

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 381**

51 Int. Cl.:

C07D 201/00 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2018 PCT/GB2018/052193**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019 WO19025792**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2018 E 18758671 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3532457**

54 Título: **Formas cristalinas de hidroxinorcetamina**

30 Prioridad:

31.07.2017 GB 201712304
18.09.2017 GB 201715010
25.09.2017 GB 201715500

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2020

73 Titular/es:

SMALL PHARMA LTD (100.0%)
10e Printing House Yard Hackney Road
London, Greater London E2 7PR, GB

72 Inventor/es:

PEARSON, DAVID;
SHARP, LORRAINE;
ARMSTRONG, ALAN;
MYERSON, RICHARD;
HULL, JONATHAN;
BLANEY, PAUL;
RANDS, PETER;
LAYZELL, MARIE y
JOEL, ZELAH

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 797 381 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de hidroxinorcetamina

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona formas salinas nuevas, estables, procesables y farmacéuticamente aceptables de 2R,6R-hidroxinorcetamina o 2S,6S-hidroxinorcetamina con alta solubilidad acuosa.

Antecedentes de la invención

Los derivados de cetamina, y en particular los compuestos derivados del metabolito de cetamina 2R,6R-hidroxinorcetamina y 2S,6S-hidroxinorcetamina, son prometedores como agentes antidepresivos.

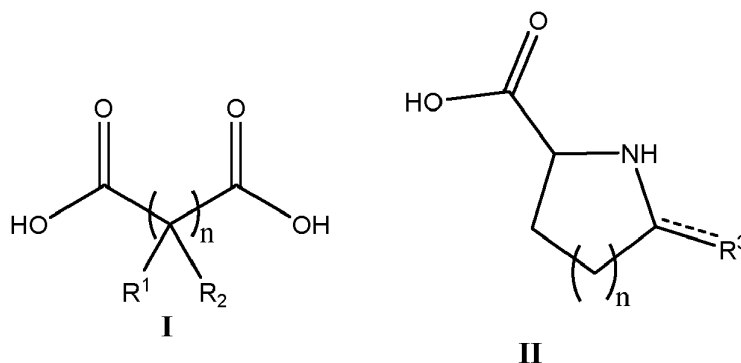
10 Se conocen formulaciones parenterales de 2R,6R-hidroxinorcetamina y 2S,6S-hidroxinorcetamina de Zanos et al, Nature, (2016), 533, 481-486. Sin embargo, las formulaciones parenterales sufren inconvenientes en el tratamiento de la mayoría de los enfermos de depresión, para quienes sería preferible el tratamiento en un entorno ambulatorio sin la necesidad de un profesional médico. La provisión de formas de dosificación orales sólidas de 2R,6R-hidroxinorcetamina y 2S,6S-hidroxinorcetamina es, por lo tanto, ventajosa para las formas de dosificación parenteral. Sin embargo, existen desafíos en el desarrollo de formas farmacéuticas orales sólidas de 2R,6R-hidroxinorcetamina y 2S,6S-hidroxinorcetamina. Por ejemplo, ambos compuestos en la forma de base libre forman fácilmente un aceite o goma viscosa en condiciones ambientales, son químicamente inestables con tendencia a dimerizarse y son particularmente difíciles de procesar en una formulación farmacéutica a menos que estén en estado líquido.

Se conocen formas cristalinas de S-cetamina, por ejemplo, en WO2014/020155 (CLINPHARM REFORM GMBH) de fecha 6 de febrero de 2014, que describe el clorhidrato de S-cetamina y otras sales de ácidos orgánicos.

20 Resumen de la invención

Un primer aspecto de la presente invención proporciona una sal de adición ácida de 2R,6R-hidroxinorcetamina o 2S,6S-hidroxinorcetamina obtenible por reacción con un ácido orgánico que comprende (i) dos o más grupos de ácido carboxílico, o (ii) uno o más grupos de ácido carboxílico y un grupo amida, con la condición de que la sal de adición ácida no sea 2R,6R-L-tartrato de hidroxinorcetamina o 2S,6S-D-tartrato de hidroxinorcetamina.

25 En realizaciones preferidas del primer aspecto, el ácido orgánico tiene Fórmula I o II



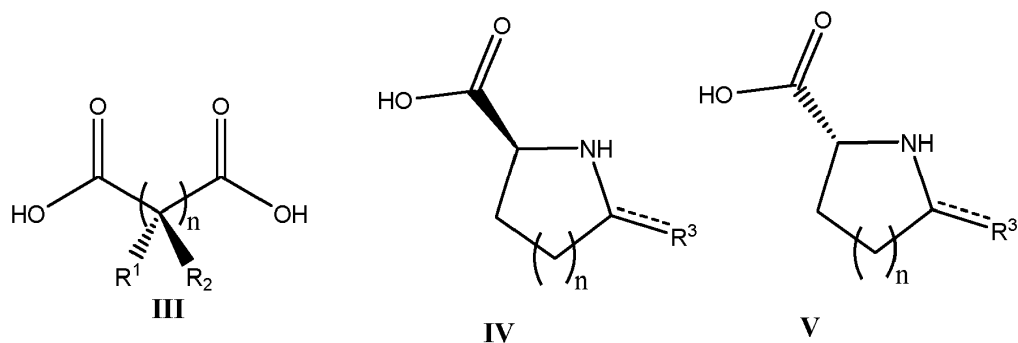
en donde $n = 0-3$,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H, -OH y -COOH, y en donde cuando $n = 2$ o 3 , dos grupos R^2 adyacentes pueden representar juntos un enlace C=C, y en donde

30 R^3 es =O, o -COOH.

Se ha descubierto que 2R,6R-hidroxinorcetamina y 2S,6S-hidroxinorcetamina forman sales cristalinas fácilmente con ácidos orgánicos como se describe en el presente documento. Los ácidos orgánicos como se usan en la presente invención pueden ser quirales, permitiendo que la formación de una sal farmacéuticamente aceptable se realice simultáneamente con la resolución quiral del agente activo. Además, las sales cristalinas de la presente invención muestran una solubilidad acuosa inesperadamente alta. Las ventajas conferidas por la alta solubilidad de las sales de adición ácida de la presente invención incluyen una alta biodisponibilidad oral, lo cual permite formas farmacéuticas orales sólidas optimizadas para lograr las concentraciones en circulación sistémica necesarias para maximizar la respuesta farmacológica a 2R,6R-hidroxinorcetamina y 2S,6S-hidroxinorcetamina.

40 En realizaciones de la presente invención, la sal de adición ácida se puede obtener con un ácido orgánico quiral que tiene la Fórmula III, IV o V:



en donde $n = 0-3$,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H, -OH y -COOH, en donde al menos un par de R^1 y R^2 son diferentes, y en donde cuando $n = 2$ o 3 , dos grupos R^2 adyacentes pueden representar juntos un enlace C=C, y en donde

R^3 es =O, o -COOH.

En realizaciones de la invención, la sal de adición ácida se puede obtener con un ácido orgánico de Fórmula I, en donde $n = 1$ o 2 , y en donde cada R^1 es H, uno o ambos R^2 es -OH y cualquier R^2 restante es -H.

En realizaciones de la invención, la sal de adición ácida se puede obtener con un ácido orgánico de Fórmula I, en donde $n = 2$ o 3 , y en donde cada R^1 es H, dos grupos R^2 adyacentes se toman juntos para representar un enlace C=C, y cualquier R^2 restante es -H.

En realizaciones de la invención, la sal de adición ácida se puede obtener con un ácido orgánico de Fórmula I, en donde $n = 2$, y en donde cada R^1 es -H y ambos grupos R^2 se toman juntos para representar un enlace C=C.

En realizaciones de la invención, la sal de adición ácida se puede obtener por reacción con un ácido orgánico de Fórmula II, en donde $n = 1$ o 2 , y en donde R^3 es =O.

En realizaciones preferidas del primer aspecto de la presente invención, la sal de adición ácida se selecciona de ácido aspártico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido málico, ácido maleico, ácido múcico, ácido oxálico, ácido piroglutámico y ácido succínico.

En realizaciones preferidas del primer aspecto de la presente invención, la sal de adición ácida se selecciona de ácido cítrico, ácido L-málico, ácido D-málico, ácido fumárico, ácido D-piroglutámico y ácido L-piroglutámico.

En realizaciones preferidas del primer aspecto, el ácido orgánico es homoquiral.

En realizaciones preferidas del primer aspecto de la presente invención, la sal de adición ácida se selecciona de difumarato de 2R,6R-hidroxinoracetamina, 2S,6S-difumarato de hidroxinoracetamina, D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinoracetamina, L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinoracetamina, L-malato de 2R,6R-hidroxinoracetamina y D-malato de 2S,6S-hidroxinoracetamina.

En realizaciones preferidas del primer aspecto de la presente invención, la sal de adición ácida está en forma sustancialmente cristalina.

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona una sal de adición ácida cristalina de 2R,6R-hidroxinoracetamina o 2S,6S-hidroxinoracetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 19.2, 26.4 y 31.5.

En realizaciones preferidas del segundo aspecto, la sal de adición ácida cristalina de 2R,6R-hidroxinoracetamina o 2S,6S-hidroxinoracetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 14.1, 16.9, 23.5, 24.0 y 29.9.

En realizaciones preferidas del segundo aspecto, la sal de adición ácida se puede obtener de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de difumarato de 2R,6R-hidroxinoracetamina y 2S,6S-difumarato de hidroxinoracetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 11.7, 12.4, 22.5 y 22.8.

En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de difurato de 2R,6R-hidroxinoracetamina y 2S,6S-difumarato de hidroxinoracetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 14.7, 16.5, 18.8, 26.8 y 29.4.

En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de difurato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y difumarato de 2S,6S-hidroxinorcetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 10.2, 21.4, 23.2, 25.7 y 29.7.

5 En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de difumarato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y difumarato de 2S,6S-hidroxinorcetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 18.3, 20.4, 31.0 y 33.0.

En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona entre L-malato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y D-malato de 2S,6S-hidroxinorcetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico expresado en grados 2-theta en la posición 23.1.

10 En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta en la posición 14.3.

15 En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 19.9 y 23.8.

En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona entre L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 12.0, 13.6, 15.2, 20.8, 26.2 y 28.9.

20 En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 12.8, 17.6, 18.1 y 25.5.

25 En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 13.8, 14.1, 17.8, 20.3, 21.0, 21.8, 22.7, 24.6, 25.0, 25.3, 27.3, 28.5, 28.7, 30.6, 32.3, 32.7, 33.3, 33.9 y 34.1.

En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 9.0, 16.6, 21.4, 22.4, 23.1, 25.7, 26.5, 27.8, 28.2, 29.3, 30.1, 31.1, 31.5, 33.1, 33.7 y 34.6.

30 En realizaciones, la sal de adición ácida se obtiene por precipitación o cristalización a partir de un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, acetato de isopropilo, t-butil metil éter, acetato de etilo o diisopropil éter. Una tercera realización de la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende una sal de adición ácida de acuerdo con cualquier realización del primer o segundo aspecto de la presente invención.

35 En realizaciones preferidas, la forma de dosificación comprende entre 5 mg y 500 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina o 2S,6S-hidroxinorcetamina, o el equivalente de los mismos.

En realizaciones particularmente preferidas, la dosificación es una forma de dosificación oral sólida. Preferiblemente, la forma de dosificación oral sólida se selecciona de una cápsula y una tableta.

40 En realizaciones de la invención, la forma de dosificación es una forma de dosificación oral sólida que comprende una mezcla de uno o más diluyentes. En realizaciones preferidas, la forma de dosificación es una tableta y la mezcla de uno o más diluyentes comprende celulosa microcristalina. En realizaciones preferidas, la forma de dosificación es una cápsula y la cubierta de la cápsula comprende un constituyente seleccionado de gelatina e hidroxipropilmetilcelulosa.

Breve descripción de las figuras

Figuras 1A a 1F: muestran el termograma TG/DTA de las formas de sal cristalina de 2R,6R-hidroxinorcetamina de acuerdo con la presente invención

45 Figura 2A a 2E: muestra el difractograma VH-XRPD de las formas de sal cristalina 2R,6R-hidroxinorcetamina

Figura 3: espectro de ¹H-RMN del difumarato de 2R,6R-hidroxinorcetamina en comparación con el espectro para la base libre de 2R,6R-hidroxinorcetamina

Descripción detallada de la invención

50 A lo largo de esta especificación, uno o más aspectos de la invención pueden combinarse con una o más características descritas en la especificación para definir distintas realizaciones de la invención.

Las referencias en el presente documento a un singular de un sustantivo abarcan el plural del sustantivo, y viceversa, a menos que el contexto implique lo contrario.

5 Tal como se usa en el presente documento, los términos '2R,6R-hidroxinorcetamina' y '2S,6S-hidroxinorcetamina' se refieren a 2R,6R-2-(2-clorofenil)-2-(amino)-6-hidroxiciclohexanona y 2S,6S-2-(2-clorofenil)-2-(amino)-6-hidroxiciclohexanona respectivamente.

Tal como se usa en el presente documento, -H significa un hidrógeno unido covalentemente.

Tal como se usa en este documento, -OH significa un hidroxilo unido covalentemente.

Tal como se usa en este documento =O tomado con el carbono al que está unido significa un grupo carbonilo.

Tal como se usa en el presente documento, -COOH significa un grupo de ácido carboxílico.

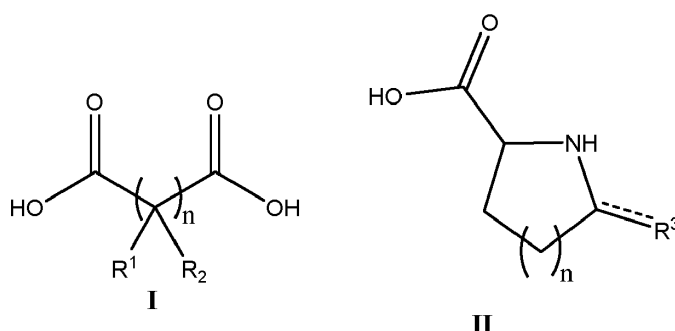
10 Tal como se usa en el presente documento, C=C significa una olefina, en otras palabras, un doble enlace carbono-carbono.

Tal como se usa en el presente documento, el término "quiral" significa una estructura que no es superponible sobre su imagen especular.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "homoquirales" se refiere a una composición que comprende sustancialmente un enantiómero de un material quiral.

Un aspecto de la presente invención proporciona una sal de adición ácida de 2R,6R-hidroxinorcetamina o 2S,6S-hidroxinorcetamina obtenible por reacción con un ácido orgánico que comprende (i) dos o más grupos de ácido carboxílico, o (ii) uno o más grupos de ácido carboxílico y un grupo amida, con la condición de que la sal de adición ácida no sea 2R,6R-L-tartrato de hidroxinorcetamina o 2S,6S-D-tartrato de hidroxinorcetamina.

