

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 989**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2015** **PCT/JP2015/002528**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015** **WO15178020**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2015** **E 15796887 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019** **EP 3145926**

54 Título: **Sal de derivado de benzisoxazol**

30 Prioridad:

20.05.2014 US 201462000687 P

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

12.03.2020

73 Titular/es:

RAQUALIA PHARMA INC. (100.0%)
1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku, Nagoya-shi
Aichi 450-0003, JP

72 Inventor/es:

NUMATA, TOYOHARU;
SUDO, MASAKI y
SUN, XUFENG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 747 989 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 de derivado de benzisoxazol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevas sales de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico, que puede denominarse Compuesto A en la presente memoria descriptiva. Más particularmente, la invención se refiere a clorhidrato (sal de HCl), bromhidrato (sal de HBr), sal de p-toluenosulfonato (sal de pTSA) y sal de etanodisulfonato (sal de EDSA). La invención también se refiere a procedimientos para la preparación de las sales, composiciones que contienen las sales, y usos de las sales.

15 **Técnica antecedente**

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

25 Simplemente se ha producido un sólido blanco en los métodos conocidos previamente para preparar ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico, descrito en PL 1. Se desvela una descripción genérica de sales farmacéuticamente aceptables de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico de la presente solicitud, y se desvela y reivindica la base libre del compuesto de la presente invención, en PL 1 con fecha de presentación internacional de 6 de diciembre de 2006, asignada al cesionario del presente documento. Por tanto, ninguna de las sales del compuesto ha sido descrita ni sintetizada pacíficamente en la técnica anterior.

35 Se ha descubierto que la sal de HCl, sal de HBr, sal de pTSA y sal de EDSA de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico que se muestran a continuación, se pueden aislar como forma cristalina que tiene propiedades ventajosas tales como facilidad de preparar una formulación, alta solubilidad, y buena estabilidad. Además, las sales de la presente invención se purifican más fácilmente que una forma no cristalina descrita en PL 1 (WO2006/090224) y la forma cristalina descrita en PL 3 (WO2012/157288).

40 **Lista de citas****Bibliografía de patente**

{PL 1} WO2006/090224.
45 {PL 2} Patente de Estados Unidos n.º 6.106.864.
{PL 3} WO2012/157288
{PL 4} WO00/35298.
{PL 5} WO91/11172.
{PL 6} WO94/02518.
50 {PL 7} WO98/55148.

Bibliografía no de patente

{NPL 1} Bockaert J. *et al.*, *TiPs* 13; 141-145, 1992.
55 {NPL 2} Ford A. P *et al.*, *Med. Res. Rev.* 13: 633-662, 1993.
{NPL 3} Gullikson G. W. *et al.*, *Drug Dev. Res.* 26; 405-417, 1992.
{NPL 4} Richard M. Eglen *et al.*, *TiPs* 16; 391-398, 1995.
{NPL 5} Bockaert J. *et al.*, *CNS Drugs* 1; 6-15, 1994.
{NPL 6} Romanelli M. N. *y col.*, *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 43; 913-918, 1993.
60 {NPL 7} Kaumann A. J. *et al.*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 344; 150-159, 1991.
{NPL 8} Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).
{NPL 9} Expert Opinion in Therapeutic Patents, H (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).
{NPL 10} Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
{NPL 11} Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma *et al.* (2001).
65 {NPL 12} J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).
{NPL 13} Evrard, B., *et al.*, *Journal of Controlled Release* 96 (3), pág. 403-410, 2004.

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

Sumario de la invención

5 Problema técnico

Como conocen bien los expertos en la técnica, ha sido un objetivo deseable encontrar o preparar una forma de sal en el desarrollo de fármacos desde distintos puntos de vista, incluida la formulación y fabricación del fármaco. Este es el enfoque más utilizado para aumentar la solubilidad de las NCE (nuevas entidades químicas) débilmente ácidas o básicas. (véase, por ejemplo Wadke, D. A. *et al*, Pharmaceutical Dosage Forms: Los comprimidos, Vol. 1, 1989, pág. 1-73). Las ventajas de una sal están normalmente impulsadas por el contraíón y la selección del contraíón se basa en muchos parámetros, tales como solubilidad, higroscopicidad y estabilidad de la forma física. A pesar de las numerosas ventajas asociadas con las formas de sal, el desarrollo de una sal estable no siempre es factible. En muchos casos, el aumento de la velocidad de disolución es difícil de lograr debido a la reconversión de las sales en sus respectivas formas de ácido o base.

Según la línea, se han realizado grandes esfuerzos para encontrar o preparar una forma de sal de ácido 4-{{4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi}metil}piperidin-1-il}metil}tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico desde que dicho compuesto se describió en 2006 (documento WO2006/090224), pero aún no se han identificado formas de sal farmacéuticamente adecuadas de dicho compuesto.

Como se desvela en el ejemplo de trabajo de la presente invención, un sólido blanco de dicho compuesto se disuelve en n-BuOH a 70 °C y a ello se añade HCl conc. (37 % en peso, 35,5 microl, 0,425 mmol). La mezcla se agita a 70 °C durante la noche, luego se enfría gradualmente a temperatura ambiente. Los precipitados resultantes se recogen por filtración, se lavan con EtOH y se secan al vacío para dar la sal de HCl.

Como se desvela en el ejemplo de trabajo de la presente invención, un sólido blanco de dicho compuesto se disuelve en n-BuOH a 65 °C y a ello se añade una solución de EtOH de HBr. La mezcla se agita a 65 °C durante la noche, luego se enfría gradualmente a temperatura ambiente. Los precipitados resultantes se recogen por filtración, se lavan con EtOH y se secan al vacío para dar la sal de HBr.

Como se desvela en el ejemplo de trabajo de la presente invención, un sólido blanco de dicho compuesto se disuelve en n-BuOH a 65 °C y a ello se añade una solución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico en CH₃CN. La mezcla se agita a 65 °C durante 3 min, luego se enfría gradualmente a temperatura ambiente. Los precipitados resultantes se recogen por filtración, se lavan con AcOEt y se secan al vacío para dar la sal de pTSA.

Como se desvela en el ejemplo de trabajo de la presente invención, un sólido blanco de dicho compuesto se disuelve en n-BuOH a 65 °C y a ello se añade una solución de ácido etanodisulfónico dihidratado en EtOH. La mezcla se agita a 65 °C durante 3 min, luego se enfría gradualmente a temperatura ambiente. Los precipitados resultantes se filtran, se lavan con AcOEt y se secan al vacío para dar la sal de EDSA.

Varias sales incluyendo, sal de ácido fosfórico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, sal de ácido naftaleno-2-sulfónico, sal de ácido naftaleno-1,5-disulfónico, sal de ácido maleico, sal sódica, sal potásica, sal de calcio, sal de magnesio, sal de zinc, sal de betaína, sal de colina, sal de dietilamina, sal de piperazina y sal de benzatina, distintas de la sal de HCl, la sal de HBr, sal pTSA y sal EDSA, se preparan de la siguiente manera. A saber, se disuelve un sólido blanco de dicho compuesto en un disolvente apropiado que incluye EtOH, n-BuOH, AcOEt, MEK, CH₃CN o THF a una temperatura de 55 °C a 70 °C y a ello se añade una solución de la fuente de contraíón en un disolvente apropiado que incluye MeOH, EtOH, i-PrOH, se agrega dioxano y/o agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente, preferentemente de 55 °C a 70 °C, durante 3 minutos a la noche, luego se enfría gradualmente a temperatura ambiente. Los precipitados resultantes se recogen por filtración, se lavan con un disolvente apropiado que incluye EtOH, n-BuOH, AcOEt, MEK, CH₃CN o THF, y se secan al vacío para dar la sal correspondiente.

Sin embargo, se obtienen aceites de algunos experimentos como ácido bencenosulfónico en EtOH y CH₃CN, pTSA en EtOH y acetato de cinc en EtOH.

Solo el compuesto libre se recupera de algunos experimentos tales como ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico en EtOH y AfrOEt, ácido naftaleno-2-sulfónico en EtOH y AcOEt, acetato sódico en CH₃CN, betaína en MEK y dietilamina tanto en n-BuOH como en CH₃CN.

Se obtienen sólidos de algunos experimentos tales como ácido sulfúrico tanto en n-BuOH como en MEK, sal de ácido fosfórico en n-BuOH y CH₃CN, hidróxido sódico en EtOH y CH₃CN y acetato potásico en n-BuOH y MEK.

Sin embargo, no son útiles prácticamente como sal farmacéuticamente aceptable. Además, una vez obtenida la semilla de la sal, cuando sea aplicable, generalmente se puede obtener la misma sal

fácilmente en una síntesis a pequeña escala. En síntesis a gran escala, el control de temperatura es esencial para preparar una sal farmacéuticamente adecuada.

Es un objeto de esta invención proporcionar una sal farmacéuticamente adecuada de ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que puede prepararse fácil, económica y reproduciblemente para uso en una formulación farmacéutica que tenga características de rendimiento consistentes, que sea excelente por ejemplo, en estabilidad y no higroscopicidad. También es un objeto de esta invención proporcionar procedimientos para preparar composiciones que contienen dicha sal y proporcionar usos de dicha sal.

