

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 708**

51 Int. Cl.:

C07C 309/19 (2006.01)

C07C 225/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2016** **PCT/EP2016/060922**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2016** **WO16180984**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2016** **E 16724354 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 3294704**

54 Título: **Sal (S)-CSA de S-ketamina, sal (R)-CSA de S-ketamina y procesos para la preparación de S-ketamina**

30 Prioridad:

13.05.2015 US 201562160659 P

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

18.06.2020

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse , BE

72 Inventor/es:

CHEN, CHENG YI;
FLOEGEL, OLIVER;
JUSTUS, MICHAEL;
MAURER, ADRIAN;
REUTER, KARL;
STRITTMATTER, TOBIAS y
WEDEL, TOBIAS

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 767 708 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sal (S)-CSA de S-ketamina, sal (R)-CSA de S-ketamina y procesos para la preparación de S-ketamina

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención está dirigida a procesos para la preparación de (S)-ketamina. La presente invención se dirige además a procesos para la resolución de S-ketamina a partir de una mezcla de ketamina racémica o enriquecida enantioméricamente. La presente invención se dirige además a una sal (S)-CSA de S-ketamina, más particularmente una forma monohidrato de la sal (S)-CSA de S-ketamina; y a una sal (R)-CSA de R-ketamina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La ketamina (una mezcla racémica de los enantiómeros S y R correspondientes) es un antagonista del receptor NMDA, con una amplia gama de efectos en humanos, incluyendo analgesia, anestesia, alucinaciones, efectos disociativos, elevada presión arterial y broncodilatación. La ketamina se usa principalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Otros usos incluyen la sedación en cuidados intensivos, analgesia (particularmente en medicina de emergencia y tratamiento de broncoespasmos. También se ha demostrado que la ketamina es eficaz en el tratamiento de la depresión (particularmente en aquellos que no han respondido al tratamiento antidepresivo actual). En pacientes con trastornos depresivos mayores, la ketamina, además, se ha demostrado que produce un efecto antidepresivo rápida, actuando dentro de horas.

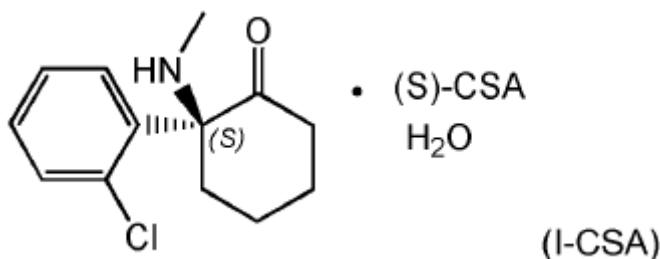
[0003] Enantiómero S-ketamina (o S-(±)-ketamina o esketamina) tiene mayor potencia o afinidad por el NMDA receptor y por lo tanto potencialmente permitiendo dosis efectivas más bajas; y está disponible para uso médico, administrado por vía IV (intravenosa) o IM (intramuscularmente), bajo la marca KETANEST S.

[0004] HUDYMA, TW, et al., en DE 2062620 A, publicado el 15 de julio de 1971, describen la resolución de la ketamina con ácido L-tartárico natural. Hudyma et al revelan además que los intentos de resolución de la ketamina con ácido canforsulfónico (CSA) no tuvieron éxito. STEINER K., et al., en DE 19619665 C2 publicado el 8 de marzo de 2001 (Equiv. EE.UU. Patente de EE.UU. N° 6,040,479) describe un proceso para la resolución de ketamina usando ácido L-tartárico en agua o una mezcla de agua y un alcohol y/o cetona, éter o éster. RUSSO, T., et al., En la Publicación PCT WO2001/098265 (Publicación de Patente Equiv. de EE.UU. N° 20030212143 A1), publicada el 15 de agosto de 2002, describen la resolución quiral de la ketamina usando ácido L-tartárico en una mezcla de solvente y agua.

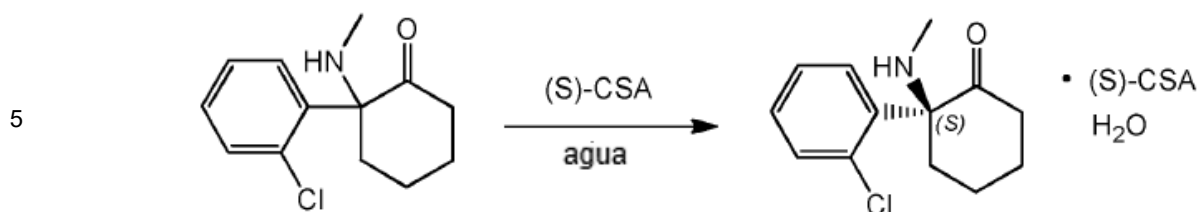
[0005] Sigue existiendo una necesidad de un método para la resolución del enantiómero S-ketamina de ketamina racémica, en donde (a) el proceso no usa ácido tartárico quiral; (b) el proceso comprende uno a tres, preferiblemente uno o dos pasos de cristalización (p. ej., para evitar la pérdida de rendimiento); (c) el proceso da como resultado un rendimiento superior a aproximadamente el 25%; (d) el proceso utiliza solventes que no son tóxicos y/o no requieren un manejo especial; y/o (e) el proceso es adecuado para la fabricación a gran escala o comercial.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] La presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de una forma monohidrato de ácido (S)-alcanforsulfónico sal ácida de S-ketamina (preferiblemente una forma monohidrato cristalino), un compuesto de Fórmula (I-CSA)

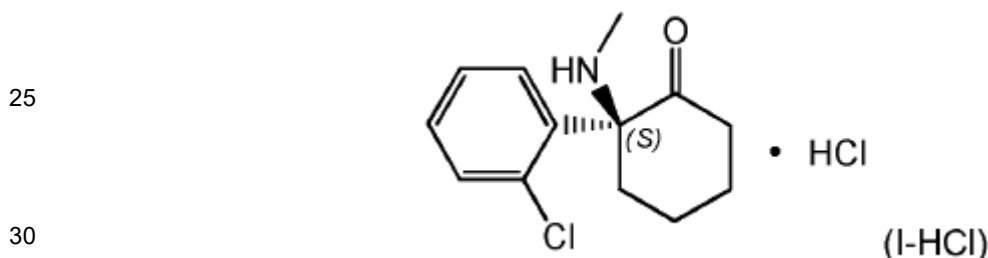


(también conocido por su nombre IUPAC de (S)-2-(2-clorofenilo)-2-(metilamonio)ciclohexanona (±)-alcanforsulfonato monohidrato), que comprende



10 haciendo reaccionar la ketamina (preferiblemente ketamina racémica) con ácido (S)-canforsulfónico, un compuesto conocido, en donde el ácido (S)-canforsulfónico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación con los moles de ketamina); en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 15%; en un solvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente; para producir la forma monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina; en donde la forma monohidratada de la sal (S)-CSA de S-ketamina está presente en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%.

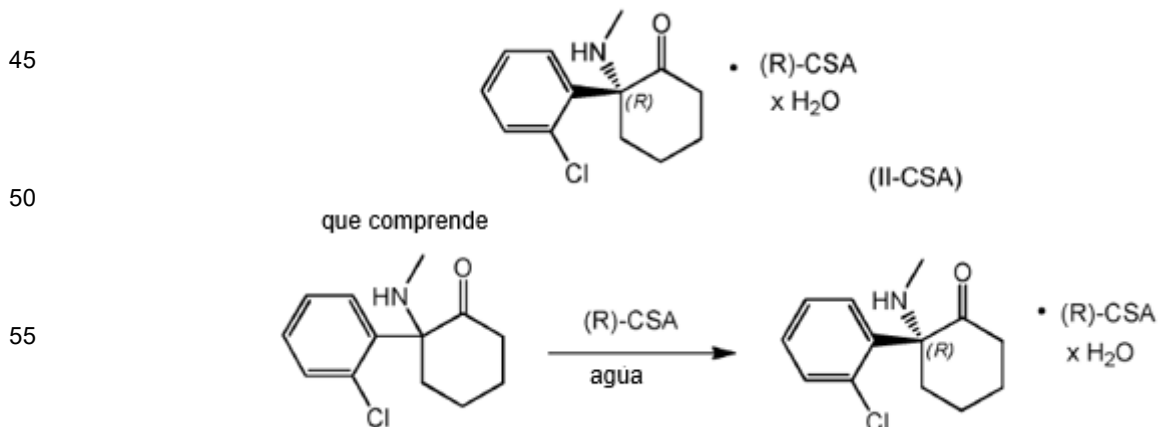
20 **[0007]** La presente invención se dirige además a un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de S-ketamina (también conocido como esketamina), comprendiendo un compuesto de Fórmula (I-HCl)



las etapas de

35 (a) hacer reaccionar la forma de monohidrato de sal de (S)-ácido sulforsulfónico de S-ketamina (preparada, p. ej., como se describe anteriormente) con una base inorgánica; en un solvente o mezcla de solventes; preferiblemente en presencia de agua; para producir S-ketamina como base libre; y
 40 (b) hacer reaccionar la base libre de S-ketamina con HCl; para producir la sal de hidrocloreto de S-ketamina correspondiente.

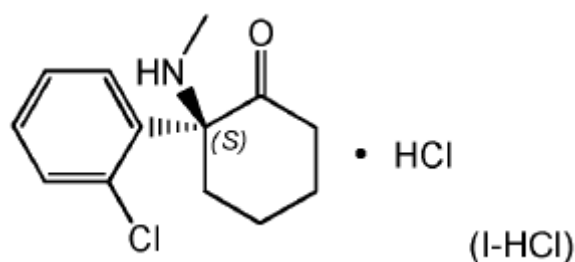
45 **[0008]** La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de sal de ácido (R)-alcanforsulfónico de R-ketamina (preferiblemente una forma cristalina), un compuesto de fórmula (II-CSA)



60 hacer reaccionar ketamina (ketamina preferentemente racémica) con ácido (R)-canforsulfónico, un compuesto conocido, en donde el ácido (R)-canforsulfónico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación con los moles de ketamina); en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 15%; en un solvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente; para producir una mezcla de producto que comprende una sal (R)-CSA de R-ketamina, preferiblemente como un sólido, más preferiblemente como un hidrato (por ejemplo como un monohidrato) y S-

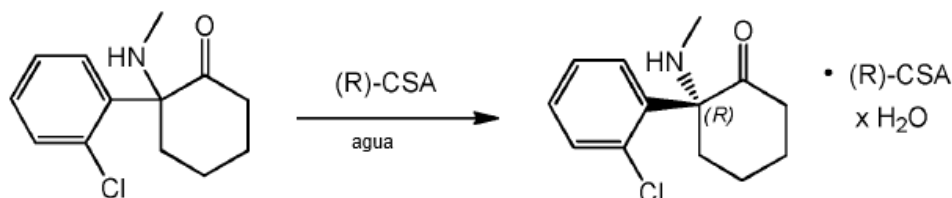
ketamina; en donde la S-ketamina permanece en solución; en donde la sal (R)-CSA de R-ketamina está presente en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%.

[0009] La presente invención se dirige además a un proceso para la preparación de clorhidrato de S-ketamina (también conocido como esketamina), un compuesto de Fórmula (I-HCl)



que comprende los pasos de

Paso 1:



hacer reaccionar la ketamina (preferiblemente ketamina racémica) con ácido (R)-canforsulfónico, un compuesto conocido, en donde el ácido (R)-canforsulfónico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación con los moles de ketamina); en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 15%; en un solvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente; para producir una mezcla de producto que comprende una sal (R)-CSA de R-ketamina, preferiblemente como un hidrato (p. ej., como un monohidrato), preferiblemente como un sólido, y S-ketamina; en donde la S-ketamina permanece en solución; y en donde la sal (R)-CSA de R-ketamina está presente en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%.

Paso 2: Filtrado de la mezcla del producto (del Paso 1) para producir sal de ácido (R)-canforsulfónico de R-ketamina como un sólido y un filtrado que comprende S-ketamina;

Paso 3: Hacer reaccionar la S-ketamina (en el filtrado u opcionalmente, aislado del filtrado, p. ej., reaccionando con una base inorgánica adecuadamente seleccionada y extrayendo con un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado) con HCl; para producir la sal de hidrócloruro de S-ketamina correspondiente.

[0010] La presente invención se dirige además a una forma de monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina, preferiblemente una forma monohidratada cristalina de sal (S)-CSA de S-ketamina, como se describe en detalle más adelante.

[0011] La presente invención se dirige además a una sal CSA de R-ketamina, preferiblemente una forma cristalina de sal (R)-CSA de R-ketamina, como se describe en detalle más adelante.

[0012] La presente descripción se dirige además a un producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en este documento.

[0013] También se describe una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos aquí. Una ilustración de la divulgación es una composición farmacéutica hecha mezclando un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la divulgación es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende el mezclado de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0014] Como ejemplo de la divulgación son métodos de tratamiento de una depresión resistente al tratamiento mediada por trastorno que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

[0015] En una realización, la presente descripción se dirige a un producto preparado de acuerdo a cualquiera de los procesos descrito en el presente documento para su uso como un medicamento. En otra realización, la presente divulgación se dirige a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos aquí para uso en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. En otra realización, la presente descripción se dirige a una composición que comprende un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos aquí para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento.

