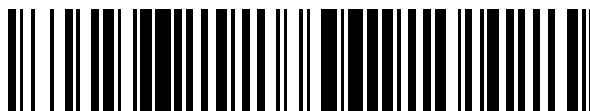


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 938**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2010 E 10747619 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2470545**

54 Título: **Formas anhidrato de un derivado de piridina**

30 Prioridad:

27.08.2009 US 237435 P

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

31.01.2014

73 Titular/es:

**NERRE THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Stevenage Bioscience Catalyst, Office F25
Incubator Building, Gunnels Wood Road
Stevenage Herts SG1 2FX, GB**

72 Inventor/es:

**CRAIG, ANDREW SIMON;
ISMAIL, SALIMA ZARAH y
LAWRENCE, RONNIE MAXWELL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 440 938 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas anhidrato de un derivado de piridina

Campo de la invención

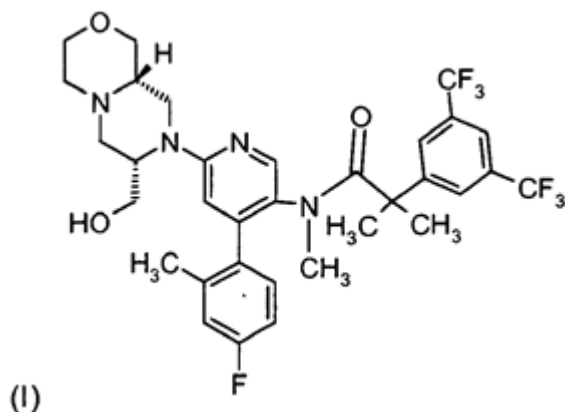
5 La presente invención se refiere a formas cristalinas del anhidrato de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida, formulaciones farmacéuticas que las contienen, su uso en terapia y los procedimientos para la preparación de las mismas. Este compuesto es un antagonista de los receptores NK1 y NK3 y por lo tanto puede ser de utilidad en el tratamiento de trastornos psicóticos, depresión, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos relacionados con sustancias.

10 **Antecedentes de la invención**

El documento de patente internacional WO07/028654 describe una serie de derivados de piridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como antagonistas de los receptores NK1 y NK3 que por lo tanto pueden ser de utilidad en el tratamiento de trastornos psicóticos. En particular, el compuesto 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se describen en el documento de patente internacional WO07/028654.

La sal de clorhidrato de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida también se describe en el documento de patente internacional WO07/028654.

20 La estructura de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida se muestra en la fórmula (I) a continuación.



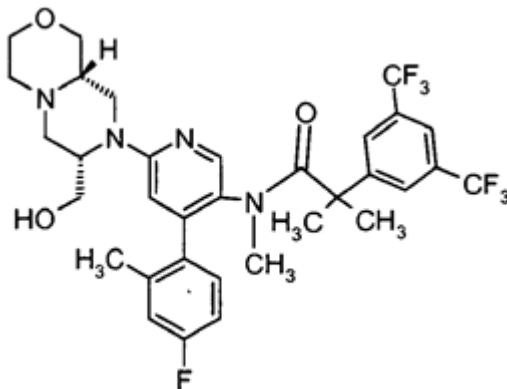
25 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como el ácido tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, múxico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfínico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo los ácidos bencenosulfónico y 4-metilo bencenosulfónico.

30 Se obtiene el compuesto de fórmula (I) o su clorhidrato, según el procedimiento descrito en el documento de patente internacional WO07/028654, en forma de sólidos amorfos parcialmente o totalmente que son higroscópicos. Los sólidos amorfos y particularmente los sólidos higroscópicos son difíciles de manejar bajo condiciones de procesamiento farmacéutico típicamente debido a las bajas densidades cuando están a granel y a propiedades de flujo insatisfactorias.

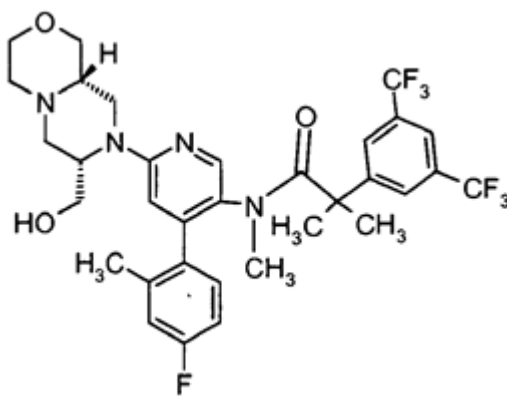
En consecuencia, existe una necesidad de formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) con propiedades fisicoquímicas superiores que puedan utilizarse ventajosamente en el procesamiento farmacéutico y las composiciones farmacéuticas.