20 En realizaciones preferidas del primer aspecto, en la sal de adición ácida de la reivindicación 1, el ácido orgánico tiene Fórmula I o II



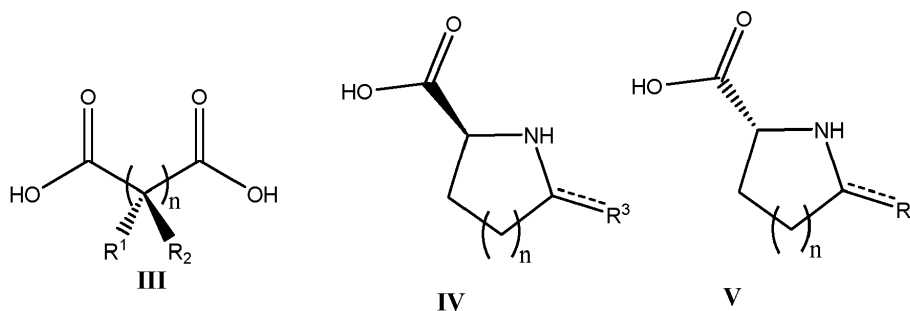
en donde $n = 0-3$,

25 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H, -OH y -COOH, y en donde cuando $n = 2$ o 3 , dos grupos R^2 adyacentes pueden representar juntos un enlace C=C, y en donde

R^3 es = O, o -COOH.

30 Se ha descubierto que 2R,6R-hidroxinorcetamina y 2S,6S-hidroxinorcetamina forman sales cristalinas fácilmente con ácidos orgánicos como se describe en el presente documento. Además, los ácidos orgánicos como se usan en la presente invención pueden ser quirales, permitiendo que la formación de sal farmacéuticamente aceptable participe en la resolución quiral del agente activo.

En realizaciones de la presente invención, la sal de adición ácida se puede obtener con un ácido orgánico que tiene la Fórmula III, IV o V:



en donde $n = 0-3$,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H, -OH y -COOH, en donde al menos un par de R^1 y R^2 son diferentes, y en donde cuando $n = 2$ o 3 , dos grupos R^2 adyacentes pueden representar juntos un enlace C=C, y en donde

R^3 es =O, o -COOH.

En realizaciones de la invención, la sal de adición ácida se puede obtener con un ácido orgánico de Fórmula I, en donde $n = 1$ o 2 , y en donde cada R^1 es H, uno o ambos R^2 es -OH y cualquier R^2 restante es -H.

En realizaciones de la invención, la sal de adición ácida se puede obtener con un ácido orgánico de Fórmula I, en donde $n = 2$ o 3 , y en donde cada R^1 es H, dos grupos R^2 adyacentes se toman juntos para representar un enlace C=C, y cualquier R^2 restante es -H.

En realizaciones de la invención, la sal de adición ácida se puede obtener con un ácido orgánico de Fórmula I, en donde $n = 2$, y en donde cada R^1 es -H y ambos grupos R^2 se toman juntos para representar un enlace C=C.

En realizaciones de la invención, la sal de adición ácida se puede obtener por reacción con un ácido orgánico de Fórmula II, en donde $n = 1$ o 2 , y en donde R^3 es =O.

En realizaciones preferidas del primer aspecto de la presente invención, la sal de adición ácida se selecciona de ácido aspártico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido málico, ácido maleico, ácido múxico, ácido oxálico, ácido piroglutámico, ácido succínico y ácido tartárico.

En realizaciones preferidas del primer aspecto de la presente invención, la sal de adición ácida se selecciona de ácido cítrico, ácido L-málico, ácido D-málico, ácido fumárico, ácido D-piroglutámico y ácido L-piroglutámico.

En realizaciones preferidas del primer aspecto, el ácido orgánico es homoquiral.

En realizaciones preferidas del primer aspecto de la presente invención, la sal de adición ácida se selecciona de difumarato de 2R,6R-hidroxinorquetamina, difumarato de 2R,6R-hidroxinorquetamina, D-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorquetamina, D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorquetamina, L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorquetamina, L-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorquetamina, L-malato de 2R,6R-hidroxinorquetamina, y D-malato de 2S,6S-hidroxinorquetamina.

En realizaciones preferidas del primer aspecto de la presente invención, la sal de adición ácida está en forma sustancialmente cristalina.

Un aspecto de la presente invención proporciona una sal de adición ácida cristalina de 2R,6R-hidroxinorquetamina o 2S,6S-hidroxinorquetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 19.2, 26.4 y 31.5.

En realizaciones preferidas del segundo aspecto, la sal de adición ácida cristalina de 2R,6R-hidroxinorquetamina o 2S,6S-hidroxinorquetamina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 14.1, 16.9, 23.5, 24.0 y 29.9.

En realizaciones preferidas del segundo aspecto, la sal de adición ácida se puede obtener de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de difurato de 2R,6R-hidroxinorquetamina y difumarato de 2S,6S-hidroxinorquetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 11.7, 12.4, 22.5 y 22.8.

En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de difumarato de 2R,6R-hidroxinorquetamina y difumarato de 2S,6S-hidroxinorquetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 14.7, 16.5, 18.8, 26.8 y 29.4.

- 5 En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de difumarato de 2R,6R-hidroxinorquetamina y difumarato de 2S,6S-hidroxinorquetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 10.2, 21.4, 23.2, 25.7 y 29.7. En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de difumarato de 2R,6R-hidroxinorquetamina y difumarato de 2S,6S-hidroxinorquetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 18.3, 20.4, 31.0 y 33.0. En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona de difumarato de 2R,6R-hidroxinorquetamina y difumarato de 2S,6S-hidroxinorquetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta en las siguientes posiciones:

Ditumarato

Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta
1	10.2	11	16.9	21	22.5	31	25.2	41	29.0	51	33.5		
2	11.7	12	18.0	22	22.8	32	25.7	42	29.4	52	34.7		
3	12.1	13	18.3	23	23.2	33	26.4	43	29.7				
4	12.4	14	18.8	24	23.5	34	26.5	44	29.9				
5	13.7	15	19.2	25	24.0	35	26.8	45	30.3				
6	14.1	16	19.5	26	24.3	36	27.0	46	31.0				
7	14.7	17	20.4	27	24.5	37	27.4	47	31.5				
8	15.2	18	20.8	28	24.6	38	27.7	48	31.9				
9	15.6	19	21.4	29	24.7	39	28.1	49	32.5				
10	16.5	20	22.0	30	24.9	40	28.8	50	33.0				

En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona entre L-malato de 2R,6R-hidroxinorquetamina y D-malato de 2S,6S-hidroxinorquetamina y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico expresado en grados 2-theta en la posición 23.1.

- 5 En realizaciones, la sal de adición ácida se selecciona entre 2R,6R-hidroxinorquetamina, L-piroglutamato y 2S,6S-hidroxinorquetamina, D-piroglutamato y muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta en las siguientes posiciones:

L-Piroglutamato									
Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta	Pico	Grados 2-theta
1	9.0	11	17.8	21	23.1	31	27.8	41	32.3
2	12.0	12	18.1	22	23.8	32	28.2	42	32.7
3	12.8	13	19.9	23	24.6	33	28.5	43	33.1
4	13.6	14	20.3	24	25.0	34	28.7	44	33.3
5	13.8	15	20.8	25	25.3	35	28.9	45	33.7
6	14.1	16	21.0	26	25.5	36	29.3	46	33.9
7	14.3	17	21.4	27	25.7	37	30.1	47	34.1
8	15.2	18	21.8	28	26.2	38	30.6	48	34.6
9	16.6	19	22.4	29	26.5	39	31.1		
10	17.6	20	22.7	30	27.3	40	31.5		

- 10 En realizaciones preferidas, la sal de adición ácida se obtiene por precipitación o cristalización a partir de un disolvente orgánico seleccionado de acetonitrilo, acetato de isopropilo, t-butil metil éter, acetato de etilo y diisopropil éter. Un aspecto adicional de la presente invención proporciona una forma de dosificación que comprende una sal de adición ácida de acuerdo con cualquier realización del primer o segundo aspecto de la presente invención.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, el término "forma de dosificación oral sólida" se define como una formulación farmacéutica sólida que se puede tragar entera, masticar y tragar, o disolver, dispersar o absorber a través de la cavidad oral. Las formas farmacéuticas orales sólidas incluyen tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos, tabletas bucodispersables, polvos, gránulos y gomas. No se considera que las formas de dosificación oral sólida incluyan formulaciones líquidas o en aerosol, polvos para inhalación o polvos para inyección.

- 20 Las formas de dosificación oral sólidas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar mezclando el (los) agente(s) activo(s) principal(es) con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o fosfato dicálcico, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de los agentes activos. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el agente activo se dispersa uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. La composición sólida de preformulación se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente.

- 25 En realizaciones preferidas de la presente invención, la forma de dosificación oral sólida se proporciona en una dosis unitaria que contiene entre 5 mg y 500 mg de la sal de adición ácida de 2R,6R-hidroxinorquetamina o 2S,6S-hidroxinorquetamina como se define en el presente documento.

- 30 Las cantidades de peso proporcionadas en el presente documento se refieren al equivalente en forma libre de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, una dosis unitaria de 500 mg de 2R,6R-hidrocloruro de

hidroxinorcetamina, contiene el equivalente en masa de 500 mg de base libre 2R,6R-hidroxinorcetamina, y tiene una masa real de 576 mg.

En realizaciones preferidas, la forma de dosificación que comprende entre 5 mg y 500 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina o 2S,6S-hidroxinorcetamina, o el equivalente de la misma.

- 5 En realizaciones particularmente preferidas, la dosificación es una forma de dosificación oral sólida. Preferiblemente, la forma de dosificación oral sólida se selecciona de una cápsula y una tableta.

En realizaciones de la invención, la forma de dosificación es una forma de dosificación oral sólida que comprende una mezcla de uno o más diluyentes. En realizaciones preferidas, la forma de dosificación es una tableta y la mezcla de uno o más diluyentes comprende celulosa microcristalina. En realizaciones preferidas, la forma de dosificación es una cápsula y la cubierta de la cápsula comprende un constituyente seleccionado de gelatina e hidroxipropilmetilcelulosa.

Esquemas sintéticos

Definiciones utilizadas en esquemas sintéticos:

Tal como se usa en el presente documento, "mCPBA" se refiere al ácido metacloroperoxisbenzoico.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, 'syn' se refiere a la configuración de compuestos de Fórmula I que tienen sustituyentes en la misma cara del anillo de ciclohexanona resultante de la adición del alfa-hidroxilo en la misma cara que el grupo amina. Así, la estereoquímica absoluta de los compuestos de Fórmula VI es R,R o S,S.

Tal como se usa en el presente documento, "enol" se refiere a una unidad estructural química que tiene un alqueno con un grupo hidroxilo unido a un extremo del doble enlace alqueno. 'Enolato' se refiere a un enol con el protón hidroxilo eliminado.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, "agente dihidroxilante" se refiere a una o más sustancias químicas que son capaces de añadir dos grupos hidroxilo a través del doble enlace de un enol o enolato.

Tal como se usa en el presente documento, el término "agente de hidroxilación alfa" se refiere a una o más sustancias químicas que son capaces de añadir un grupo hidroxilo a un carbono alifático próximo a un grupo carbonilo.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo protector de nitrógeno" se refiere a una unidad estructural que puede añadirse reversiblemente al átomo de nitrógeno de un grupo amina para lograr selectividad química en una o más reacciones posteriores.

Tal como se usa en el presente documento, el término 'alquilo' significa una unidad estructural hidrocarbonado que tiene la fórmula general C_nH_{2n+1} . El término abarca metilo (también denominado Me), etilo (Et), isopropilo (iPr, iPr o i-Pr), tert-butilo (tBu, 'Bu o t-Bu).

- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término 'sililo' significa una unidad estructural hidrosilícica que tiene la fórmula general Si_nH_{2n+1} . El término abarca trimetilsililo (TMS) y trietilsililo (TES).

Tal como se usa en el presente documento, el término 'Boc' significa tert-butoxicarbonilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "MoOPH" se refiere a oxodiperoxibolibdeno (piridina)-(triamida hexametilfosfórica).

- 35 Tal como se usa en el presente documento, el término 'OsO₄' significa tetróxido de osmio y sus equivalentes químicos.

Tal como se usa en el presente documento, el término 'RuO₄' significa tetróxido de rutenio y sus equivalentes químicos.

Tal como se usa en el presente documento, el término 'I₂' se refiere a yodo elemental.

Tal como se usa en el presente documento, el término 'oxona' se refiere a peroximonosulfato de potasio, también conocido como MPS.

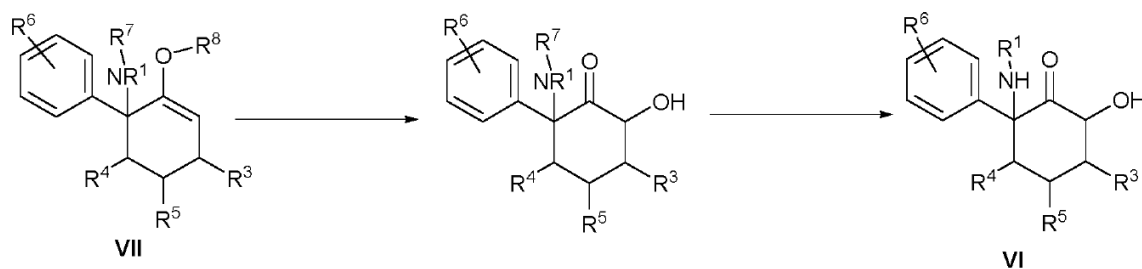
- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término 'NaOCl' se refiere a hipoclorito de sodio, también conocido como blanqueador.

Tal como se usa en el presente documento, el término 'oxaziridina' se refiere a un compuesto que presenta un heterociclo de tres miembros que contiene oxígeno, nitrógeno y carbono.

- 45 Tal como se usa en el presente documento, el término 'AD-mezcla alfa' se refiere a un sistema reactivo usado en la dihidroxilación asimétrica Sharpless que consiste en hidroquinina 1,4-ftalazinediléter (0.16% en mol), carbonato de potasio (49.88% en mol), ferricianuro de potasio (49.88 % en mol), dihidrato de osmaito de potasio (0.07% en mol).

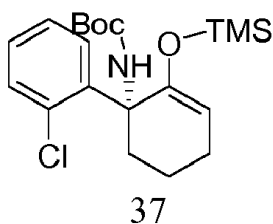
Tal como se usa en el presente documento, el término 'Mezcla AD beta' se refiere a un sistema reactivo usado en la dihidroxilación asimétrica Sharpless que consiste en hidroquinidina 1,4-ftalazinediiléter (0.16% en mol), carbonato de potasio (49.88% en mol), ferricianuro de potasio (49.88 % en mol), dihidrato de osmiato de potasio (0.07% en mol).