[0016] Otro ejemplo de la divulgación es el uso de un producto preparado según cualquiera de los procesos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, en un sujeto en necesidad del mismo. En otro ejemplo, la presente divulgación se dirige a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento para su uso en métodos para tratar la depresión resistente al tratamiento, en un sujeto que lo necesite.

BREVES DESCRIPCIONES DE LAS FIGURAS

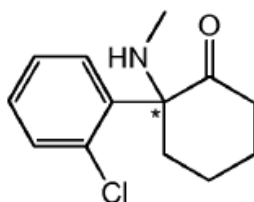
[0017] La Figura 1 ilustra un espectro de pXRD para una muestra representativa de la forma cristalina, monohidratada de la sal (S)-CSA de S-ketamina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0018] La presente invención se refiere a proceso(s) para la preparación de S-ketamina, clorhidrato de S-ketamina, S-ketamina•sal (S)-CSA (la sal (S)-CSA de S-ketamina) y una forma monohidratada (preferiblemente cristalina) de S-ketamina•sal (S)-CSA. La presente invención está dirigida a los procesos para la preparación de la sal de R-ketamina•(R)-CSA (la sal de (R)-CSA de R-ketamina), preferiblemente una forma cristalina de R-ketamina•(R)-CSA sal. La presente invención se dirige además a procesos para la resolución de S-ketamina a partir de una racémica (o mezcla enriquecida enantioméricamente) de ketamina.

[0019] La presente invención se dirige además a una sal (S)-CSA de S-ketamina, preferiblemente, un monohidrato sal (S)-CSA de S-ketamina, más preferiblemente, un monohidrato cristalino sal (S)-CSA de S-ketamina. La presente invención se dirige además a una sal (R)-CSA de R-ketamina, preferiblemente, una sal cristalina (R)-CSA de R-ketamina. La presente invención se dirige además a cualquier sal CSA como se describe en el presente documento.

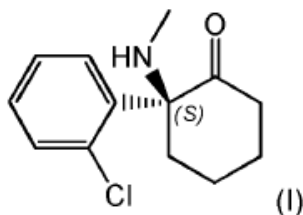
[0020] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "ketamina" significará una mezcla racémica o enantioméricamente enriquecida de ketamina, un compuesto de la siguiente estructura



también conocido como 2-(2-clorofenilo)-2-ciclohexanona (metilamino). Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "mezcla enriquecida enantioméricamente" significará una mezcla de los (S)- y (R)-enantiómeros correspondientes, en donde uno de dichos enantiómeros está presente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 50%, preferiblemente presente en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 95%, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente, en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 75% a aproximadamente 95%.

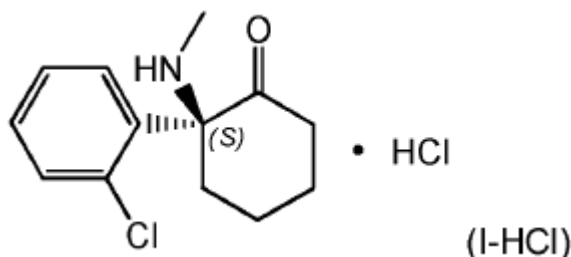
[0021] En una realización de la presente invención, la ketamina es racémica. En otra realización de la presente invención, la ketamina es una mezcla enriquecida enantioméricamente, en donde el (S)- o (R)-enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 50%, preferiblemente, en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 99%, o cualquier cantidad o rango en el mismo, p. ej., en un exceso enantiomérico de aproximadamente 51%, 55%, 60%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5% o 99%.

[0022] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "S-ketamina" significa el (S)-enantiómero de ketamina, como una base libre, un compuesto de Fórmula (I)



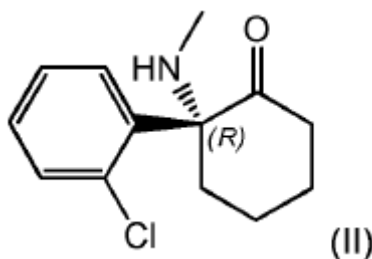
también conocido como (S)-2-(2-clorofenilo)-2-(metilamino)ciclohexanona. En una realización, la S-ketamina está presente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 50%, o cualquier cantidad o rango en el mismo, más preferiblemente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 75%, más preferiblemente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 85%, más preferiblemente en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 90% a aproximadamente 100%, o cualquier cantidad o rango en el mismo, más preferiblemente en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 95% a aproximadamente 99%, por ejemplo, en un exceso enantiomérico de aproximadamente 90%, 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% o 100%.

[0023] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "esketamina" significará la sal de ácido clorhídrico de (S)-enantiómero de la ketamina, un compuesto de Fórmula (I-HCl)



también conocido como clorhidrato de (S)-2-(2-clorofenilo)-2-(metilamino)ciclohexanona.

[0024] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "R-ketamina" significa el (R)-enantiómero de ketamina, como una base libre, un compuesto de Fórmula (II)



también conocido como (R)-2-(2-clorofenilo)-2-(metilamino)ciclohexanona. En una realización, la R-ketamina está presente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 50%, o cualquier cantidad o rango en el mismo, más preferiblemente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 75%, más preferiblemente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 85%, más preferiblemente en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 90% a aproximadamente 100%, o cualquier cantidad o rango en el mismo, más preferiblemente en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 95% a aproximadamente 99%, por ejemplo, en un exceso enantiomérico de aproximadamente 90%, 90,5%, 91%, 91,5%, 92%, 92,5%, 93%, 93,5%, 94%, 94,5%, 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,1%, 98,2%, 98,3%, 98,4%, 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% o 100%.

[0025] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "S-CSA" significará ácido (±)-canforsulfónico, también conocido como ácido (1S, 4R)-alcanforsulfónico. Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "R-CSA" significará ácido (-)-alcanforsulfónico, también conocido como ácido (1R, 4S)-alcanforsulfónico. (Ácido alcanforsulfónico es también conocido por su nombre IUPAC (7,7-dimetilo-2-oxobicyclo[2,2,1]heptano-1-ilo)ácido metanosulfónico.)

[0026] En una realización, la presente descripción se refiere a métodos para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento o resistente al tratamiento, en donde un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento se administra en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01

mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o rango en el mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o rango en el mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg, o cualquier cantidad o rango en el mismo. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a métodos para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento o resistente al tratamiento, en donde un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento se administra en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en 0,01 mg, 0,025 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 500 mg.

[0027] Como se usa en este documento, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

[0028] Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente aún, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99%. De manera similar, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente aún, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 99%.

[0029] Además, se pretende que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de Fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas de isótopos de dicho elemento, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópica enriquecida. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De manera similar, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

[0030] Las abreviaturas utilizadas en la especificación, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son como sigue:

CPME	= Ciclopentilo metilo éter
CSA	= Ácido alcanforsulfónico (nombre IUPAC (7,7-dimetilo-2-oxobicyclo[2,2,1]heptano-1-ilo)ácido metanosulfónico)
DCM	= diclorometano
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= Dimetilsulfóxido
DSC	= Calorimetría de escaneo dinámico
DVS	= Sorción dinámica de vapor
ee o % e.e.	= Exceso enantiomérico
^1H RMN	= Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
MeOH	= Metanol
MEK	= Metilo etilo cetona
2-Me-THF	= 2-Metilo-tetrahidrofurano
ML	= Licor madre
2-PrOH o IPA	= 2-Propanol (Isopropanol)
pXRD	= Difracción de polvo de rayos X
% RH	= % Humedad relativa
TA	= Temperatura ambiente
TBME o MTBE	= <i>tert</i> -Butilo metilo éter
TG-FTIR	= ThermoGravimetric-Fourier Transform InfraRed (espectroscopía)
THF	= Tetrahidrofurano
v: v	= volumen: relación de volumen

[0031] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "forma aislada" significa que el compuesto está presente en una forma que es independiente de cualquier mezcla sólida con otro compuesto, disolvente o sistema de entorno biológico. En una realización de la presente invención, un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos aquí está presente en una forma aislada. En otra realización, la sal

(S)-CSA de S-ketamina, preferiblemente la forma monohidratada de la sal (S)-CSA de S-ketamina, más preferiblemente la forma monohidrato cristalina de la sal (S)-CSA de S-ketamina, está presente en forma aislada. En otra realización, la sal (R)-CSA de R-ketamina, preferiblemente la forma cristalina de la sal (R)-CSA de R-ketamina, está presente en una forma aislada.

[0032] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "forma sustancialmente pura" significa que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es de menos de aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización de la presente invención, un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos descritos en este documento está presente como una forma sustancialmente pura. En otra realización, la sal (S)-CSA de S-ketamina, preferiblemente la forma monohidratada de la sal (S)-CSA de S-ketamina, más preferiblemente la forma monohidrato cristalina de la sal (S)-CSA de S-ketamina, está presente como una forma sustancialmente pura. En otra realización, la sal (R)-CSA de R-ketamina, preferiblemente una forma cristalina de la sal (R)-CSA de R-ketamina, está presente como una forma sustancialmente pura.

[0033] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "sustancialmente libre de una forma de sal correspondiente(s)" cuando se utiliza para describir el compuesto de Fórmula (I) se entenderá por ciento en moles de la forma de sal correspondiente(s) en la base aislada de Fórmula (I) es menos de aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización de la presente invención, un producto preparado según cualquiera de los procesos descritos aquí está presente en una forma que está sustancialmente libre de la(s) forma(s) de sal correspondiente. En otra realización, la sal (S)-CSA de S-ketamina, preferiblemente la forma monohidratada de la sal (S)-CSA de S-ketamina, más preferiblemente la forma monohidrato cristalina de la sal (S)-CSA de S-ketamina, está presente en una forma que está sustancialmente libre de la(s) forma(s) de sal correspondiente. En otra realización, la sal (R)-CSA de R-ketamina, preferiblemente una forma cristalina de la sal (R)-CSA de R-ketamina, está presente en una forma que está sustancialmente libre de la(s) forma(s) de sal correspondiente.

[0034] Como se usa en este documento, el término "tratamiento de la depresión refractaria o resistente al tratamiento" y la abreviatura "TRD" se definirá como el trastorno depresivo mayor que no responde a ciclos adecuados de al menos dos antidepresivos, preferiblemente dos o más antidepresivos, más preferiblemente de dos a tres, antidepresivos.

[0035] Un experto en la técnica reconocerá que la falta de respuesta a un curso adecuado de un antidepresivo dado puede determinarse retrospectivamente o prospectivamente. En una realización, al menos una de las fallas en responder a un curso adecuado de antidepresivo se determina prospectivamente. En otra realización, al menos dos de las fallas en responder a un curso adecuado de antidepresivo se determinan prospectivamente. En otra realización, al menos una de las fallas en responder a un curso adecuado de antidepresivo se determina retrospectivamente. En otra realización, al menos dos de las fallas en responder a un curso adecuado de antidepresivo se determinan retrospectivamente.

[0036] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratamiento" y similares, incluyen la gestión y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

[0037] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "prevención" incluirá (a) reducción de la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción en la severidad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) retraso o evitación del desarrollo del trastorno o afección.

[0038] Un experto en la técnica reconocerá que en donde la presente descripción se dirige a métodos de prevención, un sujeto en necesidad de los mismos (es decir, un sujeto en necesidad de prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que ha experimentado o exhibido al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que se debe prevenir. Además, un sujeto que lo necesita puede ser adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que no ha exhibido ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que se prevenga, pero que haya sido considerado por un médico, clínico o médico. otra profesión médica corre el riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y, por lo tanto, necesita prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluidos, entre otros, antecedentes familiares, disposición, trastornos o afecciones coexistentes (comórbidos), pruebas genéticas y similares.

[0039] El término "sujeto" como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

[0040] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

[0041] Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica, y pueden variar con el Compuesto particular o compuestos utilizados, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el avance de la condición de enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluido el sexo, la edad, el peso, la dieta, el tiempo de administración y las enfermedades concomitantes del paciente, harán que sea necesario ajustar las dosis.

[0042] Un experto en la técnica reconocerá que ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* usando modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado.

[0043] Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los ensayos clínicos en humanos incluyendo primero en humanos, dosis que varía y ensayos de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

[0044] Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los especificados ingredientes en las cantidades especificadas.

[0045] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "acerca de" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento debe referirse al valor dado real, y también a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se deduciría en la habilidad ordinaria en la técnica, incluidas las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

[0046] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se recitan como un intervalo de aproximadamente cantidad X a aproximadamente cantidad Y. Se entiende que la que un intervalo es recitado, el rango no se limita a los límites recitados superiores e inferiores, sino que incluye el rango completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o rango en el mismo.

[0047] En donde las expresiones exceso enantiomérico recitan en el presente documento establecen que el e.e.% es mayor que aproximadamente X%, según la expresión se entiende que significa un intervalo de un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente X% a aproximadamente 100%, o cualquier cantidad o intervalo en esto.

