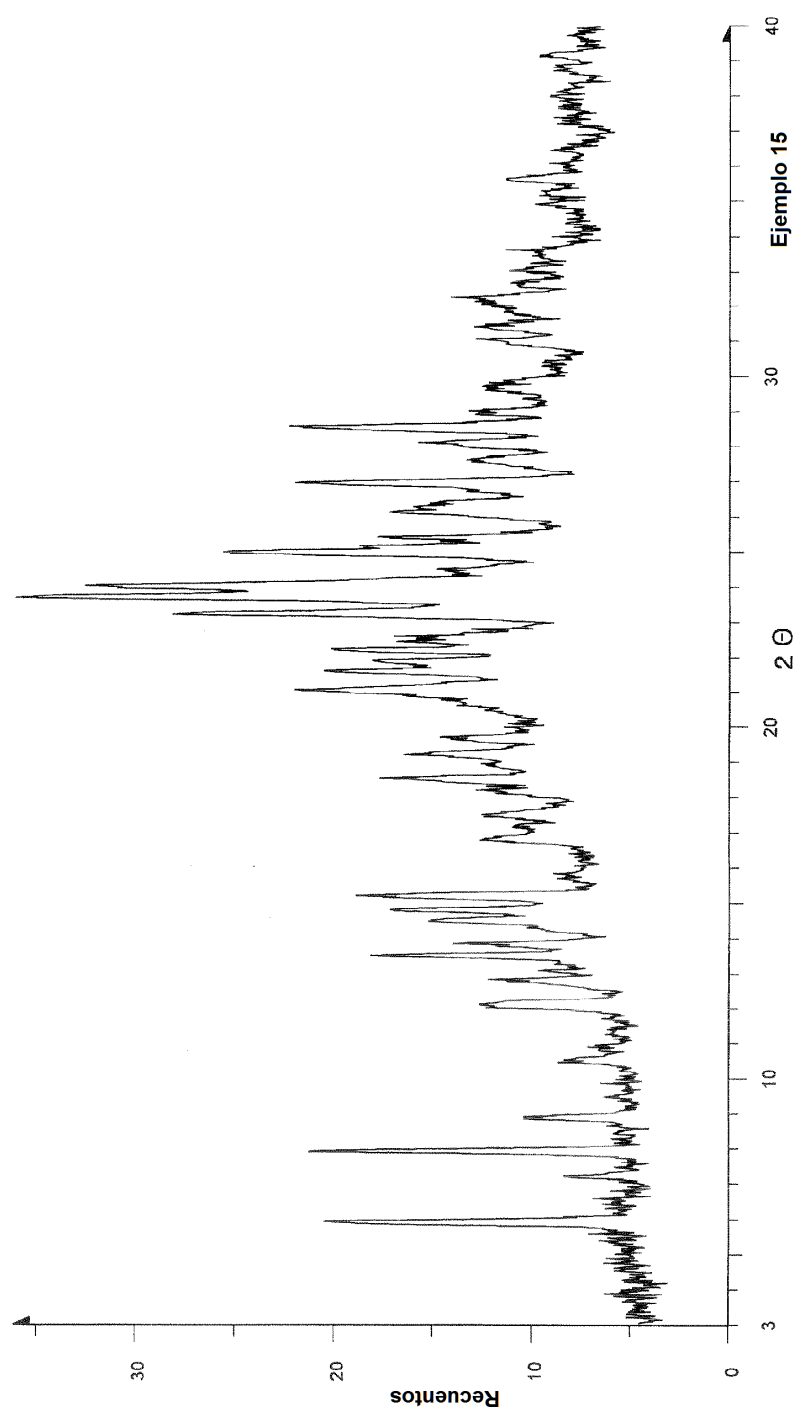


Fig. 14

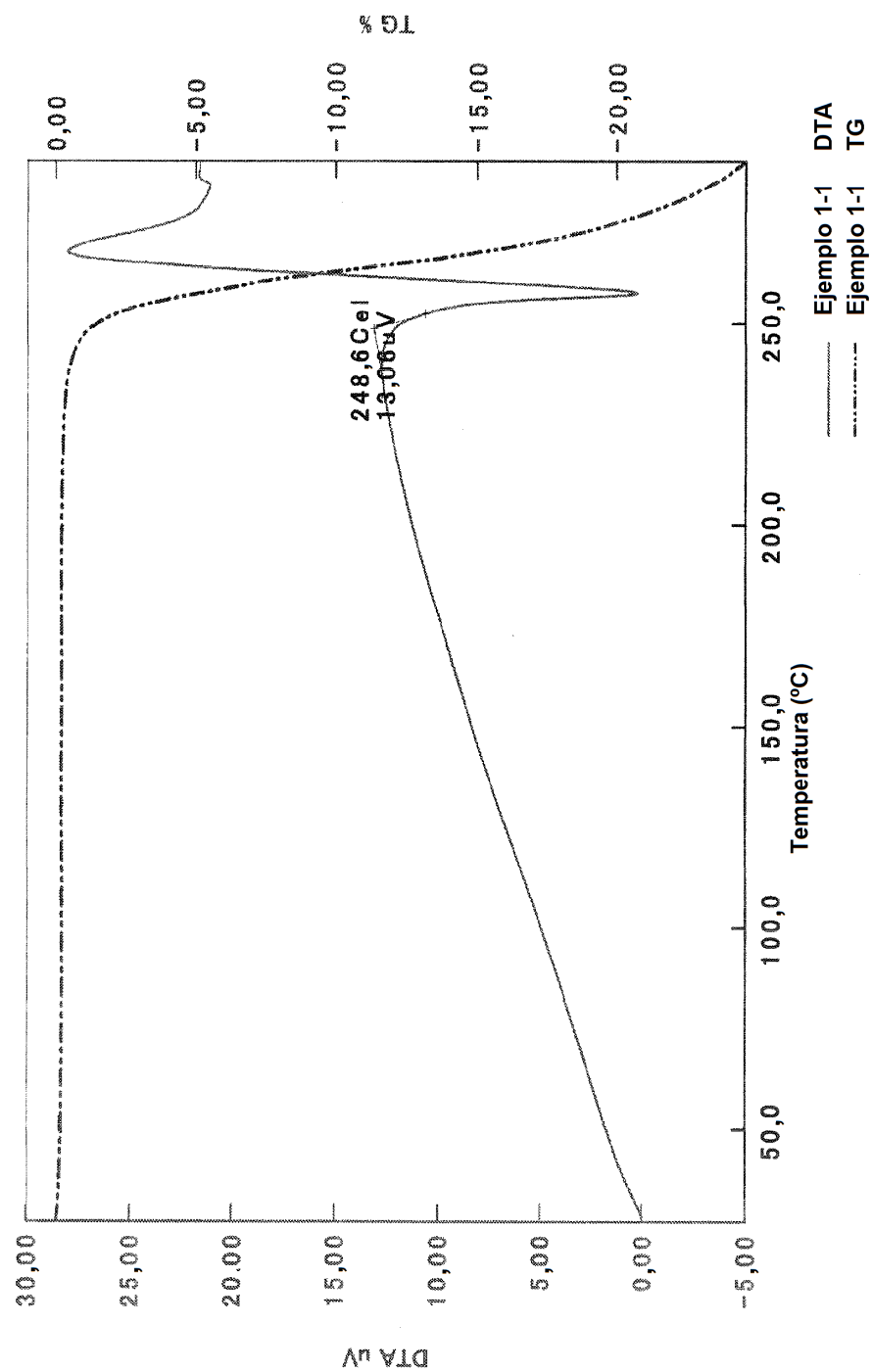