- 5 El esquema 1 describe una síntesis general aplicable a la fabricación de 6-hidroxinorcetamina y análogos de la misma. Las sales de adición ácida análogas a las sales de la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula VI con un ácido orgánico seleccionado de los ácidos orgánicos de Fórmula I, II, III, IV o V:



Esquema 1

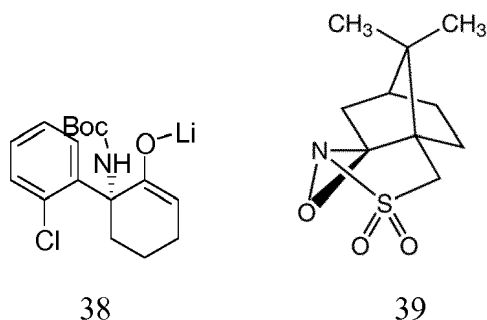
- 10 en donde R¹ es H o alquilo C₁-C₄; R³ es H o alquilo C₁-C₄; R⁴ es H o alquilo C₁-C₄; R⁵ es H o alquilo C₁-C₄; y R⁶ representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5 haloátomos cada uno independientemente seleccionado de F, Cl, Br, I, y en donde el -OH y el -NHR¹ están sincronizados entre sí; en donde el método comprende la etapa de hacer reaccionar un enolato o un enol éter de Fórmula II en donde R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como en el compuesto de Fórmula I, con un agente dihidroxilante o un agente alfa-hidroxilante, en donde R⁷ es H o un grupo protector de nitrógeno; y R⁸ se selecciona de trialquilsililo, alquilo C₁-C₄, -(CO)(alquilo C₁-C₄), o en donde R⁸ representa un contraión catiónico para enolatar, y en donde cuando R⁷ es un grupo protector de nitrógeno, el método comprende además la etapa de eliminar R⁷.
- 15 En una realización preferida del Esquema 1, el agente alfa-hidroxilante no comprende mCPBA.
- En realizaciones preferidas del esquema 1, R⁷ es un grupo protector de nitrógeno. En realizaciones preferidas del esquema sintético, R⁷ es Boc.
- En realizaciones preferidas del esquema sintético, R⁸ es un silil enol éter, preferiblemente seleccionado de TMS y TES.
- 20 En realizaciones preferidas del esquema sintético, el agente dihidroxilante comprende un agente oxidante seleccionado de MoOPH, OsO₄, RuO₄ e I₂.
- En realizaciones preferidas del esquema sintético, el agente alfa-hidroxilante comprende un agente oxidante seleccionado de oxona, NaOCl, oxaziridina, acetato de plomo (IV) y ácido hipofluoroso en acetonitrilo.
- 25 En realizaciones preferidas del Esquema 1, el agente dihidroxilante comprende la mezcla AD alfa. En aspectos preferidos del primer aspecto de la presente invención, el agente dihidroxilante comprende Mezcla AD beta.
- En realizaciones preferidas del Esquema 1, el agente alfa-hidroxilante comprende una N-sulfoniloxaziridina.
- En realizaciones preferidas del Esquema 1, el agente dihidroxilante comprende OsO₄, ferricianuro de potasio y un auxiliar quiral seleccionado entre una dihidroquinidina y una dihidroquinina.
- 30 En una realización particularmente preferida del Esquema 1, el compuesto de Fórmula I es 2R,6R-hidroxinorcetamina, el compuesto de Fórmula II es el Compuesto 37; y el agente dihidroxilante comprende OsO₄, ferricianuro de potasio y un auxiliar quiral seleccionado de una dihidroquinidina y una dihidroquinina.



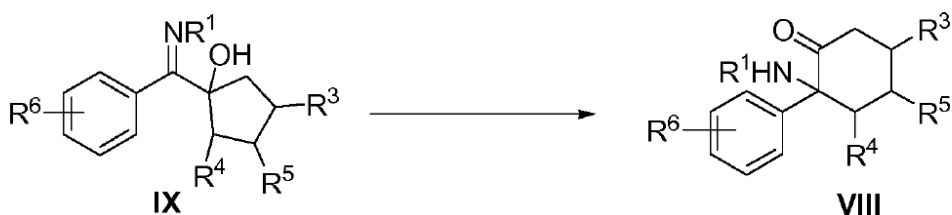
Se ha encontrado que el Esquema 1 es eficaz en la preparación de un compuesto de Fórmula I con alto rendimiento en el que -OH y -NHR¹ están sincronizados entre sí independientemente de qué auxiliar quiral de dihidroquinidina y dihidroquinina esté presente en la reacción.

5 En realizaciones preferidas, el grupo protector Boc se elimina mediante tratamiento con HCl en ciclopentil metil éter (CPME).

En una realización preferida del Esquema 1, el compuesto de Fórmula I es 2R,6R-hidroxinorcetamina, en el que el compuesto de Fórmula II es el Compuesto 38; y en donde el agente alfa-hidroxilante comprende la oxaziridina de Davis del Compuesto 39



10 El esquema 2 describe un método para sintetizar un compuesto de Fórmula VIII adecuado para sintetizar el enolato o enol éter de Fórmula VII,



Esquema 2

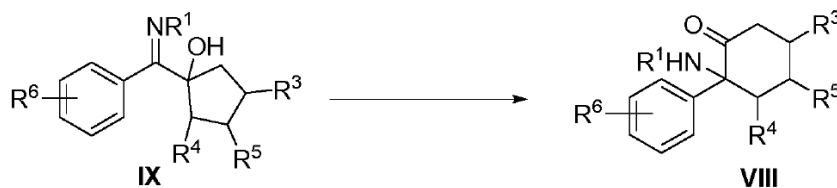
15 en donde R¹ es H o alquilo C₁-C₄; R³ es H o alquilo C₁-C₄; R⁴ es H o alquilo C₁-C₄; R⁵ es H o alquilo C₁-C₄; y R⁶ representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5 haloátomos cada uno independientemente seleccionado de F, Cl, Br, I; en donde dicho método comprende la etapa de someter a reflujo un compuesto de Fórmula IV en un solvente que comprende un alcohol C₁-C₆, en donde R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como en el compuesto de Fórmula VIII.

En realizaciones preferidas del esquema 2, el alcohol C₁-C₆ es isobutanol.

20 En realizaciones preferidas del Esquema 2, la etapa de reflujo de un compuesto de Fórmula IX en un disolvente que comprende un alcohol C₁-C₆ se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis. Preferiblemente, el ácido de Lewis es un ácido de Lewis azafílico.

En realizaciones preferidas del Esquema 2, la etapa de reflujo de un compuesto de Fórmula IX en un disolvente que comprende un alcohol C₁-C₆ se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis quiral.

El esquema 3 proporciona un método para sintetizar un compuesto de Fórmula VIII adecuado para sintetizar el enolato o enol éter de Fórmula VII,



Esquema 3

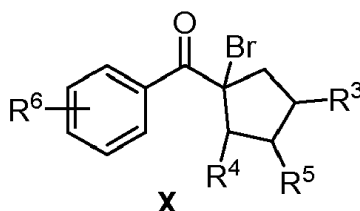
5 en donde R¹ es H o alquilo C₁-C₄; R³ es H o alquilo C₁-C₄; R⁴ es H o alquilo C₁-C₄; R⁵ es H o alquilo C₁-C₄; y R⁶ representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5 haloátomos cada uno independientemente seleccionado de F, Cl, Br, I; en donde dicho método comprende la etapa de calentar un compuesto de Fórmula IX en presencia de un ácido de Lewis, en donde R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como en el compuesto de Fórmula VIII. Preferiblemente, el ácido de Lewis es un ácido de Lewis azafílico. En realizaciones preferidas del cuarto aspecto, el ácido de Lewis es un ácido de Lewis quiral.

En realizaciones preferidas de los Esquemas 2 o 3, el compuesto de Fórmula IX y el ácido de Lewis se disuelven en un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos adecuados incluyen dietil éter, THF, DMF y DMSO.

10 En realizaciones preferidas de los Esquemas 2 o 3, el ácido de Lewis comprende boro o un átomo de metal seleccionado de cobre, aluminio, zinc, escandio, indio y titanio. Preferiblemente, el ácido de Lewis comprende boro, cobre o zinc, por ejemplo, Cu(OTf)₂ o Zn(OTf)₂.

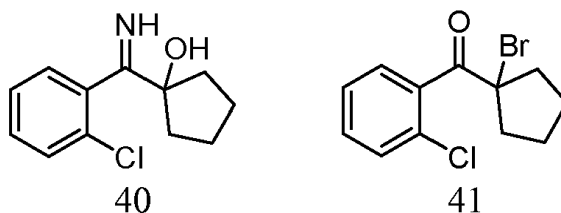
15 En realizaciones preferidas de los Esquemas 2 o 3, el ácido de Lewis comprende uno o más ligandos quirales. Los ligandos quirales preferidos incluyen ligandos de bis(oxazolina) (por ejemplo, BOX y PyBOX), ligandos de 1,1'-Bi-2-naftol, ligandos de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, ligandos de 1,3-dioxolano-4,5-dimetanol, ligandos de α,α,α',α'-tetraaril-2,2-disustituído, ligandos de fosfolano y ligandos tipo salen. Los ejemplos de catalizadores de ácido de Lewis quirales para usar en el tercer o cuarto aspecto de la presente invención incluyen (-)-2,2'-isopropilidibis[(4S)-4-tert-butil-2-oxazolina]di(trifluorometanosulfonato) de cobre (II), (+)-2,2'-isopropilidibis[(4R)-4-tert-butil-2-oxazolina]di(trifluorometanosulfonato) de cobre (II), (-)-2,2'-isopropilidibis[(4S)-4-fenil-2-oxazolina] trifluorometanosulfonato de cobre (I), (+)-2,2'-isopropilidibis [(4S)-4-fenil-2-oxazolina]trifluorometanosulfonato de cobre (I), (R)-(+)-2-Metil-CBS-oxazaborolidina y (S)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina.

20 En un aspecto de los Esquemas 2 o 3, el compuesto de Fórmula IX se sintetiza tratando un compuesto de Fórmula X con NHR¹

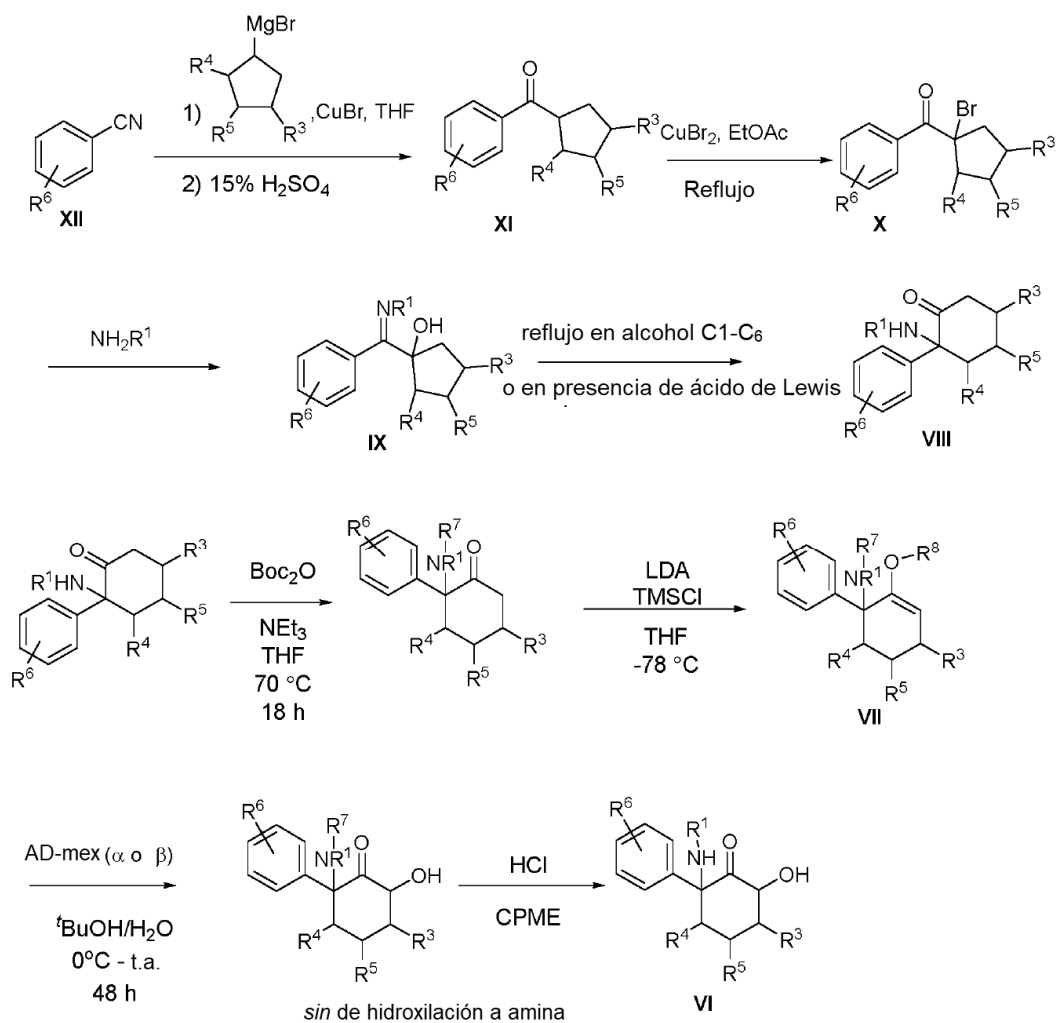


en donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como en la Fórmula IX.

25 En una realización preferida, el Compuesto 40 se sintetiza tratando el Compuesto 41 con un exceso de amoníaco líquido y permitiendo que el amoníaco residual se evapore a temperatura y presión ambiente. Este método proporciona una síntesis eficiente de 40 con un rendimiento casi cuantitativo, que puede usarse para la síntesis de norcetamina, 2R,6R-hidroxinorcetamina o 2S,6S-hidroxinorcetamina.