Solución al problema

Así, la invención proporciona:

[1] sal de HCl del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 5,9, 9,4, 11,1, 11,9, 13,2, 18,2, 18,6, 22,1, 25,2 y 26,5 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

[2] sal de HCl del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4392, 3393, 2953, 2517, 1942, 1705, 1618, 1541, 1508, 1439, 1377, 1288, 1261, 1223, 1155, 1111, 1059, 1040, 1011, 966, 941, 878, 856, 787, 754, 733, 654, 625, 590, 573, 557, 529, 503 y 478 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹;

[3] sal de HCl del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en [1] o [2], que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 232 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C;

[4] sal de HBr del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 9,4, 13,3, 18,4, 18,7, 22,2, 23,2, 23,8, 24,8, 25,2, 25,9 y 26,6 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

[5] sal de HBr del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4405, 3397, 2941, 2693, 2122, 1942, 1717, 1618, 1545, 1508, 1441, 1410, 1377, 1352, 1287, 1261, 1225, 1157, 1111, 1059, 1040, 1011, 968, 941, 874, 856, 787, 754, 735, 652, 621, 590, 571, 557, 525, 503 y 478 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹;

[6] sal de HBr del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en [4] o [5], que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 256 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C;

[7] sal de pTSA del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 5,3, 11,9, 14,6, 16,0, 18,5, 18,7, 20,1, 20,6, 21,1, 22,7 y 23,0 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

[8] sal de pTSA del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4438, 4369, 3397, 3017, 2868, 2768, 1902, 1701, 1616, 1541, 1508, 1466, 1436, 1422, 1371, 1290, 1267, 1206, 1180, 1150, 1117, 1038, 1013, 972, 918, 881, 860, 847, 812, 783, 738, 708, 677, 650, 611, 565 y 492 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹;

[9] sal de pTSA del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en [7] u [8], que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 207 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C;

[10] sal de EDSA del ácido 4-([4-((2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]metil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 11,3, 13,8, 15,1, 15,9, 18,8, 19,5, 20,2, 20,4, 20,7, 24,0, 24,7 y 26,2 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

[11] sal de EDSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4388, 3948, 3422, 2741, 1937, 1717, 1616, 1539, 1506, 1435, 1373, 1285, 1244, 1204, 1169, 1146, 1107, 1030, 989, 972, 951, 901, 854, 789, 772, 756, 741, 729, 652, 615, 546, 532 y 490 cm^{-1} , en donde cada pico tiene un margen de error de $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$;

[12] sal EDSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en [10] u [11], que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 246 $^{\circ}\text{C}$, en donde la temperatura tiene un margen de error de $\pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$;

[13] Una composición farmacéutica que incluye forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en uno cualquiera de [1] a [12], junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

[14] sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en uno cualquiera de [1] a [12] para uso como medicamento;

[15] forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en cualquiera de [1] a [12], o una composición farmacéutica como se describe en [13], para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento curativo, paliativo o profiláctico de patologías mediadas por actividad del receptor 5-HT₄;

[17] Un procedimiento para preparar sal de HCl del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en uno cualquiera de [1] a [3], que comprende la etapa de exponer el compuesto a HCl;

[18] Un procedimiento para preparar sal de HBr del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en uno cualquiera de [4] a [6], que comprende la etapa de exponer el compuesto a HBr;

[19] Un procedimiento para preparar sal de pTSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en uno cualquiera de [7] a [9], que comprende la etapa de exponer el compuesto a ácido p-toluenosulfónico;

[20] Un procedimiento para preparar sal EDSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en uno cualquiera de [10] a [12], que comprende la etapa de exponer el compuesto a ácido etanodisulfónico.

Efectos ventajosos de la invención

Como se ha mencionado anteriormente, un objeto de la presente invención es encontrar o preparar una forma de sal en el desarrollo de fármacos desde los diversos puntos de vista que incluyen formulación y fabricación del fármaco. Ahora se ha descubierto sorprendentemente que este objetivo se ha logrado mediante la presente invención, que proporciona formas de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico conocidas como sal de HCl, la sal de HBr, sal pTSA, y sal EDSA. El ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico puede abreviarse como dicho compuesto en la memoria descriptiva.

No se han identificado formas de sal farmacéuticamente adecuadas de dicho compuesto distintas de las sales anteriores a pesar de los grandes esfuerzos de expertos en la materia.

La forma libre del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico se describe en el documento WO2006/090224 como un polvo blanco y también se describe en el documento WO2012/157288 como forma polimórfica I y forma polimórfica II.

Todas las sales de la presente invención tienen una ventaja excelente e inesperada sobre las formas libres descritas en la técnica anterior, los documentos WO2006/090224 y WO2012/157288. La sal de HCl, la sal de HBr, sal de pTSA y sal de EDSA son más estables que las formas libres conocidas por el público.

Además, en términos de higroscopicidad, las sales de la presente invención tienen una ventaja excelente e inesperada sobre las formas libres del compuesto descrito en la técnica anterior.

Como se ha mencionado anteriormente, la sal de HCl, la sal de HBr, sal pTSA y sal EDSA tienen una buena estabilidad en estado sólido como absorción de agua después de 5 días en comparación con las formas libres

descritas en la técnica anterior, y en particular, la sal de HBr y sal de pTSA son preferentes en la estabilidad en estado sólido.

Como se ha mencionado anteriormente, la sal de HCl, la sal de HBr, la sal pTSA y la sal EDSA tienen una buena estabilidad en estado sólido a 40 °C/75 % HR en comparación con las formas libres descritas en la técnica anterior, y en particular, la sal de HBr, la sal pTSA y la sal EDSA son preferentes en la estabilidad en estado sólido.

La sal de HCl, la sal de HBr, la sal pTSA y la sal EDSA de la presente invención se encuentra que son aplicables para una síntesis a gran escala. Tienen propiedades en estado sólido aceptables para el desarrollo de formas de dosificación sólida.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el patrón de PXRD de la Forma polimórfica I obtenida del método de preparación del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico descrito en el Ejemplo 2 del documento WO2012/157288.

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

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

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

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

La Figura 6 muestra los espectros de IR (reflexión difusa) de la Forma polimórfica I del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico.

La figura 7 muestra los espectros de IR (reflexión difusa) de la sal de HCl del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico.

La figura 8 muestra los espectros de IR (reflexión difusa) de la sal de HBr del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico.

La Figura 9 muestra los espectros IR (reflexión difusa) de la sal pTSA del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico.

La Figura 10 muestra los espectros de IR (reflexión difusa) de la sal de EDSA del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico.

Descripción de realizaciones

Por tanto, la presente invención proporciona sal de HCl del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 5,9, 9,4, 11,1, 11,9, 13,2, 18,2, 18,6, 22,1, 25,2 y 26,5 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

sal de HCl del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4392, 3393, 2953, 2517, 1942, 1705, 1618, 1541, 1508, 1439, 1377, 1288, 1261, 1223, 1155, 1111, 1059, 1040, 1011, 966, 941, 878, 856, 787, 754, 733, 654, 625, 590, 573, 557, 529, 503 y 478 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹;

sal de HCl del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en [1] o [2], que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 232 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C;

sal de HBr del ácido 4-{[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]-metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 9,4, 13,3, 18,4, 18,7, 22,2, 23,2, 23,8,

24,8, 25,2, 25,9 y 26,6 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

5 sal de HBr del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4405, 3397, 2941, 2693, 2122, 1942, 1717, 1618, 1545, 1508, 1441, 1410, 1377, 1352, 1287, 1261, 1225, 1157, 1111, 1059, 1040, 1011, 968, 941, 874, 856, 787, 754, 735, 652, 621, 590, 571, 557, 525, 503 y 478 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹;

10 sal de HBr del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describió anteriormente, que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 256 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C;

15 sal de pTSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 5,3, 11,9, 14,6, 16,0, 18,5, 18,7, 20,1, 20,6, 21,1, 22,7 y 23,0 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

20 sal de pTSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4438, 4369, 3397, 3017, 2868, 2768, 1902, 1701, 1616, 1541, 1508, 1466, 1436, 1422, 1371, 1290, 1267, 1206, 1180, 1150, 1117, 1038, 1013, 972, 918, 881, 860, 847, 812, 783, 738, 708, 677, 650, 611, 565 y 492 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹;

25 sal de pTSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describió anteriormente, que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 207 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C;

30 sal de EDSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 11,3, 13,8, 15,1, 15,9, 18,8, 19,5, 20,2, 20,4, 20,7, 24,0, 24,7 y 26,2 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);

35 sal de EDSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4388, 3948, 3422, 2741, 1937, 1717, 1616, 1539, 1506, 1435, 1373, 1285, 1244, 1204, 1169, 1146, 1107, 1030, 989, 972, 951, 901, 854, 789, 772, 756, 741, 729, 652, 615, 546, 532 y 490 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹; y

40 sal EDSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describió anteriormente, que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 246 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.

45 En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico de la presente invención, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

50 Como aspecto adicional de la invención, se proporciona forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico de la presente invención para uso como medicamento.

55 Como otro aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier enfermedad que esté mediada por una actividad del receptor 5-HT₄, particularmente para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DF), síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, la dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes, y el síndrome de apnea.