Fig. 15

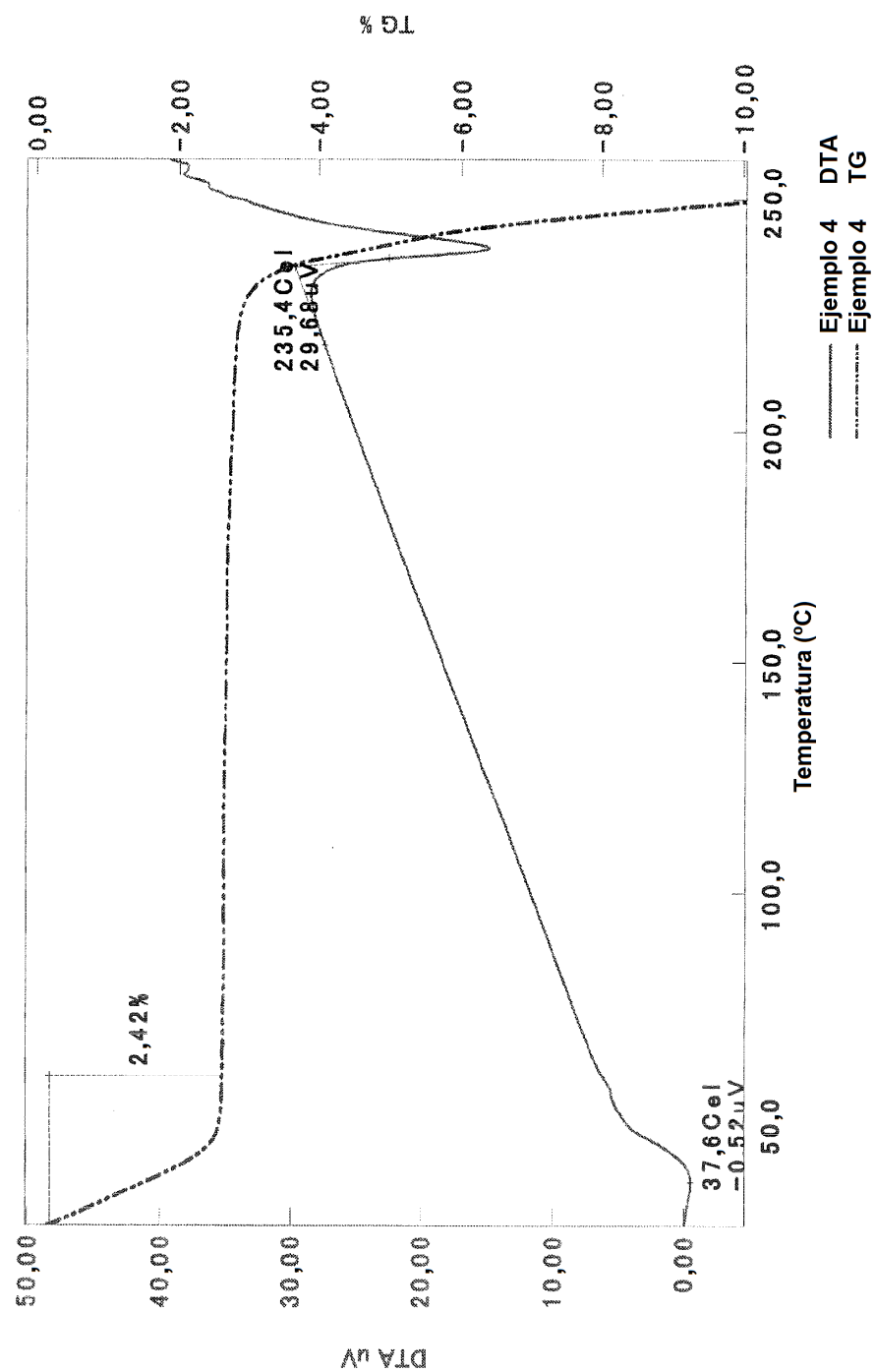


Fig. 16