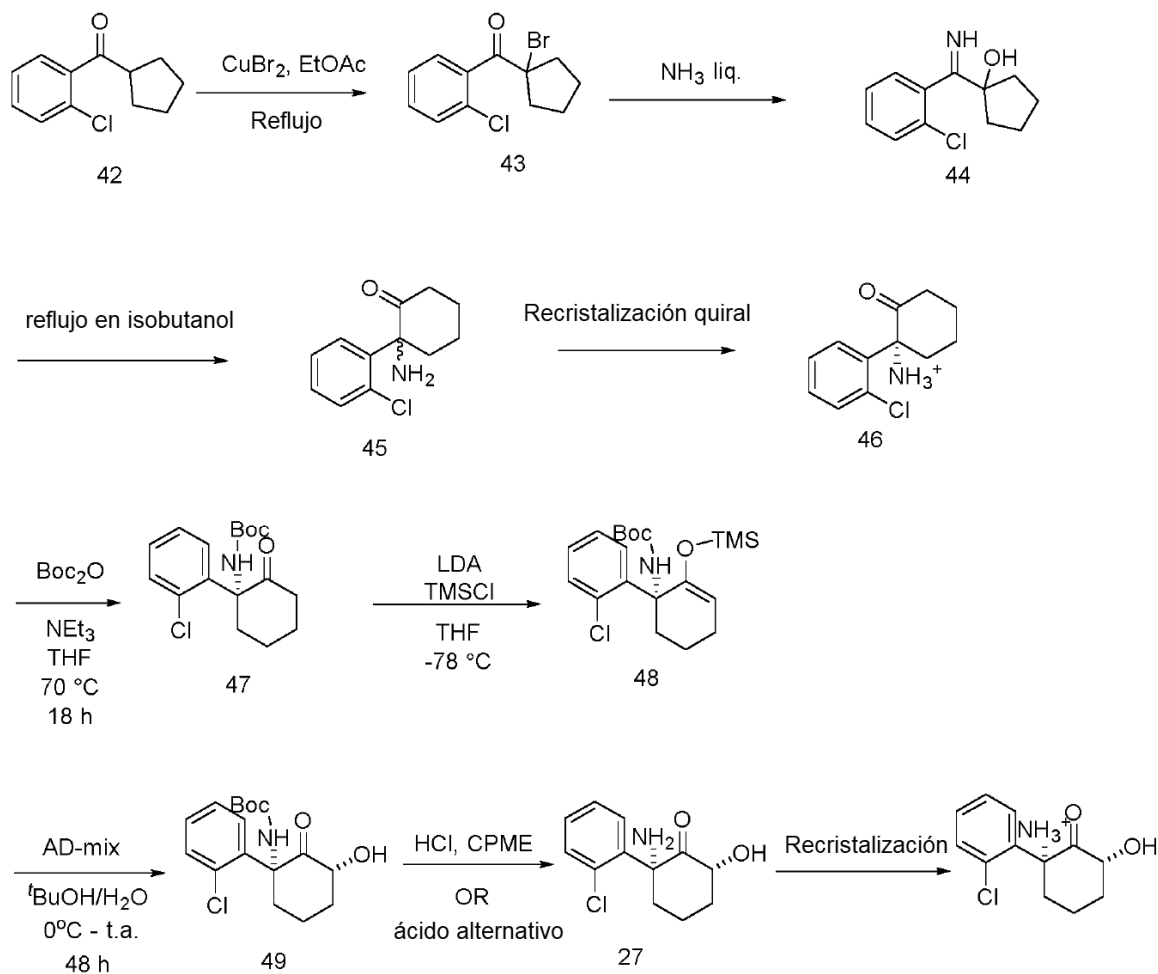


30 La síntesis general de compuestos de Fórmula IV a partir de materiales de partida fácilmente disponibles se proporciona en el Esquema 4 a continuación:



Esquema 4

En el esquema 5 se proporciona una síntesis escalable, eficiente y de alto rendimiento que se aplica a la fabricación de 2R,6R-hidroxinorquetamina o 2S,6S-hidroxinorquetamina.



Esquema 5

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de clorhidrato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

(R)-N-Boc-norcetamina (47)

- 5 La protección de la norcetamina con Boc se logró con un rendimiento del 95% mediante tratamiento con Boc_2O y trietilamina en THF a 70°C durante 16-18 horas.

$^1\text{H-RMN}$ (301 MHz, CLOROFORMO-D) δ 7.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 48.2$ Hz, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 2.22-2.41 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 1H), 1.58-1.81 (m, 4H), 1.27 (s, 9H)

- 10 LCMS 20-70% MeCN: 0.1% de ácido fórmico/agua; métodos ácidos cortos, C18-CSA, 1.03 min m/z (+ve) 268.1/270.1 (pérdida de boc + H)

(R)-N-Boc-norcetamina-6-trimetilsilil enol éter (48)

El trimetilsilil enol éter de R-norcetamina protegida con Boc se logró con un rendimiento del 99% al tratar con una base fuerte (diisopropilamida de litio (LDA)) en THF a -78°C , teniendo cuidado de eliminar la humedad de los reactivos para evitar la detención la reacción.

- 15 (2R,6R)-N-Boc-6-hidroxinorcetamina (49)

La hidroxilación alfa del trimetilsilil enol éter de R-norcetamina se logró con un rendimiento del 92% usando mezcla AD alfa en condiciones de dihidroxilación Sharpless durante 16 horas, produciéndose la hidroxilación exclusivamente sin el grupo amina protegida con Boc. Se obtuvo el mismo producto usando Mezcla AD beta en condiciones de Sharpless, con un rendimiento del 93%.

El Compuesto 49 también se obtuvo directamente a partir de R-norcetamina protegida con Boc en un recipiente, reacción de dos pasos tratando con LDA en THF a -78°C durante 1.5 horas, seguido de la adición de oxaziridina de Davies y permitiendo que la temperatura se eleve de -78°C a temperatura ambiente durante 16 horas.

5 1H-RMN (301 MHz, CLOROFORMO-D) δ 7.81 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.14 (dd, J = 11.4, 6.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 1.44-1.77 (m, 7H), 1.31 (s, 9H)

LCMS (ruta de dihidroxilación) ácida corta 2-95% MeCN: ácido fórmico al 0.1% / H₂O; 0.79 min Rt = producto [M-Boc+H]⁺; 0.87 = Producto + TMS (luego 6-TMSO-HNK) menos tert-butilo.

Los datos son indicativos de que el grupo TMS se somete a transferencia in situ al 6-OH como el hemi-silil-acetal, y luego se descompone para formar la cetona.

10 2R,6R-hidroxinorcetamina (27)

El compuesto 49 se desprotegió del Boc con un rendimiento del 88% mediante tratamiento con HCl en ciclopentil metil éter.

1H-RMN (301 MHz, METANOL-D₃) δ 7.86-7.88 (m, 1H), 7.53-7.61 (m, 3H), 4.29 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 3.18-3.25 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 1.55-1.96 (m, 4H)

15 LCMS 2-50% MeCN: carbonato de amonio 10 mM @ PH10, C18-XB; Rt 0,72 min m/z (+ve) 240.1/240.2 (base libre M+H)

Ejemplo 2: Formación de formas cristalinas de sales 2R,6R-hidroxinorcetamina

Métodos de análisis

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)-Transmisión

20 El análisis XRPD se realizó en un PANalytical X'pert Pro, escaneando las muestras entre 3 y $35^{\circ} 2\theta$. El material se molió suavemente para liberar los aglomerados y se cargó en una placa multipozo con película de polímero Kapton o Mylar para soportar la muestra. La placa multipozo se colocó luego en el difractor y se analizó utilizando radiación Cu K ($\alpha 1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha 2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha 1$: relación $\alpha 2 = 0.5$) funcionando en modo de transmisión (tamaño de paso $0.0130^{\circ} 2\theta$) utilizando configuraciones de generador de 40 kV/40 mA.

25 Difracción de rayos X en polvo (XRPD)-Reflectancia

El análisis XRPD se realizó en un difractor multipropósito Philips X'pert Pro usando una etapa de rotación con muestreador automático, escaneando las muestras entre 3 y $35^{\circ} 2\theta$. El material se cargó en un soporte de muestra circular y se aplanó usando un portaobjetos de vidrio. El portamuestras se cargó luego en posición en el casete del muestreador automático y se analizó utilizando radiación Cu K ($\alpha 1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha 2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; relación $\alpha 1:\alpha 2 = 0.5$) funcionando en modo de reflectancia (tamaño de paso $0.013^{\circ} 2\theta$, tiempo por paso 59.67 s) usando configuraciones de generador de 40 kV/40 mA y equipado con un filtro Ni Cu K β).

30 Microscopía de luz polarizada (PLM)

La presencia de cristalinidad (birrefringencia) se determinó usando un microscopio de polarización Olympus BX50, equipado con una cámara Motic y un software de captura de imágenes (Motic Images Plus 2.0). Todas las imágenes se grabaron utilizando el objetivo 20x, a menos que se indique lo contrario.

35 Análisis termogravimétrico (TGA)

Se pesaron aproximadamente 5 mg de material en un recipiente de aluminio abierto y se cargó en un analizador térmico termogravimétrico/diferencial simultáneo (TG/DTA) y se mantuvo a temperatura ambiente. La muestra se calentó luego a una velocidad de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ de 20°C a 300°C , tiempo durante el cual se registró el cambio en el peso de la muestra junto con cualquier evento térmico diferencial (DTA). Se utilizó nitrógeno como gas de purga, a una tasa de flujo de $300 \text{ cm}^3/\text{min}$.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se pesaron aproximadamente 5 mg de material en una bandeja DSC de aluminio y se sellaron de forma no hermética con una tapa de aluminio perforada. La bandeja de muestra se cargó luego en un Seiko DSC6200 (equipado con un enfriador) se enfrió y se mantuvo a 20°C . Una vez que se obtuvo una respuesta estable de flujo de calor, la muestra y la referencia se calentaron a 180°C a una velocidad de barrido de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ y se monitorizó la respuesta de flujo de calor resultante. Se utilizó nitrógeno como gas de purga, a una velocidad de flujo de $50 \text{ cm}^3/\text{min}$.

Espectroscopía Infrarroja (IR)

La espectroscopía infrarroja se realizó en un espectrómetro ALPHA P de Bruker. Se colocó material suficiente en el centro de la placa del espectrómetro y se obtuvieron los espectros usando los siguientes parámetros:

Resolución: 4 cm⁻¹; Tiempo de escaneo en segundo plano: 16 escaneos; Tiempo de escaneo de muestra: 16 escaneos; Recolección de datos: 4000 a 400 cm⁻¹; Espectro de resultados: transmitancia; Software: OPUS versión 6.

5 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Se realizaron experimentos de RMN en un espectrómetro Bruker AVIIIHD equipado con una criosonda DCH que funciona a 500.12 MHz para protones. Los experimentos se realizaron en DMSO-d6 deuterado y cada muestra se preparó a una concentración de cerca de 10 mM.

Sorción dinámica de vapor (DVS)

10 Se colocaron aproximadamente 10 mg de muestra en una bandeja de equilibrio de sorción de vapor de malla y se cargaron en una balanza de sorción de vapor dinámico DVS-1 de Surface Measurement Systems. La muestra se sometió a un perfil de rampa de 40-90% de humedad relativa (HR) en incrementos de 10%, manteniendo la muestra en cada paso hasta que se logró un peso estable (dm/dt 0.004%, longitud mínima del paso 30 minutos, máximo longitud del paso 500 minutos) a 25°C. Después de completar el ciclo de sorción, la muestra se secó usando el mismo procedimiento a 0% de HR y luego un segundo ciclo de sorción nuevamente a 40% de HR. Se realizaron dos ciclos. Se trazó el cambio de peso durante los ciclos de sorción/desorción, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra. El análisis XRPD se llevó a cabo en cualquier sólido retenido.

20 Se colocaron aproximadamente 10-20 mg de muestra en una bandeja de equilibrio de sorción de vapor de malla y se cargó en un equilibrio de sorción de vapor dinámico intrínseco DVS de Surface Measurement Systems. La muestra se sometió a un perfil de rampa de 40-90% de humedad relativa (HR) en incrementos de 10%, manteniendo la muestra en cada paso hasta que se logró un peso estable (dm/dt 0.004%, longitud mínima del paso 30 minutos, máximo longitud del paso 500 minutos) a 25°C. Después de completar el ciclo de sorción, la muestra se secó usando el mismo procedimiento a 0% de HR y luego un segundo ciclo de sorción nuevamente a 40% de HR. Se realizaron dos ciclos. Se trazó el cambio de peso durante los ciclos de sorción/desorción, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra. El análisis XRPD se llevó a cabo en cualquier sólido retenido.

Sorción gravimétrica de vapor (GVS)

30 Se colocaron aproximadamente 10-20 mg de muestra en una bandeja de equilibrio de sorción de vapor de malla y se cargó en una balanza de analizador de sorción de humedad IGASorp por Hiden Analytical. La muestra se sometió a un perfil de rampa de 40-90% de humedad relativa (HR) en incrementos de 10%, manteniendo la muestra en cada paso hasta que se logró un peso estable (98% de finalización del paso, duración mínima del paso 30 minutos, paso máximo duración 60 minutos) a 25°C. Después de completar el ciclo de sorción, la muestra se secó usando el mismo procedimiento a 0% de HR, y finalmente se volvió al punto de partida de 40% de HR. Se realizaron dos ciclos. Se trazó el cambio de peso durante los ciclos de sorción/desorción, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra.

35 Difracción de rayos X en polvo de humedad variable (VH-XRPD)

40 El análisis VH-XRPD se realizó en un difractómetro multipropósito Philips X'Pert Pro equipado con una cámara de humedad. Las muestras se escanearon entre 4 y 35.99° 2θ utilizando radiación Cu K (α1 λ = 1.54060 Å; α2 = 1.54443 Å; β = 1.39225 Å; relación α1: α2 = 0.5) en geometría Bragg-Brentano (tamaño de paso 0.008° 2θ) utilizando configuraciones de generador de 40 kV/40 mA. Las mediciones se realizaron a 40% HR, 80% HR, 10% HR, 0% HR. La temperatura se elevó a 60°C, 100°C y 120°C, todo a 40% de HR.

Detección ultravioleta por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC-UV)

45 Instrumento: Agilent 1100/Dionex Ultimate 3000; Columna: Ace Excel-3 C18-AR, 75 mm x 4.6 mm 3 µm; Temperatura de la columna: 40°C; Temperatura del muestreador automático: ambiente; Longitud de onda UV: 210 nm; Volumen de inyección: 10; Velocidad de flujo: 1 ml/min; Fase móvil A: formiato de amonio 10 mM pH8; Fase móvil B: formiato de amonio 10 mM pH 8; acetonitrilo 20:80

Programa de gradiente: tiempo (minutos)	Disolvente B [%]
0	12
1	12
11	100
11.1	12
15	12

Espectrometría de masas

Instrumento: LCQ Advantage Ion Trap MS; Concentración de muestra: 1 mg/ml, +ve modo ion por infusión; Voltaje de fuente (kV): 4.50; Fuente de corriente (μ A): 80.00; Rata de flujo de gas de envoltura: 20; Rata de flujo auxiliar/barrido de gas: 0; Tensión capilar (V): 8.0; Temperatura capilar ($^{\circ}$ C): 200; Lente de tubo (V, Sp): 40; Condiciones de HPLC como se indicó anteriormente.

2.0 Solubilidad en solvente

Se disolvieron 90 mg de base libre 2R,6R-hidroxinorquetamina en 18 ml de diclorometano. Se dejaron evaporar alícuotas de 1 ml de la solución en una campana extractora. Se registraron imágenes PLM del sólido blanco que permaneció en el vial en el que se había disuelto el material.

Se añadió una alícuota de volumen conocido (típicamente 5 volúmenes) de disolvente a aproximadamente 5 mg de 2R,6R-hidroxinorquetamina. Entre cada adición, se verificó la disolución de la mezcla y, cuando no hubo disolución aparente, la mezcla se calentó a aprox. 40° C y se comprobó de nuevo. Este procedimiento continuó hasta que se observó la disolución o hasta que se añadió 1 ml de disolvente. Cualquier sólido restante fue analizado por XRPD. Cuando el material se había disuelto completamente, la solución se dejó evaporar y los sólidos resultantes se analizaron por XRPD.

2.1 Análisis de pK_a

Se determinó el pK_a de la muestra usando la técnica potenciométrica (pH-métrica) después de los intentos de determinar el pK_a mediante técnicas espectroscópicas UV.