Compendio de la invención

Hemos descubierto ahora una forma de anhidrato cristalino de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida que tiene la Fórmula (I)



5 En un primer aspecto de la invención, se proporciona el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino.



10 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, en la que el patrón de XRPD se expresa en términos de ángulos 2 zeta y se obtiene con un difractómetro utilizando radiación X de $K\alpha$ de cobre.

15 En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, caracterizado por sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) como en la Figura 1, en donde el patrón de XRPD se expresa en términos de ángulos 2 zeta obtenido con un difractómetro utilizando radiación X de $K\alpha$ de cobre, en donde el patrón de XRPD comprende 2 picos de ángulo zeta a esencialmente las siguientes posiciones: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ grados, que corresponden, respectivamente, a un espaciado d de 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 y 5,9 Angstroms (Å).

25 En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, caracterizado por sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) como en la Figura 1, en donde el patrón de XRPD se expresa en términos de ángulos 2 zeta obtenido con un difractómetro utilizando radiación X de $K\alpha$ de cobre, en donde el patrón de XRPD comprende 2 picos de ángulo zeta a esencialmente las siguientes posiciones: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,1 \pm 0,1$, $13,2 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$, $15,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $16,5 \pm 0,1$, $16,8 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $17,4 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $18,1 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $18,7 \pm 0,1$, $19,4 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$, $20,1 \pm 0,1$, $20,2 \pm 0,1$, $20,5 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $21,8 \pm 0,1$ grados, que corresponden, respectivamente, a un espaciado d de

20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,8, 6,7, 6,6, 6,3, 6,1, 5,9, 5,9, 5,6, 5,6, 5,4, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,1, 4,9, 4,9, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,4, 4,3, 4,3, 4,1 y 4,1 Angstroms (Å).

5 Como un sexto aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, caracterizado por sustancialmente el mismo espectro de ^{13}C resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN) como en la figura 3, en donde se obtuvo el espectro de SSRMN en un espectrómetro que funcionaba a una frecuencia de 100,56 MHz para la observación de ^{13}C utilizando una secuencia de impulsos de polarización cruzada con un espectrómetro Bruker de 4 mm de triple resonancia sonda de ángulo mágico girando a una frecuencia del rotor de 8 kHz.

10 Como un séptimo aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, caracterizado por un espectro de SSRMN obtenido en un espectrómetro funcionando a una frecuencia de 100,56 MHz para la observación de ^{13}C utilizando una secuencia de impulsos de polarización cruzada con un espectrómetro Bruker de 4 mm de triple resonancia, sonda de ángulo mágico girando a una frecuencia del rotor de 8 kHz, en donde el SSNMR comprende desplazamientos químicos a $175,03 \pm 0,2$, $163,30 \pm 0,2$, $158,66 \pm 0,2$, $156,50 \pm 0,2$, $149,79 \pm 0,2$, $148,17 \pm 0,2$, $146,96 \pm 0,2$, $139,56 \pm 0,2$, $133,19 \pm 0,2$, $132,32 \pm 0,2$, $129,76 \pm 0,2$, $126,5 \pm 0,2$, $124,15 \pm 0,2$, $120,37 \pm 0,2$, $119,20 \pm 0,2$, $118,16 \pm 0,2$, $112,83 \pm 0,2$, $70,62 \pm 0,2$, $67,61 \pm 0,2$, $64,96 \pm 0,2$, $59,89 \pm 0,2$, $57,08 \pm 0,2$, $55,50 \pm 0,2$, $52,41 \pm 0,2$, $48,35 \pm 0,2$, $40,79 \pm 0,2$, $32,75$ y $21,12 \pm 0,2$ ppm.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino según la presente invención. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20 Como otro aspecto, la presente invención proporciona una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino según la presente invención para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, depresión, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos relacionados con sustancias.

25 Como otro aspecto, la presente invención proporciona una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino según la presente invención para su uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de la esquizofrenia, depresión y dependencia del alcohol.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino según la presente invención para uso en terapia.

30 Como otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino según la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, depresión, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos relacionados con sustancias.

35 Como otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino según la presente invención para su uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, depresión, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos relacionados con sustancias.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino según la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la esquizofrenia, depresión y dependencia del alcohol.

40 Como otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino según la presente invención para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la esquizofrenia, depresión y dependencia del alcohol.

Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 representa un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino según la presente invención. El patrón de XRPD se expresa en términos de ángulos 2 zeta y se obtiene con un difractómetro utilizando radiación X de $K\alpha$ de cobre, según los procedimientos descritos en este documento.