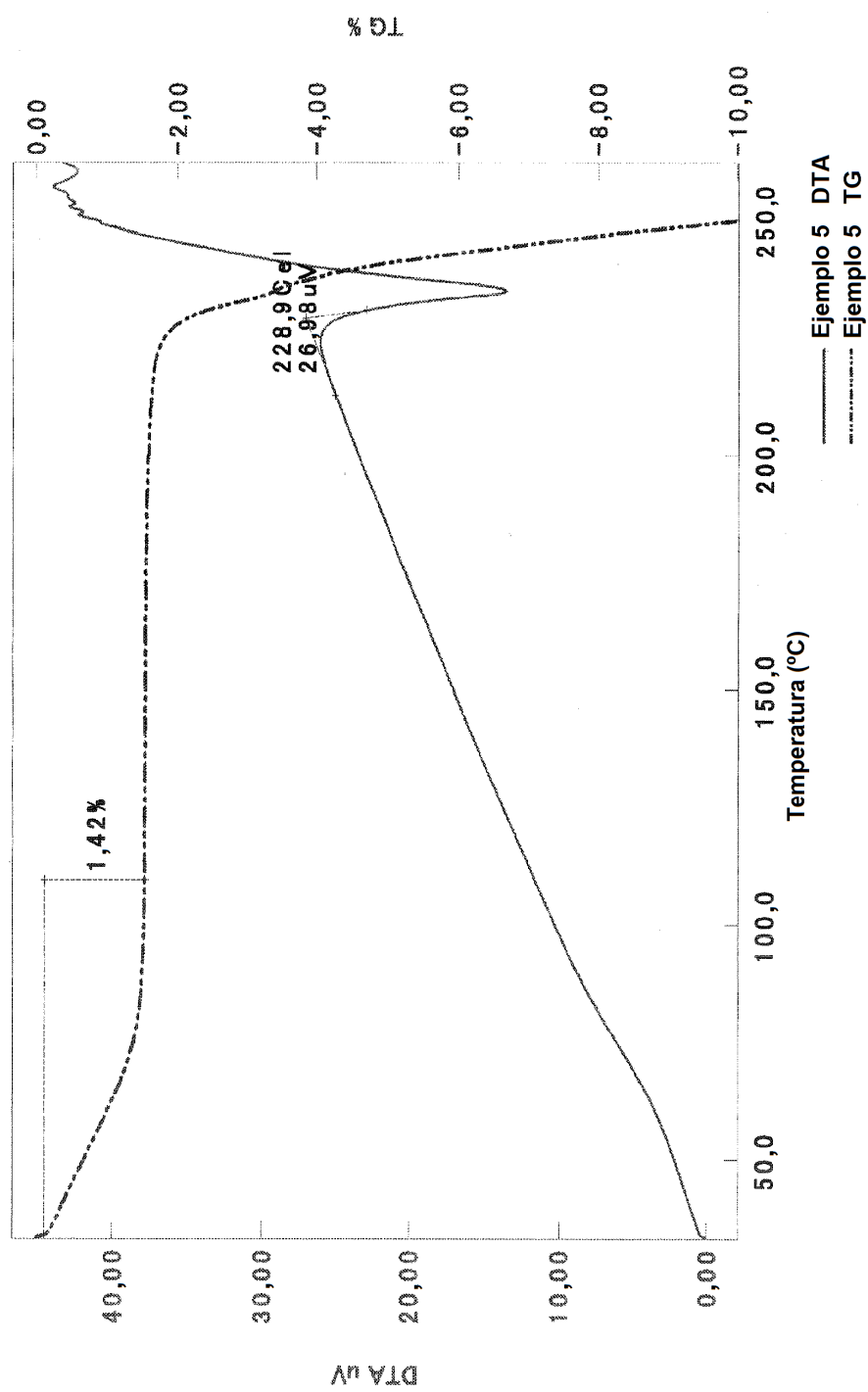


Fig. 17

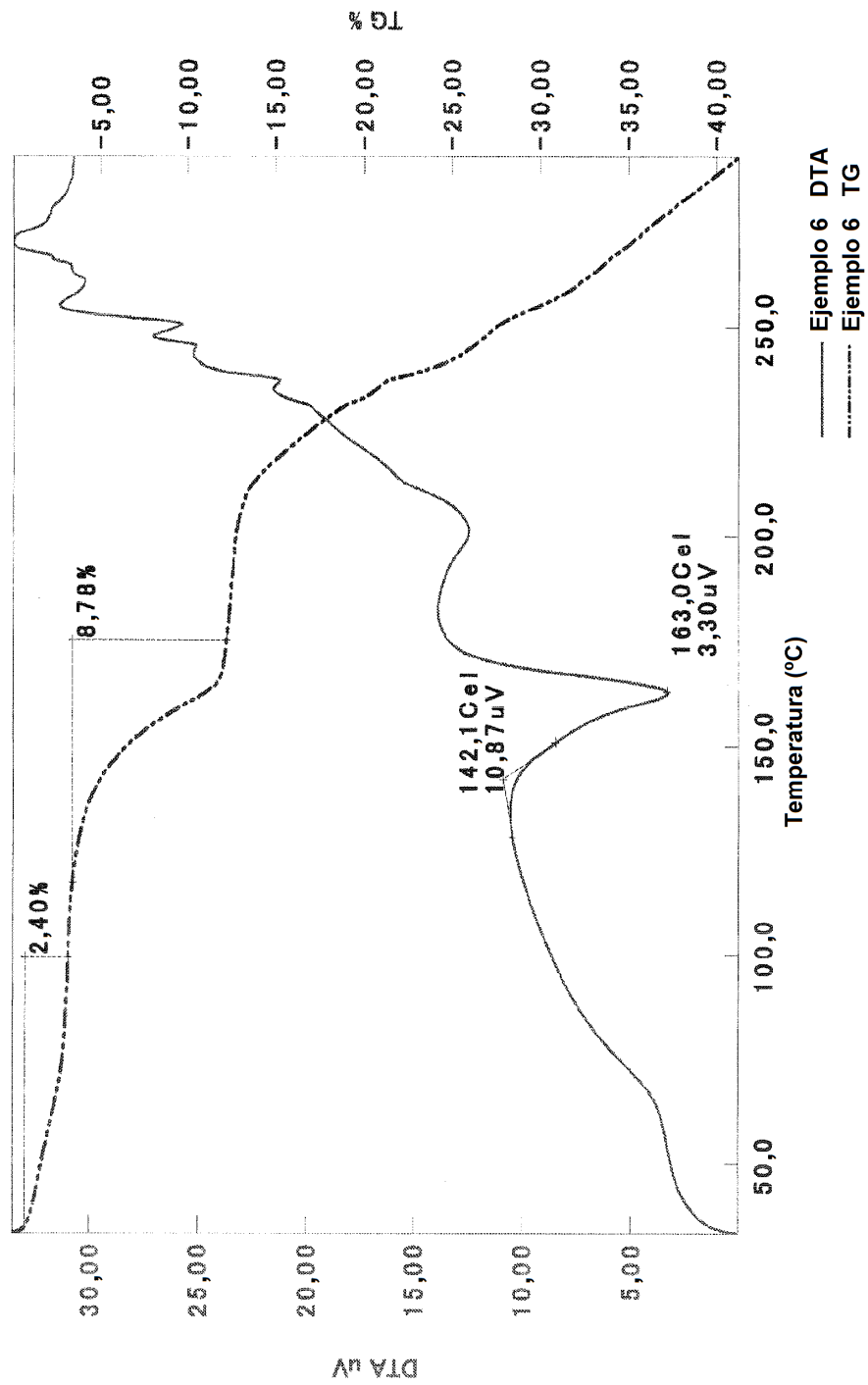