[0048] Se proporcionan ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros y componentes de reacción adecuados en la descripción detallada que sigue a continuación. Un experto en la materia reconocerá que el listado de dichos ejemplos no pretende, y no debe interpretarse, como limitante de ninguna manera de la invención establecida en las reivindicaciones que siguen a continuación.

[0049] Tal como se expone más ampliamente en esta descripción escrita, términos tales como "reaccionar" y "reacción" se usan en el presente documento en referencia a una entidad química que es una cualquiera de: (a) la forma en realidad recitada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en donde se considera el compuesto cuando se nombra.

[0050] Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, la etapa de reacción se realiza bajo condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la materia reconocerá además que, en la especificación y las reivindicaciones que se presentan en este documento, en las que un reactivo o clase/tipo de reactivo (p. ej., base, disolvente, etc.) se recita en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada paso de reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, en donde dos pasos de un proceso recitan una base orgánica o inorgánica como reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser igual o diferente que la base orgánica o inorgánica del segundo paso. Además, un experto en la materia reconocerá que en donde una etapa de reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados. Un experto en la materia reconocerá además que en donde se ejecutan dos etapas consecutivas de reacción o proceso sin aislamiento del producto intermedio (es decir, el producto de la primera de las dos etapas consecutivas de reacción o proceso), luego la primera y segunda etapas de reacción o proceso puede ejecutarse en el mismo solvente o sistema solvente; o, alternativamente, puede ejecutarse en diferentes disolventes o sistemas de disolventes después del intercambio de disolvente, que puede completarse de acuerdo con métodos conocidos.

[0051] Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que la reacción o el proceso de paso como se describe aquí (o se reivindica) se dejó proceder durante un período de tiempo suficiente hasta que la reacción es completa, como se determina por cualquier método conocido para un experto en la materia, p. ej., cromatografía (p. ej., HPLC). En este contexto, una "reacción completa o paso del proceso" significará que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida de los materiales de partida/reactivo(s) y una cantidad significativamente reducida de los productos deseados, en comparación con las cantidades de cada presente al comienzo de la reacción.

[0052] HPLC quiral frente a un patrón se puede usar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (% ee). El exceso enantiomérico se puede calcular de la siguiente manera

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla de modo que Rmoles + Smoles = 1. El exceso enantiomérico se puede calcular alternativamente a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada como de la siguiente manera:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100$$

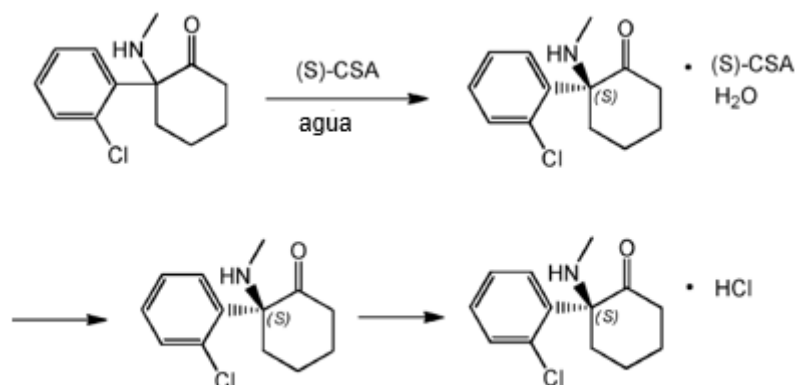
[0053] Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, p. ej., formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, entre otras, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucate, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro.

[0054] Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, los siguientes: ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ascórbico ácido, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, (±)-ácido alcanforado, ácido alcanforsulfónico, (±)-(1S)-alcanfor-10-ácido sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, caprílico ácido, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, D-ácido glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido α-oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, (±)-ácido L-láctico, (±)-DL-ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, (-)-ácido L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, naftaleno-2-ácido sulfónico, naftaleno-1,5-ácido disulfónico, 1-hidroxi-2-ácido naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-pirolglutámico, ácido salicílico, 4-amino-ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, (±)-L-ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

[0055] Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benethamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilo-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietilo)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietilo)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Resolución de ketamina (métodos generales)

[0056] La presente invención se dirige a un procedimiento para la resolución de la ketamina en sus enantiómeros, y más particularmente, a procedimientos para la preparación de una sal (S)-CSA de S-ketamina y una sal HCl de S-ketamina, como se describe con más detalle en el Esquema 1, a continuación.



Esquema 1

[0057] En consecuencia, ketamina (ketamina preferentemente racémica) se hace reaccionar con ácido (S)-alcanforsulfónico (también conocido como (±)-CSA o S-CSA)), un compuesto conocido; en donde la (S)-CSA está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación con la cantidad de ketamina), o cualquier cantidad o rango en la misma, preferiblemente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares, más preferiblemente, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares, más preferiblemente, en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente molar; en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 15% (en peso en el solvente), o cualquier cantidad o rango en el mismo, preferiblemente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3,8% a aproximadamente 11%, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 6% y aproximadamente 8% (p. ej., aproximadamente 6,7%); en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado, tal como un éter adecuadamente seleccionado (p. ej., un éter cíclico) tal como THF, 2-metilo-THF y similares, o una cetona adecuadamente seleccionada tal como metilo etilo cetona, acetona, metilo isobutilo cetona, y similares, preferiblemente metilo etilo cetona o 2-metilo-THF, más preferiblemente 2-metilo-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, o cualquier temperatura o intervalo en la misma, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C (por ejemplo a aproximadamente 70°C, a aproximadamente 75°C, a aproximadamente 80°C, a aproximadamente 100°C); para producir la sal de monohidrato (S)-CSA correspondiente de S-ketamina, preferiblemente como un sólido, más preferiblemente como un sólido cristalino; en donde la sal monohidrato (S)-CSA de S-ketamina está presente preferiblemente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 50%, preferiblemente en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%, o cualquier cantidad o rango allí, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 75% a aproximadamente 100%, más preferiblemente, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 80% a aproximadamente 100%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 90% a aproximadamente 100%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 98% a aproximadamente 100%. En un ejemplo, la sal monohidrato (S)-CSA de S-ketamina se prepara en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 90%. En otro ejemplo, la sal monohidrato (S)-CSA de S-ketamina se prepara en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 96%.

[0058] Preferiblemente, el monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina es aislado por métodos conocidos, por ejemplo por filtración.

[0059] Un experto en la técnica reconocerá que la mezcla de producto resultante de la reacción anterior de ketamina con (S)-CSA comprenderá el monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina (como un precipitado o suspensión) y R-ketamina (protonada, en solución). Además, un experto en la materia reconocerá que, después de la filtración de la sal monohidrato (S)-CSA de S-ketamina, las aguas madres o el filtrado comprenderán R-ketamina enriquecida enantioméricamente.

[0060] El monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina se recrystaliza opcionalmente, de acuerdo con métodos conocidos, a partir de un disolvente adecuadamente seleccionado o mezcla de disolventes, (por ejemplo de THF, metilo etilo cetona o una mezcla de THF y agua), preferiblemente en presencia de (o en una mezcla con) agua.

[0061] El monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina es reaccionar adicionalmente opcionalmente con una base adecuadamente seleccionada, preferiblemente una base inorgánica, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, NaOH, KOH, y el similares, preferiblemente K₂CO₃; en donde la base está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 equivalentes molares (en relación con los moles de la sal monohidrato (S)-CSA de S-ketamina), preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes

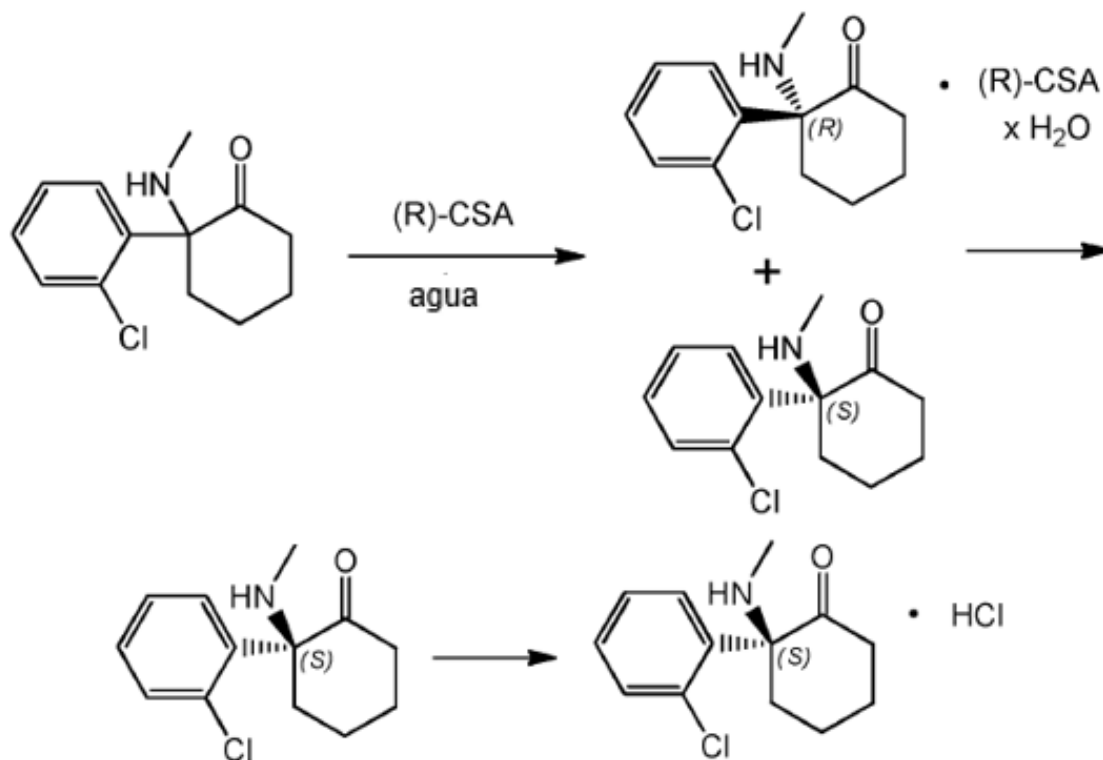
molares, más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (p. ej., aproximadamente 1,2 equivalentes molares); en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como acetato de isopropilo, acetato de etilo, tolueno y similares, preferiblemente acetato de isopropilo; preferiblemente un disolvente que no es miscible con agua; para producir la S-ketamina correspondiente, como base libre. Un experto en la materia reconocerá que el exceso enantiomérico de la base de S-ketamina será aproximadamente igual al exceso enantiomérico de la sal de monohidrato (S)-CSA de S-ketamina, ya que no se esperaría la reacción con la base inorgánica para afectar el estereo-centro (p. ej., resultar en racemización en el estereo-centro).

[0062] Preferiblemente, la base libre S-ketamina se aisló de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por filtración.

[0063] La base libre de S-ketamina se hace reaccionar además opcionalmente, de acuerdo con métodos conocidos, con un ácido seleccionado adecuadamente, tal como HCl (por preferiblemente el correspondiente ejemplo como gas HCl), para producir la sal de adición de ácido correspondiente, sal de hidrocloreuro. Un experto en la materia reconocerá que el exceso enantiomérico de la sal de S-ketamina, preferiblemente la sal de hidrocloreuro de S-ketamina será aproximadamente igual o mayor que el exceso enantiomérico de la S-ketamina, ya que la reacción con el ácido seleccionado adecuadamente no se espera que afecte el centro estereo (p. ej., resulte en racemización en el centro estereo).

[0064] En una realización de la presente invención, la base libre S-ketamina se hace reaccionar con el ácido, preferiblemente HCl, en donde la cantidad del ácido está en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (en relación a los moles de base de S-ketamina), más preferiblemente en una cantidad en el rango de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el rango de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares (p. ej., aproximadamente 1,2 equivalentes molares).