50 La Figura 2 representa un termograma de una calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino. La DSC se llevó a cabo en un sistema de TA Q1000 TA a una velocidad de barrido de 10°C por minuto, utilizando un tamaño de muestra de entre 1 y 2 mg del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino según los procedimientos descritos en este documento.

La Figura 3 representa el espectro de RMN en estado sólido (SSRMN) del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino según la presente invención. El espectro de RMN en estado sólido se obtuvo en un

espectrómetro funcionando a una frecuencia de 100,56 MHz para la observación de ^{13}C y una velocidad de rotación de 8 kHz, según los procedimientos descritos en este documento.

Descripción detallada de la invención

5 Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

10 Como se usa en este documento, el término "sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X" se entiende que significa que aquellos patrones de difracción de rayos X de polvo que tengan picos de difracción con valores de 2 zeta dentro de más o menos $0,1^\circ$ del patrón de difracción se denominan en este documento como dentro del ámbito del patrón de difracción al que se ha hecho referencia. De una manera similar, el término "incluye al menos sustancialmente los picos de la Tabla 1", se entiende en el sentido de que esos patrones de difracción de polvo de rayos X que tienen picos de difracción con valores 2 zeta dentro de más o menos $0,1^\circ$ de la tabla en cuestión están dentro del alcance del patrón de difracción al que se ha hecho referencia en la Tabla 1.

15 En el contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones que aparecen en este documento están clasificados en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la International Classification of Diseases, 10ª edición (ICD-10). Los diversos subtipos de los trastornos mencionados en el presente documento se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación se refieren al código de clasificación en el DSM-IV.

20 En el contexto de la presente invención, el término "trastorno psicótico" incluye: la esquizofrenia incluyendo los subtipos de tipo paranoide (295.30), tipo desorganizado (295.10), tipo catatónico (295.20), tipo no diferenciado (295.90) y tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo, trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, tipo grandioso, tipo celoso, tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; breve trastorno psicótico (298.8), trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a enfermedad médica que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

25 El término depresión y trastorno del estado de ánimo incluye un episodio depresivo importante, episodio maniaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco, trastorno depresivo, incluyendo un trastorno depresivo importante, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado (311), trastorno bipolar incluyendo el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos importantes recurrentes con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo el trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica (293.83) (que incluye los subtipos con síntomas depresivos, con episodio tipo depresivo importante, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos), trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (incluyendo los subtipos con síntomas depresivos, con síntomas maniacos y con síntomas mixtos) y el trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera (296.90).

30 El término ansiedad incluye el ataque de pánico; trastorno de pánico incluyendo trastorno de pánico sin agorafobia (300.01) y trastorno de pánico con agorafobia (300.21); agorafobia; agorafobia sin historia de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29, anteriormente fobia simple) que incluye los subtipos tipo de animal, tipo medio ambiente natural, tipo de daño de inyecciones de sangre, tipo situacional y otros tipos, fobia social (trastorno de ansiedad social, 300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno por estrés postraumático (309.81), trastorno por estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica general (293.84), trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad por separación (309.21), trastornos de adaptación con ansiedad (309.24) y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00):

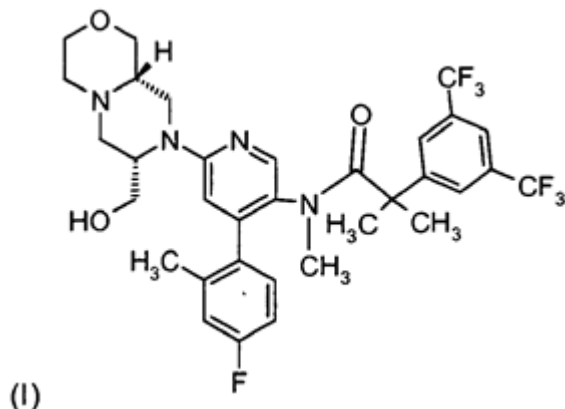
35 El término trastornos del sueño incluye trastornos primarios del sueño tales como disomnias tal como insomnio primario (307.42), hipersomnia primaria (307.44), narcolepsia (347), trastorno del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del sueño del ritmo circadiano (307.45) y disomnias no especificada de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño, tales como parasomnias tal como el trastorno de las pesadillas (307.47), los terrores nocturnos (307.46), trastorno de sonambulismo (307.46) y la parasomnia no especificada de otra manera

(307.47); trastornos del sueño relacionados con otros trastornos mentales, tales como el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y la hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); trastornos del sueño debidos a una enfermedad médica, en particular, las alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático, el síndrome de piernas inquietas, enfermedades del corazón y pulmón; y trastornos del sueño inducidos por sustancias, incluyendo los subtipos de tipo insomnio, tipo hipersomnia, tipo parasomnia y de tipo mixto; apnea del sueño y el síndrome de jet-lag.

