

**SALES DE (R)-9-(2,5-DIFLUOROFENETIL)-4-ETIL-2-METIL-1-OXA-
4,9-DIAZASPIRO[5.5]UNDECAN-3-ONA**

CAMPO DE LA INVENCION.

5 La presente invención se refiere a sales de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-
etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, específicamente, a las
sales de fumarato, maleato, besilato, succinato, malonato, esilato, (S)-(+)-
mandelato, oxalato, nitrato, sulfato, fosfato, clorhidrato y bromhidrato, a
composiciones farmacéuticas que las comprenden, y a su uso en terapia y/o en la
10 profilaxis de enfermedades asociadas con el receptor sigma y/o μ -opioide.

ANTECEDENTES.

El abordaje adecuado del dolor constituye un desafío importante, ya que
los tratamientos disponibles actualmente proporcionan en muchos casos solo
15 mejoras moderadas, dejando a muchos pacientes sin alivio [Turk DC, Wilson HD,
Cahana A. "Tratamiento del dolor crónico no relacionado con el cáncer". *Lancet*
377, 2226-2235 (2011)]. El dolor afecta a una gran parte de la población, con una
prevalencia estimada de alrededor del 20%, y su incidencia, particularmente en el
caso del dolor crónico, está aumentando debido al envejecimiento de la población.
20 Además, el dolor está claramente relacionado con las comorbilidades, como la
depresión, la ansiedad y el insomnio, que conducen a importantes pérdidas de
productividad y a una carga socioeconómica [Goldberg DS, McGee SJ. "El dolor
como prioridad mundial de salud pública". *BMC Public Health*. 11, 770 (2011)].
Las terapias contra el dolor existentes incluyen fármacos antiinflamatorios no
25 esteroideos (AINE), agonistas opioides, bloqueadores del canal de calcio y
antidepresivos, pero son mucho menos que óptimos en cuanto a su índice de

seguridad. Todos ellos muestran una eficacia limitada y una variedad de efectos secundarios que impiden su uso, especialmente, en contextos crónicos.

Como se mencionó anteriormente, existen pocas clases terapéuticas disponibles para el tratamiento del dolor, y los opioides se encuentran entre los más efectivos, especialmente, cuando se trata de estados de dolor severos. Actúan a través de tres tipos diferentes de receptores opioides (μ , κ y γ), que son receptores acoplados a la proteína G de transmembrana (GPCR, conforme a sus siglas en inglés). Aún así, la principal acción analgésica se atribuye a la activación del receptor μ -opioide (o receptor opioide μ o MOR).

10 Sin embargo, la administración general de agonistas de MOR está limitada debido a sus importantes efectos secundarios, tales como estreñimiento, depresión respiratoria, tolerancia, vómitos y dependencia física [Meldrum, M. L. (Ed). "Opioides y alivio del dolor: una perspectiva histórica". *Progress in Pain Research and Management*, Vol 25. IASP Press, Seattle, 2003]. Además, los agonistas de

15 MOR no son óptimos para el tratamiento del dolor crónico, como lo indica la disminución de la eficacia de la morfina frente a las afecciones del dolor crónico. Esto está especialmente probado para las afecciones de dolor crónico de origen neuropático o inflamatorio, en comparación con su alta potencia contra el dolor agudo. El hallazgo de que el dolor crónico puede conducir a una regulación

20 descendente de MOR puede ofrecer una base molecular para la relativa falta de eficacia de la morfina en contextos de tratamiento a largo plazo [Dickenson, A. H., Suzuki, R. "Opioides en dolor neuropático: pistas de estudios en animales". *Eur J Pain* 9, 113 – 6 (2005)]. Por otra parte, el tratamiento prolongado con morfina puede producir tolerancia a sus efectos analgésicos, muy probablemente debido a

25 la regulación descendente de MOR inducida por el tratamiento, la internalización y otros mecanismos reguladores. Como consecuencia, el tratamiento a largo plazo

puede lograr aumentos sustanciales en la dosificación con el fin de mantener un alivio del dolor clínicamente satisfactorio, si bien la estrecha ventana terapéutica de los agonistas de MOR finalmente da como resultado efectos secundarios inaceptables y cumplimiento deficiente del paciente.

5 El receptor sigma-1 (σ_1) se descubrió hace 35 años, y se asignó inicialmente a un nuevo subtipo de la familia de los opioides, pero más tarde, y sobre la base de los estudios de los enantiómeros de SKF-10.047, se estableció su naturaleza independiente. La primera conexión del receptor σ_1 a la analgesia fue establecido por Chien y Pasternak [Chien CC, Pasternak GW. "Los
10 antagonistas de Sigma potencian la analgesia opioidea en ratas". *Neurosci. Lett.* 190, 137-9 (1995)], que lo describieron como un sistema antiopioide endógeno, sobre la base del hallazgo de que los agonistas del receptor σ_1 contrarrestaron la analgesia mediada por el receptor opioide, mientras que los antagonistas del receptor σ_1 , como el haloperidol, lo potenciaron.

15 Muchas evidencias preclínicas adicionales han indicado un claro rol del receptor σ_1 en el tratamiento del dolor [Zamanillo D, Romero L, Merlos M, Vela JM. "Receptor Sigma-1: un nuevo objetivo terapéutico para el dolor". *EUR. J. Pharmacol.*, 716, 78 - 93 (2013)]. El desarrollo de los ratones de noqueo para el receptor σ_1 , que no muestran un fenotipo evidente y perciben normalmente
20 estímulos sensoriales, fue un hito clave en este empeño. En condiciones fisiológicas, las respuestas de los ratones de noqueo del receptor σ_1 a estímulos mecánicos y térmicos fueron indistinguibles de las de WT (tipo silvestre, conforme a sus siglas en inglés), pero se demostró que poseían una resistencia mucho mayor para desarrollar comportamientos de dolor que los ratones WT, cuando la
25 hipersensibilidad entró en juego. Por lo tanto, en los ratones de noqueo del receptor σ_1 , la capsaicina no indujo hipersensibilidad mecánica, ambas fases del

dolor inducido por formalina se redujeron, y la hipersensibilidad mecánica y al frío se atenuaron fuertemente después de la ligadura parcial del nervio ciático o después del tratamiento con paclitaxel, que son modelos de dolor neuropático. Muchas de estas acciones se confirmaron mediante el uso de antagonistas del receptor σ_1 , y condujeron al avance de un compuesto, S1RA, en ensayos clínicos para el tratamiento de diferentes estados de dolor. El compuesto S1RA ejerció una reducción sustancial del dolor neuropático y del estado anhedónico después de una lesión nerviosa (es decir, afecciones de dolor neuropático) y, como se demostró en un modelo de autoadministración operante, los ratones con lesión nerviosa, pero no ratones con operación placebo, adquirieron la respuesta operante para obtenerlo (presumiblemente, para aliviar el dolor), lo que indica que el antagonismo del receptor σ_1 alivia el dolor neuropático, y también aborda algunas de las comorbilidades (es decir, anhedonia, un síntoma central en la depresión), relacionadas con los estados de dolor.

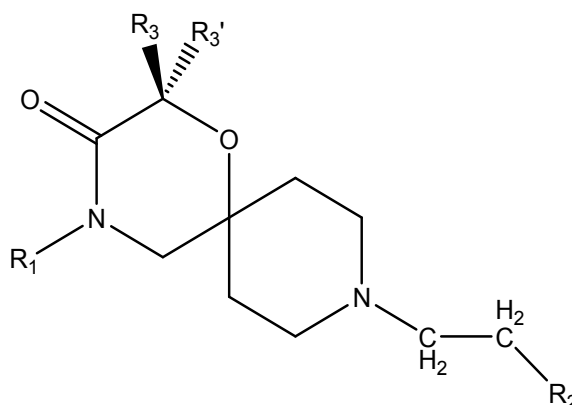
El dolor es de naturaleza multimodal, ya que en casi todos los estados de dolor están implicados varios mediadores, vías de señalización y mecanismos moleculares. En consecuencia, las terapias monomodales no proporcionan un alivio completo del dolor. Actualmente, la combinación de las terapias existentes es una práctica clínica común, y muchos esfuerzos están dirigidos a evaluar la mejor combinación de fármacos disponibles en estudios clínicos [Mao J, Gold MS, Backonja M. "Terapia de fármacos combinados para el dolor crónico: un llamado para más estudios clínicos". *J. Pain*, 12, 157 – 166 (2011)]. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar terapias innovadoras para abordar esta necesidad médica no satisfecha.

Como se mencionó anteriormente, los opioides se encuentran entre los analgésicos más potentes, pero también son responsables de diversos efectos adversos que limitan seriamente su uso.

Por consiguiente, todavía existe la necesidad de hallar compuestos que
5 tengan una actividad farmacológica alternativa o mejorada en el tratamiento del dolor, que sean eficaces y muestren la selectividad deseada, y que tengan buenas propiedades de "farmacología", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, distribución, el metabolismo y la excreción.

10 Los alquil derivados de 1-oxa-4,9-diazaspiro undecano son tales ligandos duales prometedores. Estos compuestos y su síntesis se describen y se reivindican en el documento WO 2015185209.

Los alquil derivados de compuestos de 1-oxa-4,9-diazaspiro undecano se unen tanto al receptor μ -opioide como al receptor σ_1 . Muestran una fuerte
15 actividad analgésica en el tratamiento y la prevención del dolor crónico y agudo, y particularmente, del dolor neuropático. Los compuestos tienen la fórmula estructural:



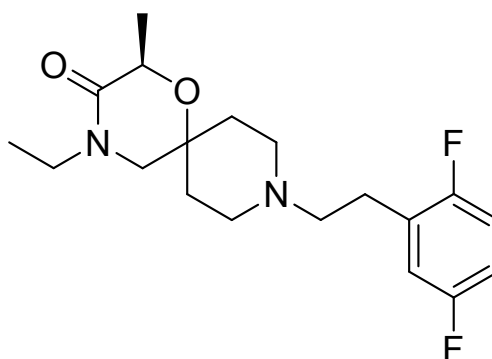
Para llevar a cabo su desarrollo farmacéutico y aprovechar su potencial,
20 existe una necesidad en la técnica de formas adicionales de derivados de alquilo

de compuestos de 1-oxa-4,9-diazaspiro undecano que faciliten la preparación de mejores formulaciones de este principio farmacéutico activo.