65 En el presente documento se describe el uso de una forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico de la presente invención para el tratamiento de cualquier enfermedad que esté mediada por una actividad del receptor 5-HT₄, particularmente para el

- tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DF), síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, la dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña,
- 5 enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes, y el síndrome de apnea. Puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico de la presente invención a un animal, incluyendo un ser humano, con necesidad de tal tratamiento.
- 10 La forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico de la presente invención es útil para el tratamiento general de patologías mediadas por la actividad del receptor 5-HT4.
- 15 La forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedad gastrointestinal, trastorno de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional (DF), síndrome del intestino irritable (IBS), estreñimiento, la dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, gastritis, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña,
- 20 enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes, y el síndrome de apnea.
- Las rutas sintéticas para la preparación de la forma libre del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico se describen en los documentos WO2006/090224 y
- 25 WO2012/157288.
- La sal HCl del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico puede prepararse exponiendo el compuesto a una solución de HCl.
- 30 Dependiendo de la concentración del compuesto, la velocidad de reducción de temperatura en la cristalización es generalmente inferior a 70 °C/hora a la concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Puede aplicarse para la cristalización preferentemente inferior a 50 °C/hora, más preferentemente inferior 20 °C/hora, y lo más preferentemente inferior a 5 °C/hora.
- 35 El disolvente preferente para la preparación de sal incluye EtOH, n-BuOH, MEK, o CH₃CN, y más preferentemente n-BuOH y MEK.
- La sal de HBr del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico puede prepararse exponiendo el compuesto a una solución de HBr.
- 40 Dependiendo de la concentración del compuesto, la velocidad de reducción de temperatura en la cristalización es generalmente inferior a 65 °C/hora a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Puede aplicarse para la cristalización preferentemente inferior a 50 °C/hora, más preferentemente inferior 20 °C/hora, y lo más preferentemente inferior a 5 °C/hora.
- 45 El disolvente preferente para la preparación de sal incluye EtOH, AcOEt, MEK, CH₃CN o THF, y más preferentemente n-BuOH, AcOEt y MEK.
- La sal pTSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico puede prepararse exponiendo el compuesto a una solución de ácido p-toluenosulfónico.
- 50 Dependiendo de la concentración del compuesto, la velocidad de reducción de temperatura en la cristalización es generalmente inferior a 65 °C/hora a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Puede aplicarse para la cristalización preferentemente inferior a 50 °C/hora, más preferentemente inferior 20 °C/hora, y lo más preferentemente inferior a 5 °C/hora.
- 55 El disolvente preferente para la preparación de sal incluye AcOEt.
- La sal EDSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico puede prepararse exponiendo el compuesto a una solución de ácido etanodisulfónico.
- 60 Dependiendo de la concentración del compuesto, la velocidad de reducción de temperatura en la cristalización es generalmente inferior a 65 °C/hora a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Puede aplicarse para la cristalización preferentemente inferior a 50 °C/hora, más preferentemente inferior 20 °C/hora, y lo más preferentemente inferior a 5 °C/hora.
- 65 El disolvente preferente para la preparación de sal incluye n-BuOH o AcOEt.
- La forma de sal del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-

2H-pirano-4-carboxílico de la presente invención puede administrarse sola o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Así, como aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye forma de sal del ácido 4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil}-piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico y uno o más excipientes adecuados. La composición es adecuada para el tratamiento de patologías mediadas por actividad del receptor 5-HT4.

El término "forma(s) de sal", como se usa en el presente documento, incluye sal de HCl, sal de HBr, sal de pTSA, y/o sal de EDSA.

La pureza de peso de la forma de sal del ácido 4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxy)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil}piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico de la presente invención no está limitada, pero preferentemente puede usarse una forma de sal esencialmente pura para realizaciones específicas en esta invención.

Las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de la forma de sal de la invención y los métodos para la preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para la preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRACIÓN ORAL

La forma de sal de la invención puede administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, para que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o bucal, administración lingual o sublingual mediante la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sólidos, sistemas semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen partículas múltiples o nanopartículas, líquidos, o polvos; grageas (incluidas rellenas de líquido); chicles; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales o mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión.

Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido tomado de un sobrecito, etc.

La forma de sal de la invención también puede usarse en formas de dosificación de disolución rápida, disgregación rápida tales como las descritas en Wermuth, C.G. y Stahl, P.H. (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, págs. 19-39 y 83-116, Wiley-Verlag Helvetica Acta, (2002).

Para formas de dosificación de comprimido, dependiendo de la dosis, el medicamento puede componer de 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5 % en peso a 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprende de 1 % en peso a 25 % en peso, preferentemente de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similar), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden estar contenidos de 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido, y los deslizantes pueden estar contenidos de 0,2 % en peso a 1 % en peso del comprimido.

5 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden de 0,25 % en peso a 10 % en peso, preferentemente de 0,5 % en peso a 3 % en peso el comprimido. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes del enmascaramiento del sabor.

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

15 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas de comprimidos pueden granularse en húmedo, seco, o fundido, congelarse en fundido, o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

20 La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Form: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

25 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de película delgada solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y comprenden típicamente una forma de sal de acuerdo con la invención, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, se puede incluir un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

30 Las formas de sal de la invención pueden ser solubles en agua o insolubles dependiendo de las circunstancias o condiciones. Un compuesto soluble en agua puede estar contenido típicamente de 1 % en peso a 80 % en peso, más típicamente de 20 % en peso a 50 % en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden estar contenidos en una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88 % en peso de los solutos.

35 Alternativamente, Las formas de sal de la invención pueden estar en forma de perlas multiparticuladas.

El polímero formador de película se puede seleccionar entre polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y está presente típicamente en el intervalo de 0,01 a 99 % en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80 % en peso.

40 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromas y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes de enfriamiento, codisolventes (incluidos aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes del enmascaramiento del sabor.

45 Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente mediante secado por evaporación de películas acuosas finas revestidas sobre un soporte de respaldo o papel desprendible.

Esto puede hacerse en un horno de secado o túnel, típicamente un secador de revestimiento combinado, o por liofilización o aspiración.

50 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación sostenida, pulsada, revisada, dirigida y programada.

55 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas, se encuentran en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma *et al.* (2001). El uso de goma de mascar para lograr liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

60 ADMINISTRACIÓN PARENTAL

La forma de sal de la invención también puede administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrastemal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo

microaguja), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación sostenida, pulsada, revisada, dirigida y programada. Así, la forma de sal de la invención puede formularse como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) cargadas con fármaco.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

La forma de sal de la invención también puede administrarse por vía tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos finos, aderezos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de penetración—véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

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

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación sostenida, pulsada, revisada, dirigida y programada.

La forma de sal de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco, como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverización, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverización, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión de una forma de sal de acuerdo con la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar, o prolongar la liberación del activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacológico se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (generalmente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier método de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda de chorro de lecho fluido, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento tal como *L*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para uso en un atomizador que utilice electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 microg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen de accionamiento puede variar de 1 microl a 100 microl. Una formulación típica puede comprender una forma de sal de acuerdo con la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como la sacarina o la sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a administración por inhalación/intranasal.

- 5 Las formulaciones para administración por inhalación/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PLGA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación sostenida, pulsada, revisada, dirigida y programada.

- 10 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que entrega una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención están dispuestas típicamente para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene de 1 microg a 20 mg del Compuesto A. La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 1 microg a 100 mg que puede administrarse en una dosis única o, mas habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

15 ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

- La forma de sal de la invención puede administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario, o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse varias alternativas según sea apropiado.

- 20 Las formulaciones de la invención para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación sostenida, pulsada, revisada, dirigida y programada.

25 ADMINISTRACIÓN OCULAR/AURAL

- La forma de sal de la invención también puede administrarse directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en solución de sal estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

- Las formulaciones que incluyen la sal de la invención para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación sostenida, pulsada, revisada, dirigida o programada.

40 OTRAS TECNOLOGÍAS

- La forma de sal de la invención puede combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

- Se encuentra que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente, o solubilizante. Los más utilizados para estos fines son alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las Publicaciones de Patente Internacionales Nos. WO 91/11172, WO 94/02518, WO 98/55148 y Evrard, B., *et al.*, Journal of Controlled Release 96 (3), pág. 403-410, 2004.

55 DOSIFICACIÓN

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

- Estas dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso se desvíe de este intervalo, tales como niños y ancianos. Para disipar cualquier duda, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento

curativo, paliativo y profiláctico.

La forma de sal de la presente invención (Compuesto A) también puede combinarse opcionalmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con otros dos o más compuestos farmacológicamente activos, en particular para el tratamiento de patologías mediadas por actividad del receptor 5-HT₄. Por ejemplo, La forma de sal de la presente invención, tal como se ha definido anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de:

- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levofanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefero, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;

- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepirac;

- un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal o tiopental;

- una benzodiazepina de acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;

- un antagonista H₁ de acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;

- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;

- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadrina;

- un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina, quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex (marca registrada), una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2 (1H)-quinolinona};

- un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;

- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;

- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;

- un antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6,13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);

- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;

- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;

- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular, paracetamol;

- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion (marca registrada) o sarizotán;

- un agonista (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vanilloide;

- un agonista o antagonista del subtipo de canal de cationes de potencial receptor transitorio (V1, V2, V3, V4, M8, A1);
- 5 - un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- 10 - un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT1B/1D tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor 5-HT2A tal como R (+)- alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinometanol (MDL-100907);
- 15 - un analgésico colinérgico (nicotínico), tales como ispronidina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- 20 - Tramadol (marca registrada);
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazina o [2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 25 - un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1alfa,3alfa,5alfa)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3 aminometil-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3 aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3 amino-5-metilnаноico, ácido (3S,5R)-3 amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico;
- 30 - un cannabinoide;
- un antagonista del receptor del subtipo 1 de glutamato metabotrópico (mGluR1);
- 40 - un inhibidor de recaptación de serotonina tal como sertralina, el metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito del citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d, l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 45 - un inhibidor de recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan (marca registrada)), especialmente, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, tal como reboxetina, en particular, (S,S)-reboxetina;
- 50 - un inhibidor doble de recaptación de serotonina y noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de la clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- 55 - un inhibidor inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil) amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamida, o guanidinoetildisulfuro;
- 60
- 65

- un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezilo;

- un antagonista de prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo [4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino]-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;

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

- un inhibidor de 5-lipoxigenasa, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fetoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);

- un bloqueador de canales de sodio, tal como lidocaína;

- un bloqueador de canales de calcio, tal como ziconotida, zonisamida, mibefradilo;

- un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón;

- un fármaco de quimioterapia tal como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, leucovorina, paclitaxel;

- un antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP);

- un antagonista de bradiquinina (BK1 y BK2);

- un bloqueador de canal dependiente de sodio accionado por tensión ($Na_{v1.3}$, $Na_{v1.7}$, $Na_{v1.8}$);

- un bloqueador de canales de calcio accionado por tensión (tipo N, tipo T);

- un antagonista de P2X (receptor de ATP de tipo de canal iónico);

- un antagonista de canal iónico sensible a ácido (ASIC1a, ASIC3);

- un antagonista de angiotensina AT2;

- un antagonista de receptor de quimioquina CCR2B;

- un inhibidor de catepsina (B, S, K);

- un agonista o antagonista del receptor sigma1;

y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

Dichas combinaciones ofrecen ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en el tratamiento.