El término trastornos relacionados con sustancias incluye trastornos de uso de sustancias tal como la dependencia de sustancias, ansia de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias tales como la intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirium inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño y trastorno perceptivo persistente alucinogénico (flashbacks) inducidos por sustancias; trastornos relacionados con el alcohol, tales como la dependencia del alcohol (303.90), abuso de alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio de intoxicación por alcohol, delirio de abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado de otra manera (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o tipo anfetamina) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), adicción a las anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio de intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, trastorno sexual inducido por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno relacionado con las anfetaminas no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastornos relacionados con la cafeína no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con el cannabis tales como la dependencia de cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20), intoxicación por cannabis (292.89), delirio por intoxicación con cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastornos relacionados con el cannabis no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína tales como dependencia de la cocaína (304.20), abuso de la cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado de ánimo inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, y trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno no especificado de otra manera relacionado con la cocaína (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (flashbacks) (292.89), delirio de intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con inhaladores tales como la dependencia de inhaladores (304.60), abuso de inhaladores (305.90), intoxicación por inhaladores (292.89), delirio de intoxicación por inhaladores, demencia persistente inducida por inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado de ánimo inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y trastornos relacionados con inhaladores no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina, tales como la dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastornos relacionados con la nicotina no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opiáceos tales como la dependencia de opiáceos (304.00), abuso de opiáceos (305.50), intoxicación por opiáceos (292.89), abstinencia de opiáceos (292.0), delirio de intoxicación de opiáceos, trastorno psicótico inducido por opiáceos, trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, disfunción sexual inducida por opiáceos, trastorno del sueño inducido por opiáceos y trastornos relacionados con opiáceos no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o tipo fenciclidina), tales como la dependencia de la fenciclidina (304.60), abuso de fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por la fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por la fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por la fenciclidina y trastorno relacionado con la fenciclidina no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con los sedantes, hipnóticos o ansiolíticos tales como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado emocional inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, y trastornos no especificados relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.9); trastornos relacionados con varias sustancias, tal como

dependencia de varias sustancias (304.80), y otros (o desconocidos) trastornos relacionados con sustancias tales como los esteroides anabolizantes, inhaladores de nitrato y el óxido nítrico.

Se ha encontrado ahora que el compuesto de fórmula (I) se puede obtener en una forma de anhidrato cristalino, que, sorprendentemente, tiene propiedades farmacéuticas particularmente buenas.



5

El enlace con forma de cuña indica que el enlace está por encima del plano del papel. El enlace discontinuo indica que el enlace está por debajo del plano del papel.

Las formas polimórficas del compuesto de fórmula (I) pueden caracterizarse y diferenciarse usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluyendo pero no limitado a la difracción de rayos X de polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y RMN de estado sólido (SSRMN).

El polimorfismo se define como la capacidad de un elemento o compuesto de cristalizar en más de una fase cristalina distinta. Por lo tanto, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, sin embargo, ya que las propiedades de cualquier sólido depende de su estructura, diferentes polimorfos pueden mostrar distintas propiedades físicas, tales como diferentes perfiles de solubilidad, diferentes puntos de fusión, diferentes perfiles de disolución, diferente estabilidad térmica y/o fotoestabilidad, diferente vida útil, diferentes propiedades de suspensión y diferentes tasas de absorción fisiológica. La inclusión de un disolvente en el sólido cristalino produce solvatos, y en el caso del agua como disolvente, hidratos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino.

En una realización, la forma cristalina de anhidrato del compuesto de fórmula (I) es la Forma 1.

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino está caracterizado por sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) como en la Figura 1, en donde el patrón de XRPD se expresa en términos de ángulos 2 zeta y se obtiene con un difractómetro utilizando radiación X de $K\alpha$ de cobre.

El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la Forma 1 de anhidrato cristalino se puede determinar utilizando técnicas y equipos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la química analítica y la caracterización física. El patrón de difracción de la figura 1 se adquirió en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3050/60, utilizando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: $Cu\ K\alpha$, tensión del generador: 45 kV, generador de corriente: 40 mA, tamaño de paso: $0,008^\circ 2\theta$, tiempo por paso: 575 segundos, tipo de ranura de divergencia: fijo, tamaño de ranura de divergencia: $0,4354^\circ$, la temperatura de la medición está en el intervalo de 20 a $25^\circ C$, radio de goniómetro: 240 mm. La muestra se preparó metiéndola en un capilar de 0,7 mm. Ángulos característicos de XRPD y espaciados d se registran en la Tabla 1. El margen de error es de aproximadamente $\pm 0,1^\circ 2\theta$ para cada una de las asignaciones de picos.