En particular, (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es uno de dichos ligandos del receptor σ_1 - μ 5 prometedores. El compuesto y su síntesis se describen y reivindican en el documento WO 2015185209.

(R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es un nuevo compuesto que muestra tanto afinidad antagonista para el receptor sigma-1, como afinidad agonista para el 10 receptor mu-opioide. Sin embargo, como una base libre es un producto oleoso, y por lo tanto, no es conveniente para el desarrollo de formulaciones. El estudio de la formación de sales es deseable a fin de identificar sales adecuadas que podrían proporcionar una ventaja importante a la formulación de este compuesto.

(R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona exhibe una fuerte actividad analgésica en el 15 tratamiento y la prevención del dolor crónico y agudo, y particularmente, el dolor neuropático. El compuesto tiene un peso molecular de 353,1 Da y un pKa de 7,9. La fórmula estructural del compuesto es:



20 A fin de llevar a cabo su desarrollo farmacéutico y sacar provecho de su potencial, existe una necesidad en la técnica de desarrollar nuevas formas de

(*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que faciliten la preparación de mejores formulaciones de este principio activo farmacéutico.

En este sentido, las formas alternativas del compuesto pueden tener propiedades ampliamente diferentes, tales como, por ejemplo, estabilidad termodinámica mejorada, mayor pureza o biodisponibilidad mejorada (por ejemplo, mejor absorción, patrones de disolución). Las formas del compuesto específicas también podrían facilitar la fabricación (por ejemplo, fluidez mejorada), la manipulación y el almacenamiento (p. ej., vida útil prolongada, no higroscópico) de las formulaciones del compuesto, o permitir el uso de una dosis inferior del agente terapéutico, disminuyendo así sus potenciales efectos secundarios. Por lo tanto, es importante proporcionar tales formas, que tengan propiedades mejoradas para el uso farmacéutico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente invención, luego de una prolongada investigación sobre diferentes formas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, se ha hallado y demostrado de manera sorprendente que algunas de sus sales proporcionan convenientes propiedades de producción, manipulación, almacenamiento y/o terapéuticas.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a una sal sólida de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una sal cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una sal amorfa de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de ácidos inorgánicos.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de ácidos orgánicos.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo que consiste en ácidos sulfónicos.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo que consiste en diácidos.

Aún en otra forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo que consiste en monoácidos.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona y por lo menos un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una sal sólida de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-

etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona y por lo menos un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una sal cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-
5 4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona y por lo menos un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una sal amorfa de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-
10 etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona y por lo menos un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la invención se dirige a una sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso como medicamento, preferentemente, como ligando de sigma y/o μ -opioide, es decir, para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o
15 afección mediada por el receptor sigma y/o μ -opioide.

En un aspecto adicional, la invención se dirige a una sal sólida de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso como medicamento, preferentemente como ligando de sigma y/o μ -opioide, es decir, para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad
20 o afección mediada por el receptor sigma y/o μ -opioide.

En un aspecto adicional, la invención se dirige a una sal cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso como medicamento, preferentemente como ligando de sigma y/o μ -opioide, es decir, para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad
25 o afección mediada por el receptor sigma y/o μ -opioide.

En un aspecto adicional, la invención se dirige a una sal amorfa de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso como medicamento, preferentemente como ligando de sigma y/o μ -opioide, es decir, para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma y/o μ -opioide.

Otro aspecto de esta invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad mediada por el receptor sigma y/o μ -opioide, donde el método comprende la administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define anteriormente, o una composición farmacéutica de dicho compuesto.

El compuesto de acuerdo con la invención es una sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, de modo de resolver así el problema arriba mencionado.

El compuesto de acuerdo con la invención es una sal polimérica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, de modo de resolver así el problema arriba mencionado.

Estos aspectos y sus formas de realización preferidas se definen además adicionalmente en las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS.

Figura 1. ^1H -RMN de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona base libre.

Figura 2. Patrón de XRPD de la sal de clorhidrato Forma P1.

Figura 3. ^1H -RMN de la sal de clorhidrato Forma P1.

Figura 4. Análisis de DSC de la sal de clorhidrato Forma P1.

Figura 5. Patrón de XRPD de la sal de clorhidrato Forma P2.

	Figura 6. ^1H -RMN de la sal de clorhidrato Forma P2.
	Figura 7. Análisis de DSC de la sal de clorhidrato Forma P2.
	Figura 8. Patrón de XRPD de la sal de clorhidrato Forma P3.
	Figura 9. Patrón de XRPD de la sal de fumarato Forma P1.
5	Figura 10. ^1H -RMN de la sal de fumarato Forma P1.
	Figura 11. Análisis de DSC de la sal de fumarato Forma P1.
	Figura 12: Patrón de XRPD de la sal de bromhidrato Forma P1.
	Figura 13: ^1H -RMN de la sal de bromhidrato Forma P1.
	Figura 14: Análisis de DSC de la sal de bromhidrato Forma P1.
10	Figura 15: Patrón de XRPD de la sal de maleato Forma P1.
	Figura 16: Patrón de XRPD de la sal de maleato Forma P2.
	Figura 17: ^1H -RMN de la sal de maleato Forma P2.
	Figura 18: Análisis de DSC de la sal de maleato Forma P2.
	Figura 19: Patrón de XRPD de la sal de maleato Forma P3.
15	Figura 20: ^1H -RMN de la sal de maleato Forma P3.
	Figura 21: Análisis de DSC de la sal de maleato Forma P3.
	Figura 22: Patrón de XRPD de la sal de besilato Forma P1.
	Figura 23: ^1H -RMN de la sal de besilato Forma P1.
	Figura 24: Análisis de DSC de la sal de besilato Forma P1.
20	Figura 25: Patrón de XRPD de la sal de besilato Forma P2.
	Figura 26: ^1H -RMN de la sal de besilato Forma P2.
	Figura 27: Análisis de DSC de la sal de besilato Forma P2.
	Figura 28: Patrón de XRPD de la sal de fosfato Forma P1.
	Figura 29: ^1H -RMN de la sal de fosfato Forma P1.
25	Figura 30: Análisis de DSC de la sal de fosfato Forma P1.
	Figura 31: Patrón de XRPD de la sal de sulfato Forma P1.

- Figura 32: ^1H -RMN de la sal de sulfato Forma P1.
- Figura 33: Análisis de DSC de la sal de sulfato Forma P1.
- Figura 34: Patrón de XRPD de la sal de succinato Forma P1.
- Figura 35: ^1H -RMN de la sal de succinato Forma P1.
- 5 Figura 36: Análisis de DSC de la sal de succinato Forma P1.
- Figura 37: Patrón de XRPD de la sal de oxalato Forma P1.
- Figura 38: ^1H -RMN de la sal de oxalato Forma P1.
- Figura 39: Análisis de DSC de la sal de oxalato Forma P1.
- Figura 40: Patrón de XRPD de la sal de oxalato Forma P2.
- 10 Figura 41: ^1H -RMN de la sal de oxalato Forma P2.
- Figura 42: Análisis de DSC de la sal de oxalato Forma P2.
- Figura 43: Patrón de XRPD de la sal de malonato Forma P1.
- Figura 44: ^1H -RMN de la sal de malonato Forma P1.
- Figura 45: Análisis de DSC de la sal de malonato Forma P1.
- 15 Figura 46: Patrón de XRPD de la sal de esilato Forma P1.
- Figura 47: ^1H -RMN de la sal de esilato Forma P1.
- Figura 48: Análisis de DSC de la sal de esilato Forma P1.
- Figura 49: Patrón de XRPD de la sal de nitrato Forma P1.
- Figura 50: ^1H -RMN de la sal de nitrato Forma P1.
- 20 Figura 51: Análisis de DSC de la sal de nitrato Forma P1.
- Figura 52: Patrón de XRPD de la sal de (S)-(+)-mandelato Forma P1.
- Figura 53: ^1H -RMN de la sal de (S)-(+)-mandelato Forma P1.
- Figura 54: Análisis de DSC de la sal de (S)-(+)-mandelato Forma P1.

25 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION.**

(*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]

undecan-3-ona es un compuesto que muestra tanto afinidad antagonista para el receptor sigma-1 como afinidad agonista para el receptor mu-opioide (WO 2015185209). Sin embargo, (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5] undecan-3-ona como base libre es un producto oleoso, y en consecuencia, no conveniente para el desarrollo de formulaciones. El estudio de la formación de sales es deseable a fin de identificar sales adecuadas que podrían proporcionar una importante ventaja a la formulación de este compuesto.

Las nuevas "sales", en particular, sales sólidas, de un compuesto farmacéutico brindan la oportunidad de mejorar las características físicas o de rendimiento de un producto farmacéutico, ya que amplían el repertorio de materiales que un científico de la formulación tiene disponible para diseñar, por ejemplo, un forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación dirigido u otras características deseadas.

En este caso particular, existe una necesidad en la técnica de formas adicionales de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5] undecan-3-ona para llevar a cabo su desarrollo farmacéutico y liberar su potencial, para facilitar la preparación de mejores formulaciones de este ingrediente farmacéutico activo. En particular, (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, como base libre, es un producto oleoso, y por lo tanto, no adecuado para el desarrollo. En este sentido, diferentes sales, en particular sales sólidas, del compuesto pueden proporcionar una mejora sustancial en la manipulación, y también pueden tener propiedades ampliamente diferentes tales como, por ejemplo, estabilidad termodinámica mejorada, mayor pureza o biodisponibilidad mejorada (por ejemplo, mejor absorción, patrones de disolución), y podrían convertirse en intermediarios para

5 otras formas, o proporcionar en sí mismas una formulación aún mejor de este ingrediente farmacéutico activo. Las formas del compuesto específicas también podrían facilitar la fabricación (por ejemplo, fluidez mejorada), la manipulación y el almacenamiento (p. ej., vida útil prolongada, no higroscópico) de las formulaciones del compuesto, o permitir el uso de una dosis inferior del agente terapéutico, de modo de disminuir sus posibles efectos secundarios. Por lo tanto, es importante hallar tales formas, que tengan propiedades deseables para uso farmacéutico.