FÁRMACOS DE COMBINACIÓN Y KIT

Una realización de la presente invención es una combinación de la forma de sal de la presente invención, y un fármaco para enfermedades gastrointestinales, que es diferente de la forma de sal de la presente invención. Una "combinación" según la invención puede estar presente como una "combinación fija" o como un "kit de combinación de partes". Una "combinación fija" se define como una combinación en donde (i) al menos un medicamento para enfermedades gastrointestinales, que es diferente de la forma de sal de la presente invención, y (ii) la forma de sal están presentes en una unidad. Un "kit de combinación de partes" se define como una combinación en donde (i) al menos un medicamento para enfermedades gastrointestinales, que es diferente de la forma de sal de la presente invención, y (ii) la forma de sal están presentes en más de una unidad. Los componentes del "kit de combinación de partes" pueden administrarse simultáneamente, secuencial o separadamente. La relación molar del fármaco para enfermedades gastrointestinales, que es diferente de la forma de sal de la presente invención, a forma de sal utilizada según la invención está dentro del intervalo de 1:100 a 100:1, tal como de 1:50 a 50:1 o de 1:20 a 20:1 o de 1:10 a 10:1. Los dos fármacos pueden administrarse por separado en la misma proporción. Ejemplos de agentes inhibidores de secreción de ácido son otros agonistas de 5-HT4, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, y fármacos para IBS o estreñimientos. Estos ejemplos son agentes bloqueadores de H2 tales como cimetidina, ranitidina; así como inhibidores de la bomba de protones tales como piridinilmetilsulfonilbencimidazoles tales como omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o sustancias relacionadas tales como leminoprazol.

La presente invención se extiende a una combinación que comprende forma de sal del ácido 4-[(4-((4-(2,2,2-

trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil}tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico y uno o más agentes terapéuticos, tales como los enumerados anteriormente, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo de patologías mediadas por la actividad del receptor 5-HT4.

5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos son solo para referencia.

ANÁLISIS

10

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los datos de RMN se determinan a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA300) usando dimetilsulfóxido deuterado (99,9 % D) como disolvente, relativo a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho, etc.

15

Difracción de rayos X de polvo (PXRD)

Los análisis de PXRD se realizan usando un difractómetro de polvo de rayos X Rigaku RINT-TTR usando radiación de Cu-K-alfa. Las muestras también pueden medirse en condiciones de temperatura alta/baja mediante el acoplamiento del soporte de muestra de temperatura variable. El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de enfoque fino. La tensión del tubo y el amperaje se ajustan a 50 kV y 300 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión se ajustan a 0,5° y la ranura de recepción se ajusta a 0,15 mm. La radiación difractada se detecta mediante un detector de centelleo de NaI. Se utiliza un barrido continuo theta-dos theta a 4°/min (tamaño de paso 0,02°) de 3 a 40 2-theta (°). Se analiza un estándar de silicio para verificar la alineación de la máquina. Los datos se recolectan y analizan utilizando el sistema de rayos X Rigaku. Las muestras se preparan para análisis colocándolas en un portamuestras de aluminio que se gira horizontalmente a 60 rpm durante la adquisición de datos.

25

Espectroscopia FT-IR

Los espectros infrarrojos se adquieren en el espectrofotómetro infrarrojo de transformada de Fourier (FT-IR), un Shimadzu IRPrestige-21, equipado con fuente luminosa cerámica de alta energía refrigerada por aire, revestida de germanio con divisor de haz de bromuro potásico (KBr), un detector piroeléctrico de alta sensibilidad (DLATGS) y un accesorio de reflectancia difusa DRS-8000. Cada espectro representa 40 barridos co-añadidos recogidos a una resolución espectral de 4 cm⁻¹. Se coloca una pequeña cantidad de la muestra en la placa (6 mm de diámetro y 1,5 mm de profundidad) del muestreador automático. Se adquiere un conjunto de datos de fondo con una placa de muestra en blanco. Los valores informados se redondean y, por tanto, deben considerarse aproximados.

35

Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

El análisis de DSC se realiza utilizando Mettler Toledo DSC822. La muestra se coloca en una bandeja de aluminio DSC y el peso se registra con precisión. La bandeja se cubre con una tapa con un orificio y luego se riza. Cada muestra se calienta con purga de nitrógeno a una velocidad de 5 °C/min, hasta una temperatura final de 220-290 °C. El metal indio se usa como estándar de calibración. Los valores informados se redondean y, por tanto, deben considerarse aproximados.

45

Medición de Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

Los datos de HPLC se obtienen mediante el sistema de HPLC Waters Alliance 2695 con detector 2996 PDA utilizando las siguientes condiciones;
Columna: Inertsil ODS-3 (3 micrómetros, 4,6 x 150 mm),
Eluyente: acetonitrilo/acetato amónico 10 mM = 32/68,
Detección: UV a 215 nm,
Caudal: 1 ml/min, y
Temperatura de la columna: 40 °C.
El procesamiento de datos se realiza con software Empower 2 suministrado por Waters Corporation.

55

Termogravimetría/análisis térmico diferencial (TG/DTA)

TG/DTA se realiza utilizando el sistema Seiko 6200R. La muestra se coloca en una bandeja de aluminio de TG/DTA. Cada muestra se calienta con purga de nitrógeno a una velocidad de 5 °C/min, hasta una temperatura final de 300 °C. El metal indio se usa como estándar de calibración. Los valores informados se redondean y, por tanto, deben considerarse aproximados.

65

La temperatura ambiente significa 15 a 35 °C, pero no se limita a eso mientras se logre el fin.

Los símbolos químicos tienen su significado habitual en toda la memoria descriptiva; M (mol(es) por litro), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), N (concentración normal), n-BuOH (alcohol butílico normal), EtOH (alcohol etílico), AcOEt (acetato de etilo), MEK (metil etil cetona), THF (tetrahidrofurano), i-PrOH (alcohol isopropílico).

5

Ejemplo 1

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

El símbolo "α", "θ", "δ" y "ν" se escriben como "alfa", "theta", "delta" y "nu", respectivamente en esta memoria descriptiva.

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

No se observa señal debida a CO₂H p.f. (Inicio DSC): 169 °C.

La temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.

Cristalinidad por PXRD: Cristal (Figura 1): Picos principales a 2-Theta: 5,9, 9,3, 9,8, 11,9, 13,7, 14,3, 15,0, 17,8, 18,2-19,3, 19,7, 22,6, 23,4-24,5 y 24,9 (°).

Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2.

IR nu (reflexión difusa) (Figura 6): 4389-4383, 3426, 2943-2937, 2120, 1904, 1724, 1614, 1535, 1508, 1437, 1420, 1287, 1261, 1221, 1180, 1121, 1094, 1059, 1022, 991, 974, 957, 934, 918, 868, 827, 783, 746, 731, 654, 638, 615, 588, 554, 542 y 507 cm⁻¹. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.

Anal. Calc. para C₂₂H₂₇N₂O₆F₃: C, 55,93; H, 5,76; N, 5,93. Encontrado: C, 55,76; H, 5,74; N, 5,85.

Ejemplo 2

Preparación de sal de clorhidrato (sal de HCl) de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico. Se disuelve ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico (244 mg, 0,516 mmol) en n-BuOH (4,5 ml) a 70 °C, a ello se añade HCl conc. (37 % en peso, 35,5 microl, 0,425 mmol). La mezcla se agita a 70 °C durante la noche, luego se enfría gradualmente a temperatura ambiente.

Los precipitados resultantes se recogen por filtración, se lavan con EtOH y se secan al vacío para dar 178 mg (0,350 mmol) de clorhidrato (sal de HCl) de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico como un sólido blanco (82 % de rendimiento).

RMN ¹H delta: 7,61 (t, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,27 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,96 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,96 (c, 2 H, J = 8,5 Hz), 4,35-4,15 (m, 2 H), 3,80-3,65 (m, 2 H), 3,65-3,30 (m, 4 H), 3,41 (s, 2 H), 3,25-3,00 (m, 2 H), 2,30-2,05 (m, 1 H), 2,05-1,85 (m, 4 H), 1,85-1,55 (m, 4 H).

PXRD (Figura 2): Picos principales a 2-theta: 5,9, 9,4, 11,1, 11,9, 13,2, 18,2, 18,6, 22,1, 25,2 y 26,5 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2.