Se utilizó una muestra de polvo del anhidrato de la Forma 1 cristalina obtenida en el Ejemplo 1 Método B para producir el patrón de XRPD de la Figura 1. Se representan los ángulos 2 zeta en grados (eje x) frente a la intensidad de pico en términos de la tasa de recuento por segundo (eje y). El patrón de difracción de rayos X es único para la forma particular; exhibiendo un único conjunto de picos de difracción que pueden ser expresados en ángulos 2 zeta ($^\circ$) o espaciamientos d (Å).

Los ángulos de difracción 2 zeta y los valores de espaciado d correspondientes se corresponden con las posiciones de varios picos en el patrón de difracción de rayos X, los valores de espaciado d se calculan con los ángulos 2 zeta observados y la longitud de onda $K\alpha_1$ del cobre usando la ecuación de Bragg. Se esperan ligeras variaciones en los

40

ángulos 2 zeta observados y los espaciados d en base al difractómetro específico empleado y la técnica de preparación de muestras del analista. Se espera más variación para las intensidades relativas de los picos. Pueden observarse grandes variaciones de las intensidades relativas de los picos debido a la orientación preferente resultante de las diferencias en la morfología cristalina. Las variaciones observadas en los ángulos 2 zeta y espaciados d también se pueden observar dependiendo de la temperatura a la que se midan los valores.

La identificación de la forma cristalina exacta de un compuesto debe basarse principalmente en los ángulos 2 zeta observados o los espaciados d.

Para identificar el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino, ciertos ángulos 2 zeta característicos se producen a $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ grados, que corresponden, respectivamente, a espaciados d de 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 y 5,9 Angstroms (Å).

Aunque un experto en la técnica puede identificar el anhídrido de la Forma 1 cristalina a partir de estos picos de ángulo 2 zeta característicos o espaciados d, en algunas circunstancias puede ser deseable confiar en ángulos 2 zeta o espaciados d adicionales para la identificación de la Forma 1 de anhídrido cristalino.

De esta manera, el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino, exhibe típicamente picos de ángulo 2 zeta a esencialmente las siguientes posiciones: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,1 \pm 0,1$, $13,2 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$, $15,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $16,5 \pm 0,1$, $16,8 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $17,4 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $18,1 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $18,7 \pm 0,1$, $19,4 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$, $20,1 \pm 0,1$, $20,2 \pm 0,1$, $20,5 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, y $21,8 \pm 0,1$ grados, que corresponden, respectivamente, a espaciados d de 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,8, 6,7, 6,6, 6,3, 6,1, 5,9, 5,9, 5,6, 5,6, 5,4, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,1, 4,9, 4,9, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,4, 4,3, 4,3, 4,1 y 4,1 Angstroms (Å). Algún margen de error está presente en cada una de las asignaciones de ángulos 2 zeta y espaciados d reportados anteriormente. El error en la determinación de espaciados d disminuye al aumentar el ángulo de barrido de difracción o la disminución del espaciado d. El margen de error en los ángulos 2 zeta precedentes es aproximadamente $\pm 0,1$ grados para cada una de las asignaciones de picos anteriores. Puesto que cierto margen de error es posible en la asignación de ángulos 2 zeta y espaciados d, el método preferido de comparar los patrones de XRPD con el fin de identificar la forma específica de una muestra del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino es superponer el patrón de XRPD de la muestra desconocida sobre el patrón de XRPD de una forma conocida. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un patrón de XRPD de una muestra desconocida del compuesto de fórmula (I), obtenida utilizando los métodos descritos en este documento, sobre la Figura 1 y, utilizando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el patrón de XRPD de la muestra desconocida es sustancialmente el mismo que el patrón de XRPD del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino.

Considerando los ángulos 2 zeta ($^{\circ}$) y los espaciados d (Å), el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino exhibe las siguientes características de patrón de XRPD:

$^{\circ}$ 2 Zeta	espaciado d [Å]
4,3	20,4
7,9	11,1
9,8	9,0
10,7	8,3
10,8	8,2
13,1	6,8
13,2	6,7
13,3	6,6
14,0	6,3
14,4	6,1
15,0	5,9

Tabla 1	
° 2 Zeta	espaciado d [Å]
15,1	5,9
15,7	5,6
15,9	5,6
16,3	5,4
16,5	5,4
16,8	5,3
17,0	5,2
17,4	5,1
18,1	5,1
17,5	4,9
18,2	4,9
18,7	4,7
19,4	4,6
19,7	4,5
20,0	4,4
20,1	4,4
20,2	4,4
20,5	4,3
20,7	4,3
21,5	4,1
21,8	4,1

¹ Margen de error = aproximadamente $\pm 0,1$ grados.