UV-métrica: La muestra se tituló inicialmente en una titulación triple rápida UV entre pH 2.0-12.0 a concentraciones de 31-19 μ M, en condiciones acuosas. No se dedujo evidencia de ninguna ionización de muestra dentro del rango de pH investigado a partir de los datos espectroscópicos obtenidos, lo que significa que cualquier grupo ionizable estaba alejado de los cromóforos. Por lo tanto, la muestra se analizó utilizando el método de pH-métrico.

pH-métrico: la muestra se tituló posteriormente usando la técnica potenciométrica para determinar el pK_a activo no UV. Se realizó una titulación triple en condiciones de codisolvente metanol-agua de pH 2.0-12.0 a concentraciones de 0.9-0.6 mM (la relación de mezcla de metanol varió de 53.0 a 33.3% p/p). No se observó precipitación de la muestra a partir de la solución, por lo que se determinó el pK_a a partir de los datos potenciométricos recogidos, por extrapolación de Yasuda-Shedlovsky de los resultados individuales obtenidos. El pK_a de 2R,6R-hidroxinorquetamina se calculó como 6.51 ± 0.02 .

Los contraiones candidatos se seleccionaron en base a la compatibilidad con pK_a .

2.2 Cristalización de la base libre de 2R,6R-hidroxinorquetamina

Al añadir 0.5 ml de acetonitrilo a la base libre de 10 mg de 2R,6R-hidroxinorquetamina, la goma amarillenta se disolvió y se desprendieron inmediatamente sólidos blancos, dejando una solución transparente de color amarillo pálido. Los sólidos fueron analizados por XRPD. El difractograma se presenta en la Figura 2D.

2.3 Cristalización de clorhidrato de 2R,6R-hidroxinorquetamina

Se suspendieron 20 mg de 2R,6R-hidroxinorquetamina en 100 μ l de cada uno de acetona, acetonitrilo, etanol y tetrahidrofurano (THF). Se añadieron 87.6 μ L de solución madre de ácido clorhídrico 1 M preparada en agua (1.05 equivalentes) y las mezclas se sometieron a un ciclo térmico mientras se agitaban durante 48 horas de acuerdo con el siguiente programa:

25° C a 5° C a 0.1° C/min; Mantener a 5° C durante 1 hora; 5° C a 25° C a 0.1° C/min; Mantener a 5° C durante 1 hora.

No se recuperaron sólidos después del ciclo térmico, por lo que las soluciones se destaparon y se dejaron evaporar a temperatura y presión ambiente.

No se recuperaron sólidos después de la evaporación, la adición de antidisolvente se llevó a cabo usando t-butil metil éter (tBME) y las mezclas se maduraron durante 16 horas. Luego se realizó una adición adicional de antidisolvente y las mezclas se maduraron durante 72 horas.

Se recuperaron sólidos transparentes de hidrocloreto de 2R,6R-hidroxinorquetamina a partir de acetona después del tratamiento con antidisolvente. El análisis XRPD se realizó en los sólidos. Se encontró una orientación preferida significativa, probablemente debido a la formación de cristales en forma de aguja. El material se retiró de la placa XRPD, se molió y luego se volvió a analizar. Se observó nuevamente la orientación preferida, aunque en diferentes posiciones pico.

2.4 Cristalización de L-tartrato de 2R,6R-hidroxinorquetamina (no es parte de la invención)

Se suspendieron 20 mg de base libre 2R,6R-hidroxinorcetamina en 100 µl de disolvente orgánico. Se añadieron 87.6 µL de solución madre de ácido L-tartárico 1M preparada en agua (1.05 equivalentes) y las mezclas se ciclizaron térmicamente mientras se agitaban durante 48 horas de acuerdo con el siguiente programa: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora.

- 5 Se recuperaron sólidos de todos los sistemas de solventes investigados. Después del ciclo térmico, se identificaron sólidos blancos en acetona, acetonitrilo y THF. Los sólidos claros se recuperaron del etanol después de la evaporación.

- 10 Posteriormente, se añadieron 2.5 ml de acetonitrilo a 500 mg de base libre 2R,6R-hidroxinorcetamina. Se agregaron 2190 µL de solución madre de ácido L-tartárico 1M (1.05 equivalentes) preparada en agua y la mezcla se sometió a un ciclo térmico durante 72 horas de acuerdo con el siguiente programa mientras se agitaba: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora. Se retiró una pequeña porción de sólido después del ciclo térmico para el análisis de XRPD en húmedo para asegurar que se había preparado el material correcto. Los sólidos restantes se aislaron por filtración Buchner y se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 3 horas.

2.5 Cristalización de difumarato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

- 15 Se suspendieron 20 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina en 187.6 µl de disolvente orgánico. Se añadieron 0.2 mg de ácido fumárico (1.05 equivalentes) puro y las mezclas se ciclizaron térmicamente mientras se agitaban durante 72 horas de acuerdo con el siguiente programa: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora.

- 20 Se recuperaron sólidos blancos de todos los sistemas solventes investigados. Después del ciclo térmico, se identificaron sólidos blancos en acetona, acetonitrilo, etanol y THF.

El espectro de ¹H-RMN del sólido de ácido fumárico recuperado del acetonitrilo se presenta en la Figura 41. El singlete a 6.6 ppm con una integral de 4.2 protones da 2 equivalentes de ácido fumárico por API. La presencia de 2 equivalentes de ácido fumárico sugiere la presencia de un cocristal de sal.

- 25 Posteriormente, se añadieron 2.5 ml de acetonitrilo a 500 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina. Se añadieron 496.3 mg de ácido fumárico (2.05 equivalentes) y la mezcla se sometió a un ciclo térmico durante 72 horas de acuerdo con el siguiente programa mientras se agitaba: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora.

- 30 Se retiró una pequeña porción de sólido después del ciclo térmico para el análisis de XRPD en húmedo para asegurar que se había preparado el material correcto. Los sólidos restantes se aislaron por filtración Buchner y se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 3 horas.

2.6 Cristalización de L-malato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

- 35 Se suspendieron 20 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina en 100 µl de disolvente orgánico. Se agregaron 87.6 µL de solución madre de ácido L-Málico 1M preparada en agua (1.05 equivalentes) y las mezclas se ciclizaron térmicamente mientras se agitaban durante 72 horas de acuerdo con el siguiente programa: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora. No se recuperaron sólidos después del ciclo térmico, por lo que las soluciones se destaparon y se dejaron evaporar a temperatura y presión ambiente.

- 40 No se recuperaron sólidos después de la evaporación, por lo que se realizó la adición de antidisolvente usando tBME y las mezclas se maduraron durante 16 horas. Se realizó una adición adicional de antidisolvente y las mezclas se maduraron durante 72 horas. Se recuperaron sólidos transparentes de acetonitrilo y etanol después de la adición de antidisolvente.

2.7 Cristalización de D-malato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

- 45 Se suspendieron 20 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina en 100 µl de disolvente orgánico. Se añadieron 87.6 µl de solución madre de ácido D-málico 1M preparada en agua (1.05 equivalentes) y las mezclas se sometieron a un ciclo térmico mientras se agitaban durante 72 horas de acuerdo con el siguiente programa: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora. No se recuperaron sólidos después del ciclo térmico, por lo que las soluciones se destaparon y se dejaron evaporar a temperatura y presión ambiente.

- 50 No se recuperaron sólidos después de la evaporación, por lo que se realizó la adición de antidisolvente usando tBME y las mezclas se maduraron durante 16 horas. Se realizó una adición adicional de antidisolvente y las mezclas se maduraron durante 72 horas. Se recuperaron sólidos transparentes de acetona, acetonitrilo, etanol y THF después de la adición de antidisolvente.

2.8 Cristalización de citrato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

Se suspendieron 20 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina en 100 µl de disolvente orgánico. Se añadieron 87.6 µl de solución madre de ácido cítrico 1M preparada en agua (1.05 equivalentes) y las mezclas se ciclizaron térmicamente mientras se agitaban durante 72 horas de acuerdo con el siguiente programa: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora. Los sólidos se recuperaron de etanol y THF después de la adición de antidisolvente.

2.9 Cristalización de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

Se suspendieron 20 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina en 100 µl de disolvente orgánico. Se agregaron 87.6 µL de solución madre de ácido D-L-piroglutámico 1M preparada en agua (1.05 equivalentes) y las mezclas se sometieron a un ciclo térmico mientras se agitaban durante 72 horas de acuerdo con el siguiente programa: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora.

El material cristalino se recuperó de acetona y acetonitrilo después del ciclo térmico. Se encontró el mismo patrón de XRPD a partir de THF después de la disolución y maduración. Un análisis posterior confirmó que se había producido una resolución quiral completa por recristalización, y que el material cristalino obtenido es L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina. La repetición del método anterior con 2S,6S-hidroxinorcetamina produce D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina.

2.10 Cristalización de acetato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

Se suspendieron 20 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina en 100 µl de disolvente orgánico. Se añadieron 87.6 µL de solución madre de ácido acético 1M preparada en agua (1.05 equivalentes) y las mezclas se ciclizaron térmicamente mientras se agitaban durante 72 horas de acuerdo con el siguiente programa: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1 C/min; mantener a 5°C durante 1 hora.

No se recuperaron sólidos después del ciclo térmico, por lo que las soluciones se destaparon y se dejaron evaporar a temperatura y presión ambiente. No se recuperaron sólidos después de la evaporación, la adición de antidisolvente se llevó a cabo usando tBME y las mezclas se maduraron durante 16 horas. Se realizó una adición adicional de antidisolvente y las mezclas se maduraron durante 72 horas. Se recuperaron sólidos transparentes del filtro de sal de ácido acético en etanol después de la adición de antidisolvente.

2.11 Cristalización de tosilato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

Se suspendieron 20 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina en 100 µl de disolvente orgánico. Se añadieron 87.6 µl de solución madre de ácido acético 1M preparada en agua (1.05 equivalentes) y las mezclas se sometieron a un ciclo térmico mientras se agitaban durante 72 horas de acuerdo con el siguiente programa: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora.

Las soluciones de acetonitrilo y etanol se destaparon y se dejaron evaporar a temperatura y presión ambiente. Los sólidos cristalinos se recuperaron del acetonitrilo después de la evaporación.

2.12 Falla en la obtención de formas de sal cristalina a partir de ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido D-L-láctico y ácido D-L-mandélico

Se suspendieron 20 mg de 2R,6R-hidroxinorcetamina en 100 µl de disolvente orgánico (cada uno de acetona, acetonitrilo, etanol y THF). Se intentó la cristalización en cada sistema disolvente con cada uno de ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido D-L-láctico y ácido D-L-mandélico. Se añadieron 87.6 µL de solución madre de ácido 1M preparada en agua (1.05 equivalentes) y las mezclas se ciclizaron térmicamente mientras se agitaban durante 48 horas de acuerdo con el siguiente programa: 25°C a 5°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora; 5°C a 25°C a 0.1°C/min; mantener a 5°C durante 1 hora. Para cada ácido no se recuperaron sólidos después del ciclo térmico, por lo que las soluciones se destaparon y se dejaron evaporar a temperatura y presión ambiente. Para cada ácido, no se recuperaron sólidos después de la evaporación, por lo que se realizó la adición de antidisolvente usando tBME y las mezclas se maduraron durante 16 horas. Se realizó una adición adicional de antidisolvente y las mezclas se maduraron durante 72 horas. Para cada ácido, no se recuperaron sólidos después de la adición de antidisolvente.

Ejemplo 3: Análisis termométrico de formas cristalinas de 2R,6R-hidroxinorcetamina

Análisis TG/DVA de clorhidrato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

El termograma TG/DTA de los sólidos recuperados de la acetona se presenta en la Figura 1A. El TG/DTA muestra que hay una pérdida de masa aguda de 17.3% en peso con un evento térmico asociado a 159°C. La pérdida de masa aguda se atribuye a la pérdida de HCl unido que se perdería como gas a esa temperatura, de ahí la pérdida aguda. La pérdida del 17.3% en peso se calcula a 1 equivalente de HCl.

Análisis TG/DVA de difumarato de 2R,6R-hidroxinorcetamina

La figura 1B presenta el termograma TG/DTA del sólido recuperado del acetonitrilo. El material se degrada por encima de 159°C. No hubo eventos térmicos en el DTA.

5 El espectro de 1H-RMN del sólido de ácido fumárico recuperado del acetonitrilo muestra un singlete a 6.6 ppm con una integral de 4.2 protones que da 2 equivalentes de ácido fumárico por API. La presencia de 2 equivalentes de ácido fumárico sugiere la presencia de un cocristal de sal.

Análisis TG/DVA de L-tartrato de 2R,6R-hidroxicetamina (no es parte de la invención)

La Figura 1C presenta el termograma TG/DTA del sólido recuperado del acetonitrilo. Se observa una pérdida de 5.8% en peso desde el inicio del calentamiento con una endoterma relacionada desde el inicio del calentamiento con un pico a 74°C. El material se degrada por encima de 157°C.

10 El análisis de 1H-RMN se realizó en los sólidos recuperados del acetonitrilo (Figura 32). El singlete en 4.15 con una integral de 2.2 protones es igual a un equivalente de ácido L-tartrato. Esto confirma que se ha hecho una sal de L-tartrato.

Análisis de TG/DVA de citrato de 2R,6R-hidroxicetamina

15 El análisis de TG/DTA se realizó en el sólido recuperado de etanol. El termograma se presenta en la Figura 1D. Hay una pérdida del 16.5% en peso desde el inicio del calentamiento con un evento endotérmico asociado. Hay una endoterma con inicio de 151°C con un pico a 159°C relacionado con la degradación del material. El material se degrada por encima de 157°C.

Análisis de TG/DVA de L-malato de 2R,6R-hidroxicetamina

20 El análisis de TG/DTA se realizó en sólidos de acetonitrilo, que se muestra en la Figura IE. Hay una pérdida del 18% en peso desde el inicio del calentamiento con una endoterma relacionada. El material se degrada por encima de 150°C.

Análisis TG/DVA de toluenosulfonato de 2R,6R-hidroxicetamina

El análisis de TG/DTA se realizó en sólidos de acetonitrilo, que se muestra en la Figura IF. Los eventos térmicos complejos son observables.

25 Análisis de TG/DVA de D,L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxicetamina

El análisis de TG/DTA se realizó en sólidos de acetonitrilo, que se muestra en la Figura IF. Hay una pérdida de masa del 1% desde el inicio del calentamiento. El material se degrada por encima de 159°C. No hubo eventos térmicos en el DVA.

Ejemplo 4: Análisis de solubilidad de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxicetamina

30 Se realizó una evaluación de solubilidad de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxicetamina en diversos vehículos.

Una solución del material recibido en agua para inyección se sometió a análisis después de agitarse a 400 rpm durante 24 horas a 25°C. La solución se filtró a través de un filtro de PTFE precalentado (a 25°C) de 0.22 µm en un vial de HPLC. Las muestras se analizaron después de diluirse en agua desionizada para alcanzar una concentración de aproximadamente 1000 µg/ml. Los parámetros del método de HPLC utilizados se proporcionan en la Tabla 1.