10 Los inventores de la presente invención han hallado y demostrado de manera sorprendente que nuevas sales, en particular, sales sólidas, de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, pueden lograr uno o más de los objetivos arriba mencionados. Las nuevas sales, en particular, sales sólidas, de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, divulgadas en la presente invención son
15 bastante estables en el tiempo, y tienen buenas características de flujo y disolución. Particularmente, las sales novedosas y altamente estables, en particular, sales sólidas, del compuesto proporcionan convenientes propiedades de producción, manipulación, almacenamiento y terapéuticas.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a sales, en particular, sales
20 sólidas, de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, a su uso y a varios procesos para su preparación.

Los inventores de la presente invención, luego de una extensa investigación sobre diferentes formas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, han hallado y demostrado de
25 manera adicional y sorprendente que la mayoría de sus sales, en particular, sales

sólidas, proporcionan convenientes propiedades de producción, manipulación, almacenamiento y/o terapéuticas.

Por ejemplo, se halla y se demuestra de manera sorprendente que algunas de las sales, en particular, sales sólidas, de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, y específicamente, las sales de haluros de hidrógeno y sales diácidas carboxílicas simples proporcionan convenientes propiedades de producción, manipulación, almacenamiento y/o terapéuticas.

Además, entre los ácidos adecuados para obtener una sal en forma sólida, se ha encontrado sorprendentemente que los diácidos orgánicos y los monoácidos inorgánicos fuertes proporcionan buenos resultados en términos de facilidad de preparación, estabilidad física, aumento de escala, solubilidad, etc. Lo anterior es particularmente cierto para clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, nitrato, fumarato, maleato, succinato, oxalato y malonato. Estos resultados se muestran a través del incremento logrado con respecto al punto de fusión y los valores para algunas propiedades específicas como la solubilidad termodinámica o los parámetros farmacocinéticos como C_{max} o AUC, con el fin de encontrar nuevas formas alternativas que tengan propiedades deseables para uso farmacéutico.

Por razones de claridad, las sales de la presente invención se refieren a veces como la correspondiente sal de ácido o como la sal como tal. Hay dos formas diferentes de describir el mismo producto. Por ejemplo, las sales de malonato también se refieren como sales de ácido malónico o sales malónicas; las sales de oxalato, como sales de ácido oxálico o sales oxálicas; las sales de succinato, como sales de ácido succínico o sales succínicas, etc.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se dirige a una sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a una
5 sal sólida de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a sales cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a sales amorfas de (*R*)-9-
10 (2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo que consiste en ácidos inorgánicos.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-
15 4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de ácidos orgánicos.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo que consiste en ácidos sulfónicos.

20 En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo que consiste en diácidos.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo
25 que consiste en monoácidos.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato, nitrato y (*S*)-(+)-mandelato.

5 En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato y nitrato.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y nitrato.

10

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de fumarato, maleato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato y (*S*)-(+)-mandelato.

15

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de mesilato, esilato y besilato.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de fumarato, maleato, succinato, oxalato y malonato.

20

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de fumarato, maleato, succinato, oxalato y malonato.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de mesilato, esilato, besilato y (S)-(+)-mandelato.

5 En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de mesilato, esilato y besilato.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es (S)-(+)-mandelato.

10 En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato y nitrato.

15 En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato, nitrato y (S)-(+)-mandelato.

20 En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato, nitrato y (S)-(+)-mandelato.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato y nitrato.

En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de mesilato.

5 En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona no es la sal de clorhidrato.

En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de clorhidrato.

10 En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de bromhidrato.

En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de fumarato.

15 En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de maleato.

En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de besilato.

En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de fosfato.

20 En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de sulfato.

En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de succinato.

25 En una forma de realización preferida, la sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de oxalato.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de malonato.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de esilato.

5 En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de nitrato.

En una forma de realización preferida, la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de (*S*)-(+)-mandelato.

10 Como se observa anteriormente, se ha informado que (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es un antagonista del receptor sigma-1 (σ_1) y/o agonista del receptor μ -opioide selectivo, que exhibe fuerte actividad analgésica en el tratamiento y la prevención del dolor (ver WO 2015185209).

15 Ahora se ha hallado que las sales de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuadas para el uso como medicamento.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso como un medicamento.

20

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para la fabricación de un medicamento.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en la fabricación de un medicamento.

25

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales de
5 (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de dolor medio a severo, dolor visceral, dolor crónico, dolor oncógeno, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, además, preferentemente, que incluye alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

10 En una forma de realización preferida, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, donde dicho método comprende administrar a un paciente que lo necesita una sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a un método
15 para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor medio a severo, dolor visceral, dolor crónico, dolor oncógeno, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, además, preferentemente, que incluye alodinia mecánica o hiperalgesia térmica, donde dicho método comprende administrar a un paciente que lo necesita una sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-
20 4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor.

25 En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-

ona, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor medio a severo, dolor visceral, dolor crónico, dolor oncógeno, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, además, preferentemente, que incluye alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

5 En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor.

 En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales de
10 (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor medio a severo, dolor visceral, dolor crónico, dolor oncógeno, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, además, preferentemente, que incluye alodinia mecánica o
15 hiperalgesia térmica.

 La presente invención por lo tanto además proporciona medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona junto con por lo menos un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente
20 aceptable, para la administración a un paciente.

 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, tópica o parenteral.

25 En una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas de dosis adecuadas para

la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones, y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma de acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de
5 maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón sódico o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

10 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse por métodos convencionales de mezcla, llenado o formación de comprimidos. Se pueden usar operaciones repetidas de mezcla para distribuir el agente activo a través de aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de rellenos. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden
15 prepararse, por ejemplo, mediante granulación en húmedo o en seco, y opcionalmente, pueden revestirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular, con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones o
20 productos liofilizados en la forma de dosificación unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de volumen, agentes tamponantes o tensioactivos.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede realizarse por cualquier método adecuado, tal como infusión
25 intravenosa, preparaciones orales y administraciones intraperitoneal e

intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la conveniencia para el paciente y al carácter crónico de las enfermedades por tratar.

Los compuestos y las composiciones de esta invención se pueden usar con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos
5 pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para la administración al mismo tiempo o en diferentes momentos.

Los materiales auxiliares o aditivos de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se pueden seleccionar de portadores,
10 excipientes, materiales de soporte, lubricantes, rellenos, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de sabor tales como azúcares, antioxidantes, aglutinantes, adhesivos, disgregantes, antiadherentes, deslizantes y/o aglutinadores. En el caso de los supositorios, estos pueden implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para la
15 aplicación parenteral. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades por ser usadas dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

El medicamento o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede presentarse en cualquier forma adecuada para la aplicación a
20 humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos, que incluyen bebés, niños y adultos, y puede producirse mediante procedimientos estándares conocidos por los expertos en la técnica. Por lo tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede adaptarse para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para las administraciones dérmica, transdérmica, subcutánea,
25 intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravítrea,

intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracraneal, el suministro a través de agujas o catéteres con o sin dispositivos de bombeo, u otras vías de aplicación .

- 5 Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando métodos estándares tales como los descritos o referidos en las Farmacopeas Española y de los Estados Unidos y textos de referencia similares.

En una forma de realización de la invención, las sales de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se usan
10 en cantidades terapéuticamente eficaces.

En general, una cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que se trata y el peso del paciente. El médico determinará la dosificación de los presentes agentes terapéuticos que será la más adecuada, y variará con la
15 forma de administración y el compuesto particular elegido, y además, variará según el paciente en tratamiento, la edad del paciente, y el tipo de enfermedad o afección que se está tratando. Cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán cantidades mayores del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor administrada por vía parenteral. El compuesto activo
20 típicamente se administrará una o más veces por día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el rango de 0,1 a 1000 mg/kg/día.

Particularmente, las sales de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma y/o el
25 receptor μ -opioide.

En una forma de realización preferida, todas las sales de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma y/o el receptor μ -opioide; preferentemente, todas las sales de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma y el receptor μ -opioide.

A fin de obtener nuevas sales de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que es un producto oleoso no adecuado para el desarrollo, se seleccionaron varios ácidos de acuerdo con los siguientes criterios:

- ácidos con suficiente acidez para protonar la base libre
- ácidos que son compuestos farmacéuticamente aceptables.

El procedimiento general para preparar las sales fue el siguiente:

(*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona y ca. 1 eq. del correspondiente contraión ácido se mezclaron, y se agregó disolvente para obtener una solución transparente o una suspensión.

- Cuando se obtuvo una suspensión (lechada), la mezcla se agitó a entre t. a. y 40°C durante la noche.

- Cuando se preparó una solución transparente, la solución fue o bien enfriada (0-20°C) para obtener un sólido precipitado (precipitación), o evaporada hasta sequedad en condiciones ambientales, o con un rotavapor (evaporación).

En todos los casos, los sólidos recuperados se aislaron por centrifugación, y se secaron antes del análisis de XRPD. Opcionalmente, se usó ultrasonido a fin de ayudar a disolver los reactivos.