IR nu (reflexión difusa) (Figura 7): 4392, 3393, 2953, 2517, 1942, 1705, 1618, 1541, 1508, 1439, 1377, 1288, 1261, 1223, 1155, 1111, 1059, 1040, 1011, 966, 941, 878, 856, 787, 754, 733, 654, 625, 590, 573, 557, 529, 503, y 478 cm⁻¹. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.

p.f. (Inicio DSC): 232 °C.

La temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.

Anal. Calc. para C₂₂H₂₈ClF₃N₂O₆: C, 51,92, H, 5,55, N, 5,50, F, 11,20, Cl, 6,97. Encontrado: C, 51,92, H, 5,55, N, 5,45; F, 11,11, Cl, 6,98.

Ejemplo 3

Preparación de sal de bromhidrato (sal de HBr) de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico. Se disuelve ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico (351 mg, 0,744 mmol) en n-BuOH (14 ml) a 65 °C, a ello se añade solución de EtOH de HBr (0,5 M, 1,51 ml, 0,759 mmol). La mezcla se agita a 65 °C durante la noche, luego se enfría gradualmente a temperatura ambiente.

Los precipitados resultantes se recogen por filtración, se lavan con EtOH y se secan al vacío para dar 254 mg (0,459 mmol) de bromhidrato (sal de HBr) de ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico como un sólido blanco (62 % de rendimiento).

RMN ¹H delta: 7,61 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,27 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,97 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,96 (c, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,40-4,15 (m, 2 H), 3,80-3,65 (m, 2 H), 3,65-3,30 (m, 4 H), 3,43 (s, 2 H), 3,30-3,05 (m, 2 H), 2,30-2,10 (m, 1 H), 2,05-1,85 (m, 4 H), 1,85-1,55 (m, 4 H).

PXRD (Figura 3): Picos principales a 2-Theta: 9,4, 13,3, 18,4, 18,7, 22,2, 23,2, 23,8, 24,8, 25,2, 25,9 y 26,6 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2.

IR nu (reflexión difusa) (Figura 8): 4405, 3397, 2941, 2693, 2122, 1942, 1717, 1618, 1545, 1508, 1441, 1410, 1377, 1352, 1287, 1261, 1225, 1157, 1111, 1059, 1040, 1011, 968, 941, 874, 856, 787, 754, 735, 652, 621, 590, 571, 557, 525, 503 y 478 cm⁻¹. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.

p.f. (Inicio DSC): 256 °C.

La temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.

Anal. Calc. para C₂₂H₂₈BrF₃N₂O₆: C, 47,75, H, 5,10, N, 5,06, F, 10,30, Br, 14,44.

Encontrado: C, 47,88, H, 5,21, N, 4,98, F, 10,15, Br, 14,13.

Ejemplo 4

Preparación de sal de p-toluenosulfonato (sal de pTSA) del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico. Se disuelve 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidina-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico (211 mg, 0,477 mmol) en AcOEt (6,33 ml) a 65 °C y a ello se añade una solución de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (85,0 mg, 0,447 mmol) en CH₃CN (1,48 ml). La mezcla se agita a 65 °C durante 3 min, luego se enfría gradualmente a temperatura ambiente. Los precipitados resultantes se recogen por filtración, se lavan con AcOEt y se secan al vacío para dar 249 mg (0,387 mmol) de sal de p-toluenosulfonato (sal de pTSA) del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como un sólido blanco (87 % de rendimiento).

RMN ¹H delta: 7,61 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,47 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 7,27 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,11 (d, 2 H, J = 7,9 Hz), 6,96 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 4,95 (c, 2 H, J = 8,6 Hz), 4,40-4,15 (m, 2 H), 3,80-3,65 (m, 2 H), 3,65-3,30 (m, 4 H), 3,42 (s, 2 H), 3,30-3,05 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,40-2,05 (m, 1 H), 2,05-1,85 (m, 4 H), 1,80-1,55 (m, 4 H).

PXRD (Figura 4): Picos principales a 2-theta: 5,3, 11,9, 14,6, 16,0, 18,5, 18,7, 20,1, 20,6, 21,1, 22,7 y 23,0 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2.

IR nu (reflexión difusa) (Figura 9): 4438, 4369, 3397, 3017, 2868, 2768 1902, 1701, 1616, 1541, 1508, 1466, 1436, 1422, 1371, 1290, 1267, 1206, 1180, 1150, 1117, 1038, 1013, 972, 918, 881, 860, 847, 812, 783, 738, 708, 677, 650, 611, 565 y 492 cm⁻¹. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.

p.f. (Inicio DSC): 207 °C.

La temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.

Anal. Calc. para C₂₅H₃₅F₃N₂O₉S: C, 54,03, H, 5,47, N, 4,35, F, 8,84, S, 4,97. Encontrado. C, 54,00, H, 5,49, N, 4,39, F, 8,85, S, 4,79.

Ejemplo 5

Preparación de sal de hemi-etanodisulfonato (sal de EDSA) del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico. Se disuelve ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidina-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico (207 mg, 0,438 mmol) en AcOEt (6,21 ml) a 65 °C y a ello se añade una solución de ácido etanodisulfónico (49,6 mg, 0,219 mmol) en EtOH (0,311 ml). La mezcla se agita a 65 °C durante 3 min, luego se enfría gradualmente a temperatura ambiente.

Los precipitados resultantes se filtran, se lavan con AcOEt y se secan al vacío para dar 223 mg (0,394 mmol) de sal de hemi-etanodisulfonato (sal de EDSA) del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como un sólido blanco (90 % de rendimiento).

RMN ¹H delta: 7,61 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,27 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 6,96 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 4,95 (c, 2 H, J = 8,6 Hz), 4,40-4,15 (m, 2 H), 3,80-3,65 (m, 2 H), 3,65-3,30 (m, 4 H), 3,39 (s, 2 H), 3,25-3,00 (m, 2 H), 2,61 (s, 2 H), 2,30-2,05 (m, 1 H), 2,05-1,85 (m, 4 H), 1,80-1,55 (m, 4 H).

PXRD (Figura 5): Picos principales a 2-Theta: 11,3, 13,8, 15,1, 15,9, 18,8, 19,5, 20,2, 20,4, 20,7, 24,0, 24,7 y 26,2 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2.

IR nu (reflexión difusa) (Figura 10): 4388, 3948, 3422, 2741, 1937, 1717, 1616, 1539, 1506, 1435, 1373, 1285, 1244,

1204, 1169, 1146, 1107, 1030, 989, 972, 951, 901, 854, 789, 772, 756, 741, 729, 652, 615, 546, 532 y 490 cm⁻¹. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.

p.f. (Inicio DSC): 246 °C.

5 La temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.

Anal. Calc. para C₂₃H₃₀F₃N₂O₉S: C, 48,67, H, 5,33, N, 4,94, F, 10,04, S, 5,65. Encontrado: C, 48,59, H, 5,35, N, 4,94, F, 9,80, S, 5,50.

10 Ejemplo 6

[Estudio de higroscopicidad]

15 Las muestras de sal se pesan en crisoles de aluminio, colocado en un soporte de muestra, y almacenado en la cámara de humedad a 90 % HR (BaCl₂·2H₂O). Las muestras se inspeccionan visualmente con una lupa de mano y se pesan en una balanza analítica después de cinco días. Las muestras se analizan por PXRD después de cinco días, luego se dejan equilibrar a temperatura ambiente durante la noche y se vuelven a analizar por PXRD para evaluar la estabilidad de los hidratos sospechosos en condiciones ambientales.

20 No se observa deliquesencia por observaciones visuales después de cinco días, sin embargo, se observan incrementos significativos de peso (> 15 % en peso) para la forma libre, se observan aumentos moderado de peso (aproximadamente 5 % en peso) para la sal de EDSA, mientras que la sal de HCl, la sal de HBr y la sal de pTSA muestran muy poco aumento de peso.

25 PXRD no observa cambios en la forma cristalina después de los 5 días y después del equilibrio a temperatura ambiente para las cuatro muestras de sal, sin embargo, el patrón PXRD de forma libre es diferente del volumen intacto que indica la formación de hidrato.

Estos resultados se resumen en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Sal	Captación de agua después de 5 días (% en peso)	PXRD (comparado con volumen intacto)	PXRD - durante una noche en condiciones ambientales
Forma libre	16,7	diferente	sin cambio
Sal de pTSA	< 0,1	igual	sin cambio
Sal de HBr	0,6	igual	sin cambio
Sal de HCl	1,1	igual	sin cambio
Sal de EDSA	4,8	igual	sin cambio

30

Ejemplo 7

[Estudio de estabilidad en estado sólido]

35 El estudio de estabilidad en estado sólido se realiza utilizando la cámara de control de temperatura/humedad constante LH-20-11M o LH-21-11M de Nagano Science. La muestra se coloca en la cámara y se expone a 40 °C/75 % HR. La forma cristalina y el comportamiento térmico de la muestra resultante después de la exposición se evalúan mediante PXRD y TG/DTA, respectivamente. El % restante y la pureza se determinan mediante medición por HPLC.

40 El % restante de la sal de HCl, la sal de HBr, la sal pTSA y la sal EDSA después del almacenamiento a 40 °C/75 % HR durante 6 meses son 97 %, 99 %, 98 % y 99 %, respectivamente, mientras que el resto de la forma libre es 87 % (Tabla 2). Además, la pureza de la forma libre (95,6 %) es obviamente inferior a estas cuatro sales (98,8-100,0 %) y se observan muchos productos de degradación en forma libre. La sal de EDSA es la más estable entre estas cuatro sales.