[0065] La presente invención se dirige además a un procedimiento para la resolución de la ketamina en sus enantiómeros, y más particularmente, a un procedimiento para la preparación de una sal (R)-CSA de R-ketamina y una sal de HCl de S-ketamina, como se describe con más detalle en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

[0066] Por consiguiente, la ketamina (preferiblemente ketamina racémica) se hace reaccionar con ácido (R)-alcanforsulfónico (también conocido como (-)-CSA o R-CSA), un compuesto conocido; en donde el (R)-CSA está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con relación a la cantidad de ketamina), o cualquier cantidad o rango en el mismo, preferiblemente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 15% (en peso en el solvente), o cualquier cantidad o rango

en el mismo, preferiblemente en una cantidad en el rango de aproximadamente 7,5% a aproximadamente 12,5%, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente el 9%; en un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como un éter adecuadamente seleccionado (p. ej., un éter cíclico) tal como THF, 2-metilo-THF, y similares, o una cetona seleccionada adecuadamente tal como metilo etilo cetona, acetona, metilo isobutilo cetona y similares, preferiblemente metilo etilo cetona o 2-metilo-THF, más preferiblemente 2-metilo-THF; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, o cualquier temperatura o intervalo en el mismo, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C; para producir una mezcla de producto que comprende

- (a) la correspondiente sal (R)-CSA de R-ketamina, preferiblemente como un hidrato (p. ej., como un monohidrato), preferiblemente como un sólido, más preferiblemente como un sólido cristalino (por ejemplo, como un precipitado); en donde la sal (R)-CSA de R-ketamina está presente preferiblemente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 50%, preferiblemente en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%, o cualquier cantidad o rango en el mismo, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 75% a aproximadamente 100%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de aproximadamente 96%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 98% a aproximadamente 100% y
- (b) S-ketamina; en donde la S-ketamina permanece en solución; en donde la S-ketamina está presente preferiblemente en un exceso enantiomérico mayor de aproximadamente 50%, preferiblemente en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%, o cualquier cantidad o rango en el mismo, más preferiblemente, en un enantiomérico exceso en el intervalo de aproximadamente 75% a aproximadamente 100%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico de aproximadamente 96%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 98% a aproximadamente 100%.

[0067] Aunque no se pretende que sea limitante o definitiva, se teoriza que S-ketamina, que permanece en solución en la mezcla de productos descrita anteriormente, puede presentarse en una forma de base protonada (protonada por cualquier exceso de (R)-CSA presente).

[0068] Preferiblemente, la sal (R)-CSA de R-ketamina se aisló de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por filtración. Un experto en la materia reconocerá que la filtración de la mezcla del producto producirá la sal (R)-CSA de R-ketamina como un sólido y un filtrado o licor madre que comprende S-ketamina.

[0069] S-ketamina es entonces además opcionalmente aislada a partir del filtrado o licor madre (de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo al reaccionar con una base inorgánica adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, $NaOH$, KOH , y similares, y además extraer con un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente, preferiblemente un disolvente orgánico que no es miscible con agua, tal como 2-metilo-THF, acetato de isopropilo, y similares, preferiblemente acetato de isopropilo) y/o reaccionó (de acuerdo con métodos conocidos), con un ácido adecuadamente seleccionado como HCl (por ejemplo como gas HCl), para producir la sal de adición de ácido correspondiente, preferiblemente la sal de hidrocloreuro correspondiente. Un experto en la materia reconocerá que el exceso enantiomérico de la sal de S-ketamina, preferiblemente la sal de hidrocloreuro de S-ketamina será aproximadamente igual o mayor que el exceso enantiomérico de la S-ketamina, ya que la reacción con el ácido adecuadamente seleccionado no se espera que afecte el estereo-centro (p. ej., resulte en racemización en el estereo-centro).

[0070] En una realización de la presente invención, S-ketamina se hace reaccionar con el ácido, preferiblemente HCl, en donde la cantidad del ácido está en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (en relación a los moles de S-ketamina base), más preferiblemente en una cantidad en el rango de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el rango de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares (p. ej., aproximadamente 1,2 equivalentes molares).

Formas cristalinas

[0071] Las formas cristalinas de la presente invención, p. ej., la forma de monohidrato de la sal (S)-CSA de S-ketamina puede caracterizarse por, p. ej., polvo de difracción de rayos X (PXRD), TG-FTIR, DSC, DVS, análisis de Karl-Fischer, rotación óptica y otros métodos conocidos para determinar las propiedades físicas de un sólido o cristal.

[0072] Difractogramas de rayos X en polvo (espectros de difracción, PXRD) proporcionados en este documento se midieron usando un difractómetro de rayos X utilizando radiación $CuK-\alpha$. La muestra machacada se volvió a cargar en un soporte de rayos X convencional. La muestra se escaneó de 3 a $40^\circ 2\theta$ con un tamaño de paso de $0,01^\circ 2\theta$ y un tiempo por paso de 5,0 segundos. Los ajustes de voltaje y corriente del instrumento fueron de 40 kV y 30 mA.

[0073] Las mediciones de ThermoGravimetric-Fourier Transform Infra-Red (TG-FTIR), donde se llevaron a cabo fueron medidas utilizando un Netzsche Thermo-Microbalance TG209 con el espectrómetro Bruker FT-IR Vector 22, con crisol

de aluminio con microagujero, atmósfera de nitrógeno y forma de escaneo a 25°C a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10K/min.

[0074] Mediciones de calorimetría de barrido dinámico (DSC) (donde completó) se midieron usando o bien (a) Perkins Elmer DSC 7, crisol del oro cerrado herméticamente, la medición de 20°C a 270°C a una velocidad de calentamiento de 10 K/min, (b) TA Instruments DSC Q2000, crisol de oro herméticamente cerrado, que mide de 20°C a 300°C a una velocidad de calentamiento de 10K/min.

[0075] Mediciones de sorción de vapor dinámico (DVS) (donde completó) se midieron usando un Projekt Messtechnik Sorptions Prüfsystem SPS 11 o superficie de medición Sistemas DVS-1 de barrido (ciclos de humedad relativa y mantener la muestra a una humedad relativa fija) de la siguiente manera: (a) mantener la muestra al 50% de HR durante 2 h; (b) 50% HR a 0% HR (5%/h); manteniendo a 0% HR durante 5 horas; (c) 0% HR a 95% HR (5%/h); manteniendo al 95% de HR durante 5 horas; y (d) 95% HR a 50% HR (5%/h); manteniendo a 50% HR durante 2 h.

[0076] Un difractograma XRD en polvo (PXRD) se midió para muestras múltiples de la forma monohidrato cristalina de sal (S)-CSA de S-ketamina (preparado como se describe aquí), con un ejemplo representativo como se muestra en la Figura 1. La forma de monohidrato cristalino de la sal (S)-CSA de S-ketamina, puede caracterizarse por su patrón de difracción de rayos X, que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 5%, como se enumera en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1: Picos de pXRD para la sal de monohidrato (S)-CSA de S-ketamina

posición[°2θ]	espacio d[Å]	intensidad relativa[%]
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
17,09	5,18	6,03
17,26	5,13	8,92
18,20	4,87	7,73
18,45	4,80	43,84
19,43	4,56	7,39
20,10	4,41	10,03
21,29	4,17	12,49
22,38	3,97	14,87
22,58	3,93	6,88
22,71	3,91	7,31
23,26	3,82	10,45
23,66	3,76	7,90
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
25,68	3,47	5,35
25,93	3,43	8,92
26,76	3,33	13,93
27,33	3,26	51,32
28,21	3,16	12,32
29,13	3,06	11,05
29,85	2,99	7,90
31,31	2,86	7,48
32,12	2,78	8,24
32,79	2,73	7,90
33,10	2,70	6,20
33,72	2,66	7,48
34,95	2,56	7,48
36,20	2,48	9,77
37,17	2,42	6,03

[0077] En una realización, la forma monohidrato cristalina de sal (S)-CSA de S-ketamina se caracteriza por su pXRD patrón que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor o igual a aproximadamente 10%, como se enumera en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2: Picos de pXRD para la sal de monohidrato (S)-CSA de S-ketamina

posición [°2θ]	espacio d [Å]	intensidad relativa [%]
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
18,45	4,80	43,84
21,29	4,17	12,49
22,38	3,97	14,87
23,26	3,82	10,45
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
26,76	3,33	13,93
27,33	3,26	51,32
28,21	3,16	12,32
29,13	3,06	11,05

[0078] En otra realización, la forma monohidrato cristalina de sal (S)-CSA de S-ketamina se caracteriza por su patrón de PXRD que comprende picos que tienen una mayor intensidad relativa que o igual a aproximadamente 20%, que se enumeran en la Tabla 3, abajo.

Tabla 3: Picos de pXRD para la sal de monohidrato (S)-CSA de S-ketamina

posición [°2θ]	espacio d [Å]	intensidad relativa [%]
28,21	3,16	12,32
29,13	3,06	11,05
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
18,45	4,80	43,84
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
27,33	3,26	51,32

% El contenido de agua se midió bajo exclusión adecuada de humedad atmosférica usando una titulación volumétrica modificada de KarlFischer para cetonas, como sigue. Se pesaron con precisión aproximadamente 500 mg de la muestra y se disolvieron en 40 ml de Hydranal®-KetoSolver de Fluka (previamente titulada con el reactivo Karl-Fischer Hydranal®-Composite 5K, de Fluka). Posteriormente, la solución se tituló con el reactivo Karl-Fischer. El punto final se detectó voltaméricamente y el contenido de agua en porcentaje se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Contenido de agua [\%]} = V * F * 0,1 / S$$

donde S representa el peso de la muestra [g], F representa el factor del reactivo Karl-Fischer [mg/ml] y V representa el consumo de Karl-Fischer reactivo [ml].

[0079] Se determinó el % de contenido de agua para múltiples muestras de forma monohidrato cristalina de sal (S)-CSA de S-ketamina (preparado como se describe en el presente documento) con los valores medidos que oscilan entre 3,76% y 3,79% (media del agua contenido era 3,8%) El valor teórico calculado para un monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina es 3,7%.

[0080] La medición de TG-FTIR de una muestra representativa de la forma cristalina monohidratada de sal (S)-CSA de S-ketamina exhibió una pérdida de peso del 3,7% en peso en una etapa entre 110°C y 190°C debido a la evaporación del agua (correspondiente al contenido teórico de 3,69% en peso de agua estequiométrica de un monohidrato) y una descomposición química por encima de 230°C.

[0081] La rotación óptica absoluta de múltiples muestras de forma de monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina (preparada como se describe en el presente documento) se determinó a la gama de entre 66,8° y 67,4°. La rotación óptica absoluta promedio fue $[\alpha]^{20}_D = +67,8^\circ$ (c = 1,0, metanol).

[0082] La microscopía óptica en la forma cristalina del monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina mostró 1000-50 µm grandes cristales equant, apareciendo como bloques fracturados. La ¹H RMN de una muestra representativa de la sal monohidrato (S)-CSA de S-ketamina confirmó la estequiometría de sal 1:1.

[0083] El DSC medido para una muestra representativa de la sal monohidrato (S)-CSA de S-ketamina exhibió un punto de fusión de aproximadamente 144°C y una entalpía de fusión de 121 J/g. La medición de DVS de una muestra representativa de la sal de monohidrato (S)-CSA de S-ketamina no exhibió higroscopicidad y estabilidad física a una humedad relativa elevada.

[0084] La solubilidad aproximada de la forma monohidrato cristalina de la sal (S)-CSA de S-ketamina se midió por dilución por etapas de una suspensión de aproximadamente 10 mg de la muestra en 0,05 ml de disolvente. La Tabla 4 a continuación enumera la solubilidad aproximada, denominada "S". Si una muestra no se disolvió mediante la adición de un total de 10-12 ml de disolvente, la solubilidad se indica como <1 mg/ml en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4: Solubilidad aproximada de la forma cristalina monohidratada de la sal (S)-CSA de S-ketamina

Disolvente o mezcla	Solubilidad (mg/mL)
acetona	5 <S <6
anisol	S <1
DCM	67 <S <101
1,4-dioxano	5 <S <6
DMF	91 <S <185
DMSO	106 <S <212
acetato de etilo	S <1
etanol	67 <S <100
heptano	S <1
acetonitrilo	22 <S <24
metanol	226 <S
2-metilo-THF	5 <S <7
2-propanol	22 <S <25
acetato de isopropilo	S <1
TBME	S <1
THF	5 <S <7
tolueno	S <1
agua	20 <S <24
1:1 acetona: agua	58 <S <77
10: 1 acetona: agua	20 <S <24
2-metilo THF saturada con agua	6 <S <8
1:1 2-propanol:agua	93 <S <189
10:1 2-propanol:agua	24 <S <28
1:1 2-propanol: acetato de isopropilo	10 <S <11

[0085] Además, la solubilidad de la forma monohidrato cristalina de la sal (S)-CSA de S-ketamina en determinados disolventes se determinó como sigue: 21 g de sal de (S)-CSA de S-ketamina se disolvió en 100 ml de disolvente (como se enumera en la Tabla 5 a continuación). Después de 24 horas, las soluciones se analizaron visualmente. Si el compuesto se disolvió por completo, la solubilidad fue superior a 20 g/100 ml. Si el compuesto no se disolvió por completo, cualquier precipitado restante se filtró, el filtrado se diluyó 400 veces con disolvente de dilución de HPLC (o

disolvente de dilución de acetonitrilo/HPLC) y se analizó por HPLC, con los resultados que se enumeran en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Mediciones de solubilidad

(S)-Ketamina-(±)-10-alcanforsulfonato-monohidrato	
Solvente	Solubilidad [g/100mL] a 23,6°C
agua desmineralizada	5,344
metanol	18,457
etanol	18,297
2-propanol	7,275
acetona (2-propanona)	0,578
N,N-dimetilacetamida	18,200
N,N-dimetilformamida	18,267
ácido acético	18,209
diclorometano/metanol (50/50 v/v)	18,589

[0086] La presente invención se dirige además a una forma amorfa de la(s) sal -CSA de S-ketamina. En una realización de la presente invención, la forma amorfa de la sal (S)-CSA de S-ketamina es anhidra.