Fig. 18

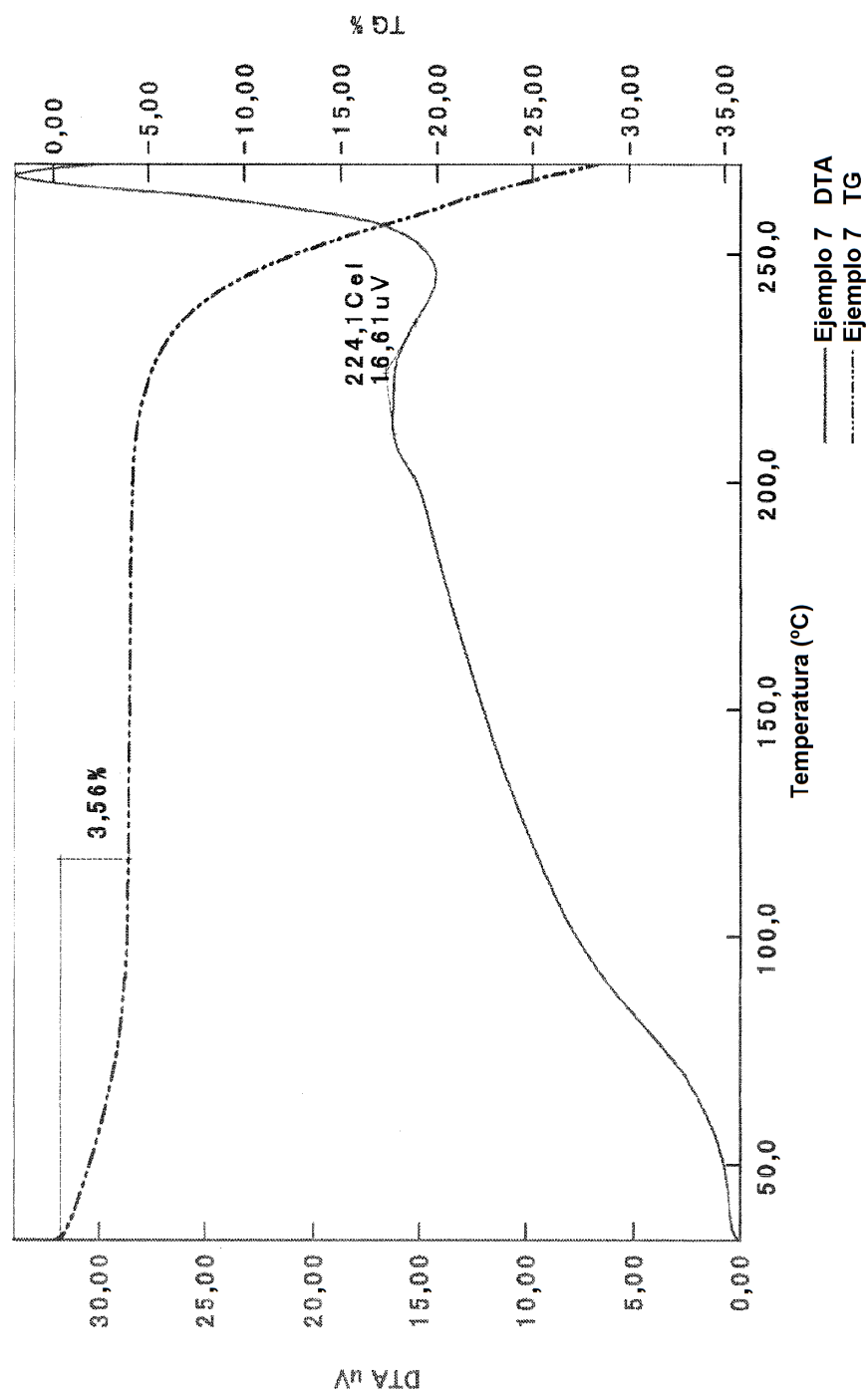


Fig. 19

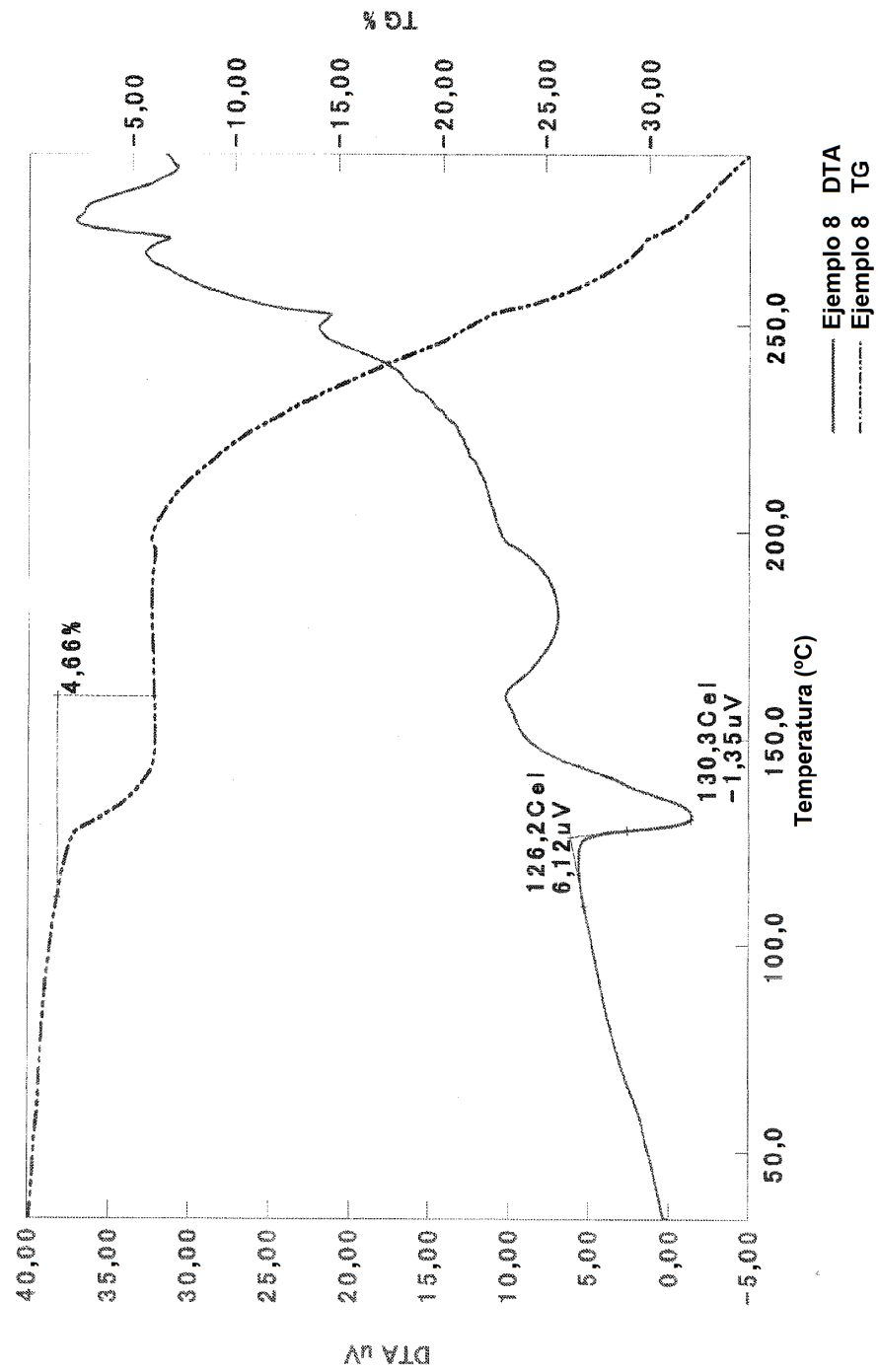