- 5 Sobre la base de los rasgos característicos anteriores del patrón de XRPD del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, un experto en la técnica puede identificar fácilmente el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino. Se apreciará por los expertos en la técnica que el patrón de XRPD de una muestra del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, obtenido utilizando los métodos descritos en este documento, puede exhibir picos adicionales. La tabla anterior proporciona los picos más intensos que son característicos de esa particular forma cristalina. Esta tabla no representa una lista exhaustiva de los picos mostrados por el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 cristalina anhidra.
- 10 El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) del Ejemplo 1 Método A es consistente con el reportado en la figura 1.
- 15 La resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN) es otra técnica analítica convencional para la identificación de las características físicas del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino. El espectro de SSRMN del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino es único. El espectro de RMN en estado sólido del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, según la presente invención, se determina utilizando un equipo convencional y técnicas conocidas por los expertos en la técnica de la química analítica y la caracterización física.

Los datos de ^{13}C RMN en estado sólido de la figura 3 fueron adquiridos usando un espectrómetro Bruker Avance 400 de triple resonancia funcionando a una frecuencia ^1H de 399,87 MHz. Los espectros de ^{13}C SSRMN mostrados se obtuvieron usando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con un espectrómetro Bruker de 4 mm de triple resonancia sonda giratoria de ángulo mágico a una frecuencia del rotor de 8 kHz. Se usó una rampa de potencia lineal de 75 hasta 90 kHz en el canal de ^1H para mejorar la eficiencia de la polarización cruzada. Se eliminaron las bandas laterales de giro con una secuencia de pulsos de supresión de banda lateral total de cinco pulsos. El desacoplamiento de ^1H se obtuvo utilizando la secuencia espinal-64, mientras que el desacoplamiento de ^{19}F se logró con desacoplamiento de pulso π usando un pulso de π por un periodo de rotor. Se indican las posiciones de los picos de ^{13}C RMN características con relación a tetrametilsilano en 0 ppm (partes por millón) y se citan con una precisión de $\pm 0,2$ ppm, debido a la variabilidad instrumental y de calibración.

Ciertos desplazamientos químicos característicos observados en el espectro de RMN en estado sólido del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino usando un espectrómetro funcionando a una frecuencia de 100,56 MHz para la observación de ^{13}C a una temperatura de 296 K, y una velocidad giratoria de 8 kHz incluyen los siguientes: $175,03 \pm 0,2$, $163,30 \pm 0,2$, $158,66 \pm 0,2$, $156,50 \pm 0,2$, $149,79 \pm 0,2$, $148,17 \pm 0,2$, $146,96 \pm 0,2$, $139,56 \pm 0,2$, $133,19 \pm 0,2$, $132,32 \pm 0,2$, $129,76 \pm 0,2$, $126,5 \pm 0,2$, $124,15 \pm 0,2$, $120,37 \pm 0,2$, $119,20 \pm 0,2$, $118,16 \pm 0,2$, $112,83 \pm 0,2$, $70,62 \pm 0,2$, $67,61 \pm 0,2$, $64,96 \pm 0,2$, $59,89 \pm 0,2$, $57,08 \pm 0,2$, $55,50 \pm 0,2$, $52,41 \pm 0,2$, $48,35 \pm 0,2$, $40,79 \pm 0,2$, $32,75$ y $21,12 \pm 0,2$ ppm.

Se esperan variaciones leves en los desplazamientos químicos observados basadas en el espectrómetro específico empleado y en la técnica de preparación de muestras del analista. Algún margen de error está presente en cada uno de los desplazamientos químicos presentados anteriormente. El margen de error en los desplazamientos químicos anteriores es de aproximadamente $\pm 0,2$ ppm.

Puesto que cierto margen de error es posible en la asignación de desplazamientos químicos, el método preferido para determinar si una forma desconocida del compuesto de fórmula (I) es el anhidrato de la Forma 1 cristalina es superponer el espectro SSRMN de la muestra sobre el espectro SSRMN proporcionado en la Figura 3. Un experto en la técnica puede superponer un espectro de RMN de una muestra desconocida del compuesto de fórmula (I), obtenido utilizando los métodos descritos en este documento, sobre la figura 3 y, utilizando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro de RMN de la muestra desconocida es sustancialmente el mismo que el espectro de RMN del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino. Específicamente los datos de ^{13}C RMN en estado sólido de la Figura 3 corresponden a la muestra del Ejemplo 1 Método B de la presente solicitud de patente.