[0087] La forma amorfa, anhidra de la sal (S)-CSA de S-ketamina puede prepararse por deshidratación de la forma monohidrato a una temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura superior a aproximadamente 120°C. En un ejemplo, una muestra de la forma cristalina monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina se mantuvo a 160°C bajo flujo de nitrógeno seco durante 30 minutos. El análisis de pXRD llevado a cabo varias horas después mostró una mezcla de monohidrato cristalino y formas anhidras amorfas de sal (S)-CSA de S-ketamina. La forma anhidra amorfa de la sal (S)-CSA de S-ketamina también se obtuvo (en una mezcla con la forma de monohidrato) suspendiendo la forma de monohidrato cristalino de la sal (S)-CSA de S-ketamina en 2-metilo THF o acetato de isopropilo a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 4 días.

[0088] La forma amorfa, anhidra de sal (S)-CSA de S-ketamina es higroscópica y rápidamente convertida a la forma de monohidrato de sal (S)-CSA de S-ketamina en el almacenamiento en condiciones ambientales.

[0089] La presente descripción comprende además composiciones farmacéuticas que contienen un producto preparado de acuerdo a cualquiera de los procesos descritos en este documento con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria como el ingrediente activo se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la ruta de administración deseada (p. ej., oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; Para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y tabletas, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias como azúcares o recubrirse de forma entérica para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo generalmente consistirá en agua estéril y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con los aditivos apropiados.

[0090] Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta descripción, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p. ej., oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como, p. ej., suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, p. ej., polvos, cápsulas, cápsulas de gel y tabletas, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas pueden estar recubiertas con azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para los parenterales, el vehículo generalmente comprenderá agua estéril, a través de

otros ingredientes, p. ej., para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación, se pueden incluir. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación, p. ej., tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se describió anteriormente.

[0091] Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, y puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, de cada ingrediente activo. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto empleado. Se puede emplear el uso de la administración diaria o la dosificación posperiódica.

[0092] Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificador o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; p. ej., una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, p. ej., ingredientes de tabletas convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros productos farmacéuticos. diluyentes, p. ej., agua, para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición sólida de preformulación se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1,000 mg, o cualquier cantidad o rango en el mismo, del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición pueden recubrirse o combinarse para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0093] Las formas líquidas en las que las composiciones de la presente descripción pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones con sabor con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

[0094] El método de tratamiento de la depresión resistente al tratamiento descrito en la presente descripción también se puede llevar a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente vehículo aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, entre otros, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, cápsulas, cápsulas (cada una incluye formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

[0095] Ventajosamente, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar en una sola dosis diaria, o el total de dosis diaria puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los

compuestos de la presente divulgación se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

[0096] Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable inerte tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes adecuados; también se pueden incorporar en la mezcla lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

[0097] Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, p. ej., tragacanto, acacia, metilo-celulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

[0098] Para preparar una composición farmacéutica de la presente divulgación, un producto preparado según cualquiera de los proceso(s) como se describe en el presente documento como el ingrediente activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales de composición, cuyo portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (p. ej., oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

[0099] Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Segunda edición. Revisado y ampliado*, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

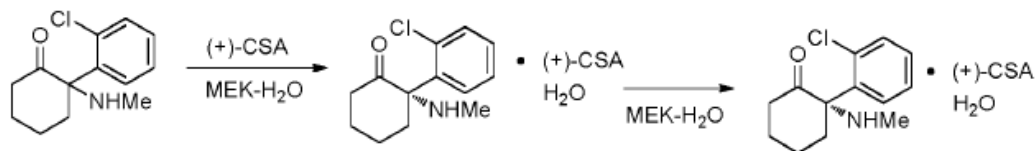
[0100] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no están destinados y no deben interpretarse como limitativos de ninguna manera de la invención establecida en las reivindicaciones que siguen a continuación.

[0101] En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis están listados por haber sido aislados como un residuo. Un experto en la materia entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en donde se aisló el producto y puede incluir, p. ej., un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

Ejemplo 1

Preparación de (S)-Ketamina (±)-CSA sal monohidrato

[0102]



[0103] La base libre de rac-ketamina (10 g, 42 mmol) y (±)-CSA (10 g, 42 mmol, 98% en masa, 1 eq.) en metilo etilo cetona (33,3 g) y agua (1,85 g) se agitaron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a 50°C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se agitó durante la noche y se filtró. La torta húmeda se lavó dos veces con metilo etilo cetona (5 g) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (10,15 g de producto húmedo). El material se secó durante 6 h a 50°C, 10 mbar para producir sal (S)-Ketamina CSA como un sólido blanco.

Rendimiento: 10,04 g

Pureza: HPLC: 100%,

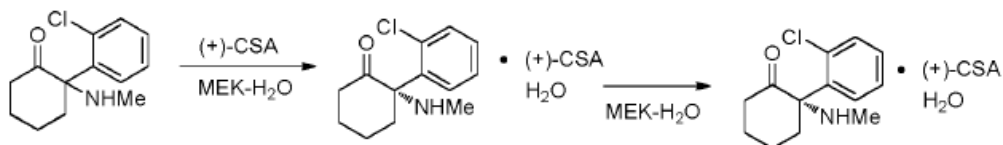
Pureza enantiomérica: 96,4%

Rendimiento corregido del ensayo: 49%

Ejemplo 2

Recristalización de (S)-Ketamina (±)-monohidrato de CSA de sal

[0104]



[0105] A (S)-ketamina-(±)-sal de monohidrato de CSA (10,1 g, 41,3 mmol) se añadieron metilo etilo cetona (33,3 g) y agua (1,85 g). La mezcla de reacción se calentó luego a 80°C. Se observó que se formaba una solución clara. La mezcla de reacción se enfrió luego a 50°C (se observó que se formó una suspensión). A esta temperatura, se añadió metilo etilo cetona adicional (33,3 g). La suspensión resultante se enfrió a 20°C durante 1 h. La suspensión resultante se agitó durante la noche y se filtró. La torta húmeda se lavó dos veces con metilo etilo cetona (5 g) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8,84 g de producto húmedo). El material se secó durante 1 h a 50°C, 10 mbar para producir sal de (S)-Ketamina CSA como un sólido blanco.

Rendimiento: 8,81 g

Pureza: HPLC: 100%

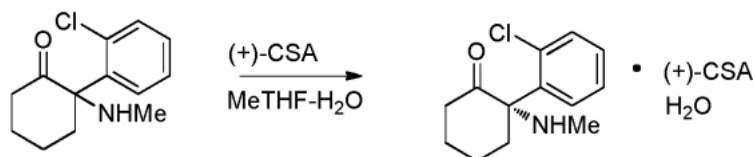
Pureza enantiomérica: 100%

Rendimiento corregido del ensayo: 86%

Ejemplo 3

Preparación de (S)-Ketamina (±)-CSA sal de monohidrato

[0106]



[0107] La base libre de rac-ketamina (10 g, 42 mmol) y (±)-CSA (9,8 g, 42 mmol, 1 eq.) en 2-metilo-THF (70 g) fue agitada a temperatura ambiente. Se añadió agua (6,3 g) para producir una suspensión. La suspensión se calentó a reflujo (T = 73°C), dando como resultado la formación de una solución transparente. La solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h, luego se enfrió a 63°C y se sembró con pequeñas cantidades (una punta de espátula) de sal (S)-Ketamina-CSA. Se observó que la cristalización comenzaba. La suspensión se mantuvo a esta temperatura durante 1 h, se enfrió en 1 h a 50°C y luego a 20°C, durante una hora adicional. La suspensión resultante se agitó durante la noche y se filtró. La torta húmeda se lavó dos veces con 2-metilo-THF (10 g) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (9,1 g de producto húmedo). El material se seca durante la noche a 50°C, 20 mbar para producir sal (S)-Ketamina CSA como un sólido blanco.

Rendimiento: 9,06 g

Pureza: HPLC: 100%,

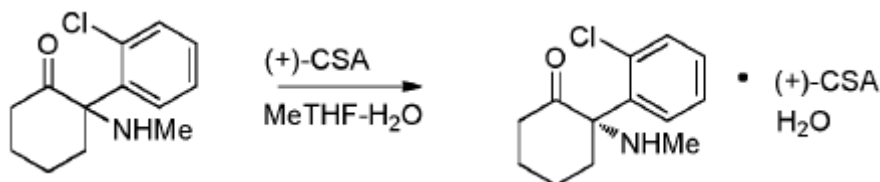
Pureza enantiomérica: 99,3%

Rendimiento corregido por ensayo: 45%

Ejemplo 4

Preparación de (S)-Ketamina (±)-CSA sal de monohidrato

[0108]



[0109] La base libre de rac-ketamina (600 g, 2,524 mol) (±)-CSA (588 g, 2,531 mol, 1 eq) en 2-Me-THF (4200 g) se agitaron a temperatura ambiente. Luego se añadió agua (378 g) (se observó la formación de una suspensión). La suspensión se calentó a reflujo (T = 72-73°C). Se observó que se formaba una solución clara. La solución se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla se enfrió a 63°C en 20 min y se sembró con (S)-

Ketamina-(±)-monohidrato de CSA de sal (2 g). Se observó que la cristalización comenzaba. La suspensión resultante se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Luego se aplicó el siguiente perfil de enfriamiento: enfriamiento a 59°C en 1h, enfriamiento a 52°C en 1h, enfriamiento a 38°C en 1h, enfriamiento a 20°C en 40 min, enfriamiento a 0°C en 20 min. La suspensión se agitó durante 6 h-16 h y se filtró. La torta húmeda se lavó con 2-Me-THF (un total de 2150 g) que contenía un 2% de agua (2107 g de 2-Me-THF, 43 g de agua) en 3 porciones y el producto húmedo se obtuvo como un sólido blanco (654 g) El material se secó durante la noche a 50°C a 20 mbar y se obtuvo monohidrato de sal (S)-Ketamina CSA (573 g) como un sólido blanco.

Pureza enantiomérica: 99,21

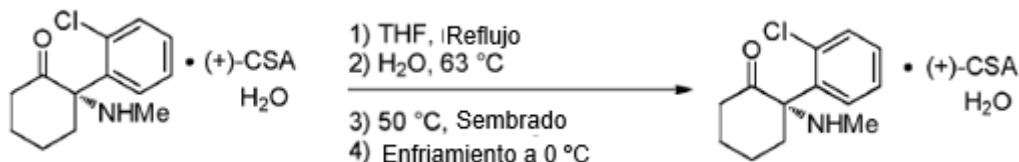
Ensayo rendimiento corregido: 47%

Contenido de agua: 3,84%

Ejemplo 6

Recristalización de (S)-Ketamina (±)-CSA sal de monohidrato

[0110]



[0111] (S)-Ketamina-(±)-monohidrato de CSA (50,0 g, 102,46 mmol) se suspendió en THF (375 g) y agua (25 g). La mezcla resultante se calentó a reflujo (solución transparente, T = 64°C). La solución transparente se enfrió a 50°C y se sembró con cristales de monohidrato de (S)-Ketamina-(±)-CSA (0,25 g). Se observó que comenzaba la cristalización y se formó una suspensión, que se agitó durante 1 h a esta temperatura. La suspensión se enfrió a 0°C en 8 h y se agitó durante la noche a esta temperatura. El producto se filtró y se lavó con THF (3x25 g). El producto húmedo (45,8 g) se secó durante la noche a 50°C a 20 mbar para producir (S)-Ketamina-(±)-monohidrato de CSA se aisló como un sólido blanco (45,4 g).

Pureza enantiomérica: 100,00

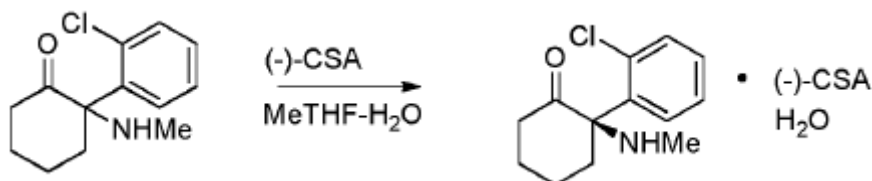
Rendimiento corregido por ensayo: 91%

Contenido de agua: 3,84%

Ejemplo 7

Preparación de (R)-Ketamina (-)-CSA sal de monohidrato

[0112]



[0113] La base libre de rac-ketamina (10 g, 42 mmol) y (-)-CSA (9,8 g, 42 mmol, 1 eq.) en 2-metilo-THF(70 g) se agitaron a temperatura ambiente. Se añadió agua (6,3 g) para producir una suspensión. La suspensión se calentó a reflujo (T = 72°C), dando como resultado la formación de una solución transparente. La solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h, luego se enfrió a 63°C. Se añadieron 0,5 ml de una suspensión preparada a partir de 100 mg (R)-ketamina y 98 mg (-)-alcanfor-10-ácido sulfónico disuelto en 1,5 g de THFy 8 µg de agua (cristalización espontánea). La mezcla de reacción se volvió turbia. La suspensión formada se enfrió a 59°C en 1h, luego se enfrió adicionalmente en 1 h a 52°C, en 1 h a 38°C, en 2 h a 20°C, y en 2 ha 0°C. La suspensión formada se agitó adicionalmente a 0°C durante la noche. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó dos veces con una mezcla de 2-metilo-THF(9,6 g) y agua (0,4 g) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (10,5 g de producto húmedo). El material se secó durante la noche a 50°C, 20 mbar para producir sal (R)-Ketamina (-)-CSA como un sólido blanco.