Fig. 20

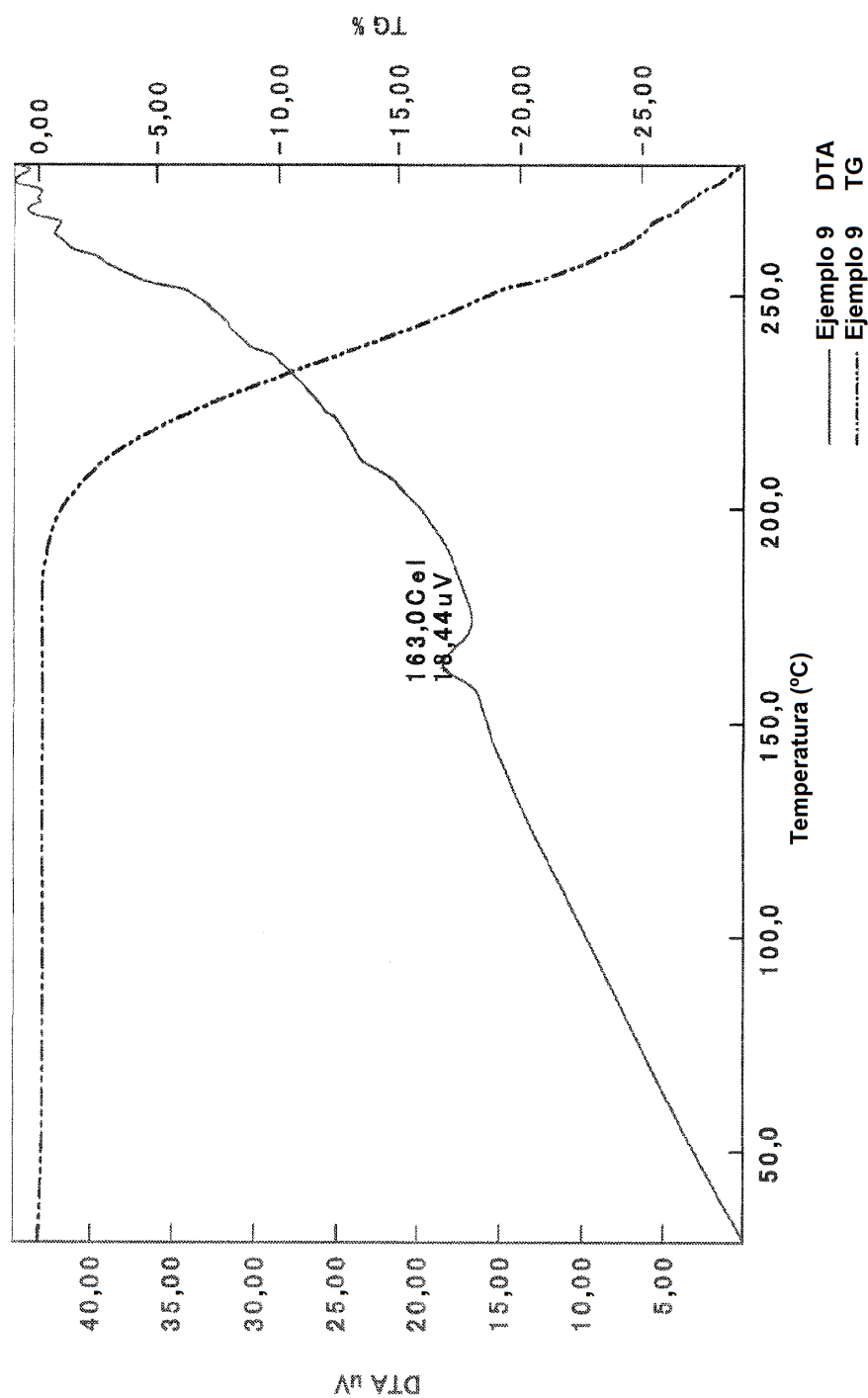


Fig. 21