Los resultados obtenidos con diferentes ácidos y condiciones se representan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos experimentales de los experimentos de formación de sales
con ca. 1 eq. de ácido

Ácido	Disolvente	Solución ácida	Método	Observación
Ácido clorhídrico	Agua	ac.1M HCl	Precipitación	Sólido blanquecino
	MIK	ac.1M HCl	Precipitación	Sólido blanquecino
	THF	ac.1M HCl	Evaporación	Sólido blanquecino
	Tolueno	ac.1M HCl1M	Evaporación	Sólido blanquecino
	IPA	1,25M HCl IPA	Precipitación	Sólido blanquecino
	DCM	1,25MH Cl IPA	Evaporación	Sólido blanquecino
	MeOH	HCl 1,25M MeOH	Evaporación	Sólido blanquecino
	Xileno	1,25MH Cl MeOH	Evaporación	Sólido blanquecino
	EtOH	1,25MH Cl EtOH	Precipitación	Sólido blanquecino
	TBME	1,25M HCl EtOH	Precipitación	Sólido blanquecino
	Dioxano	4M HCl Dioxano	Precipitación	Sólido blanquecino
	AcOEt	4M HCl	Precipitación	Sólido

		Dioxano		blanquecino
	AcOEt	1,25M HCl MeOH	Evaporación	Sólido blanquecino
	Heptano	1,25MH Cl IPA	Precipitación	Sólido blanquecino
	Et ₂ O	ac. 1M HCl	Evaporación	Sólido blanquecino
	CHCl ₃	1,25MH Cl MeOH	Evaporación	Sólido blanquecino
	THF	1,25M HCl EtOH	Precipitación	Sólido blanquecino
	DCM	1,25M HCl IPA	Evaporación	Sólido blanquecino
	DCM	1,25M HCl IPA	Evaporación	Sólido blanquecino
Ácido fumárico	MIK	–	Suspensión	Sólido blanquecino
	Tolueno	–	Suspensión	Sólido blanquecino
	MeOH/DCM	–	Evaporación	Sólido blanquecino
	THF/MeOH	–	Evaporación	Sólido blanquecino
	EtOH/THF	–	Suspensión	Sólido blanquecino
	THF/EtOH	–	Suspensión	Sólido blanquecino
	ACN/THF	–	Suspensión	Sólido blanquecino
	TBME/ACN	–	Suspensión	Sólido

				blanquecino
Ácido bromhídrico	IPA	–	Precipitación	Sólido blanquecino
	MIK	–	Precipitación	Sólido blanquecino
	THF	–	Precipitación	Sólido blanquecino
	THF	–	Precipitación	Sólido blanquecino
	Agua	–	Evaporación	Sólido blanquecino
Ácido maleico	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	MIK	–	Suspensión	Sólido blanco
	Tolueno	–	Suspensión	Sólido blanco
	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	MIK	–	Suspensión	Sólido blanco
	Agua	–	Evaporación	Sólido blanco
Ácido bencenosulfónico	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	MIK	–	Precipitación	Sólido blanco
	THF	–	Precipitación	Sólido blanco
	Tolueno	–	Precipitación	Sólido blanco
	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	Agua	–	Evaporación	Sólido blanquecino
Ácido fosfórico	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	MIK	–	Precipitación	Sólido blanco
	THF	–	Precipitación	Sólido blanco
Ácido sulfúrico	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	MIK	–	Precipitación	Sólido blanco
	THF	–	Precipitación	Sólido blanco
Ácido succínico	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	MIK	–	Suspensión	Sólido blanco

	THF	–	Evaporación	Sólido blanco
	Tolueno	–	Evaporación	Sólido blanco
Ácido oxálico	Agua	–	Precipitación	Sólido blanco
	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	MIK	–	Precipitación	Sólido blanco
	THF	–	Precipitación	Sólido blanco
	Tolueno	–	Suspensión	Sólido blanco
Ácido malónico	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	MIK	–	Precipitación	Sólido blanco
	THF	–	Precipitación	Sólido blanco
	Tolueno	–	Evaporación	Sólido blanco
Ácido metanosulfónico	Tolueno	–	Precipitación	Sólido blanco
Ácido etanosulfónico	Tolueno	–	Precipitación	Sólido blanquecino
	Agua	–	Evaporación	Sólido blanquecino
	MIK	–	Evaporación	Sólido blanquecino
	THF	–	Evaporación	Sólido blanquecino
Ácido nítrico	Agua	–	Precipitación	Sólido blanco
	IPA	–	Precipitación	Sólido blanco
	MIK	–	Precipitación	Sólido blanco
	THF	–	Precipitación	Sólido blanco
	Tolueno	–	Precipitación	Sólido blanco
Ácido (S)–(+)-mandélico	MIK	–	Evaporación	Sólido blanco

Algunas de las sales, en particular, sales sólidas, de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona pueden presentar la ventaja adicional de ser útiles para la obtención de otras formas, tales

como las formas cristalinas de sales de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

Los inventores de la presente invención además han hallado y demostrado de manera sorprendente que las nuevas sales amorfas y cristalinas de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona
5 aquí divulgadas son bastante estables en el tiempo, y tienen buenas características de flujo y disolución. Particularmente, una forma novedosa y altamente estable de sales amorfas y cristalinas del compuesto proporciona propiedades convenientes de producción, manipulación, almacenamiento y
10 terapéuticas.

Por lo tanto, la presente invención además se refiere a sales amorfas y cristalinas de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, a su uso y a diversos procesos para su preparación.

15 Por ejemplo, se halla y se demuestra de manera sorprendente que algunas de las sales amorfas y cristalinas de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, y específicamente, las sales de haluros de hidrógeno y las sales diácidas carboxílicas simples, proporcionan propiedades convenientes de producción, manipulación, almacenamiento y/o terapéuticas.

20 Además, entre los ácidos adecuados para obtener sales amorfas y cristalinas, se ha encontrado sorprendentemente que los monoácidos inorgánicos fuertes y los diácidos orgánicos proporcionan buenos resultados en términos de facilidad de preparación, estabilidad física, aumento de escala, solubilidad, etc. Esto es particularmente cierto para clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato,
25 nitrato, fumarato, maleato, succinato, oxalato y malonato. Estas formas proporcionan una clara mejora sobre la base libre, que es un producto oleoso, y

por lo tanto, no es adecuado para el desarrollo. Además, pueden mejorar algunas propiedades específicas, como la solubilidad termodinámica.

Por razones de claridad, las sales amorfas y cristalinas de la presente invención se refieren a veces como la correspondiente sal de ácido o como la sal amorfa y cristalina como tal. Hay dos formas diferentes de describir el mismo producto. Por ejemplo, las sales amorfas o cristalinas de malonato también se refieren como sales amorfas o cristalinas de ácido malónico; las sales amorfas o cristalinas de succinato, como sales amorfas o cristalinas de ácido succínico; las sales amorfas o cristalinas de oxalato, como sales amorfas o cristalinas de ácido oxálico, respectivamente, etc.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a sales cristalinas de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a sales amorfas de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de ácidos inorgánicos.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de ácidos orgánicos.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo que consiste en ácidos sulfónicos.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo que consiste en diácidos.

5 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona del grupo que consiste en monoácidos.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato, nitrato y (S)-(+)-mandelato.

10

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato y nitrato.

15

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y nitrato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de fumarato, maleato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato y (S)-(+)-mandelato.

20

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de mesilato, esilato y besilato.

25

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de fumarato, maleato, succinato, oxalato y malonato.

5 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de fumarato, maleato, succinato, oxalato y malonato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de mesilato, esilato, besilato y (*S*)-(+)-mandelato.

10 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de mesilato, esilato y besilato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es
15 (*S*)-(+)-mandelato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato y nitrato.

20 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato, nitrato y (*S*)-(+)-mandelato.

25 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se

selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato, nitrato y (S)-(+)–mandelato.

5 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–diazaspiro[5.5]undecan–3–ona se selecciona de clorhidrato, fumarato, bromhidrato, maleato, fosfato, sulfato, succinato, oxalato, malonato, mesilato, esilato, besilato y nitrato.

10 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–diazaspiro[5.5]undecan–3–ona es mesilato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–diazaspiro[5.5]undecan–3–ona no es la sal de clorhidrato.

15 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–diazaspiro[5.5]undecan–3–ona es la sal de clorhidrato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–diazaspiro[5.5]undecan–3–ona es la sal de bromhidrato.

20 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–diazaspiro[5.5]undecan–3–ona es la sal de fumarato.

25 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–diazaspiro[5.5]undecan–3–ona es la sal de maleato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de besilato.

5 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de fosfato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de sulfato.

10 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de succinato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de oxalato.

15 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de malonato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de esilato.

20 En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de nitrato.

En una forma de realización preferida, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es la sal de (*S*)-(+)-mandelato.

Como se observó anteriormente, se ha informado que (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona es antagonista del receptor sigma-1 (σ_1) y/o agonista del receptor μ -opioide selectivo, y exhibe fuerte actividad analgésica en el tratamiento y la prevención del dolor (ver WO 2015185209).

La presente invención por lo tanto además proporciona medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden una sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona de acuerdo con la presente invención, junto con por lo menos un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para la administración a un paciente.

En una forma de realización de la invención, la sal amorfa o cristalina de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se usa en cantidades terapéuticamente eficaces.

Particularmente, las sales amorfas o cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma y/o el receptor μ -opioide.

En una forma de realización preferida, todas las sales amorfas o cristalinas de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma y/o el receptor μ -opioide; preferentemente, todas las sales amorfas o cristalinas de

acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma y el receptor μ -opioide.

Se ha hallado ahora que las sales amorfas o cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona de
5 acuerdo con la presente invención son particularmente adecuadas para el uso como un medicamento.

En una forma de realización preferida, la invención se refiere a sales amorfas o cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso como un medicamento.
10

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere al uso de sales amorfas o cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para la fabricación de un medicamento.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a sales amorfas o cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en la fabricación de un medicamento.
15

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a sales amorfas o cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis del dolor.
20

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a sales amorfas o cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de dolor medio a severo, dolor visceral, dolor crónico, dolor oncógeno, migraña,
25

dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, además, preferentemente, que incluye alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, donde dicho método
5 comprende administrar a un paciente que lo necesita una sal cristalina o amorfa de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor medio a severo, dolor visceral,
10 dolor crónico, dolor oncógeno, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, además, preferentemente, que incluye alodinia mecánica o hiperalgesia térmica, donde dicho método comprende administrar a un paciente que lo necesita una sal cristalina o amorfa de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

15 En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere al uso de sales amorfas o cristalinas de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere al
20 uso de sales amorfas o cristalinas de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor medio a severo, dolor visceral, dolor crónico, dolor oncógeno, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, además, preferentemente, que incluye
25 alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a sales amorfas o cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor.