Rendimiento: 9,3 g;

Rendimiento corregido por ensayo: 43%

Pureza: HPLC: 100%;

Pureza enantiomérica: 99,38%, pureza 100%, ensayo 95,23%

Ejemplo 8

Preparación de sal (S)-Clorhidrato de ketamina a partir de las aguas madres del Ejemplo 7

[0114]



[0115] Al agua madre del Ejemplo 7 (que contiene (S)-ketamina y (-)-alcanfor-10-ácido sulfónico disuelto en una mezcla de metilo-THF/agua (10,9: 1)) se añadió gas HCl (0,9 g) a temperatura ambiente durante 2 min. Se observó cristalización espontánea de un sólido (pH de la solución 0-1). Después de agitar durante 30 minutos, los sólidos se separaron por filtración y la torta húmeda se enjuagó dos veces con metilo-THF (5,0 g cada vez). Los sólidos resultantes (5,8 g húmedos) se secaron al vacío a 50°C. El licor madre (107,45 g) contiene 82% (S)-ketamina y 18% (R)-ketamina.

Rendimiento 3,91 g; Rendimiento corregido del ensayo (con respecto a la rac-ketamina utilizada en el experimento 7: 34% (68% con respecto a la (S)-Ketamina)

Pureza enantiomérica: 99,78%

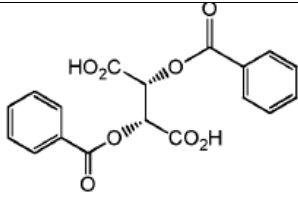
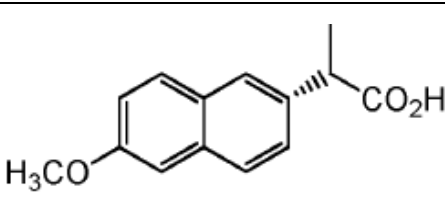
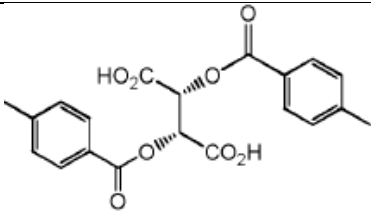
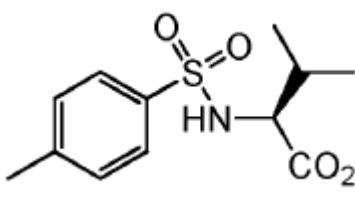
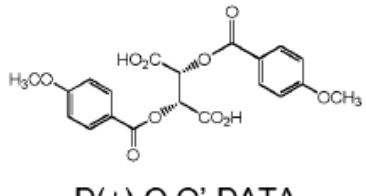
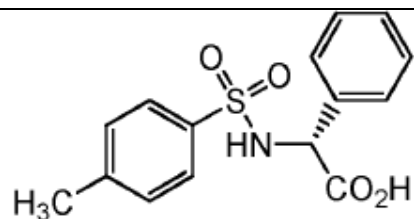
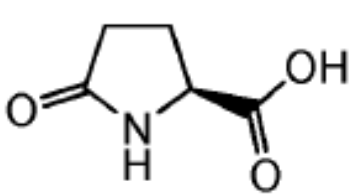
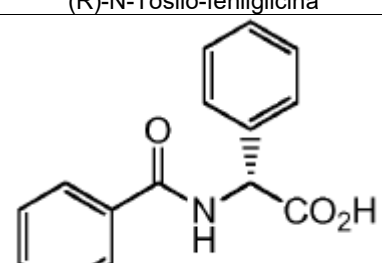
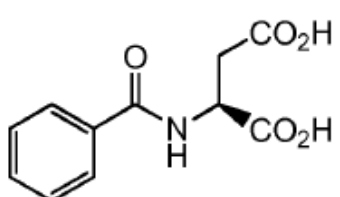
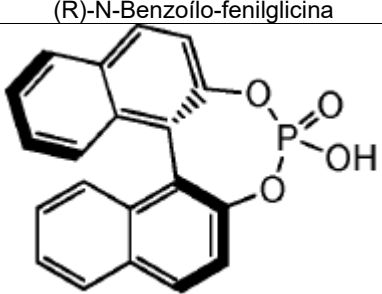
Contenido de agua: 0,23%, pureza 99,98%, ensayo 97,56%

Ejemplo 9: Experimentos de cribado de resolución clásica

[0116] A menos que se indique lo contrario, todos los experimentos de resolución se realizaron en una escala de 1 mmol de base libre de (±)-ketamina y con la adición de 0,5 equivalentes molares del agente de resolución ácido seleccionado en 3,5 ml de disolvente. Los agentes de resolución ácidos probados fueron los siguientes:

ID N°	Estructura/Nombre	ID N°	Estructura/Nombre
1	 (1S)-(+)-10-Ácido alcanforsulfónico	9	 N-Bz-L-Glu-OH
2	 (S)-(-)-fencifos (P1(+))	10	 (S)-(+)-ácido mandélico
3	 L(+)-ácido tartárico	11	 (S)-(+)-2-(4-clorofenilo)-3-ácido metilbutanoico

(Continuación)

ID N°	Estructura/Nombre	ID N°	Estructura/Nombre
4	 L(-)-O,O'-DBTA	12	 (S)-(+)-naproxeno
5	 L(-)-O,O'-DTTA	13	 (S)-N-tosilo-valina
	 D(+)-O,O'-DATA	14	 (R)-N-Tosilo-fenilglicina
7		15	 (R)-N-Benzoil-fenilglicina
8	 N-Bz-L-Asp-OH	16	 (R)-(-)-1,1'-bisnaftilo-2,2'-diilhidrogenfosfato

Preparación de base libre (±)-cetamina

[0117] Se disolvió ketamina racémica. HCl (15,0 g, 54,7 mmol) en 100 ml de agua con agitación. A la solución se le añadieron 100 ml de CHCl₃ y bajo agitación vigorosa basificada mediante la adición gota a gota de una solución de 2,40 g de NaOH (60 mmol) en 30 ml de agua. El precipitado blanco que se formó se extrajo directamente en la capa CHCl₃ (solución transparente). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se separó. La fase acuosa se extrajo nuevamente con 100 ml de cloroformo y luego con 50 ml de cloroformo. Las capas de cloroformo combinadas se lavaron con 50 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en un rotavapor para dar un (aceite solidificado) sólido cristalino blanco.

Rendimiento: 12,88 g de sólido blanco (54,2 mmol, 99%); base libre de ketamina confirmada por RMN.

[0118] El procedimiento se repitió con 10,15 g (36,9 mmol) de ketamina racémica y rindió 8,73 g (36,7mmol, 99,5%) de ketamina libre como un sólido blanco.

5 RS1: Experimentos de cribado de resolución en metanol:

[0119] La base libre de ketamina (3,93 g, 16,5 mmol) se disolvió en 15 ml de metanol (ligeramente calentado para la disolución), se transfirió a un matraz volumétrico de 25 y el matraz lleno hasta 25 ml con metanol (1 mmol = 1,52 ml). El peso de esta solución fue de 21,0 g (1 mmol = 1,27 g). El agente de resolución se disolvió/suspendió en 1,60 g (2,0 ml) de metanol.

[0120] A temperatura ambiente, se añadieron 1,27 g (1,0 mmol) de la solución de base libre de ketamina preparada en metanol al agente de resolución preparado en la mezcla de metanol. Se observó que todas las soluciones resultantes se volvieron claras, excepto Exp. nº 1,2 y nº 1,9, que se calentaron para efectuar la disolución. Después de reposar durante 22 h a temperatura ambiente, todas las soluciones aún estaban claras. Los tapones de rosca se retiraron después de 2 días, para permitir la evaporación lenta. Después de 5 días, se evaporó la mayor parte del disolvente y en la mayoría de los viales quedó un aceite espeso, como se indica en la Tabla RS1, a continuación. A los viales con una capa sólida se le añadió 1 ml de MeOH para volver a disolver los sólidos. La adición del metanol dio como resultado la mayor parte de la redisolución sólida, y luego se añadieron 3 ml de ciclopentilmetiléter (CPME) como antidisolvente. Después de 4 horas de reposo, todos los viales se volvieron a abrir para una evaporación lenta. Después de 2 días de evaporación lenta del CPME a ~ 2 ml, se observó que se formaba un aceite turbio espeso en algunos de los viales (ver Tabla RS1). Estos viales se cerraron y se calentaron a reflujo para su disolución (si fuera necesario, se agregaron algunas gotas de MeOH para la disolución). En viales de Exp. Los aceites nº 1,4, nº 1,5 y nº 1,9 se formaron nuevamente. En vial de Exp. nº 1,16 se formó un sólido y el líquido madre (y 0,5 ml de lavado de CPME) se retiró con una pipeta, aunque el sólido mostró un ee <5%. Los viales/experimentos que no produjeron un sólido después de 7 días (con la adición de CPME como antidisolvente) se mantuvieron a temperatura ambiente durante hasta 7 días adicionales (un total de 14 días) en un esfuerzo por efectuar la cristalización.

[0121] La Tabla 6 a continuación resume las condiciones y los resultados de los experimentos de selección con los 16 agentes de resolución identificados anteriormente, usando metanol como disolvente. Nota: en experimentos donde no se observa observación en las columnas "evaporación de 5 días" y/o "7 días + CPME, hasta 14 días", no se obtuvo sólido ni aceite.

Tabla 6: Resultados de la detección de resolución. Solvente MeOH

Exp nº	Agente de resolución	mg* (0,5 mmol)	5 días de evaporación	7 días + CPME, hasta 14 días
1,1	(1S)-(±)-10-ácido alcanforsulfónico	116		
1,2	(S)-(±)-fencifos (P1 (+))	121	sólido	
1,3	L (±)-ácido tartárico	75		8 días: turbio (capa de aceite) 14 d: solidificado
1,4	L (-)-O,O'-DBTA	188		9 días: aceite turbio
1,5	L (-)-O,O'-DTTA	193 9		9 días: aceite turbio
1,6	D (±)-O,O'-DATA	209		9 días: aceite turbio (transparente después de calentar + MeOH)
1,7	L(-)-2-pirrolidona-5-ácido carboxílico	65	5 d: sólido (agujas) + MeOH: redissuelto	8 días: aceite turbio (transparente después de calentar + MeOH)
1,8	N-Bz-L-Asp-OH	119		9 días: aceite turbio
1,9	N-Bz-L-Glu-OH	126	sólido	aceite turbio después de la adición de CPME
1,10	(S)-(±)-ácido mandélico	76		
1,11	(S)-(±)-2-(4-clorofenilo)-3-ácido metilbutanoico	106	sólido	14 días: sólido en aceite después de la evaporación
1,12	(S)-(±)-naproxeno	115	sólido + MeOH: disuelto	
1,13	(S)-N-tosilo-valina	136	sólido	
1,14	(R)-N-tosilo-fenilglicina	153	sólido	
1,15	(R)-N-benzoilofenilglicina	128	sólido	
1,16	(R)-(-)-1,1'-bisnaftilo-2,2'-diilhidrogenofosfato	87 **		9 días: aceite turbio, cristalizado después de calentar Sólido: 78 mg ee <5% ML: ee <5%
* +/-1 mg; ** 0,25 mmol de agente de resolución en 1 ml de metanol, se añadieron 0,64 g (0,50 mmol) de solución de ketamina MeOH				

[0122] En resumen: no se obtuvieron cristales cuando se usó metanol como el disolvente. Después de la evaporación de metanol, los aceites obtenidos se redisolieron en una pequeña cantidad de metanol y CPME (como antidisolvente). En tres experimentos, nº 1,3, nº 1,11 y nº 1,16 se obtuvieron algunos sólidos. Para exp. nº 1,1, se determinó que el % ee del licor madre y el sólido era muy bajo (<5%).

RS2: Experimentos de detección de resolución en 2-butanona (MEK)

[0123] La base libre de ketamina (3,93 g, 16,5 mmol) se disolvió en 15 ml de 2-butanona (ligeramente calentada para su disolución), se transfirió a un matraz volumétrico de 25 ml y al matraz lleno hasta 25 ml con 2-butanona (1 mmol = 1,52 ml). El peso de esta solución fue 21,29 g (1 mmol = 1,29 g). El agente de resolución se disolvió/suspendió en 1,60 g (2,0 ml) de 2-butanona.