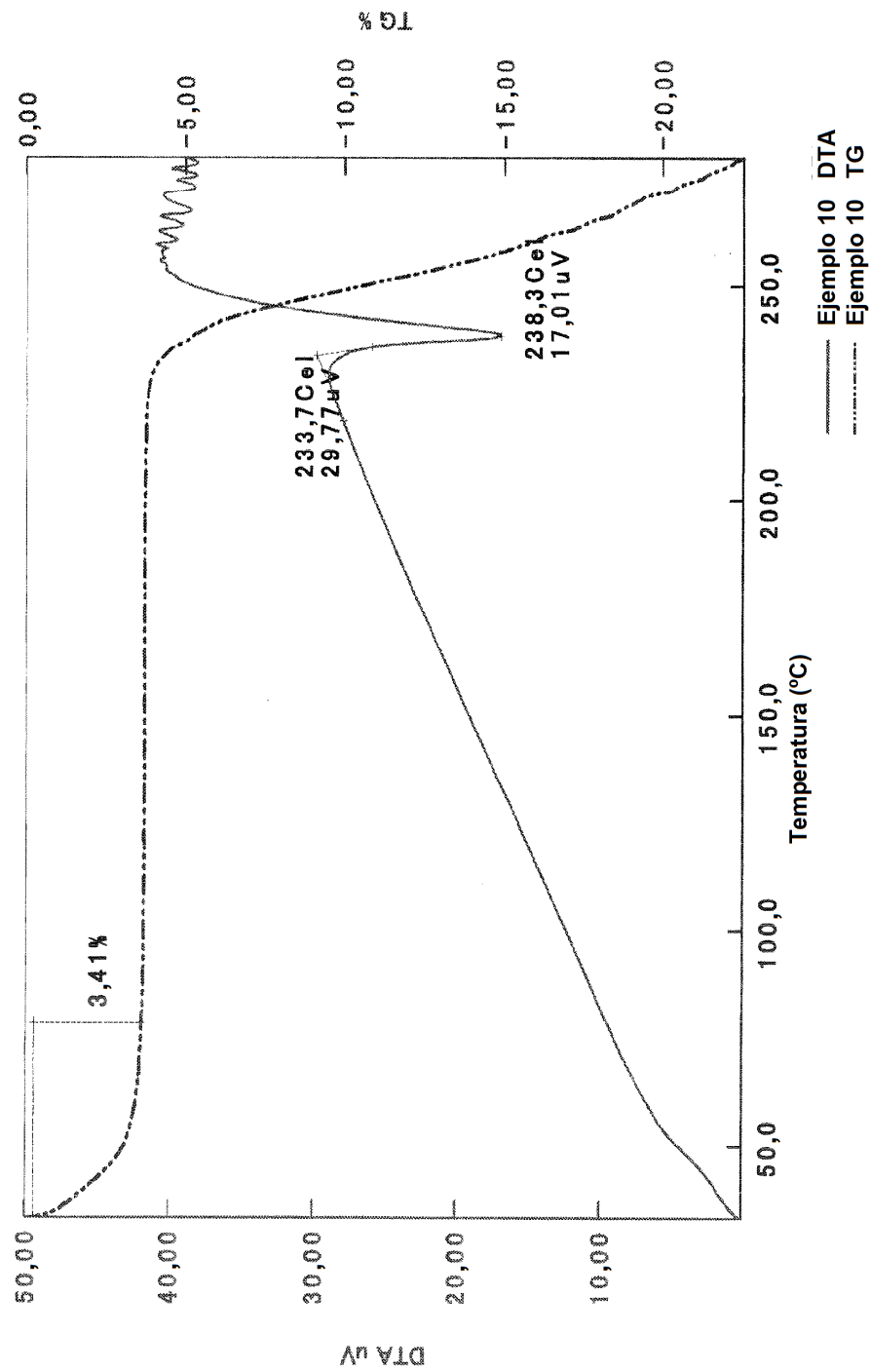


Fig. 22

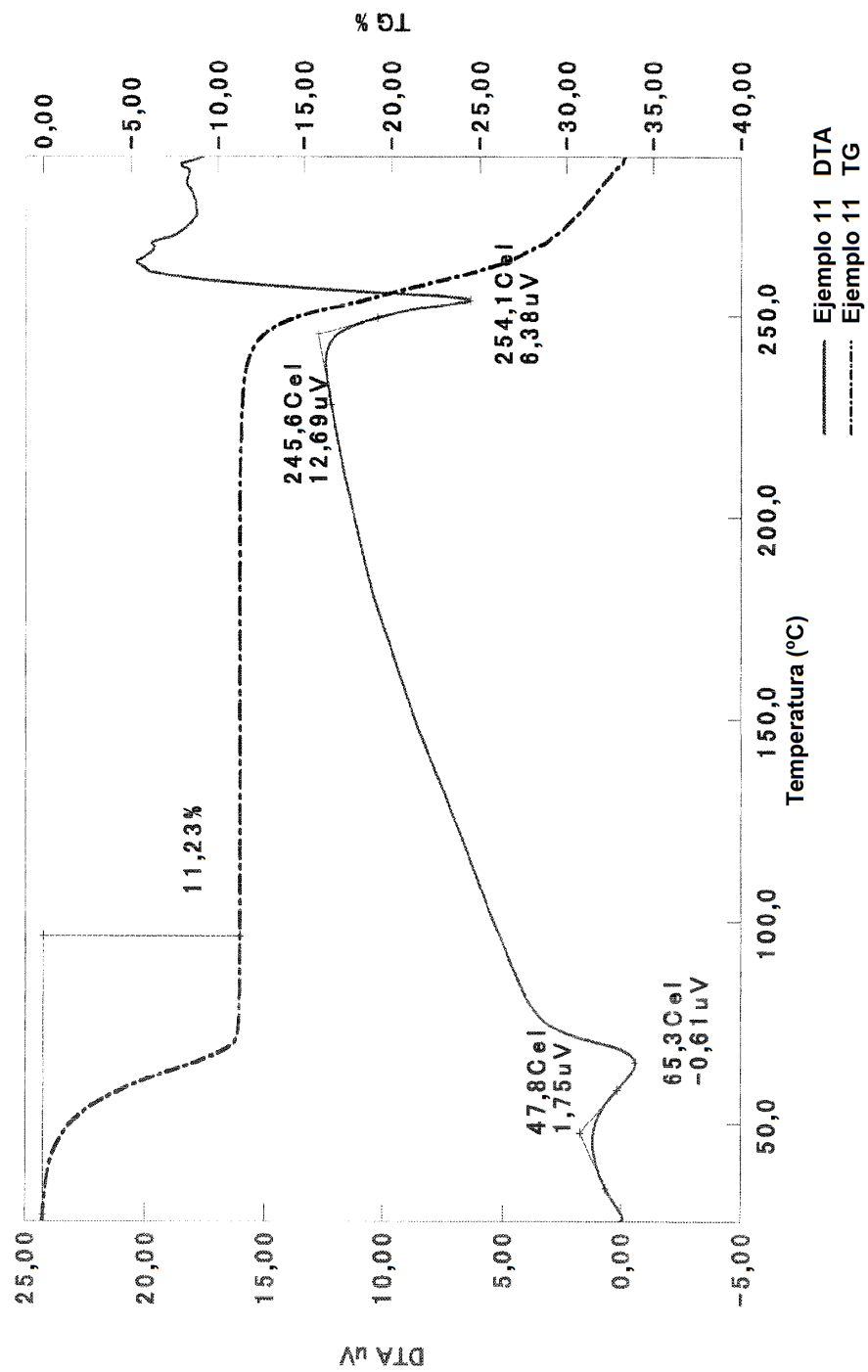