5 En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a sales amorfas o cristalinas de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor medio a severo, dolor visceral, dolor crónico, dolor oncógeno, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o
10 dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, además, preferentemente, que incluye alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

En un aspecto particular, la presente invención se refiere a polimorfos de sales de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que exhiben ventajas en comparación con otras
15 formas, tales como características fisicoquímicas mejoradas:

- Mayor solubilidad
- Tasa de disolución más rápida
- Menor higroscopicidad

En una forma de realización, la invención se refiere a la sal de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona en forma
20 cristalina, seleccionada del grupo que consiste en el polimorfo P1, P2 o P3 de la sal de clorhidrato, el polimorfo P1 de la sal de fumarato, el polimorfo P1 de la sal de bromhidrato, el polimorfo P1, P2 o P3 de la sal de maleato, el polimorfo P1 de la sal de fosfato, el polimorfo P1 de la sal de sulfato, el polimorfo P1 de la sal de succinato, el polimorfo P1, P2 o P3 de la sal de oxalato, el polimorfo P1 de la sal
25 de malonato, el polimorfo P1 de la sal de mesilato, el polimorfo P1 de la sal de

esilato, el polimorfo P1 de la sal de besilato, el polimorfo P1 de la sal de nitrato y el polimorfo P1 de la sal de (S)–(+)-mandelato.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal clorhídrica de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–
5 diazaspiro[5.5]undecan–3–ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal clorhídrica de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–
diazaspiro[5.5]undecan–3–ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 2):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
5,5	71	22,6	6
9,8	2	23,1	7
11	100	23,4	11
13,7	3	23,6	21
15,4	10	27,1	2
16,5	50	29	6
17,4	3	32,4	2
18,5	34	33,6	1
19,3	2	34,5	2
19,8	5	39,2	6
22,1	8		

10 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal clorhídrica de (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–
diazaspiro[5.5]undecan–3–ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
5,5	71
11	100
15,4	10
16,5	50
18,5	34
23,4	11
23,6	21

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
5,5	71
11	100
16,5	50
18,5	34

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 3):

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 7,09–6,93 (m, 3H, ArH); 4,11 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,54–3,43 (m, 4H, CH₂); 3,39–3,31 (m, 3H, CH₂); 3,20–3,11 (m, 4H, CH₂); 2,98–2,89 (m, 1H, CH₂); 2,61–2,51 (m, 1H, CH₂); 2,48–2,40 (m, 1H, CH₂); 2,28–2,24 (m, 1H, CH₂); 1,86–1,82 (m, 1H, CH₂); 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico de 250°C (Fig. 4).

En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 5):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
------------	---------------	------------	---------------

7,0	30	21,1	4
8,4	14	22,5	13
12,0	11	23,1	10
13,0	53	23,4	14
13,4	5	24,1	17
13,8	7	24,6	11
14,2	9	25,3	18
15,3	100	26,1	8
15,5	33	27,1	16
16,8	11	28,0	9
17,3	4	29,8	1
18,6	3	31,4	10
19,1	18	33,6	4
19,5	17	35,0	2
20,4	26	37,6	2

En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,0	30	23,4	14
8,4	14	24,1	17
12,0	11	24,6	11
13,0	53	20,4	26
15,3	100	22,5	13
15,5	33	23,1	10
16,8	11	25,3	18
19,1	18	27,1	16
19,5	17	31,4	10

- 5 En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,0	30
13,0	53

15,3	100
15,5	33

En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 6):

- 5 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 7,09–6,92 (m, 3H, ArH); 4,10 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,54–3,43 (m, 4H, CH₂); 3,39–3,30 (m, 3H, CH₂); 3,20–3,15 (m, 4H, CH₂); 2,97–2,89 (m, 1H, CH₂); 2,60–2,52 (m, 1H, CH₂); 2,47–2,39 (m, 1H, CH₂); 2,28–2,24 (m, 1H, CH₂); 1,86–1,82 (m, 1H, CH₂); 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

- 10 En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene un pico endotérmico a 249°C (Fig. 7)

- En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.
- 15

En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 8):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
5,6	100	17,1	48
10,2	1	17,8	5
11,4	74	18,5	6
15,2	18	20,7	28
15,8	28	22,6	3
16,5	8	25,4	5

En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
5,6	100	15,8	28
11,4	74	17,1	48
15,2	18	20,7	28

- 5 En una forma de realización adicional, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal clorhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
5,6	100
11,4	74
17,1	48

- En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.
- 10

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 9):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,5	24	21,4	6
6,8	26	22,5	18
8,9	73	22,8	17
11,5	16	23,2	14
12,0	65	23,5	15
13,7	9	24,6	65
14,4	9	25,4	15

14,9	50	26,2	26
15,6	13	27,1	6
16,1	10	27,6	3
17,1	100	28,7	13
17,5	59	29,4	5
17,8	19	30,2	3
18,5	42	32,0	6
18,6	33	33,9	7
19,3	13	35,6	4
19,7	12	38,0	4
20,6	25	38,6	4

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,5	24	18,6	33
6,8	26	19,3	13
8,9	73	19,7	12
11,5	16	20,6	25
12,0	65	22,5	18
14,9	50	22,8	17
15,6	13	23,2	14
16,1	10	23,5	15
17,1	100	24,6	65
17,5	59	25,4	15
17,8	19	26,2	26
18,5	42	28,7	13

- 5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,5	24	17,5	59

6,8	26	18,5	42
8,9	73	18,6	33
12,0	65	20,6	25
14,9	50	24,6	65
17,1	100	26,2	26

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	73	17,5	59
12,0	65	18,5	42
14,9	50	18,6	33
17,1	100	24,6	65

- 5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	73
12,0	65
14,9	50
17,1	100
17,5	59
18,5	42
24,6	65

- En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:
- 10

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	73
12,0	65

14,9	50
17,1	100
17,5	59
24,6	65

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

5

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	73
12,0	65
17,1	100
24,6	65

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 10):

10 RMN-¹H (DMSO, 400 MHz, δ): 7.24–7.15 (m, 2H, ArH); 7.10–7.04 (m, 1H, ArH); 6.60 (s, 2H, CH=); 4.09 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, CH); 3.42–3.28 (m, 2H, CH₂); 3.23–3.14 (m, 2H, CH₂); 2.80–2.76 (m, 2H, CH₂); 2.69–2.60 (m, 4H, CH₂); 2.48–2.29 (m, 2H, CH₂); 1.92–1.87 (m, 1H, CH₂); 1.66–1.51 (m, 3H, CH₂); 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); 1.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

15 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fumárica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene un pico endotérmico a 197°C (Fig. 11).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bromhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bromhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 12):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
5,5	100	22,1	34
9,7	9	22,7	42
13,7	22	23,3	25
15,0	16	23,7	24
16,1	19	25,0	9
16,6	23	26,8	9
17,1	13	28,1	7
17,8	11	28,7	3
18,5	30	29,2	15
19,0	15	32,6	5
19,6	23	33,2	8
20,2	10	34,7	5
20,7	3	36,3	3

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la
5 sal bromhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
5,5	100	19,0	15
13,7	22	19,6	23
15,0	16	20,2	10
16,1	19	22,1	34
16,6	23	22,7	42
17,1	13	23,3	25
17,8	11	23,7	24
18,5	30	29,2	15

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bromhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
------------	---------------	------------	---------------

5,5	100	22,1	34
13,7	22	22,7	42
16,6	23	23,3	25
18,5	30	23,7	24
19,6	23		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bromhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
5,5	100
18,5	30
22,1	34
22,7	42

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la
5 sal bromhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 13):

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7.19–7.14 (m, 2H, ArH); 7.11–7.05 (m, 1H, ArH); 4.23 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, CH); 3.56–3.33 (m, 8H, CH₂); 3.28–3.11 (m, 4H, CH₂); 2.45–2.35 (m, 1H, CH₂); 2.06–1.75 (m, 1H, CH₂); 1.93–1.84 (m, 2H, CH₂);
10 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); 1.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bromhídrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 245°C (Fig. 14).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la
15 sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 15):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,5	15	22,0	34
8,8	95	22,5	12
11,4	20	22,8	29
11,7	37	23,0	24
12,1	31	23,8	12
13,4	20	24,2	60
14,4	44	25,0	38
15,6	7	25,5	29
16,1	13	26,2	10
17,1	100	26,6	14
17,4	77	27,1	23
17,6	40	28,5	6
17,9	20	28,8	11
18,2	35	29,7	5
18,8	27	30,6	6
19,7	14	32,5	5
20,2	18	34,5	7
20,5	40	35,0	4
21,3	5	36,3	8

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,5	15	22,0	34
8,8	95	20,2	18
11,4	20	20,5	40
11,7	37	22,5	12
12,1	31	22,8	29
13,4	20	23,0	24
14,4	44	23,8	12
16,1	13	24,2	60
17,1	100	25,0	38
17,4	77	25,5	29
17,6	40	26,2	10
17,9	20	26,6	14
18,2	35	27,1	23

18,8	27	28,8	11
19,7	14		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,8	95	18,2	35
11,4	20	18,8	27
11,7	37	20,5	40
12,1	31	22,0	34
13,4	20	22,8	29
14,4	44	23,0	24
17,1	100	24,2	60
17,4	77	25,0	38
17,6	40	25,5	29
17,9	20	27,1	23

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,8	95	17,6	40
11,7	37	18,2	35
12,1	31	20,5	40
14,4	44	22,0	34
17,1	100	24,2	60
17,4	77	25,0	38

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,8	95
14,4	44
17,1	100

17,4	77
17,6	40
20,5	40
24,2	60

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,8	95
17,1	100
17,4	77
24,2	60

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 16):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
3,3	4	19,4	9
8,9	32	20,6	12
11,8	39	22,1	6
13,3	6	22,5	6
13,6	4	22,9	13
14,3	5	23,6	20
15,4	34	24,7	4
16,2	33	25,1	2
17,4	18	26,9	12
17,8	100	27,3	7
18,0	54	31,4	5
18,5	10	31,9	5

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	32	20,6	12
11,8	39	18,0	54
15,4	34	18,5	10
16,2	33	22,9	13
17,4	18	23,6	20
17,8	100	26,9	12

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	32	17,8	100
11,8	39	18,0	54
15,4	34	23,6	20
16,2	33		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	32	16,2	33
11,8	39	17,8	100
15,4	34	18,0	54

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 17), donde se determina la estequiometría 1:1:

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,19–7,13 (m, 2H, ArH); 7,10–7,04 (m, 1H, ArH); 6,26 (s, 2H, CH=); 4,23 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,56–3,33 (m, 8H, CH₂); 3,28–3,11 (m, 4H, CH₂); 2,38–2,33 (m, 1H, CH₂); 2,07–1,80 (m, 3H, CH₂); 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 171°C (Fig. 18).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-
10 diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 19):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
4,4	3	20,0	7
9,1	29	22,3	2
10,3	12	22,6	2
11,8	13	23,6	16
13,2	6	24,3	1
13,6	15	25,4	3
15,5	12	25,7	8
16,0	14	26,7	18
16,5	4	30,0	1
17,4	25	31,3	3
17,7	100	32,4	2
18,1	9	35,9	4
19,5	4		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P3 de la
15 sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
9,1	29	17,7	100
10,3	12	16,0	14
11,8	13	17,4	25
13,6	15	23,6	16
15,5	12	26,7	18

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
9,1	29
17,4	25
17,7	100

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 20), donde se determina la estequiometría 1:1:

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,19–7,13 (m, 2H, ArH); 7,10–7,04 (m, 1H, ArH); 6,26 (s, 2H, CH=); 4,23 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,56–3,33 (m, 8H, CH₂); 3,28–3,11 (m, 4H, CH₂); 2,38–2,33 (m, 1H, CH₂); 2,05–1,77 (m, 3H, CH₂); 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal maleica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 171°C (Fig. 21).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 22):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,0	100	20,6	7
9,6	4	21,2	1
10,6	2	21,9	6
12,1	4	22,7	1
12,6	4	23,6	23
13,9	9	24,0	2
14,3	13	24,3	3
14,8	23	24,8	11
15,1	11	25,2	4
15,9	18	25,5	10
16,6	3	25,9	4
16,9	6	28,3	2
17,5	18	28,8	3
18,1	12	30,8	1
18,5	23	33,6	2
19,4	39	37,7	1
19,7	8	39,2	1
20,4	8		

- 5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,0	100	18,1	12
14,3	13	18,5	23
14,8	23	19,4	39
15,1	11	23,6	23
15,9	18	24,8	11
17,5	18	25,5	10

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,0	100
14,8	23
18,5	23
19,4	39
23,6	23

- 5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 23), donde se determina la estequiometría 1:1:

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,85–7,82 (m, 2H, ArH); 7,45–7,40 (m, 3H, ArH); 7,19–7,13 (m, 2H, ArH); 7,10–7,04 (m, 1H, ArH); 4,22 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,55–3,34 (m, 8H, CH₂); 3,26–3,11 (m, 4H, CH₂); 2,42–2,35 (m, 1H, CH₂); 2,05–1,77 (m, 3H, CH₂); 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

- 15 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 169°C (Fig. 24).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

- 20 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 25):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,1	100	19,9	8
9,2	1	21,7	1
12,3	3	23,5	3
13,2	4	24,1	1
13,7	5	24,8	6
14,3	6	25,3	1
14,5	6	25,9	2
14,9	10	27,0	1
15,9	2	27,6	1
17,0	2	28,2	2
17,5	5	28,5	1
18,6	16	29,4	1
18,9	11	32,3	1
19,3	4	34,5	1
19,5	2	35,5	1

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

5

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,1	100	17,5	5
13,7	5	18,6	16
14,3	6	18,9	11
14,5	6	19,9	8
14,9	10	24,8	6

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
------------	---------------

6,1	100
14,9	10
18,6	16
18,9	11

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 26), donde se determina la estequiometría 1:1:

5 RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,85–7,82 (m, 2H, ArH); 7,45–7,40 (m, 2H, ArH); 7,18–7,12 (m, 2H, ArH); 7,09–7,03 (m, 1H, ArH); 4,22 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,54–3,35 (m, 4H, CH₂); 3,28–3,07 (m, 8H, CH₂); 2,38–2,28 (m, 1H, CH₂); 2,00–1,77 (m, 3H, CH₂); 1,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃); 1,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃).

10 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal bencenosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 160°C (Fig. 27).

15 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fosfórica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fosfórica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 28):

Pos. [°2 θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2 θ]	Int. rel. [%]
7,1	74	25,7	28
9,4	16	26,2	11
12,3	79	26,5	3
12,8	32	26,9	9
14,2	2	27,9	5

15,5	7	28,5	4
16,2	25	29,0	3
16,7	15	29,3	2
17,8	10	29,9	4
18,5	14	31,2	14
18,8	100	31,8	4
19,5	17	32,8	4
19,8	9	33,0	3
20,8	20	34,8	2
21,7	19	35,4	1
22,3	11	36,0	1
23,3	8	37,4	2
23,9	6	38,1	2
24,2	24	39,0	8
24,7	18		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fosfórica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,1	74	19,5	17
9,4	16	20,8	20
12,3	79	21,7	19
12,8	32	22,3	11
16,2	25	24,2	24
16,7	15	24,7	18
17,8	10	25,7	28
18,5	14	26,2	11
18,8	100	31,2	14

- 5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fosfórica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
------------	---------------	------------	---------------

7,1	74	18,8	100
12,3	79	20,8	20
12,8	32	24,2	24
16,2	25	25,7	28

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fosfórica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2 θ]	Int. rel. [%]
7,1	74
12,3	79
12,8	32
18,8	100

5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fosfórica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 29):

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,22–7,18 (m, 1H, ArH); 7,16–7,10 (m, 1H, ArH); 7,07–7,00 (m, 1H, ArH); 4,22 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,74–3,71 (m, 1H, CH₂); 3,53–3,34 (m, 6H, CH₂); 3,29–3,05 (m, 4H, CH₂); 2,32–2,27 (m, 1H, CH₂); 2,18–2,11 (m, 1H, CH₂); 2,05–1,97 (m, 1H, CH₂); 1,89–1,83 (m, 2H, CH₂); 1,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal fosfórica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 223°C (Fig. 30).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal sulfúrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal sulfúrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 31):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,3	83	22,1	10
7,8	20	23,2	8
10,4	8	23,4	4
13,2	21	23,8	13
15,2	23	24,4	23
15,5	9	25,7	8
17,0	100	26,7	8
17,6	6	32,2	4
18,4	10	33,1	7
20,2	24	34,7	2
21,0	64		

5

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal sulfúrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,3	83	20,2	24
7,8	20	21,0	64
13,2	21	22,1	10
15,2	23	23,8	13
17,0	100	24,4	23
18,4	10		

10

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal sulfúrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,3	83	17,0	100
7,8	20	20,2	24
13,2	21	21,0	64
15,2	23		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal sulfúrica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,3	83
15,2	23
17,0	100
21,0	64

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal sulfúrica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 32):

10 RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,20–7,13 (m, 2H, ArH); 7,10–7,04 (m, 1H, ArH); 4,23 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,60–3,34 (m, 8H, CH₂); 3,27–3,14 (m, 4H, CH₂); 2,42–2,38 (m, 1H, CH₂); 2,09–2,01 (m, 1H, CH₂); 1,95–1,84 (m, 2H, CH₂); 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal sulfúrica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene un pico endotérmico a 167°C (Fig. 33).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal succínica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la
5 sal succínica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 34):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,5	36	21,1	5
6,8	26	22,3	23
8,8	100	22,8	8
11,5	27	23,2	11
11,8	67	23,6	19
13,6	27	23,9	27
14,4	13	24,4	22
14,9	31	24,6	38
15,5	15	25,3	6
15,9	8	25,9	23
17,1	83	26,5	6
17,5	85	27,2	7
18,2	57	29,1	5
18,7	30	32,2	2
19,0	13	33,9	7
19,8	20	35,5	3
20,4	30		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la
sal succínica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-
10 diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,5	36	18,7	30
6,8	26	19,0	13

8,8	100	19,8	20
11,5	27	20,4	30
11,8	67	22,3	23
13,6	27	23,2	11
14,4	13	23,6	19
14,9	31	23,9	27
15,5	15	24,4	22
17,1	83	24,6	38
17,5	85	25,9	23
18,2	57		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal succínica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,5	36	18,2	57
6,8	26	18,7	30
8,8	100	19,8	20
11,5	27	22,3	23
11,8	67	23,9	27
13,6	27	24,4	22
14,9	31	24,6	38
17,1	83	25,9	23
17,5	85		
20,4	30		

5

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal succínica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,5	36	17,5	85
8,8	100	18,2	57
11,8	67	18,7	30

14,9	31	20,4	30
17,1	83	24,6	38

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal succínica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,8	100
11,8	67
17,1	83
17,5	85
18,2	57

5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal succínica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 35):

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,12–7,07 (m, 2H, ArH); 7,02–7,00 (m, 1H, ArH); 4,19 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,53–3,44 (m, 2H, CH₂); 3,40–3,32 (m, 1H, CH₂); 3,23–3,20 (m, 1H, CH₂); 3,12–2,85 (m, 7H, CH₂); 2,77–2,68 (m, 1H, CH₂); 2,54 (2, 4H, CH₂); 2,21–2,15 (m, 1H, CH₂); 1,90–1,83 (m, 1H, CH₂); 1,80–1,70 (m, 2H, CH₂); 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃),

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal succínica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 132 °C (Fig. 36).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal oxálica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal oxálica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 37):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,9	78	21,1	66
9,2	32	21,9	20
12,0	100	23,1	19
12,6	7	23,2	15
16,0	65	24,5	21
17,2	22	25,4	44
18,6	96	28,0	9

5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal oxálica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,9	78	21,1	66
9,2	32	21,9	20
12,0	100	23,1	19
16,0	65	23,2	15
17,2	22	24,5	21
18,6	96	25,4	44

10 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal oxálica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,9	78	18,6	96
9,2	32	21,1	66
12,0	100	21,9	20

16,0	65	24,5	21
17,2	22	25,4	44

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal oxálica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,9	78	18,6	96
9,2	32	21,1	66
12,0	100	25,4	44
16,0	65		

5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal oxálica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,9	78	18,6	96
12,0	100	21,1	66
16,0	65		

10 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal oxálica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 38):