35 Tabla 1

Parámetros de HPLC-UV	
Sistema	Thermo Ultimate 3000 uHPLC con DAD
Columna analítica	Ace Excel 3 C18 Ar 10mm x 3mm, tamaño de partícula: 1.7µm
Columna de temperatura	40°C
Rata de flujo	0.75 ml/min
Volumen de inyección	2.8 µl

Parámetros de HPLC-UV	
Temperatura del muestreador automático	Ambiente

El método usado se proporciona en la Tabla 2. El análisis usando esta columna mostró que todos los picos eran agudos y no se observaron colas. Las inyecciones duplicadas de estándares dieron áreas de pico consistentes y no se observó deriva del tiempo de retención ni picos de interferencia.

Diluyente	Agua DI	Columna utilizada	262c
Fase móvil	MPA: Formiato de amonio 100 mM pH 8.0: Agua (10:90) MPA: Formiato de amonio 100 Mm pH 8.0: Agua: Acetonitrilo (10:10:80)	Procedimiento analítico	Según la tabla 1
Longitud de onda de detección	210 nm	Estándar	289/003-01
Volumen de inyección (µl)	2.8		

5

Tabla 2

Tras la exitosa evaluación del método de solubilidad de uHPLC, se realizó la evaluación de la solubilidad de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina en agua para inyección. Se preparó un único replicante de la muestra para la evaluación de solubilidad. Aproximadamente 150 mg de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina se pesaron en un vial de HPLC de 2 ml antes de la adición de 1,0 ml de agua para inyección, formando una solución saturada. La muestra se agitó a aproximadamente 400 rpm durante 24 horas a 25°C. Después de esto, la muestra se filtró en caliente usando filtros de jeringa de PTFE precalentados (a 25°C) de 0.22 µm en un vial de HPLC precalentado. Las muestras se analizaron inmediatamente utilizando el método uHPLC descrito anteriormente, y el análisis se realizó en las muestras diluidas y sin diluir para cada uno de los picos principales observados. El análisis confirmó que el L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina tiene una solubilidad saturada de 64 mg/ml en agua para inyección a 25°C, lo que demuestra una solubilidad acuosa significativamente superior sobre las formas cristalinas conocidas de hidrocloreuro de 2R,6R-hidroxinorcetamina (25 mg/ml)

15

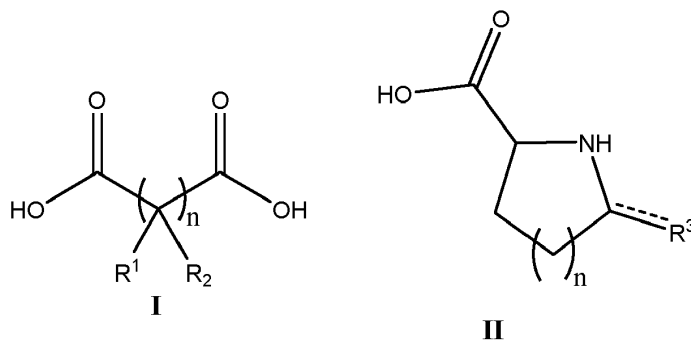
Este método se repitió para determinar la solubilidad de L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina en solución salina al 0.9%. Los parámetros y métodos de HPLC-UV fueron los mismos que los descritos anteriormente. El análisis confirmó que L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina tiene una solubilidad saturada de 87 mg/mL en solución salina al 0.9% a 25°C.

20

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición ácida de 2R,6R-hidroxinorcetamina o 2S,6S-hidroxinorcetamina obtenible por reacción con un ácido orgánico que comprende (i) uno o más grupos de ácido carboxílico y un grupo amida o (ii) dos o más grupos de ácido carboxílico, con la condición de que la sal de adición ácida no sea L-tartrato de 2R,6R-hidroxinorcetamina o D-tartrato de 2S,6S-hidroxinorcetamina.

2. La sal de adición ácida de la reivindicación 1, en donde el ácido orgánico tiene Fórmula I o II

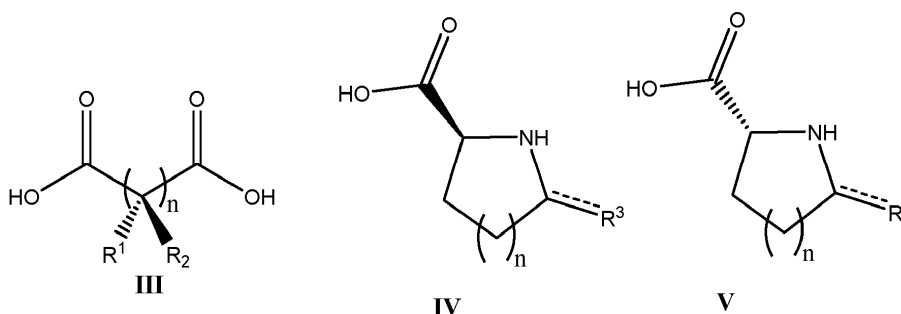


en donde $n = 0-3$,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H, -OH y -COOH, y en donde cuando $n = 2$, ambos R^2 pueden representar juntos un enlace C=C, y en donde

R^3 es =O o -COOH.

3. Una sal de adición ácida de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que se puede obtener con un ácido orgánico quiral que tiene la Fórmula III, IV o V:



15 en donde $n = 0-3$,

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de -H, -OH y -COOH,

en donde cuando $n = 2$ o 3, dos grupos R^2 adyacentes juntos pueden representar un enlace C=C, y en donde

R^3 es =O, o -COOH.

20 4. La sal de adición ácida de la reivindicación 2 o 3 en donde el ácido orgánico tiene la Fórmula I, en donde $n = 1$ o 2, y en donde cada R^1 es -H y uno o ambos R^2 es -OH y cualquier otro R^2 es -H.

5. La sal de adición ácida de la reivindicación 2, en donde el ácido orgánico tiene la Fórmula I, en donde $n = 2$, y en donde cada R^1 es H y ambos R^2 se toman juntos para representar un enlace C=C.

6. La sal de adición ácida de la reivindicación 2 o 3 en donde el ácido orgánico tiene la Fórmula II, en donde $n = 1$ o 2, y en donde R^3 es =O.

25 7. La sal de adición ácida de la reivindicación 1, en la que el ácido orgánico se selecciona de ácido aspártico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido málico, ácido maleico, ácido múxico, ácido oxálico, ácido piroglutámico y ácido succínico.

30 8. La sal de adición ácida de la reivindicación 1 seleccionada entre difumarato de 2R,6R-hidroxinorcetamina, difumarato de 2S,6S-hidroxinorcetamina, D-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina, D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina, L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina, L-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina, L-malato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y D-malato de 2S,6S-hidroxinorcetamina.

9. La sal de adición ácida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma cristalina.
10. La sal de adición ácida de la reivindicación 8 seleccionada entre L-piroglutamato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y D-piroglutamato de 2S,6S-hidroxinorcetamina que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico expresado en grados 2-theta en la posición 14.3,
- 5 preferiblemente comprendiendo además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 19.9 y 23.8, y/o
- comprendiendo además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 12.0, 13.6, 15.2, 20.8, 26.2 y 28.9, y o
- 10 comprendiendo además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 12.8, 17.6, 18.1 y 25.5, y/o comprendiendo además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 13.8, 14.1, 17.8, 20.3, 21.0, 21.8, 22.7, 24.6, 25.0, 25.3, 27.3, 28.5, 28.7, 30.6, 32.3, 32.7, 33.3, 33.9 y 34.1 y/o
- comprendiendo además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 9.0, 16.6, 21.4, 22.4, 23.1, 25.7, 26.5, 27.8, 28.2, 29.3, 30.1, 31.1, 31.5, 33.1, 33.7 y 34.6.
- 15 11. La sal de adición ácida de la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 19.2, 26.4 y 31.5, comprendiendo preferiblemente además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 14.1, 16.9, 23.5, 24.0 y 29.9.
- 20 12. La sal de adición ácida de las reivindicaciones 8 u 11 seleccionada entre difumarato de 2R,6R-hidroxinorcetamina y difumarato de 2S,6S-hidroxinorcetamina, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 11.7, 12.4, 22.5 y 22.8, comprendiendo preferiblemente además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 14.7, 16.5, 18.8, 26.8 y 29.4, y/o comprendiendo además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 10.2, 21.4, 23.2, 25.7, y 29.7, y/o comprendiendo además picos característicos expresados en grados 2-theta en las posiciones 18.3, 20.4, 31.0 y 33.0.
- 25 13. Una forma de dosificación oral sólida que comprende una sal de adición ácida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 30 14. La forma de dosificación oral sólida de la reivindicación 13 que comprende una mezcla de uno o más diluyentes, en donde cuando la forma de dosificación es una tableta, la mezcla de uno o más diluyentes comprende celulosa microcristalina, o en donde cuando la forma de dosificación es una cápsula, la cubierta de la cápsula comprende un constituyente seleccionado de gelatina e hidroxipropilmetilcelulosa.