[0124] A temperatura ambiente, se añadieron 1,29-1,32 g (1,0 mmol) de la solución de ketamina preparada en 2-butanona a la solución de agente de resolución preparada. Toda la solución quedó clara, excepto los viales en Exp. nº 2,3, nº 2,6, nº 2,7, nº 2,8, nº 2,9, nº 2,14 y nº 2,15. Estos viales se calentaron para su disolución. En viales de Exp. nº 2,3 y nº 2,9 quedaban algunos sólidos, mientras que los viales para Exp. nº 2,14 y nº 2,15 se volvieron opacos. Después de 20 h a temperatura ambiente, los viales de Exp. nº 2,3 (ácido tartárico), nº 2,7 (pyroGlu) y nº 2,9 (N-BzGlu) contenían algunos cristales. La solución en viales de Exp. nº 2,14 y nº 2,15 se volvieron ligeramente turbias. En todos los demás viales, la solución permaneció transparente, por lo tanto, después de 2 días, se retiraron los tapones de rosca de estos viales para evaporación lenta. Después de 5 días de evaporación lenta a medio volumen, no se observó cristalización adicional. Después de 7 días, las soluciones transparentes en viales de Exp nº 2,4 y nº 2,5 se sembraron con la sal L(-)-DATA de S-ketamina (preparada como se describe en RS5: nº 4,2 que sigue), sin embargo, no se produjo cristalización y Los cristales semilla se disolvieron. Los viales/experimentos que no produjeron un sólido

después de 7 días se mantuvieron a temperatura ambiente durante hasta 7 días adicionales (un total de 14 días) en un esfuerzo por efectuar la cristalización.

[0125] La Tabla 7 a continuación resume los resultados de los experimentos de selección con 16 agentes de resolución y 2-butanona como disolvente. NOTA: Donde no se observa observación en las columnas "temperatura ambiente 20 h", "evapor lento de 5 días" y/o "7-14 días", no se obtuvo sólido ni aceite.

Tabla 7: Resultados de detección de resolución, 2-butanona (MEK)

Exp n°	Agente de resolución	mg (0,5 eq.)	20 HRT	5 días, evapor lento.	7-14 días
2,1	(1S)-(±)-10-ácido alcanforsulfónico	116			
2,2 2,2	(S)-(±)-fencifos (P1 (+))	121			
2,3	L (±)-ácido tartárico	75	cristales		8 días: Sólido: 183 mg ee 58% (S) ML: ee 31% (R)
2,4	L (-)-O, O'-DBTA	188			
2,5	L (-)-O, O'-DTTA	193			
2,6	D (±)-O, O'-DATA	209	cristales @ 24 H		8 días: Sólido: 245 mg ee 61% (S) ML: ee 32% (R)
2,7	L(-)-2-pirrolidona-5-ácido carboxílico	sesenta y cinco	pocos cristales	aceite espeso	
2,8	N-Bz-L-Asp-OH	119	8 d: pocos cristales		
2,9	N-Bz-L-Glu-OH	126	cristales		8 días: Sólido: 149 mg ee <5% ML: ee <5%
2,10	(S)-(±)-ácido mandélico	76			
2,11	(S)-(±)-2-(4-clorofenilo)-3-ácido metilbutanoico	106	8 d: pocos cristales		
2,12	(S)-(±)-Naproxeno	115			
2,13	(S)-N-tosilo-valina	136			
2,14	(R)-N-tosilo-fenilglicina	153	túrbido	8 días: turbio	8 días: túrbido
2,15	(R)-N-benzoilofenilglicina	128	túrbido	solución rosa	
2,16	(R)-(-)-1,1'-bisnaftilo-2,2'-diilo hidrógeno fosfato	87 **			
* +/-1 mg; ** 0,25 mmol de agente de resolución en 1 mL de 2-butanona, se agregó 0,66 g (0,50 mmol) de solución de ketamina					

[0126] Como se muestra en la Tabla RS2 anterior, cuando se usó 2-butanona como disolvente, L-(±)-ácido tartárico y D-(±)-O,O'-DATA produjo un sólido, con cierta resolución de los estereoisómeros (S)- y (R)-ketamina. Aunque D-(±)-O,O'-DATA produjo un sólido, se determinó que el sólido (por ¹H RMN) era una sal 1:1 del enantiómero no deseado, que contenía 1 mol de 2-butanona como molécula de solvato. Además, N-Bz-L-Glu-OH produjo un sólido, aunque el análisis de este sólido indicó que no se logró una cantidad significativa de resolución.

RS3: Resolución experimentos de cribado en 10:1 v: v IPA/H₂O

[0127] Base libre de ketamina (3,93 g, 16,5 mmol) se disolvió en una mezcla 10:1 v: v mezcla de 2-propanol/agua para un total volumen de 25 ml (calentado para la disolución y mantenido a mano para evitar la cristalización). El peso de esta solución fue de 21,1 g (1 mmol = 1,27 g = 1,52 mL). El agente de resolución se disolvió/suspendió en 1,60 g (2,0 ml) de una mezcla 10:1 v:v de 2-propanol/agua.

[0128] A temperatura ambiente, se añadieron 1,27-1,30 g (1,0 mmol) de la solución de ketamina preparada a la solución de agente de resolución preparada, excepto Exp n° 3,12, donde se añadieron 1,43 g (1,12 mmol) de la solución de ketamina preparada a la preparación preparada correspondiente. solución de agente de resolución. Las

soluciones resultantes se volvieron claras, excepto Exp nº 3,2, nº 3,3, nº 3,5, nº 3,6, nº 3,9, nº 3,14 y nº 3,15 que se calentaron para su disolución. En el vial de Exp. nº 3,9 quedaba algo de sólido incluso después de calentar. Después de 18 h a temperatura ambiente, solo el vial de Exp. nº 3,9 contenía algunos cristales (posiblemente el agente de resolución) y el vial de Exp. nº 3,15 se volvió ligeramente turbio. En todos los demás viales, la solución permaneció transparente, por lo tanto, se quitaron los tapones de rosca para evaporación lenta a la mitad del volumen durante 5 días. En 4 viales se formó un anillo de cristal en la pared de vidrio sobre la superficie (posible efecto similar al de Marangoni) que se rascó nuevamente dentro del líquido madre. Para la Exp. 3,8 se observó que estos cristales se disolvían nuevamente. Los viales/experimentos que no produjeron un sólido se mantuvieron a temperatura ambiente durante un total de 14 días, en un esfuerzo por efectuar la cristalización.

[0129] La Tabla 8 a continuación resume los resultados de los experimentos de selección con 16 agentes de resolución y la mezcla 10:1 v:v de IPA: agua como disolvente. Nota: Donde no se observa observación en las columnas "18 HRT", "5 días, evacuación lenta". y/o "6-14 días", no se obtuvo sólido ni aceite.

Tabla 8: Resultados de detección de resolución 10:1 v:v IPA/H₂O

Exp nº	Agente de resolución	mg (0,5 eq)	18 HRT	Evacuación lenta de 5 días.	6-14 días
3,1	(1S)-(±)-10-ácido alcanforsulfónico	116			
3,2	(S)-(±)-fencifos (P1 (+))	121			
3,3	L (±)-ácido tartárico	75			
3,4	L (-)-O, O'-DBTA	188			
3,5	L (-)-O, O'-DTTA	193			
3,6	D (±)-O, O'-DATA	209			
3,7	L(-)-2-pirrolidona-5-ácido carboxílico	65		anillo de cristal	8 días: Sólido: 71 mg e.e. <5% ML: ee <5%
3,8	N-Bz-L-Asp-OH	119		anillo de cristal, disuelto en ML	
3,9	N-Bz-L-Glu-OH	126	pocos cristales	anillo de cristal	8 días: sólido: 92 mg ee <5% ML: ee <5%
3,10	(S)-(±)-ácido mandélico	76			
3,11	(S)-(±)-2-(4-clorofenilo)-3-ácido metilbutanoico	106		6 d: cristalización lenta (agujas)	8 días: Sólido: 83 mg e.e. <5% ML: ee <5%
3,12	(S)-(±)-Naproxeno	115		6 d: cristalización lenta (agujas)	8 días: sólido: 103 mg e.e. <5% ML: ee <5%
3,13	(S)-N-tosilo-valina	136			
3,14	(R)-N-Tosilo-fenilglicina	153	Túrbido		
3,15	(R)-N-benzoilofenilglicina	128	túrbido	anillo de cristal	8 días: Sólido: 39 mg e.e. <5% ML: ee <5%
3,16	(R)-(-)-1,1'-bisnaftilo-2,2'-diil hidrógeno fosfato	87 **			
* +/-1 mg; ** 0,25 mmol de agente de resolución en 1 mL de 2-PrOH/H ₂ O 10: 1, se agregaron 0,65 g (0,50 mmol) de solución de ketamina					

[0129] Como se muestra en la Tabla 8 anterior, cuando se usó una mezcla 10:1 v:v IPA/agua como solvente, L-(-)-2-pirrolidona-5-ácido carboxílico, N-Bz-L-Glu-OH, (S)-(+)-2-(4-clorofenilo)-3-ácido metilbutanoico, (S)-(+)-Naproxeno y (R)-N-benzoilfenilglicina produjo un sólido, aunque el análisis de dichos sólidos indicó que no se alcanzó una cantidad significativa de resolución para ninguno de estos agentes de resolución.

RS4: Preparación de sal L-(-)-DATA de S-Ketamina

[0130] La ketamina (racémica, 238 g, 1 mmol) se disolvió en MEK (3,5 ml) y la solución resultante se añadió a L-(-)-DATA (0,5 mmol). La mezcla (en un vial) se calentó a reflujo para completar la disolución y luego se enfrió. La cristalización lenta comenzó después de 24 horas (rascando con una espátula), para producir un sólido (167 mg, 23%) que exhibió 54% ee.

[0131] Los experimentos de cribado de resolución descritos anteriormente confirmaron que el ácido L-tartárico es útil como agente de resolución para ketamina, y sugirió que D-(±)-DATA, y L-(-)-DATA (derivados del ácido tartárico), también pueden ser efectivos.

[0132] Aunque se completaron experimentos de optimización adicionales con D-(±)-DATA y L-(-)-DATA, para la fabricación a gran escala, los costos de material para estos agentes de resolución no son rentables y/o prohibitivos.

Ejemplo 10:

Experimentos de resolución (±)-CSA en solvente orgánico/mezcla de agua

[0133] Aunque es contrario a los resultados de los experimentos de detección descritos anteriormente y contrario a las enseñanzas en HUDYMA, TW, et al. (DE 2062620 A), que reveló que los intentos de resolución de la ketamina con ácido alcanforsulfónico (CSA) no tuvieron éxito, sin embargo, se realizaron experimentos adicionales en un esfuerzo por desarrollar un método para la resolución de la ketamina utilizando ácido alcanforsulfónico en una mezcla de solvente acuosa.

[0134] La Tabla 9 a continuación detalla tres experimentos representativos que reaccionan con ketamina racémica con (±)-CSA en (a) una mezcla de THF y agua, (b) una mezcla de acetona y agua, y (c) una mezcla de 2-metilo-THF y agua. Cada experimento dio como resultado la formación de (S)-ketamina*(±)-sal CSA en un alto exceso enantiomérico, como se indica en la Tabla a continuación. Todas las mezclas de reacción se calentaron, con agitación como se indicó. El precipitado resultante se aisló luego por filtración, se lavó con el disolvente orgánico correspondiente (sin agua) y se secó a vacío a 50°C.

Tabla 9: Preparación de (±)-sal CSA de S-Ketamina

	E-1	E-2	E-3
(Rac)-Ketamina	10 g	5 g	10 g
(±)-CSA	5,3 g	2,65 g	9,8 g
Solvente	60 g de THF+ 1,2 g H ₂ O	40 g de acetona + 2,5 g H ₂ O	60 g 2-Me-THF+ 3,8 g H ₂ O
Condiciones Rxn	63°C durante 30 min; 50°C, 1 hora; 20°C, 2 h; agitado durante la noche;	55°C; 10°C, 2 horas de enfriamiento; 10°C, 30 min, agitando; continuó agitando durante la noche;	73°C; mezcla no disuelta; añadir 10 g de 2-Me-THF+ 1,9 g H ₂ O; 63°C, sembrado y agitado durante 1 h; 50°C 1 h, 20°C 1 h, 2 h de agitación
Notas:	primera cristalización observada durante el calentamiento a 63°C	cristalización observada a 42°C	Sembrado a 63°C
Rendimiento ^a	8,12 g (39,4%)	3,53 g (34,3%)	9,24 g (44,6%)
% ee	97,3% ee	98,0% ee	98,4% ee

^a Rendimiento máximo del producto deseado (enantiómero S) del racemato es del 50%.

Ejemplo de formulación de referencia 1

Forma de dosificación sólida, oral - Ejemplo profético

[0135] Como una realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg de un producto preparado como

en el Ejemplo 1, 2 o 3 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

5 **[0136]** Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una sal de ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina.

2. Una sal de ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina como en la reivindicación 1, en donde la sal es un monohidrato.