Fig. 23

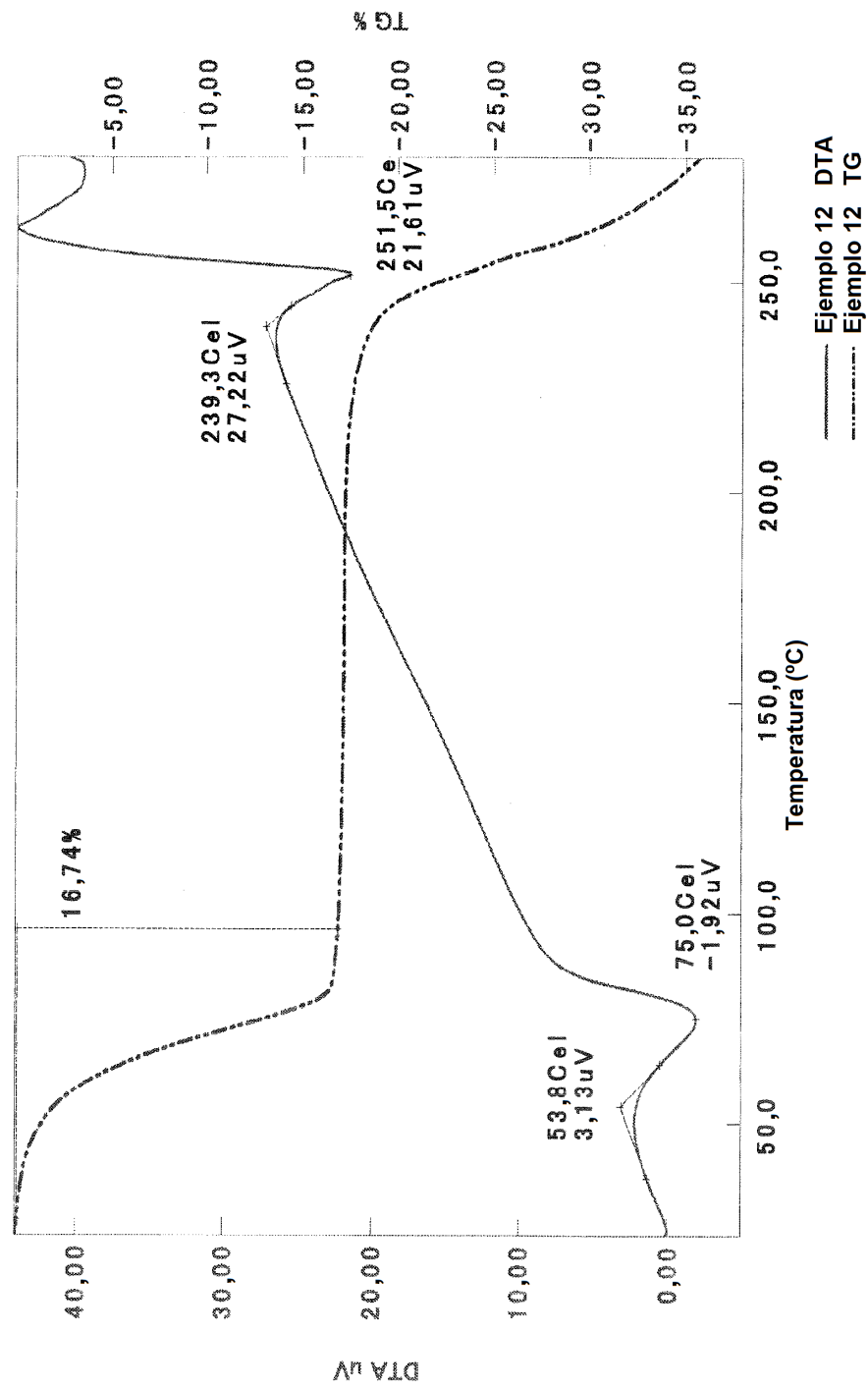


Fig. 24