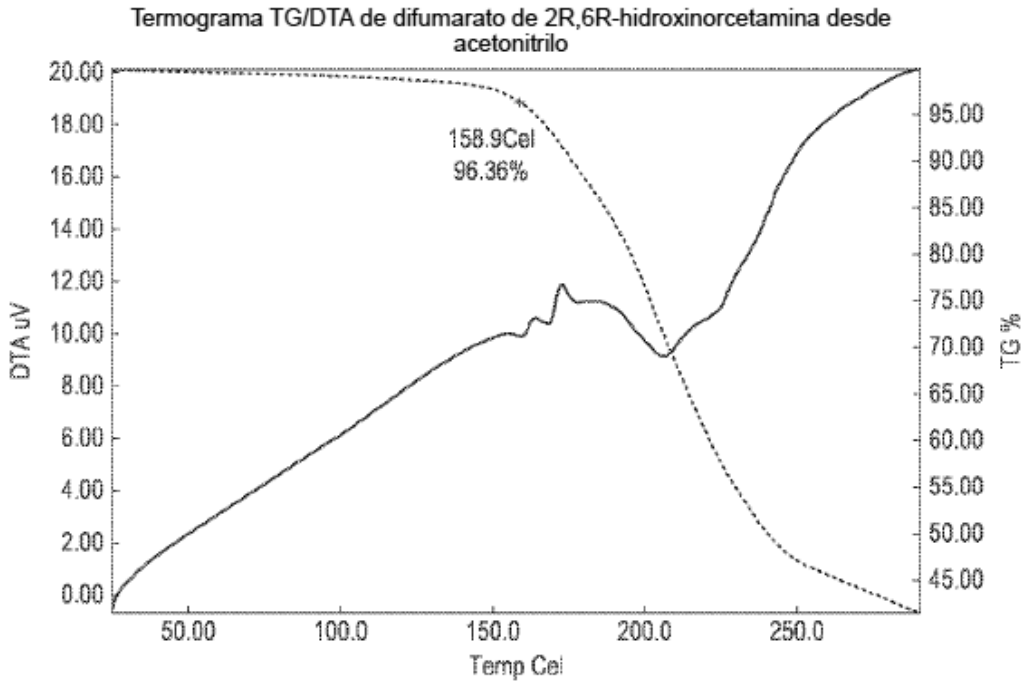


FIG. 1A

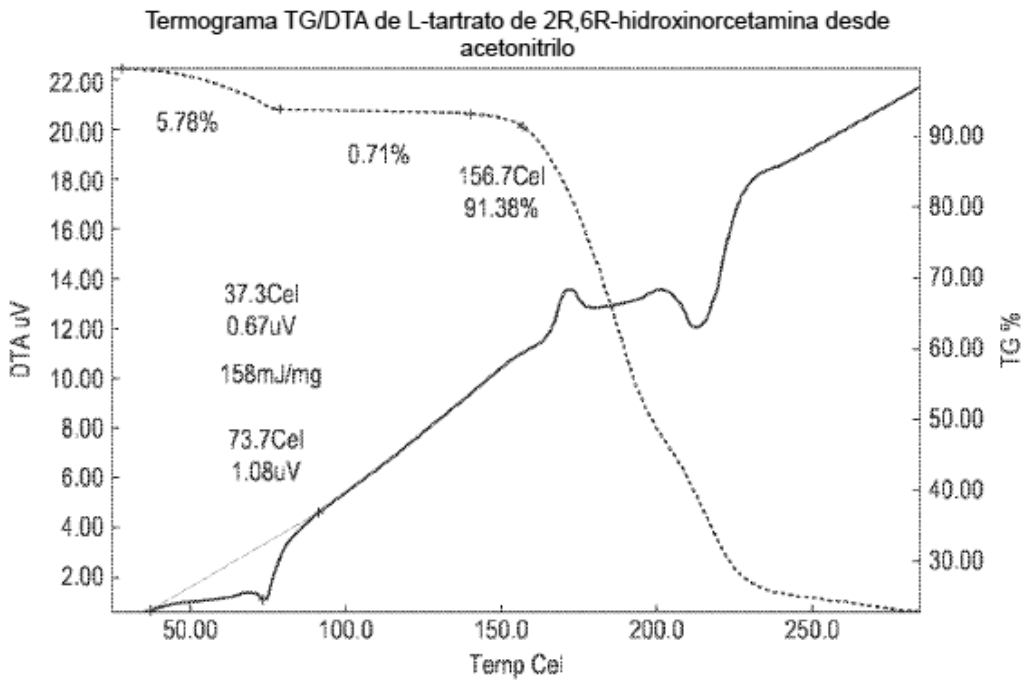


FIG. 1B

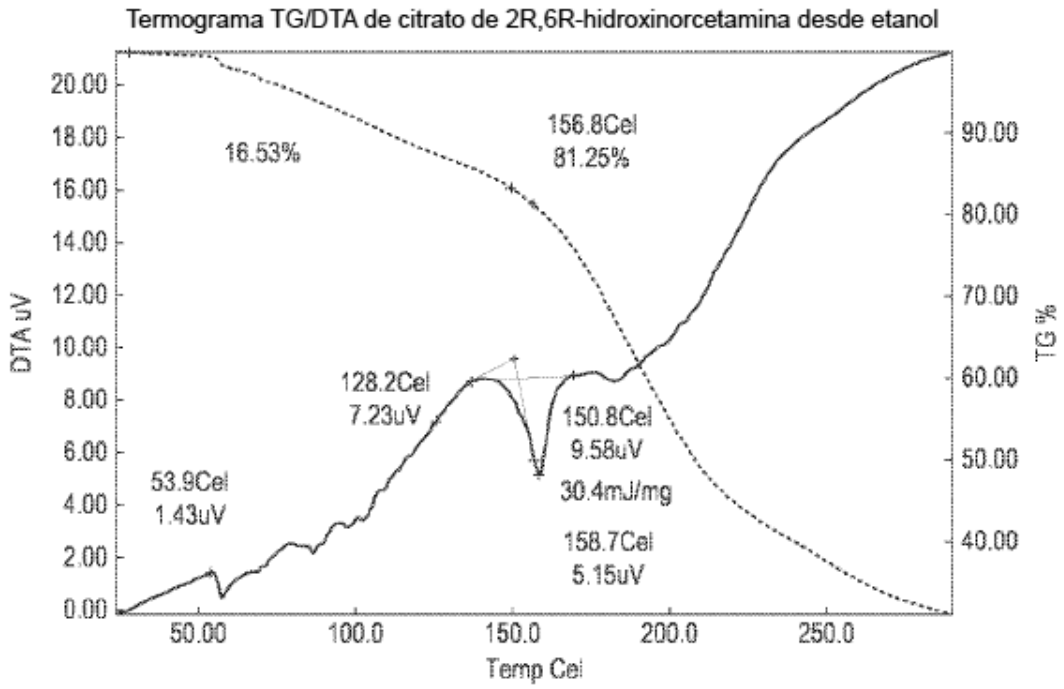


FIG. 1C

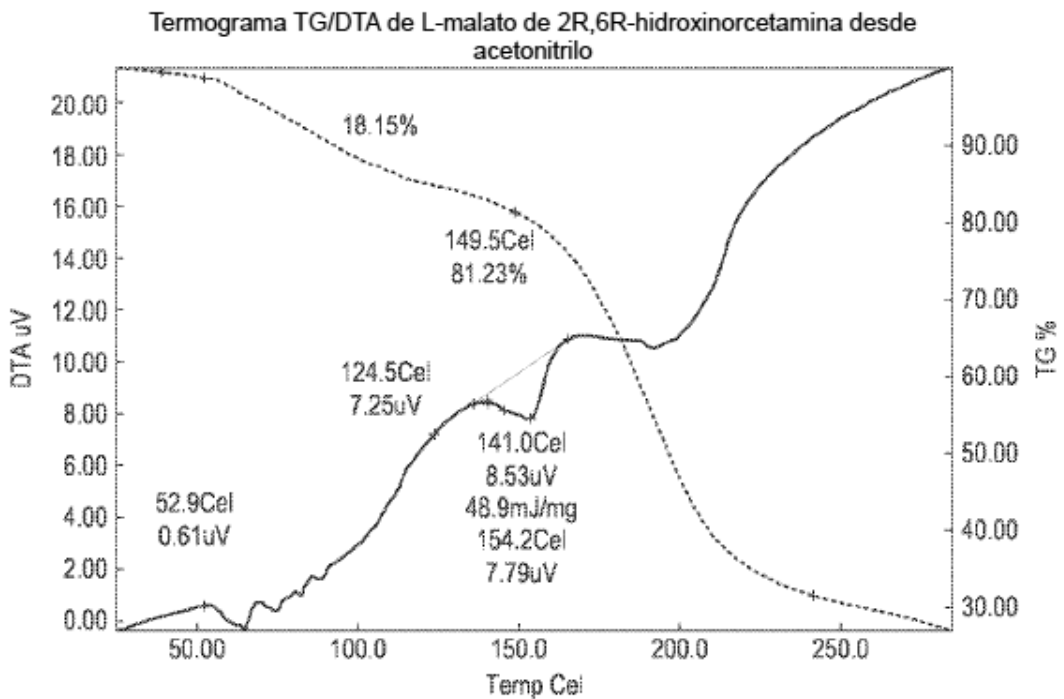


FIG. 1D

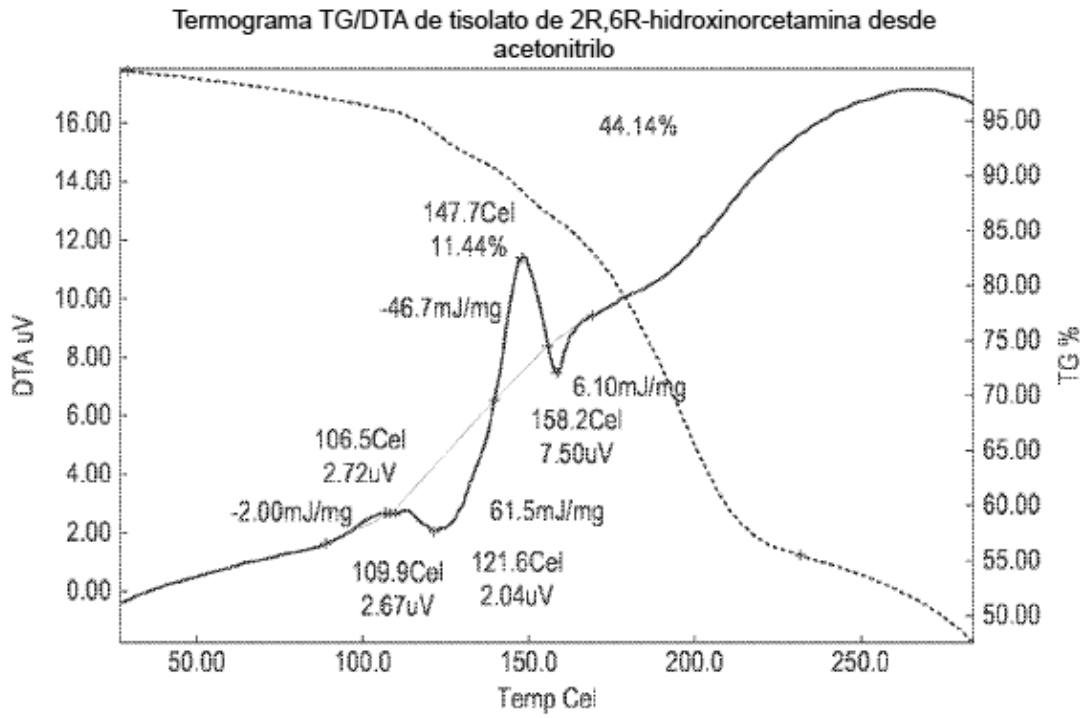


FIG. 1E

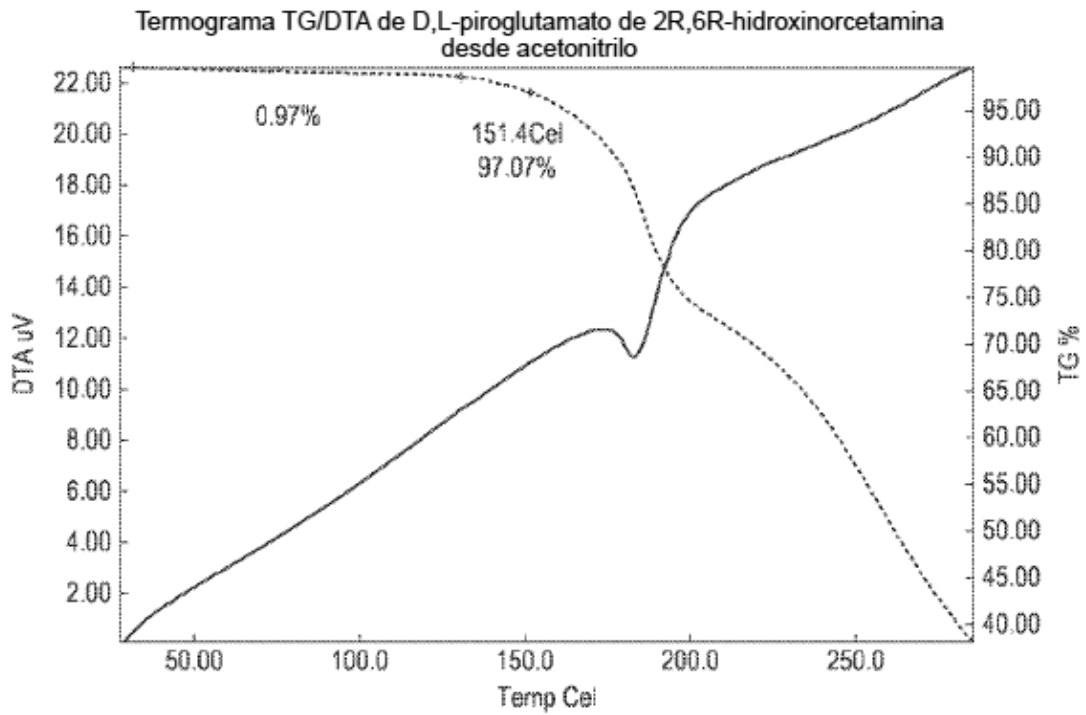


FIG. 1F

Difractograma VH-XRPD de anhidro L-tartrato de 2R,6R-hidroxiinoracetamina

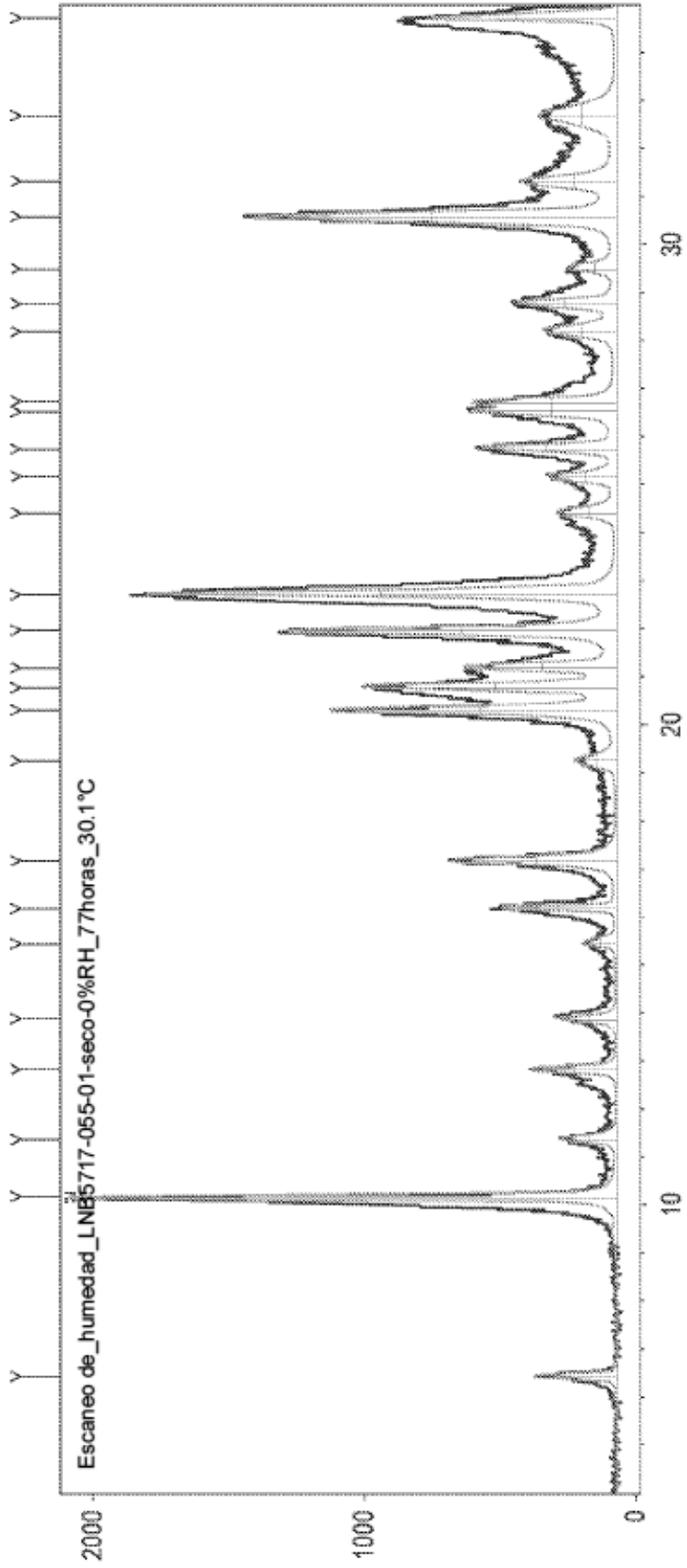


FIG. 2A

Difractograma VH-XRPD de anhidro L-tartrato de 2R,6R-hidroxicinetamina