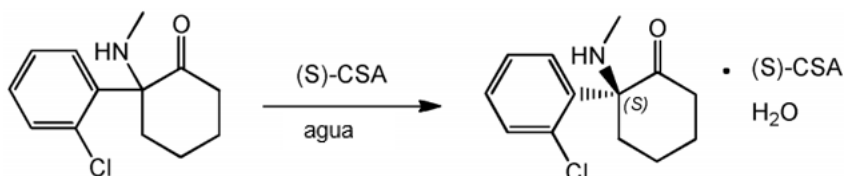
3. Una forma cristalina monohidratada de sal de ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina, opcionalmente en donde dicha forma cristalina comprende los siguientes picos de pXRD:

posición [°2θ]	espacio d [Å]	intensidad relativa [%]
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
18,45	4,80	43,84
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
27,33	3,26	51,32

; o los siguientes picos de pXRD:

posición [°2θ]	espacio d [Å]	intensidad relativa [%]
7,76	11,38	58,03
8,11	10,89	21,58
12,75	6,94	24,89
13,13	6,74	55,99
13,31	6,65	23,96
13,64	6,49	31,52
14,92	5,93	100,00
15,51	5,71	32,12
15,71	5,64	28,46
18,45	4,80	43,84
21,29	4,17	12,49
22,38	3,97	14,87
23,26	3,82	10,45
24,22	3,67	25,66
25,26	3,52	28,46
26,76	3,33	13,93
27,33	3,26	51,32
28,21	3,16	12,32
29,13	3,06	11,05

4. Un proceso para la preparación de una forma monohidratada de sal de ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina que comprende



hacer reaccionar ketamina con ácido (S)-alcanforsulfónico, en donde el ácido (S)-alcanforsulfónico está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación con la cantidad molar de ketamina);

en presencia de agua, en donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 15%; en un solvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente; para producir la forma monohidratada correspondiente de la sal del ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina;

en donde la forma monohidratada de la sal del ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina está presente en un exceso enantiomérico en el rango de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%;

opcionalmente en donde

(a) el ácido (S)-alcanforsulfónico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares; o

(b) el ácido (S)-alcanforsulfónico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes molares.

5. Un proceso según la reivindicación 4, en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, opcionalmente de aproximadamente 6% a aproximadamente 8%.

6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en metilo etilo cetona y 2-metilo-THF, opcionalmente en donde el disolvente orgánico es 2-metilo-THF.

7. Un proceso como en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la ketamina se hace reaccionar con ácido (S)-alcanforsulfónico a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, opcionalmente a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C.

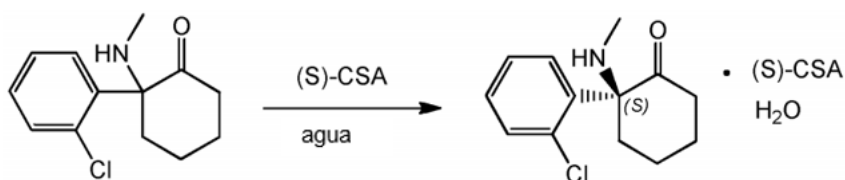
8. Un proceso como en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde la forma monohidratada de la sal del ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina está presente en un exceso enantiomérico en el rango de:

(a) de aproximadamente 75% a aproximadamente 100%;

(b) de aproximadamente 90% a aproximadamente 100%; o

(c) mayor o igual que aproximadamente el 96%.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 para la preparación de una forma monohidratada de sal de ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina que comprende



hacer reaccionar ketamina racémica con ácido (S)-alcanforsulfónico, en donde el ácido (S)-alcanforsulfónico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 equivalente molar (en relación con la cantidad molar de ketamina); en presencia de agua, en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 6% a aproximadamente 8%; en 2-metilo-THF; a una temperatura de aproximadamente 70°C; para producir la forma monohidratada correspondiente de la sal del ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina; en donde la forma monohidratada de la sal del ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina está presente en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 80% a aproximadamente 100%.

10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, que comprende además

(a) hacer reaccionar la forma monohidrato de la sal de ácido (S)-alcanforsulfónico de S-ketamina con una base; en un solvente o mezcla de solventes; para producir S-ketamina como base libre; y

(b) hacer reaccionar la base libre de S-ketamina con HCl; para producir la sal de hidrocloreto de S-ketamina correspondiente.

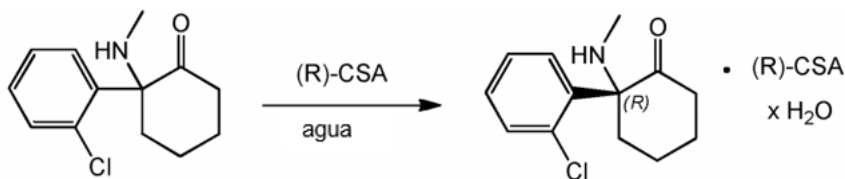
11. Una sal de ácido (R)-alcanforsulfónico de R-ketamina.

12. Una sal de ácido (R)-alcanforsulfónico de R-ketamina como en la reivindicación 11, en donde

(a) la sal es cristalina; o

(b) la sal es un hidrato, opcionalmente un monohidrato.

13. Un proceso para la preparación de la sal del ácido (R)-alcanforsulfónico de R-ketamina que comprende



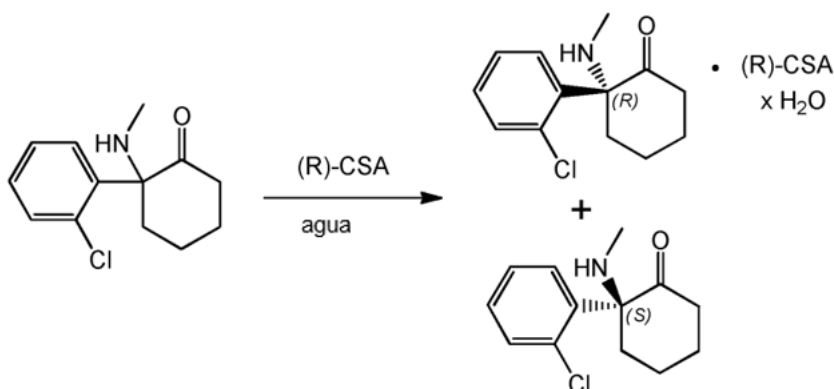
hacer reaccionar la ketamina con ácido (R)-alcanforsulfónico, en donde el ácido (R)-alcanforsulfónico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación con la cantidad molar de ketamina); en presencia de agua, en donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 15%; en un solvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente; para producir una mezcla de producto que comprende sal de ácido (R)-alcanforsulfónico de S-ketamina como un sólido y S-ketamina; en donde la sal del ácido (R)-alcanforsulfónico de R-ketamina está presente en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%.

14. Un proceso como en la reivindicación 13, que comprende además

- (a) filtrar la mezcla del producto para producir la sal del ácido (R)-alcanforsulfónico de R-ketamina como un sólido y un filtrado que comprende S-ketamina;
- (b) hacer reaccionar la S-ketamina con HCl; para producir la sal de hidrócloruro de S-ketamina correspondiente.

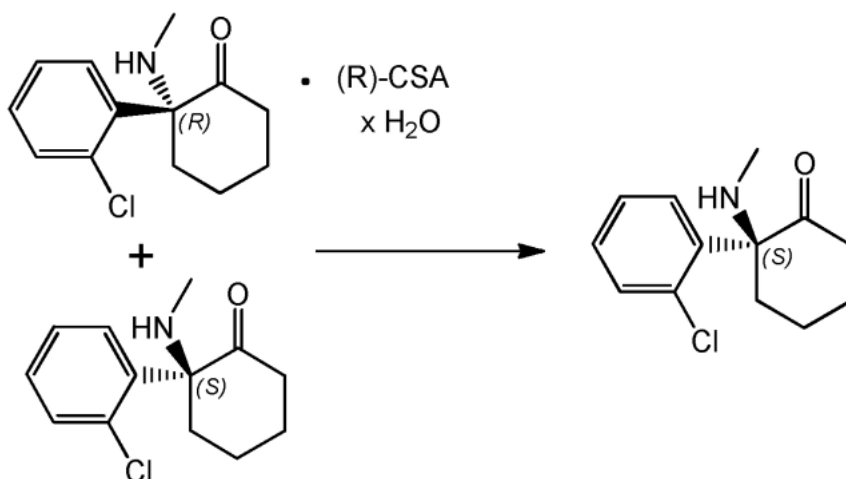
15. Un proceso para la preparación de clorhidrato de S-ketamina que comprende los siguientes pasos:

Paso 1:

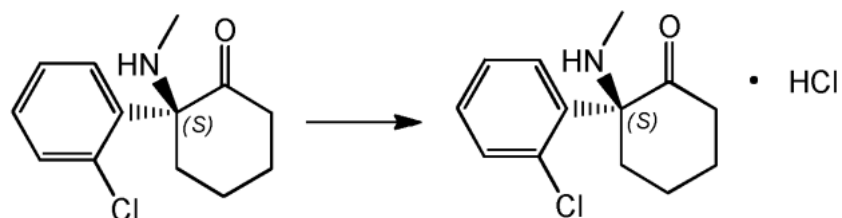


hacer reaccionar ketamina con ácido (R)-alcanforsulfónico, en donde el ácido (R)-alcanforsulfónico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (en relación con la cantidad molar de ketamina); en presencia de agua, en donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 15%; en un solvente orgánico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente; para producir una mezcla de producto que comprende sal de ácido (R)-alcanforsulfónico de S-ketamina como un sólido y S-ketamina en solución; en donde la sal de ácido (R)-alcanforsulfónico de R-ketamina está presente en un exceso enantiomérico en el intervalo de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%;

Paso 2:



20 filtrar la mezcla del producto para producir la sal del ácido (R)-alcanforsulfónico de R-ketamina como un sólido y un
filtrado que comprende S-ketamina; y
Paso 3:



hacer reaccionar la S-ketamina con HCl; para producir la sal de hidrocloreuro de S-ketamina correspondiente.

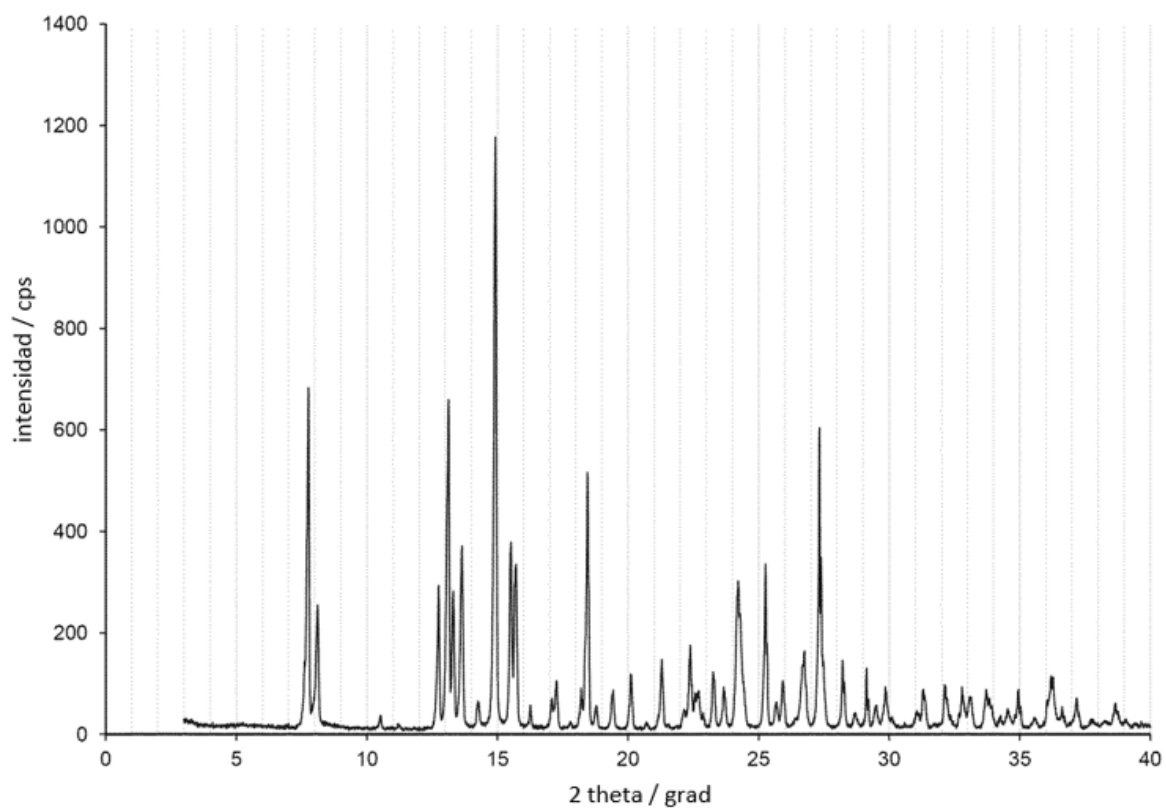


Figura 1: pXRD para cristalina, sal de monohidrato (S)-CSA de S-ketamina