45

[Tabla 2]

Resultado del estudio de estabilidad en estado sólido a 40 °C/75 % HR durante 6 meses

	Ensayo	Pureza (% de área)						
	% Restante	Pico principal	Degradante					
			n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 4	n.º 5	n.º 6
Forma libre	87	95,6	1,5	0,8	1,1	0,3	0,3	N.D.
Sal de HCl	97	98,8	0,4	0,6	0,1	< 0,1	0,1	0,1
Sal de HBr	99	99,9	N.D.	N.D.	< 0,1	N.D.	< 0,1	< 0,1
Sal de pTSA	98	99,7	N.D.	N.D.	0,3	N.D.	N.D.	N.D.

Sal de EDSA	99	100,0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
--------------------	----	-------	------	------	------	------	------	------

Se observan seis degradantes principales de ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico después del estudio de estabilidad en estado sólido. N.º significa cada degradante.

5 ND significa no detectado.

El área del contraíón en cada muestra de sal se excluye del cálculo.

REFERENCIA 1

10 Procedimiento general para la preparación de sales del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico distintas de la sal HCl, la sal de HBr, la sal pTSA y la sal EDSA:

15 Una solución de ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico (aproximadamente 20 mg) en EtOH, n-BuOH, AcOEt, MEK, CH₃CN o THF (1,0 ml) se deja equilibrar a temperatura elevada (65 °C para EtOH, n-BuOH, EtOAc, MEK, y CH₃CN, 60 °C para THF) durante aproximadamente cinco minutos antes de agregar la solución de contraíón. La solución de contraíón en MeOH, EtOH, i-PrOH, dioxano y/o agua (1,05 equivalentes molares) se añade y la mezcla resultante se enfría lentamente a 20 °C/hora a temperatura ambiente y se deja equilibrar durante la noche. Cualquier precipitado se aísla por filtración
20 al vacío y se seca durante la noche a vacío a temperatura ambiente.

REFERENCIA 1(a)

25 Preparación de sal del ácido bencenosulfónico del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico

El ensayo de formación de sal con ácido bencenosulfónico se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en EtOH y solución de ácido bencenosulfónico en dioxano. La mezcla es transparente después de adición del contraíón y no se observan sólidos después de enfriar. La solución se concentra mediante un rotavapor para proporcionar aceite y no se obtienen sólidos de la sal.

30 Cuando se usa CH₃CN para el ensayo de formación de sal con ácido bencenosulfónico en lugar de EtOH, también se proporciona aceite y no se obtienen sólidos de la sal.

REFERENCIA 1(b)

35 Preparación de sal del ácido p-toluenosulfónico del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico

El ensayo de formación de sal con ácido p-toluenosulfónico se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en EtOH y una solución de ácido p-toluenosulfónico en dioxano. La mezcla es transparente
40 después de adición del contraíón y no se observan sólidos después de enfriar. La solución se concentra mediante rotavapor para proporcionar aceite y no se obtienen sólidos.

Solo se obtiene aceite. No se obtiene sal cristalina, de acuerdo con el procedimiento general en EtOH. Por tanto, el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 es preferente para obtener la sal del ácido p-toluenosulfónico para uso
45 práctico como sal farmacéuticamente aceptable.

REFERENCIA 1(c)

50 Preparación de sal de cinc de ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico

El ensayo de formación de sal con acetato de cinc se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en EtOH y una solución de acetato de cinc en agua. La mezcla es transparente después de adición del contraíón y no se observan sólidos después de enfriar. La solución se concentra mediante un rotavapor para proporcionar aceite y no se obtienen sólidos de la sal.

REFERENCIA 1(d)

60 Preparación de sal del ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-pirano-4-carboxílico. El ensayo de formación de sal con ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en EtOH y solución de ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico en EtOH. Proporciona sólidos cuyo patrón de PXRD es consistente con la forma libre de dicho compuesto. Solo se recupera la forma libre.

65 Cuando se usa AcOEt para el ensayo de formación de sal con ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico en lugar de EtOH, solo se recupera la forma libre.

REFERENCIA 1(e)

Preparación de sal del ácido naftaleno-2-sulfónico del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico

El ensayo de formación de sal con ácido naftaleno-2-sulfónico se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en EtOH y solución de ácido naftaleno-2-sulfónico en EtOH. Proporciona sólidos cuyo patrón de PXRD es consistente con la forma libre de dicho compuesto. Solo se recupera la forma libre.

Cuando se usa AcOEt para el ensayo de formación de sal con ácido naftaleno-2-sulfónico en lugar de EtOH, solo se recupera la forma libre.

REFERENCIA 1(f)

Preparación de sal sódica del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico

El ensayo de formación de sal con acetato sódico se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en CH₃CN y solución de acetato sódico en MeOH. Proporciona sólidos cuyo patrón de PXRD es consistente con la forma libre de dicho compuesto. Solo se recupera la forma libre.

REFERENCIA 1(g)

Preparación de sal de betaína del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico

El ensayo de formación de sal con betaína se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en MEK y solución de betaína en MeOH. Proporciona sólidos cuyo patrón de PXRD es consistente con la forma libre de dicho compuesto. Solo se recupera la forma libre.

REFERENCIA 1(h)

Preparación de sal de dietilamina del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico

El ensayo de formación de sal con dietilamina se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en n-BuOH y solución de dietilamina en EtOH. Proporciona sólidos cuyo patrón de PXRD es consistente con la forma libre de dicho compuesto. Solo se recupera la forma libre.

Cuando se usa CH₃CN para el ensayo de formación de sal con dietilamina en lugar de n-BuOH, solo se recupera la forma libre.

REFERENCIA 1(i)

Preparación de sal del ácido sulfúrico del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico

La formación de sal con ácido sulfúrico se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en n-BuOH y solución de ácido sulfúrico en EtOH. Ofrece un patrón de PXRD único en comparación con la forma libre de dicho compuesto, sin embargo, el análisis de RMN ¹H muestra 14,0 % en peso de n-BuOH, que es consistente con monosolvatos. No es para uso práctico como sal farmacéuticamente aceptable.

Cuando se usa MEK para la formación de sal con ácido sulfúrico en lugar de n-BuOH, el análisis de RMN ¹H muestra 8,5 % en peso de EtOH, que es consistente con monosolvatos. No es para uso práctico como sal farmacéuticamente aceptable.

REFERENCIA 1(j)

Preparación de sal del ácido fosfórico del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico

La formación de sal con ácido fosfórico se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en n-BuOH y solución de ácido fosfórico en EtOH. Proporciona un patrón PXRD único en comparación con la forma libre de dicho compuesto, sin embargo, el análisis de RMN ¹H muestra 0,1 % en peso de EtOH y 0,3 % en peso de n-BuOH. No es para uso práctico como sal farmacéuticamente aceptable.

Cuando se usa CH₃CN para la formación de sal con ácido sulfúrico en lugar de n-BuOH, el análisis de RMN ¹H muestra 0,2 % en peso de CH₃CN. No es para uso práctico como sal farmacéuticamente aceptable.

REFERENCIA 1(k)

Preparación de sal sódica del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico

5 La formación de sal con hidróxido sódico se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en EtOH e hidróxido sódico en EtOH/agua. Proporciona un patrón PXRD único en comparación con la forma libre de dicho compuesto y sus espectros de RMN ¹H no muestran disolventes orgánicos significativos, sin embargo, en el estudio de higroscopicidad se observa una adsorción de más de 40 % en peso de agua después de cinco días a 90 % HR.

10 Cuando se usa CH₃CN para la formación de sal con hidróxido sódico en lugar de EtOH, proporciona un patrón PXRD único en comparación con la forma libre de dicho compuesto y sus espectros de RMN ¹H son consistentes con la estructura y no muestran solventes orgánicos significativos, sin embargo, en el estudio de higroscopicidad se observa una adsorción de más de 40 % en peso de agua después de cinco días a 90 % HR.

15 Por tanto, la sal sódica no es para uso práctico como sal farmacéuticamente aceptable.

REFERENCIA 1(1)

20 Preparación de sal potásica del ácido 4-[[4-({[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico

25 La formación de sal con acetato potásico se realiza mediante el procedimiento general utilizando dicho compuesto en n-BuOH y solución de acetato potásico en MeOH. Proporciona un patrón PXRD único en comparación con la base libre de dicho compuesto. El análisis de RMN ¹H del mismo no muestra disolvente orgánico residual significativo y 0,8 equivalentes de acetato presentes, indicando posible formación de sal doble con potasio y acetato.

30 Cuando se utiliza MEK para la formación de sal con acetato potásico en lugar de n-BuOH, proporciona un patrón PXRD único en comparación con la base libre de dicho compuesto. Su análisis de NA4R ¹H no muestra solventes orgánicos residuales significativos y 0,8 equivalentes de acetato presentes, indicando posible formación de sal doble con potasio y acetato.

En este caso la sal potásica no se observa, sino que se observa sal de acetato potásico, que no es para uso práctico como sal farmacéuticamente aceptable.

35 REFERENCIA 2

[Estudio de higroscopicidad]

40 Las sales distintas de la sal de HCl, la sal de HBr, la sal pTSA y la sal EDSA, que incluyen las sales descritas en la REFERENCIA 1(a)-1(l) no son adecuadas para el estudio de higroscopicidad del EJEMPLO 6.