Cualquiera de las técnicas analíticas anteriores pueden usarse solas o en combinación para identificar el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino. Además, otros métodos de caracterización física también se pueden emplear para identificar y caracterizar el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino. Ejemplos de técnicas adecuadas que son conocidas por los expertos en la técnica por ser útiles para la caracterización física o identificación de una forma anhidra cristalina incluyen, pero no se limitan a la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la espectroscopía de infrarrojos (IR). Estas técnicas se pueden emplear solas o en combinación con otras técnicas para caracterizar una muestra de una forma desconocida del compuesto de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino y las composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo son útiles en terapia, particularmente en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, depresión, trastornos del estado de ánimo, ansiedad y trastornos del sueño en un animal, por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano. Los diversos usos terapéuticos que se describen en la publicación PCT número WO07/028654, el tema de la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad, son igualmente aplicables al compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, según la presente invención. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Tales composiciones farmacéuticas pueden incluir uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de composiciones farmacéuticas adecuadas y métodos para su preparación se describen en la publicación PCT número WO07/028654, el tema de la cual se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Convenientemente, pueden prepararse composiciones farmacéuticas adecuadas usando técnicas convencionales, y cuando se empleen, vehículos y diluyentes. Se prefieren las composiciones farmacéuticas para administración oral, tales como formulaciones de comprimidos y cápsulas.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino según la presente invención para uso en terapia.

5 Como otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino según la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, depresión, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos relacionados con sustancias.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino según la presente invención para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la esquizofrenia, depresión, trastornos del estado de ánimo y la dependencia del alcohol.

10 Como otro aspecto, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino según la presente invención en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, depresión, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos relacionados con sustancias.

15 Como otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino según la presente invención para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la esquizofrenia, depresión, trastornos del estado de ánimo y dependencia del alcohol.

El compuesto de fórmula (I) en una forma amorfa puede ser preparado según el método descrito en la Publicación PCT número WO07/028654.

Métodos específicos para la preparación de la forma de anhídrido cristalino específica del compuesto de fórmula (I) se proporcionan en los siguientes Ejemplos.

20 El compuesto de fórmula (I) en una forma de anhídrido cristalino para uso en la presente invención se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos. Del mismo modo, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los diversos agentes terapéuticos descritos en la publicación PCT número WO07/028654, que se pueden combinar con el compuesto de fórmula (I) o sales del mismo son igualmente aplicables al compuesto de fórmula (I) en una forma de anhídrido cristalino según la presente invención.

La invención proporciona así en un aspecto adicional el uso de una combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhídrido cristalino con un agente terapéutico adicional para tratar o prevenir trastornos psicóticos.

30 La invención proporciona así en un aspecto adicional el uso de una combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhídrido cristalino con un agente terapéutico adicional para tratar o prevenir trastornos psicóticos.

Cuando se utiliza el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhídrido cristalino en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

35 Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación y se pueden formular para la administración. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de una manera tal como se conoce para tales compuestos en la técnica.

40 Cuando se utiliza el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhídrido cristalino en combinación con un segundo agente terapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se use cuando se utilizan los compuestos solos. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica.

Los siguientes ejemplos son sólo para ilustración y no están destinados a limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

45 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se proporciona típicamente la referencia a una descripción. Esto se proporciona solamente para la ayuda al químico experto. El material de partida puede no necesariamente haberse preparado a partir del lote al que se ha referido.

Como se usa en esta solicitud los símbolos y convenciones utilizados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*.

Específicamente, las siguientes abreviaturas se pueden usar en los ejemplos y en toda la solicitud:

g (gramos);	mg (miligramos);
l (litros);	ml (mililitros);
µl (microlitros);	psi (libras por pulgada cuadrada);
M (molar);	mM (milimolar);
N (Normal)	kg (kilogramo)
i. v. (intravenoso);	Hz (hercio);
MHz (megahercios);	mol (moles);
MIBK (metil isobutil cetona)	p/p (peso/peso)
mmol (milimoles);	RT (temperatura ambiente);
min (minutos);	h o hrs (horas);
pf (punto de fusión);	TLC (cromatografía en capa fina);
Tr (tiempo de retención);	RP (fase inversa);
THF (tetrahidrofurano);	DMSO (dimetilsulfóxido);
EtOAc (acetato de etilo);	DME (1,2-dimetoxietano);
DCM (diclorometano);	DCE (dicloroetano);
DMF (N,N-dimetilformamida);	HOAc (ácido acético);
Psig (libras-fuerza por pulgada cuadrada)	MTBE (metil <i>terc</i> -butil éter)
IPAc (acetato de isopropilo)	Et ₃ N (trietilamina)
p/v (peso/volumen)	IPA (alcohol isopropílico)
pérdida por secado (LOD)	barg (medidor de bar)
rpm (revoluciones por minuto)	q.s. en cantidad suficiente (quantum sufficiat)
Anhídrido de ácido 1-propanofosfónico (T3P)	
BH ₃ -THF (complejo de borano-tetrahidrofurano)	
HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).	