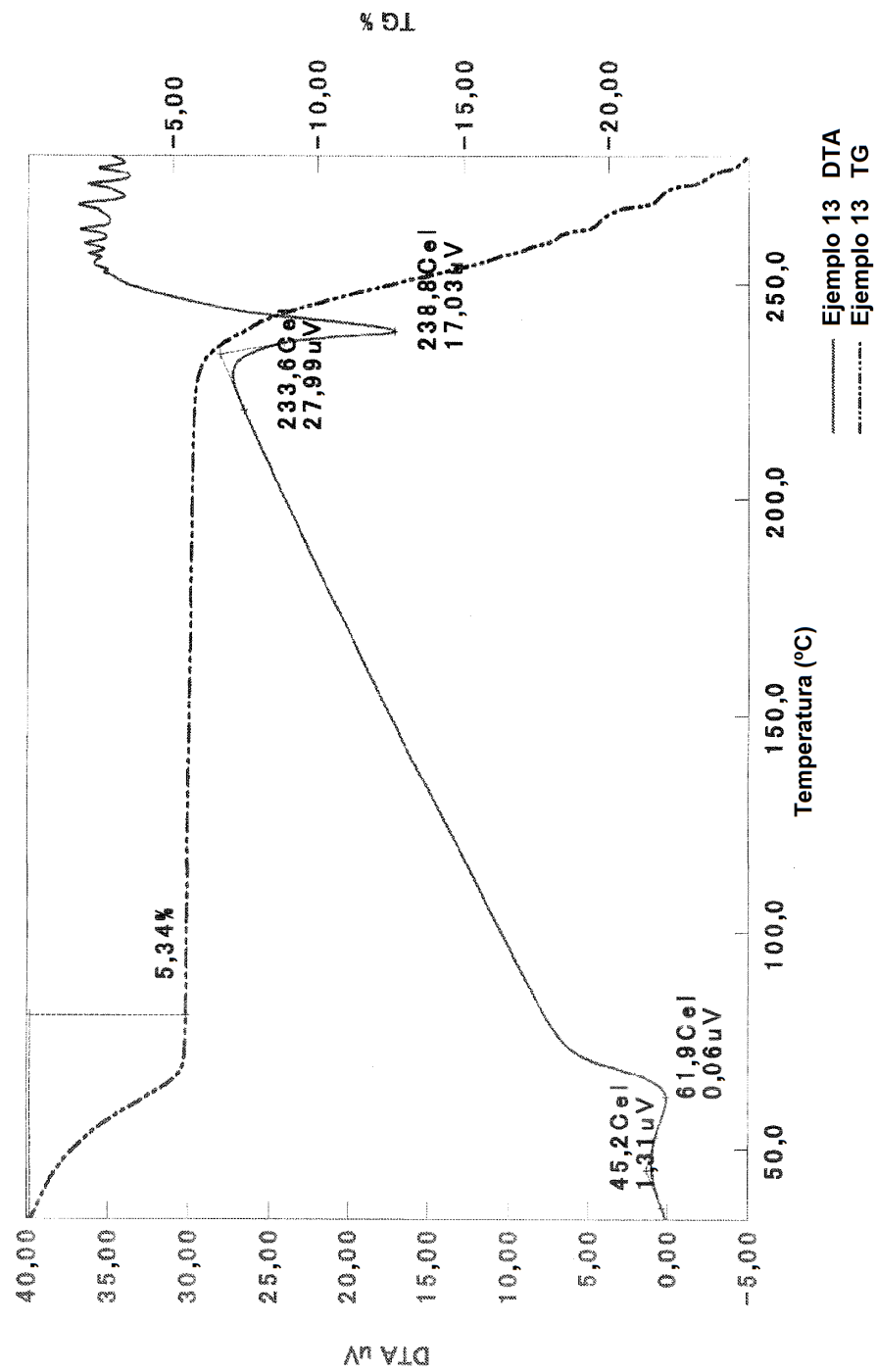


Fig. 25

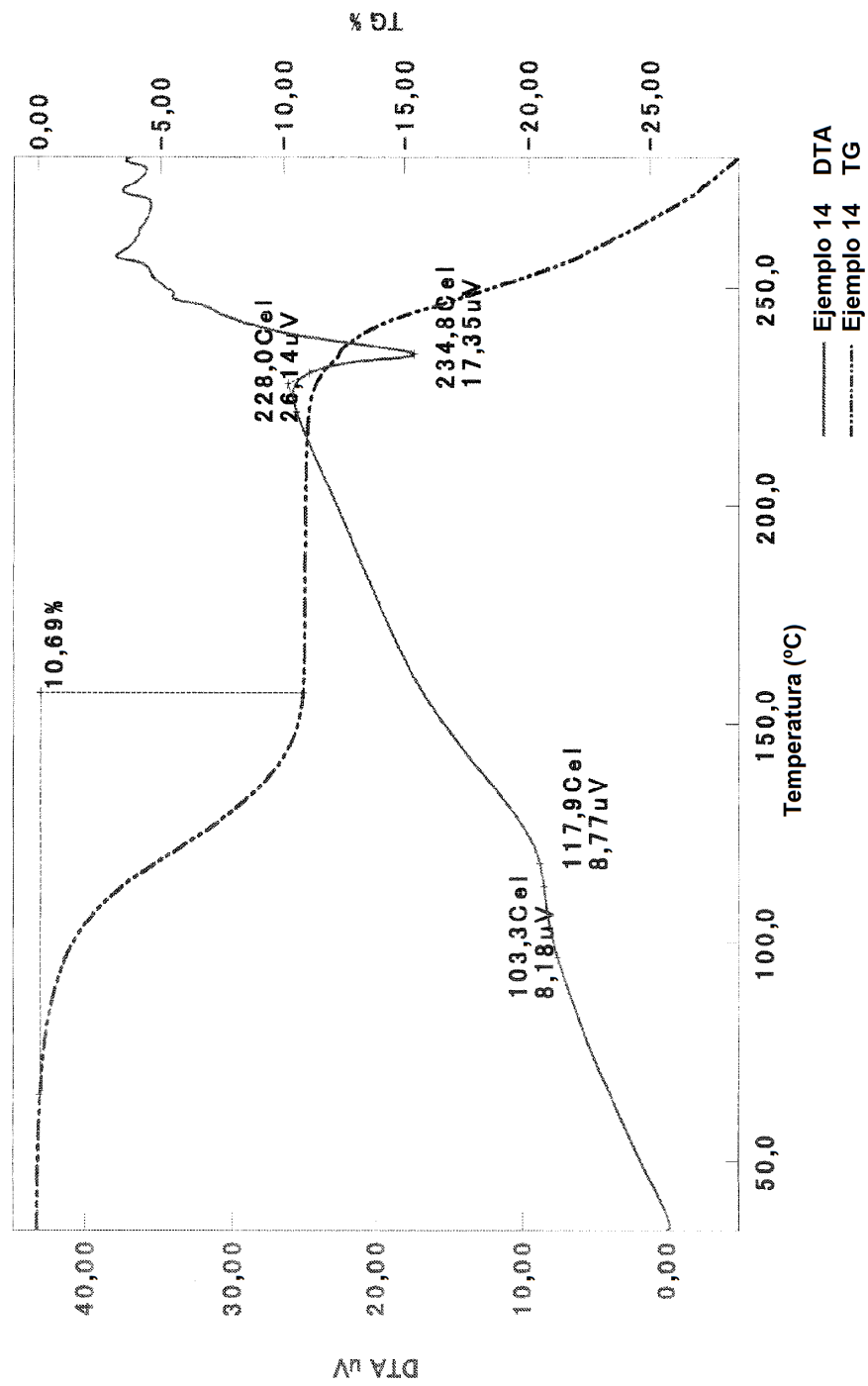


Fig. 26