[Estudio de estabilidad en estado sólido]

45 Las sales distintas de la sal de HCl, la sal de HBr, la sal pTSA y la sal EDSA, que incluyen las sales descritas en la REFERENCIA 1(a)-1(l) no son adecuadas para el estudio de estabilidad en estado sólido del EJEMPLO 7.

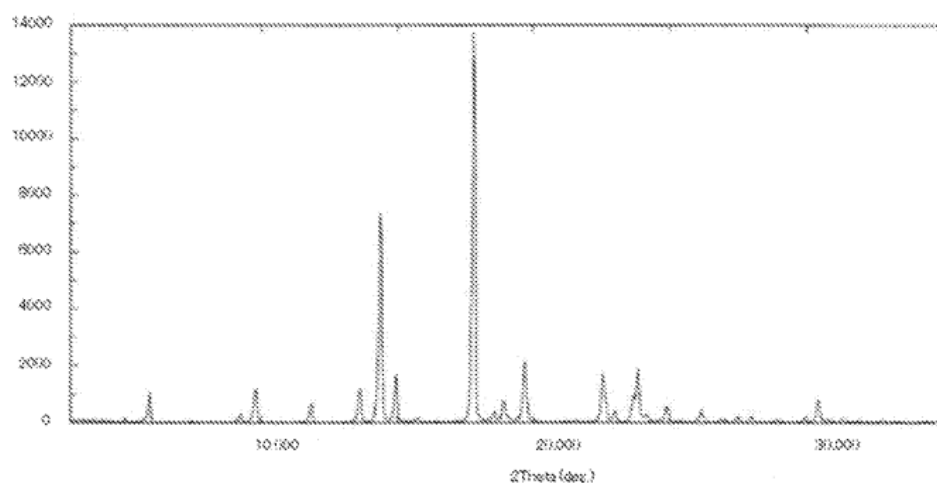
REIVINDICACIONES

1. Sal de HCl del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 5,9, 9,4, 11,1, 11,9, 13,2, 18,2, 18,6, 22,1, 25,2 y 26,5 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
2. La sal de HCl del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico según la reivindicación 1, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4392, 3393, 2953, 2517, 1942, 1705, 1618, 1541, 1508, 1439, 1377, 1288, 1261, 1223, 1155, 1111, 1059, 1040, 1011, 966, 941, 878, 856, 787, 754, 733, 654, 625, 590, 573, 557, 529, 503 y 478 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.
3. La sal de HCl del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 232 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.
4. Sal de HBr del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 9,4, 13,3, 18,4, 18,7, 22,2, 23,2, 23,8, 24,8, 25,2, 25,9 y 26,6 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
5. La sal de HBr del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico según la reivindicación 4, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4405, 3397, 2941, 2693, 2122, 1942, 1717, 1618, 1545, 1508, 1441, 1410, 1377, 1352, 1287, 1261, 1225, 1157, 1111, 1059, 1040, 1011, 968, 941, 874, 856, 787, 754, 735, 652, 621, 590, 571, 557, 525, 503 y 478 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.
6. La sal de HBr del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 256 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.
7. Sal de p-toluenosulfonato (sal de pTSA) del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 5,3, 11,9, 14,6, 16,0, 18,5, 18,7, 20,1, 20,6, 21,1, 22,7 y 23,0 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
8. La sal de pTSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico según la reivindicación 7, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4438, 4369, 3397, 3017, 2868, 2768, 1902, 1701, 1616, 1541, 1508, 1466, 1436, 1422, 1371, 1290, 1267, 1206, 1180, 1150, 1117, 1038, 1013, 972, 918, 881, 860, 847, 812, 783, 738, 708, 677, 650, 611, 565 y 492 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.
9. La sal de pTSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en la reivindicación 7 o la reivindicación 8, que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 207 °C, en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.
10. Sal de hemi-etanodisulfonato (sal de EDSA) del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido por irradiación con radiación Cu-K-alfa que incluye picos principales a 2-theta 11,3, 13,8, 15,1, 15,9, 18,8, 19,5, 20,2, 20,4, 20,7, 24,0, 24,7 y 26,2 (°), en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
11. La sal de EDSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico según la reivindicación 10, que se caracteriza por un espectro infrarrojo (IR) (reflexión difusa) que muestra bandas de absorción a 4388, 3948, 3422, 2741, 1937, 1717, 1616, 1539, 1506, 1435, 1373, 1285, 1244, 1204, 1169, 1146, 1107, 1030, 989, 972, 951, 901, 854, 789, 772, 756, 741, 729, 652, 615, 546, 532 y 490 cm⁻¹, en donde cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm⁻¹.
12. La sal de EDSA del ácido 4-[[4-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en la reivindicación 10 o la reivindicación 11, que se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que exhibe un evento endotérmico a 246 °C,

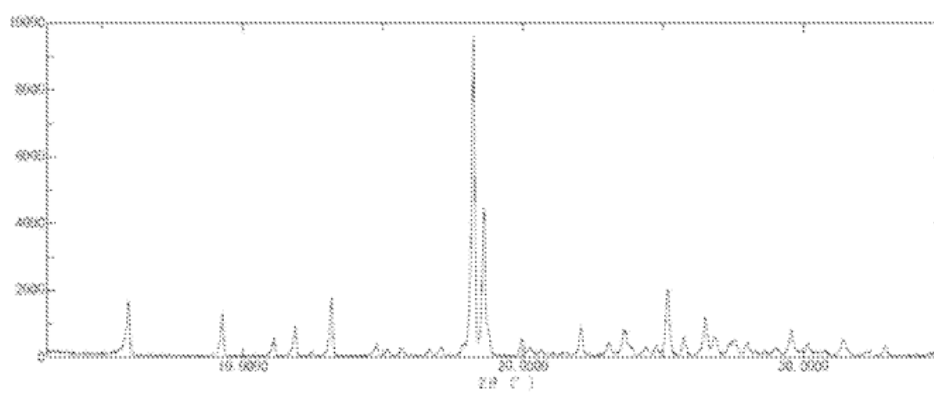
en donde la temperatura tiene un margen de error de +/- 1 °C.

13. Una composición farmacéutica que incluye forma de sal del ácido 4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil}piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 12, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. La sal del ácido 4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil}piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 12 para uso como medicamento.
15. La forma de sal del ácido 4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil}piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 12 para uso en el tratamiento curativo, paliativo o profiláctico de patologías mediadas por actividad del receptor 5-HT₄, o una composición farmacéutica como se describe en la reivindicación 13, para uso en el tratamiento curativo, paliativo o profiláctico de patologías mediadas por actividad del receptor 5-HT₄.
16. Un procedimiento para preparar sal de HCl del ácido 4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil}piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 3, que comprende la etapa de exponer el compuesto a HCl.
17. Un procedimiento para preparar sal de HBr del ácido 4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil}piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 4 a la reivindicación 6, que comprende la etapa de exponer el compuesto a HBr.
18. Un procedimiento para preparar sal de pTSA del ácido 4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil}piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 7 a la reivindicación 9, que comprende la etapa de exponer el compuesto a ácido p-toluenosulfónico.
19. Un procedimiento para preparar sal de EDSA del ácido 4-{{[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-benzisoxazol-3-il]oxi}metil}piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2H-pirano-4-carboxílico como se describe en una cualquiera de la reivindicación 10 a la reivindicación 12, que comprende la etapa de exponer el compuesto a ácido etanodisulfónico.

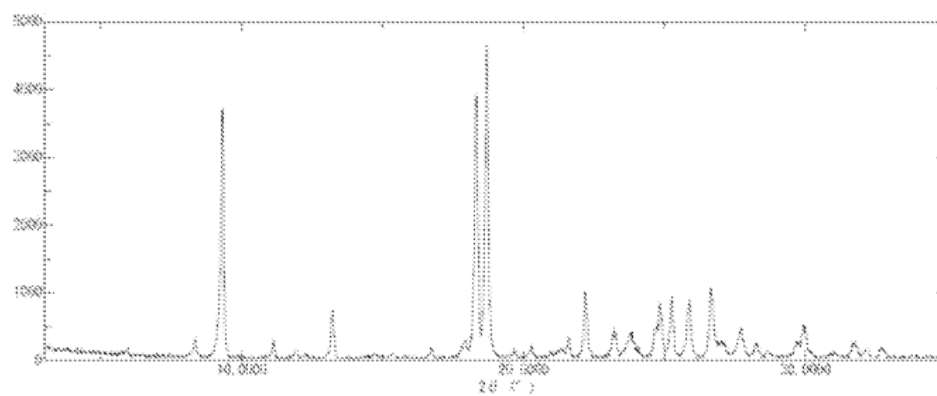
[Fig. 1]



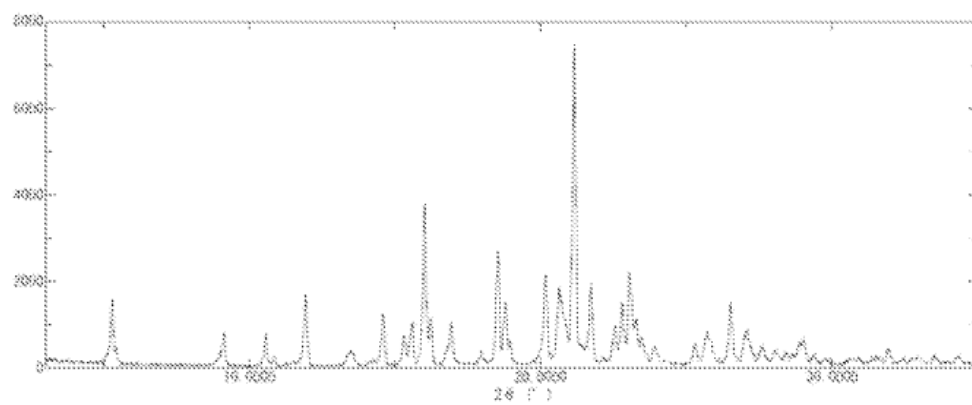
[Fig. 2]