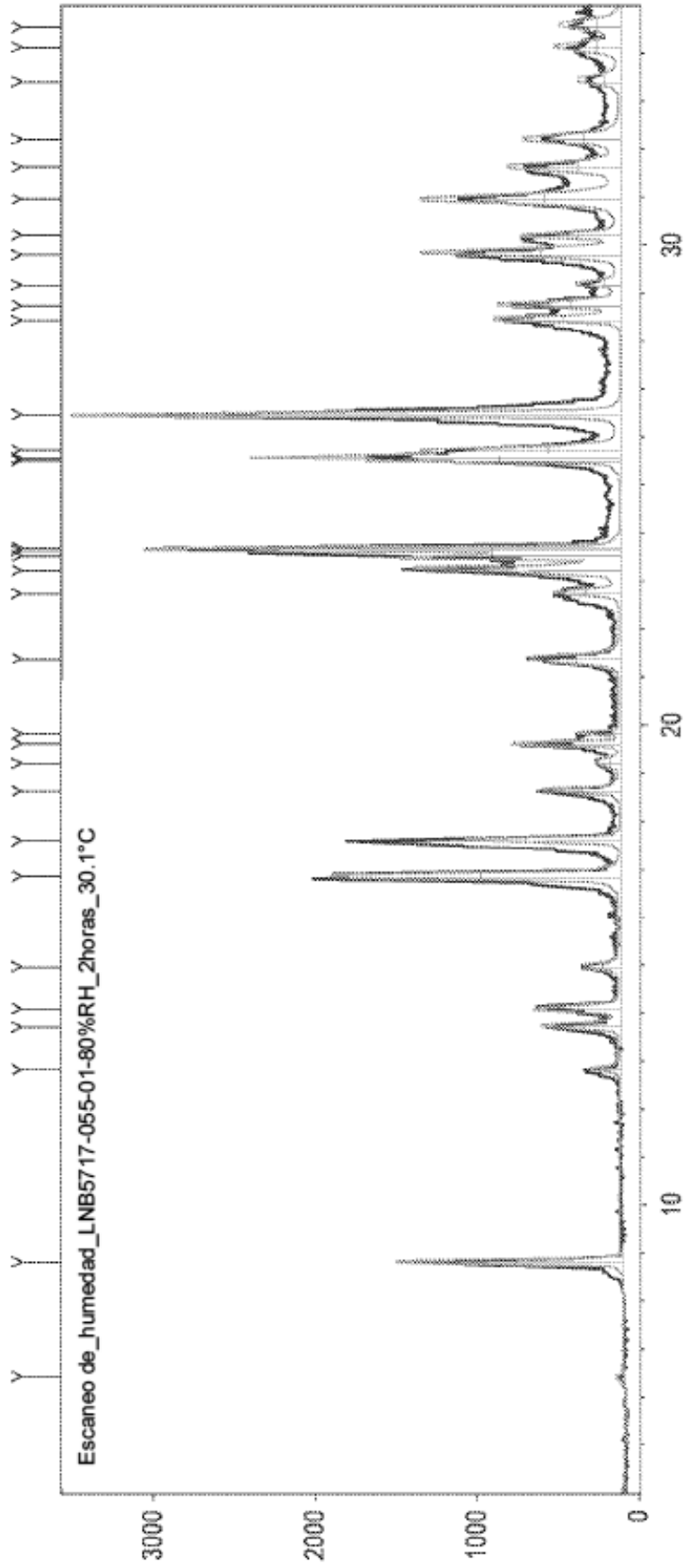


FIG. 2B

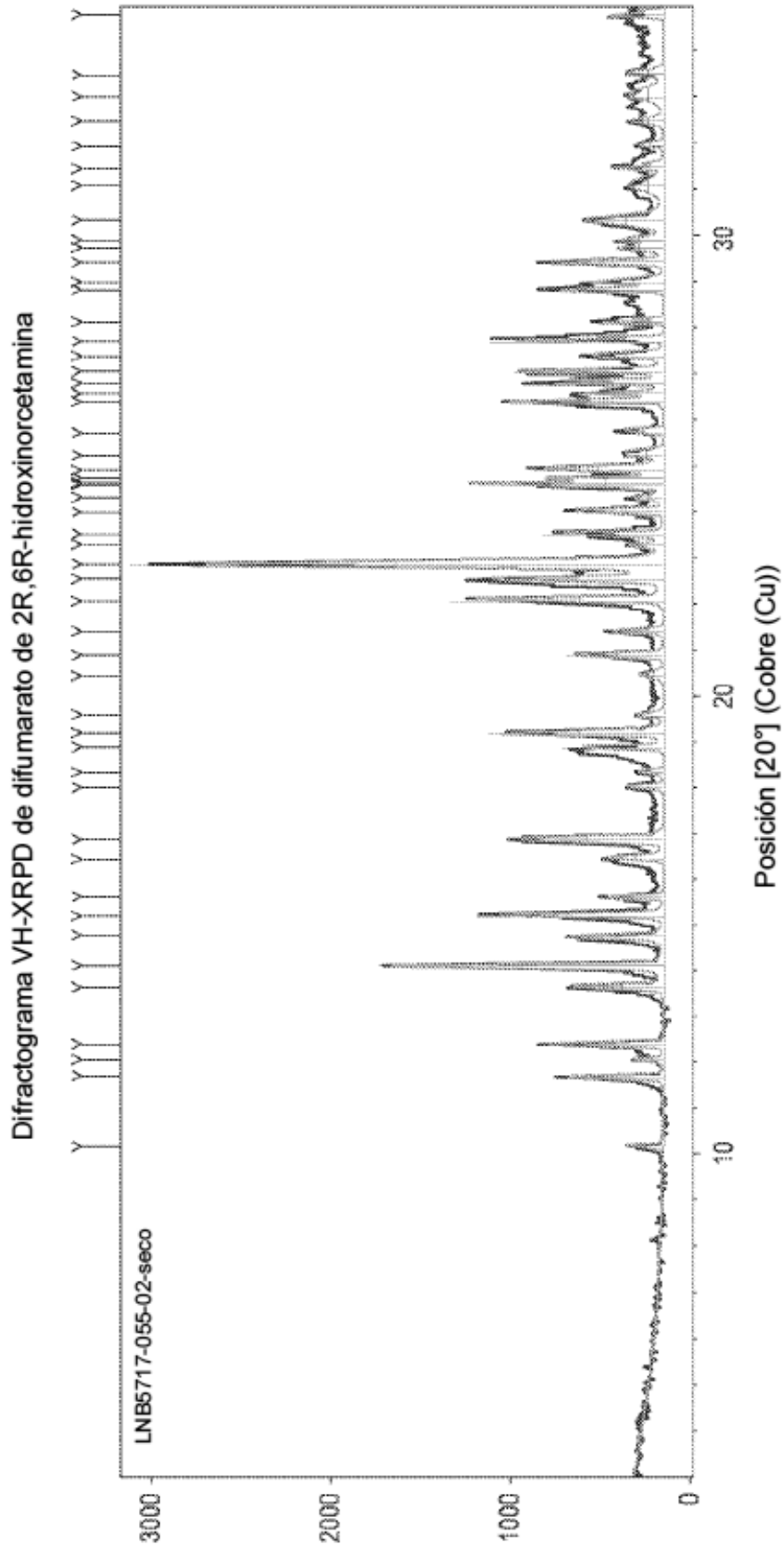
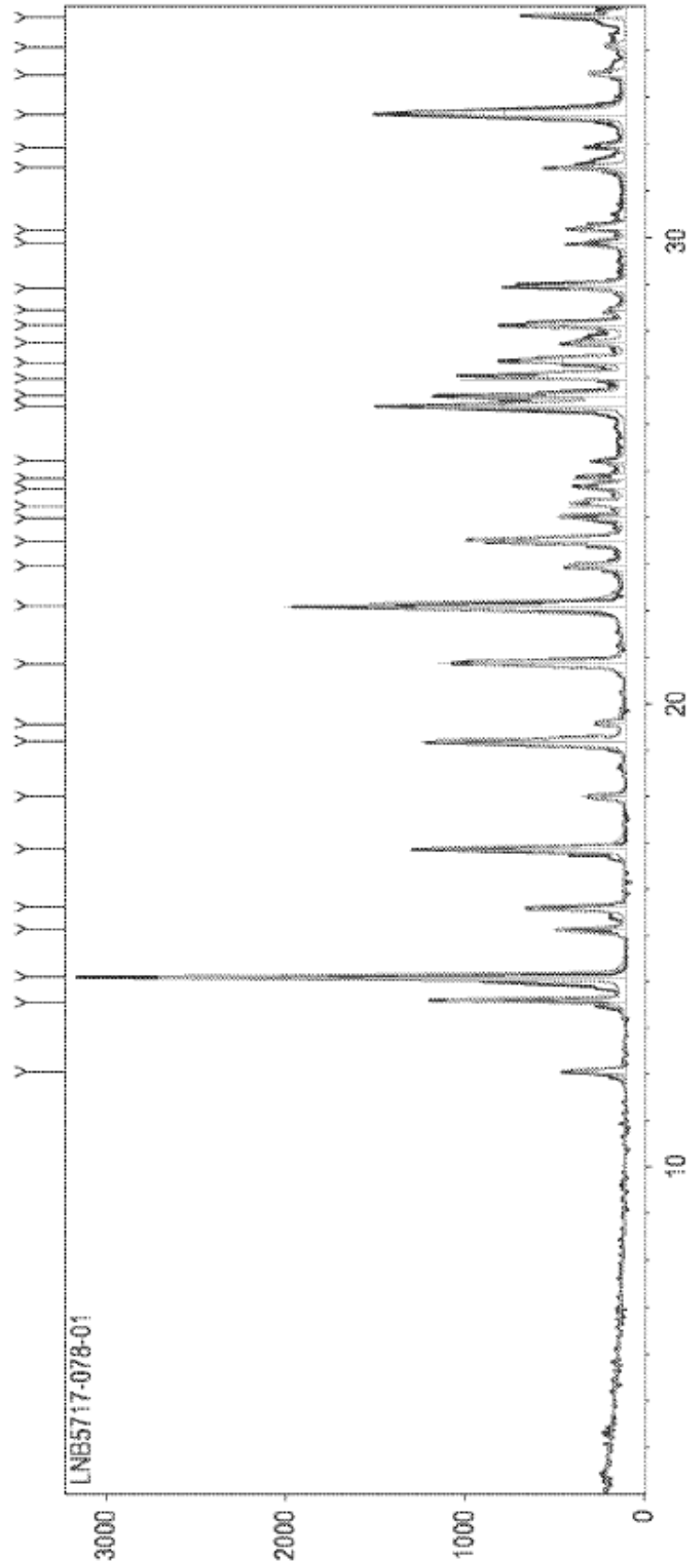


FIG. 2C

Difractograma VH-XRPD de base libre de 2R,6R-hidroxiclorcetamina



Posición [20°] (Cobre (Cu))

FIG. 2D

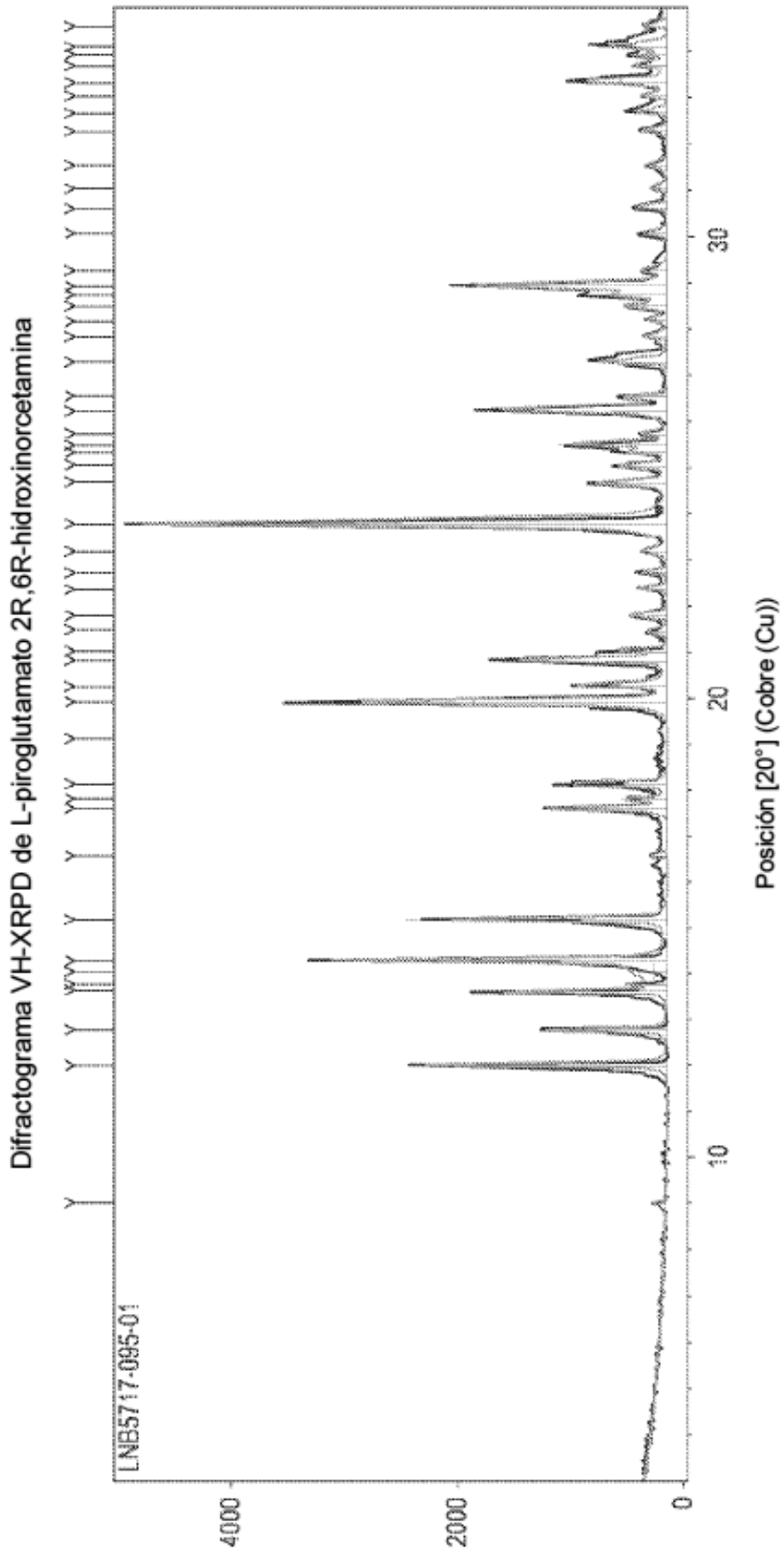


FIG. 2E

Espectro RMH-H¹ de difumarato de 2R,6R-hidroxi norcetamina comparado con espectro para base libre de 2R,6R-hidroxi norcetamina

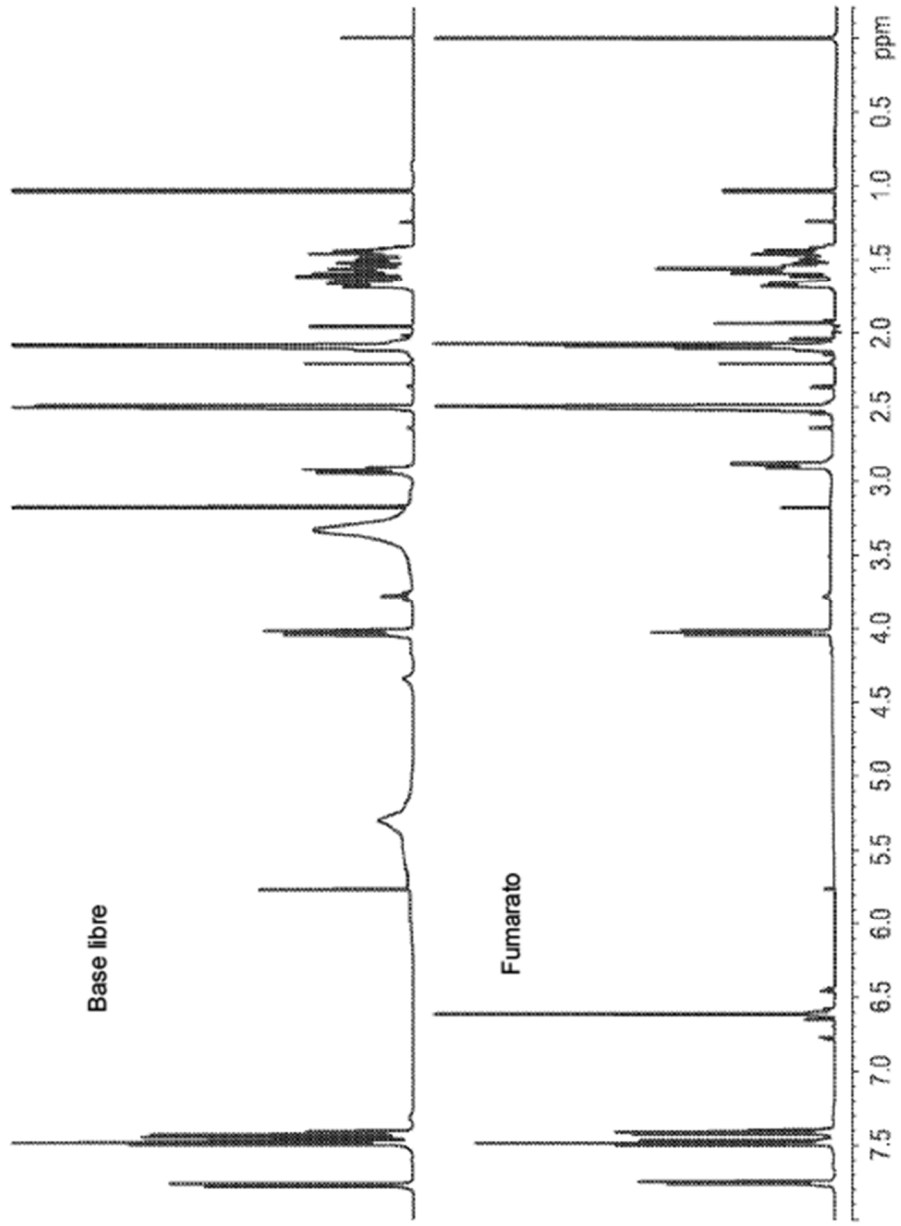


FIG. 3