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,18–7,12 (m, 2H, ArH); 7,09–7,03 (m, 1H, ArH); 4,23 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,56–3,33 (m, 8H, CH₂); 3,28–3,11 (m, 4H, CH₂); 2,38–2,33 (m, 1H, CH₂); 2,08–2,00 (m, 1H, CH₂); 1,93–1,84 (m, 2H, CH₂);
15 1,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃); 1,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal oxálica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 188 °C (Fig. 39).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal oxálica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal oxálica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 40):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
3,7	13	20,1	3
7,4	100	20,9	9
11,1	7	22,0	21
11,5	5	22,6	14
12,3	49	23,5	13
14,4	45	25,1	24
14,9	16	26,3	48
16,3	14	27,9	4
16,7	8	30,2	6
17,1	7	32,1	2
17,9	30	36,1	1
18,7	85		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal oxálica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
3,7	13	18,7	85
7,4	100	22,0	21
12,3	49	22,6	14
14,4	45	23,5	13
14,9	16	25,1	24
16,3	14	26,3	48
17,9	30		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal oxálica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,4	100	18,7	85
12,3	49	22,0	21
14,4	45	25,1	24
17,9	30	26,3	48

5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal oxálica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,4	100	18,7	85
12,3	49	26,3	48
14,4	45		

10 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal oxálica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 41):

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,18–7,12 (m, 2H, ArH); 7,09–7,03 (m, 1H, ArH); 4,23 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,56–3,33 (m, 8H, CH₂); 3,28–3,11 (m, 4H, CH₂); 2,38–2,33 (m, 1H, CH₂); 2,08–2,00 (m, 1H, CH₂); 1,93–1,84 (m, 2H, CH₂);
 15 1,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃); 1,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la sal oxálica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 188°C (Fig. 42).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal malónica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la
5 sal malónica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 43):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,6	8	23,1	13
8,9	30	23,5	5
11,6	15	24,5	21
11,8	23	25,3	20
12,3	4	25,9	17
13,6	9	26,3	8
14,6	7	27,0	5
15,5	17	27,6	6
16,2	5	28,5	6
16,7	3	29,2	2
17,2	100	29,7	3
17,8	31	31,1	5
18,2	21	32,3	3
19,0	6	32,8	3
20,8	10	34,9	3
21,1	8	36,7	4
22,3	11	38,3	1
22,5	9		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la
sal malónica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-
10 diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	30	18,2	21

11,6	15	20,8	10
11,8	23	22,3	11
23,1	13	24,5	21
15,5	17	25,3	20
17,2	100	25,9	17
17,8	31		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal malónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	30	18,2	21
11,8	23	24,5	21
17,2	100	25,3	20
17,8	31		

5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal malónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 44), donde se determina la estequiometría 1:1:

10 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 7,06–6,93 (m, 3H, ArH); 4,12 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,53–3,35 (m, 5H, CH₂); 3,21 (s, 2H, CH₂); 3,20–3,07 (m, 6H, CH₂); 2,96–2,90 (m, 1H, CH₂); 2,31–2,24 (m, 1H, CH₂); 2,23–2,14 (m, 1H, CH₂); 2,07–1,99 (m, 1H, CH₂); 1,88–1,83 (m, 1H, CH₂); 1,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

15 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal malónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 144°C (Fig. 45).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal etanosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la
5 sal etanosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 46):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,4	100	23,4	14
9,8	8	23,8	12
12,2	9	25,2	6
13,6	8	25,5	5
14,1	6	27,1	2
14,5	13	27,7	4
14,9	5	28,6	12
15,2	7	29,1	2
15,5	16	30,1	4
17,1	17	32,1	2
17,6	20	32,5	3
17,8	50	33,4	6
19,2	47	34,4	1
19,4	26	35,2	1
20,2	17	36,5	1
20,8	22	38,0	2
21,5	26	38,8	2
22,0	12		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la
10 sal etanosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,4	100	20,2	17

14,5	13	20,8	22
15,5	16	21,5	26
17,1	17	22,0	12
17,6	20	23,4	14
17,8	50	23,8	12
19,2	47	28,6	12
19,4	26		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal etanosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,4	100
17,6	20
17,8	50
19,2	47
19,4	26
20,8	22
21,5	26

- 5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal etanosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
6,4	100
17,8	50
19,2	47

- 10 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal etanosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 47), donde se determina la estequiometría 1:1:

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,19–7,14 (m, 2H, ArH); 7,10–7,03 (m, 1H, ArH); 4,23 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,60–3,33 (m, 8H, CH₂); 3,27–3,13 (m, 4H, CH₂); 2,81 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂); 2,38–2,33 (m, 1H, CH₂); 2,08–1,82 (m, 3H, CH₂); 1,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃); 1,31 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH); 1,15 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal etanosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 124°C (Fig. 48)

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal metanosulfónica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal nítrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal nítrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 49):

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,4	45	22,8	11
8,6	12	23,6	10
11,2	21	24,7	15
11,6	18	24,9	15
12,8	60	25,7	8
13,5	24	25,9	26
13,6	28	26,2	10
14,8	7	27,2	5
15,4	39	27,5	5
15,6	14	27,9	8
16,9	15	28,3	8

17,5	62	28,8	6
18,2	26	29,9	3
18,6	100	30,8	14
19,1	5	34,2	5
20,3	8	37,0	2
21,2	29	37,6	2
22,5	20		

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal nítrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,4	45	18,2	26
8,6	12	22,8	11
11,2	21	23,6	10
11,6	18	24,7	15
12,8	60	18,6	100
13,5	24	21,2	29
13,6	28	22,5	20
15,4	39	24,9	15
15,6	14	25,9	26
16,9	15	26,2	10
17,5	62	30,8	14

5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal nítrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,4	45	17,5	62
11,2	21	18,2	26
12,8	60	18,6	100
13,5	24	21,2	29
13,6	28	22,5	20
15,4	39	25,9	26

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal nítrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

5

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,4	45
12,8	60
15,4	39
17,5	62
18,6	100

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal nítrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
7,4	45
12,8	60
17,5	62
18,6	100

10 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal nítrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 50):

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,19–7,13 (m, 2H, ArH); 7,10–7,03 (m, 1H, ArH); 4,23 (q, 1H, *J* = 6,8 Hz, CH); 3,55–3,33 (m, 8H, CH₂); 3,28–3,24 (m, 2H, CH₂); 3,14–3,10 (m, 2H, CH₂); 2,40–2,28 (m, 1H, CH₂); 2,08–1,74 (m, 3H, CH₂); 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

15

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal nítrica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 175°C (Fig. 51).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal S(+)-mandélica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal S(+)-mandélica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD (Fig. 52):

10

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,6	42	19,7	17
8,9	56	20,2	13
9,1	61	20,6	37
10,0	11	21,2	43
10,5	11	22,0	20
13,2	28	22,5	14
13,4	22	23,0	39
13,8	35	23,9	28
15,1	28	24,2	34
15,4	44	24,5	14
15,9	100	26,8	4
16,3	76	27,7	14
17,4	19	28,4	12
18,1	60	29,3	10
18,9	35	32,1	3

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal S(+)-mandélica de (*R*)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
------------	---------------	------------	---------------

8,6	42	17,4	19
8,9	56	18,1	60
9,1	61	18,9	35
13,2	28	19,7	17
13,4	22	20,6	37
13,8	35	21,2	43
15,1	28	22,0	20
15,4	44	23,0	39
15,9	100	23,9	28
16,3	76	24,2	34

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal S(+)-mandélica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,6	42	16,3	76
8,9	56	18,1	60
9,1	61	18,9	35
13,2	28	20,6	37
13,8	35	21,2	43
15,1	28	23,0	39
15,4	44	23,9	28
15,9	100	24,2	34

- 5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal S(+)-mandélica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]	Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,6	42	16,3	76
8,9	56	18,1	60
9,1	61	18,9	35
13,8	35	20,6	37
15,4	44	21,2	43
15,9	100	23,0	39

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal S(+)-mandélica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente patrón de XRPD:

Pos. [°2θ]	Int. rel. [%]
8,9	56
9,1	61
15,9	100
16,3	76
18,1	60

5 En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal S(+)-mandélica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene el siguiente ¹H-RMN (Fig. 53):

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,49–7,46 (m, 2H, ArH); 7,33–7,23 (m, 3H, ArH); 7,15–7,00 (m, 3H, ArH); 4,98 (s, 1H, CH); 4,19 (q, 1H, J = 6,8 Hz, CH);
 10 3,51–3,43 (m, 2H, CH₂); 3,40–3,33 (m, 2H, CH₂); 3,18–2,94 (m, 7H, CH₂); 2,26–2,20 (m, 1H, CH₂); 1,95–1,88 (m, 1H, CH₂); 1,83–1,74 (m, 2H, CH₂); 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃); 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal S(+)-mandélica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona, que tiene un pico endotérmico a 84,5°C (Fig. 54).
 15

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P1 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P2 de la
 20 sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

En una forma de realización, la invención se refiere al polimorfo P3 de la sal maleica de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

5 **PARTE EXPERIMENTAL.**

Se usan las siguientes abreviaturas:

ACN: acetonitrilo

AcOH: ácido acético

AcOiBu: isobutil acetato

10 ac.: acuoso

DCM: diclorometano

DMSO: dimetilsulfóxido

Eq: equivalente

EtOAc: etil acetato

15 EtOH: etanol

EJ: ejemplo

h: hora/s

MeOH: metanol

MIK: metil isobutil cetona

20 Min: minutos

MTBE: metil ter-butyl éter

IPA: isopropanol

t. a.: temperatura ambiente

Sat: saturado

25 Sol.: solución

THF: tetrahidrofurano

Técnicas analíticas.

Se han usado las siguientes técnicas en esta invención a fin de caracterizar e identificar o bien (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona o sus diferentes sales:

- 5 • XRPD (difractometría de polvo de rayos X, conforme a sus siglas en inglés).

El análisis de XRPD se realizó utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert con radiación de Cu K α en la geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector monodimensional de tiras múltiples en tiempo real.

- 10 Los difractogramas se registraron de 3° a 40° (2 θ) a una velocidad de barrido de 17,6° por minuto.

- DSC (calorimetría de barrido diferencial, conforme a sus siglas en inglés).

- 15 Los análisis de DSC se registraron con un instrumento Mettler Toledo DSC2. Las muestras se pesaron en un crisol de aluminio de 40 μ l con una tapa con pequeñas perforaciones, y se calentaron a de 25 a 300°C a un índice de 10°C/min, bajo nitrógeno (50 ml/min).

- Caracterización de resonancia magnética nuclear protónica (¹H-RMN).