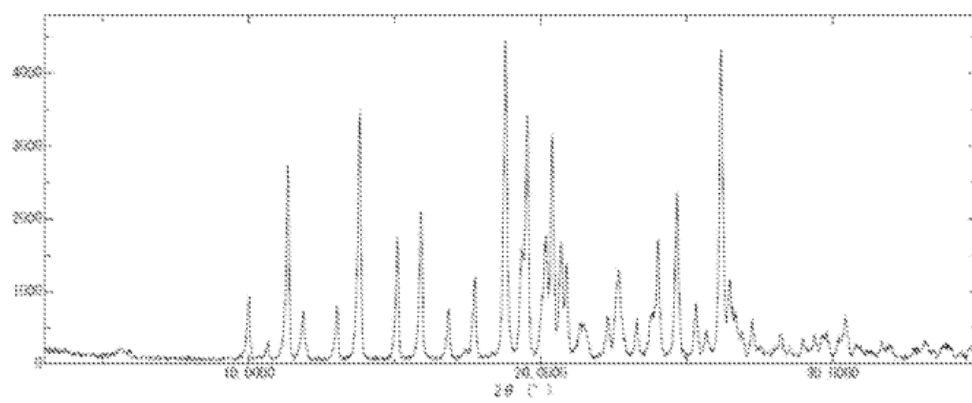
[Fig. 3]



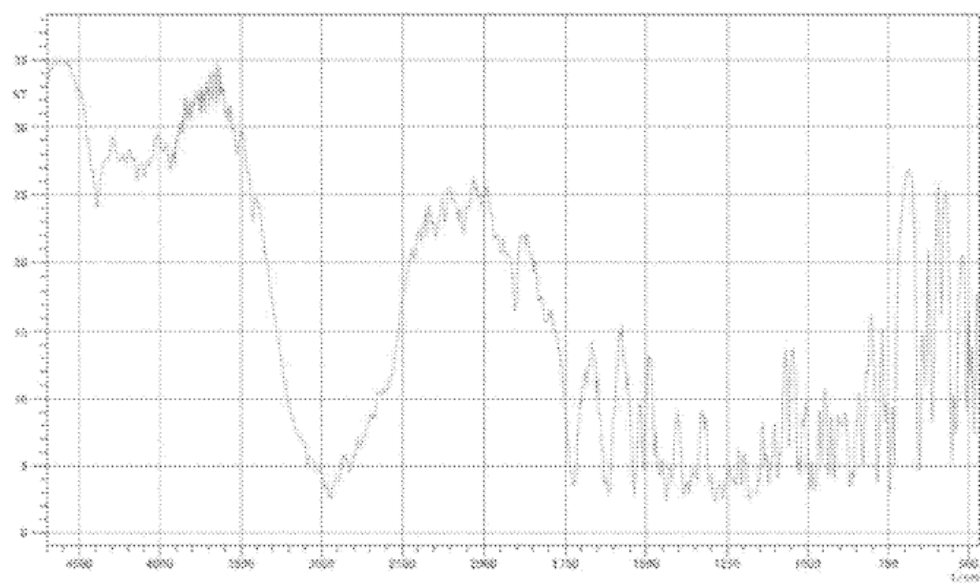
[Fig. 4]



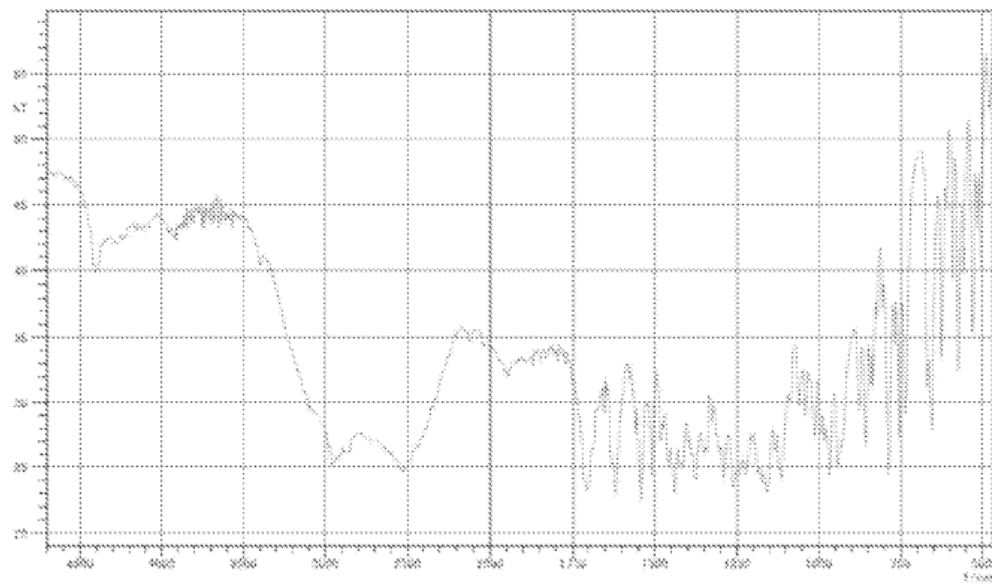
[Fig. 5]



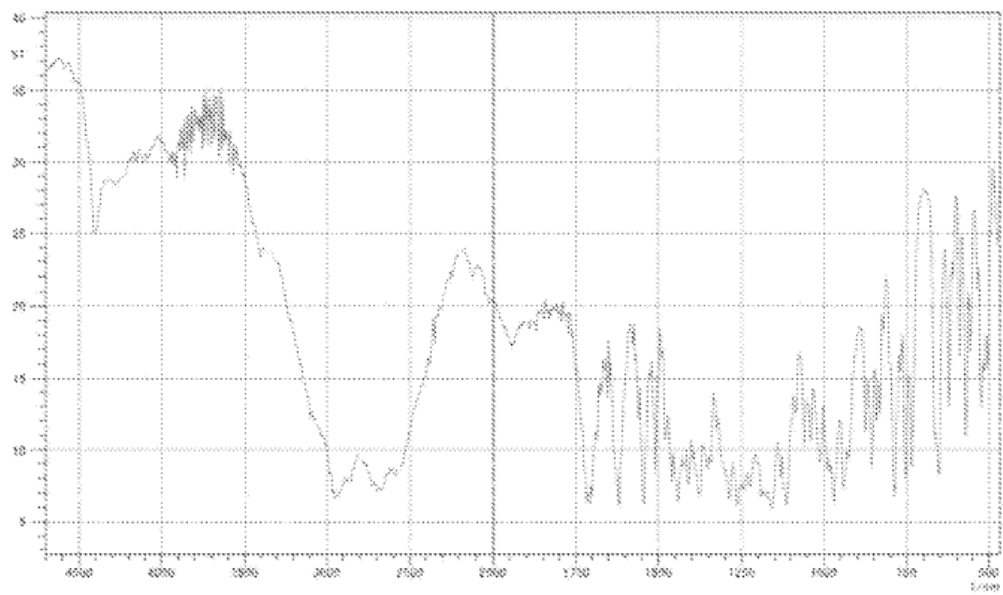
[Fig. 6]



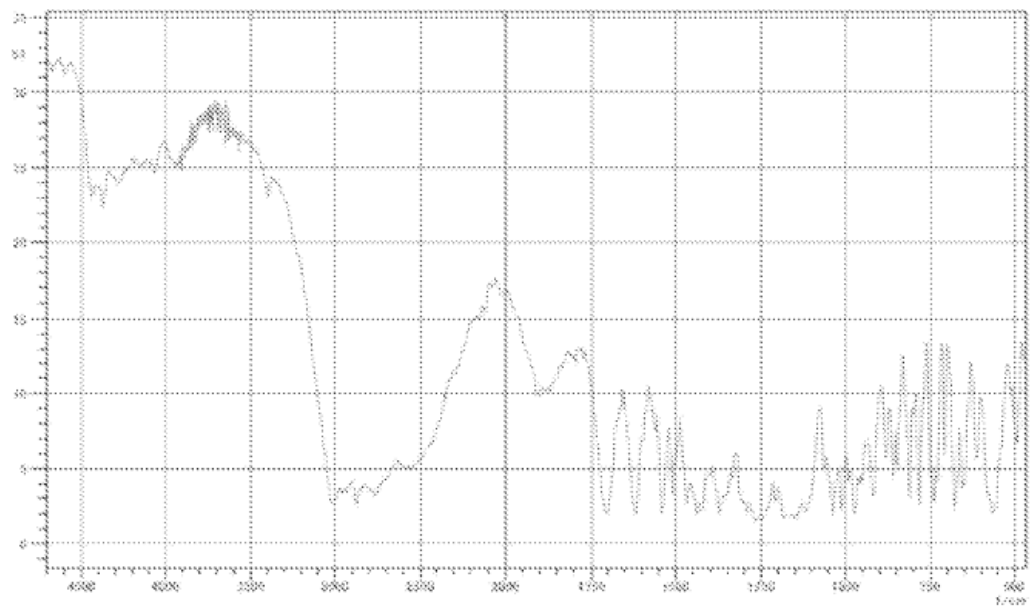
[Fig. 7]



[Fig. 8]



[Fig. 9]



[Fig. 10]