- 20 Los análisis de ¹H-RMN se registraron en metanol deuterado (d₄-CH₃OH) o cloroformo (d-CHCl₃) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB 1H/19F/X de 5 mm. Los espectros se adquirieron disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,7 ml de disolvente deuterado.

Ensayos preliminares de miscibilidad en (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona base libre.

- 25 Con el fin de determinar los disolventes más adecuados para ser utilizados, la miscibilidad de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona base libre se estudió en disolventes seleccionados

(ver Tabla 2). El número de volúmenes necesarios para "disolver" el aceite en el disolvente correspondiente a temperatura ambiente se informa en la tabla. En general, el aceite es libremente miscible en todos los disolventes evaluados.

- 5 Tabla 2: Resultados de miscibilidad de la base libre de (R)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona en diferentes disolventes.

Disolvente	Miscibilidad
H ₂ O	10V
IPA	10V
MIK	10V
THF	10V
Tolueno	10V

donde MIK representa metil isobutil cetona; IPA representa isopropanol; y THF representa tetrahidrofurano.

- 10 Caracterización (¹H RMN) de (R)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona base libre.

La base libre obtenida por síntesis química se obtuvo como un aceite, y se caracterizó por ¹H resonancia magnética nuclear (Figura 1).

Formación de sales.

- 15 Los ácidos usados para investigar las sales de (R)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios:

- Ácidos con suficiente acidez para protonar la base libre.
- Ácidos que son compuestos farmacéuticamente aceptables.

Las propiedades de pK_a de los ácidos formadores de sales con (R)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se resumen en la Tabla 3.

5 Tabla 3. Resumen de los contraiones ácidos que forman sales con (R)-9-(2,5-difluorofenil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

Ácido	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}
Ácido clorhídrico	-7		
Ácido fumárico	3	4,4	
Ácido bromhídrico	-6		
Ácido maleico	3	4,4	
Ácido bencenosulfónico	0,7		
Ácido fosfórico	2	7,1	12,3
Ácido sulfúrico	-3	1,9	
Ácido succínico	4,2	5,6	
Ácido oxálico	1,3	4,3	
Ácido malónico	2,8	5,7	
Ácido metanosulfónico	-1,2		
Ácido etanosulfónico	2,1		
Ácido nítrico	-1,4		
Ácido (S)-(+)-mandélico	3,4		

El procedimiento general para preparar las sales fue el siguiente:

10 Experimentos de molienda: en un microtubo de 2 ml, se añadieron la base libre y aprox. 1 eq. del contraión ácido correspondiente. Se añadió 1 gota de disolvente y 2 bolas de acero inoxidable, y la mezcla resultante se trituró en un molino de bolas (3 x 15 min, 30 Hz). Los sólidos recuperados se secaron antes del análisis de XRPD.

Experimentos de suspensión, precipitación y evaporación: en un microtubo de 2 ml, se mezclaron la base libre y aprox. 1 eq. del contraión ácido correspondiente. Se añadió disolvente para obtener una solución transparente o una suspensión:

- 5 – Cuando se obtuvo una suspensión, la mezcla se agitó a temperatura ambiente o a 40°C durante la noche.
- Cuando se preparó una solución transparente, la solución se enfrió hasta 0–5°C o –20°C para obtener un precipitado sólido (precipitación), o se evaporó hasta sequedad en condiciones ambientales o con un rotavapor
- 10 (evaporación).

En ambas situaciones, los sólidos recuperados se aislaron por centrifugación y se secaron antes del análisis de XRPD.

- 15 Los resultados obtenidos (Tabla 4) indican que (R)–9–(2,5–difluorofenetil)–4–etil–2–metil–1–oxa–4,9–diazaspiro[5.5]undecan–3–ona forma sales con cuatro clases de ácidos:

- ácidos inorgánicos: HCl, HBr, H₃PO₄, H₂SO₄ y ácido nítrico
- ácidos sulfónicos: ácidos bencenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico
- 20 • diácidos carboxílicos C1–C4 no sustituidos: ácidos maleico, fumárico, oxálico, malónico y succínico
- ácido (S)–(+)-mandélico.

Tabla 4. Datos experimentales de los experimentos de formación de sales

con ca. 1 eq. de ácido

Ácido	Disolvente	Solución ácida	Método	Resultado XRPD
Ácido clorhídrico	agua	ac. 1M HCl	Precipitación	P1
	IPA	ac. 1M HCl	Evaporación lenta	P2
	MIK	ac. 1M HCl	Precipitación	P1
	THF	ac. 1M HCl	Evaporación lenta	P1+P2
	Tolueno	ac. 1M HCl	Evaporación rápida	P2
	IPA	1.25M HCl IPA	Precipitación	P1
	DCM	1.25M HCl IPA	Evaporación rápida	P1 + 1 pico
	MeOH	1.25M HCl MeOH	Evaporación rápida	P1
	Xileno	1.25M HCl MeOH	Evaporación rápida	P1
	EtOH	1.25M HCl EtOH	Precipitación	P1
	TBME	1.25M HCl EtOH	Precipitación	P1
	Dioxano	4M HCl Dioxano	Precipitación	P1
	AcOEt	4M HCl Dioxano	Precipitación	P1
	AcOEt	1.25M HCl MeOH	Evaporación lenta	P1
	Heptano	1.25M HCl	Precipitación	P1

		IPA		
	Et ₂ O	ac. 1M HCl	Evaporación lenta	P2
	CHCl ₃	1.25M HCl MeOH	Evaporación lenta	P1
	THF	1.25M HCl EtOH	Precipitación	P1
	DCM	1.25M HCl IPA	Evaporación rápida	P1
	DCM	1.25M HCl IPA	Evaporación rápida	P1
Ácido fumárico	AcOiBu	–	Suspensión	P1
	MIK	–	Suspensión	P1
	Tolueno	–	Suspensión	P1
	AcOiBu	–	Molienda	P1
	DCM	–	Molienda	P1
	MeOH	–	Evaporación lenta	P1
	THF	–	Suspensión	P1
	EtOH	–	Suspensión	P1
	THF	–	Suspensión	P1
	ACN	–	Suspensión	P1
	TBME	–	Suspensión	P1
	IPA	–	Cristalización	P1
	Agua	–	Cristalización	P1
Ácido bromhídrico	IPA	–	Precipitación	P1
	MIK	–	Precipitación	P1
	THF	–	Precipitación	P1
	THF	–	Precipitación	P1
	Agua	–	Evaporación	P1
Ácido maleico	IPA	–	Precipitación	P1
	MIK	–	Suspensión	P2

	Tolueno	–	Suspensión	P1+P3
	IPA	–	Precipitación	P3
	MIK	–	Suspensión	P2
	Agua	–	Evaporación	P1+P2
	THF	–	Evaporación	P1+P3
Ácido bencenosulfónico	IPA	–	Precipitación	P1
	MIK	–	Precipitación	P1
	THF	–	Precipitación	P1
	Tolueno	–	Precipitación	P1
	IPA	–	Precipitación	P1
	Agua	–	Evaporación	P1+P2
Ácido fosfórico	IPA	–	Precipitación	P1
	MIK	–	Precipitación	P1
	THF	–	Precipitación	P1
Ácido sulfúrico	IPA	–	Precipitación	P1
	MIK	–	Precipitación	P1
	THF	–	Precipitación	P1
Ácido succínico	IPA	–	Precipitación	P1
	MIK	–	Suspensión	P1
	THF	–	Evaporación	P1
	Tolueno	–	Evaporación	P1
Ácido oxálico	Agua	–	Precipitación	P2
	IPA	–	Precipitación	P1
	MIK	–	Precipitación	P2
	THF	–	Precipitación	P1
	Tolueno	–	Suspensión	P1+P3
Ácido malónico	IPA	–	Precipitación	P1
	MIK	–	Precipitación	P1
	Tolueno	–	Evaporación	NA
Ácido metanosulfónico	Tolueno	–	Precipitación	P1

Ácido etanosulfónico	Tolueno	–	Precipitación	P1
	Agua	–	Evaporación	P1
	MIK	–	Evaporación	P1
	THF	–	Evaporación	P1
	MIK	–	Evaporación	P1
Ácido nítrico	Agua	–	Precipitación	P1
	IPA	–	Precipitación	P1
	MIK	–	Precipitación	P1
	THF	–	Precipitación	P1
	Tolueno	–	Precipitación	P1

Además, se aplicaron otras condiciones experimentales en dos casos, como se representa en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos experimentales de preparación de sales por metodologías especiales.

Ácido	Disolvente	Descripción experimental	Resultado XRPD
Acido maleico	–	Las sales de maleato previamente obtenidas (P2 y P3) se sometieron a un tratamiento térmico (transición sólido–sólido anterior observada en termograma de DSC), y los sólidos se analizaron por XRPD.	P1
Ácido benceno sulfónico	Agua	Los sólidos obtenidos de la evaporación lenta a partir de una solución acuosa se expusieron a 90% H. R. y T. A. durante 14 días.	P2

Un resumen de los resultados de las diferentes sales obtenidas a partir de (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona se muestra en la Tabla 6.

5

Tabla 6. Resumen de las diferentes formas de sales obtenidas con (R)-9-(2,5-difluorofenetil)-4-etil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ona.

Estructura ácida	Nombre del ácido	Formas cristalinas	P. F. (°C) por DSC
HBr	Ácido bromhídrico	1 Forma	245
HCl	Ácido clorhídrico	3 Formas	250 (P1)
HNO ₃	Ácido nítrico	1 Forma	175
H ₃ PO ₄	Ácido fosfórico	1 Forma	223
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico	1 Forma	167
PhSO ₃ H	Ácido bencenosulfónico	2 Formas	169 (P1)
EtSO ₃ H	Ácido etanosulfónico	1 Forma	124
<i>Cis</i> -HOOC-CH=CH-COOH	Ácido maleico	3 Formas	171 (P1)
<i>Trans</i> -HOOC-CH=CH-COOH	Ácido fumárico	1 Forma	196
HOOC-CH ₂ -COOH	Ácido malónico	1 Forma	145
HOOC-COOH	Ácido oxálico	2 Formas	188 (P1)
HOOC-CH ₂ -CH ₂ -COOH	Ácido succínico	1 Forma	132
O=C(O)C(O)Ph	Ácido (S)-(+)-mandélico	1 Forma	85