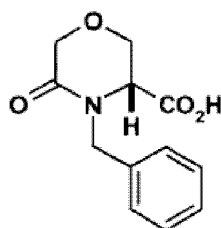
A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en ° C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

5 En los Ejemplos, a no ser que se indique otra cosa:

Los espectros de Resonancia Magnética de Protones (RMN) se registraron en instrumentos Bruker a 400 o 700 MHz, los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de desdoblamiento se diseñan como s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete, b, ancho. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo en un calorímetro TA Q1000, a una velocidad de barrido de 10° C por minuto. Un tamaño de muestra de entre 1 y 2 mg se pesó en un recipiente de aluminio, colocando una tapa de recipiente en la parte superior y ligeramente engarzada sin sellar el recipiente.

Intermedio 1

Ácido (3*R*)-4-bencil-5-oxomorfolina-3-carboxílico.

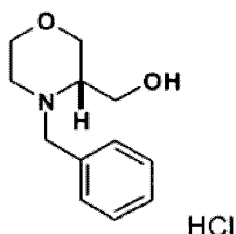


Un reactor de 300 galones Hastelloy se cargó con N-bencil-D-serina (50,0 kg) seguido de la adición de tetrahidrofurano (THF, 271,2 kg). Después, esta solución se enfrió a 0° C y se le añadió una solución de carbonato de potasio (53,1 kg) en agua (152,5 l) de una vez mientras que se mantuvo la temperatura entre -5° C y 5° C. La temperatura se ajustó de nuevo a 0° C y después se añadió en porciones durante 1 h cloruro de cloroacetilo (40,2 kg) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 4° C. La mezcla se agitó durante 30 min entre 0-4° C y otra porción de cloruro de cloroacetilo (4,4 kg) se añadió de una vez. Se continuó agitando durante 30 minutos adicionales a 0-4° C. Se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso al 50 % (82,0 kg) durante 50 min mientras se que se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de 10° C. Debería obtenerse un punto final de pH de 13 a 13,5. Después de que la adición se completó, la solución se enfrió a 3-5° C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de determinar que la reacción se había completado (HPLC), se calentó a 20-22° C y se añadió heptano (75,0 kg) y se agitó vigorosamente. Se recogió la capa acuosa básica, el heptano se separó, y la capa acuosa se colocó de nuevo en el reactor. La solución acuosa básica se lavó de nuevo una vez con heptano (107,8 kg) y se colocó de nuevo en el reactor donde se enfrió a 3° C y luego se ajustó a pH < 2,0 mediante la adición en porciones de HCl 12N (193,8 kg) durante 1-1,5 h, mientras se mantuvo la temperatura < 6° C. Después de que la adición del ácido se completó, la suspensión de un sólido blanco se enfrió a 3-5° C, se agitó durante 2 h adicionales, y después se filtró. La torta se lavó con agua fría (3-5° C) (50,0 l), se secó, y después se colocó a vacío a 55-60° C hasta que la LOD fue < 0,6% dando el compuesto del título (54,9 kg, 91,2% de rendimiento) como un sólido blanco.

¹HRMN (DMSO-*d*6) δ 7,37-7,24 (m, 5H), 5,25 (d, J=15,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (dd, J=5,6, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=16,8, 3,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J=15, 4 Hz, 1H).

Intermedio 2

Sal de hidrocioruro de [(3S)-4-bencilmorfolin-3-il]metanol.

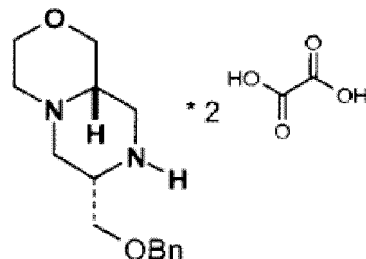


Un reactor revestido de vidrio de 500 galones se cargó con tetrahidrofurano (401,2 kg) seguido del complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10M, 93,1 kg). La solución se calentó a 35° C y, a continuación se añadió el compuesto intermedio 1 (47,5 kg) disuelto en tetrahidrofurano (253,4 kg) durante 1 hora manteniendo la temperatura por debajo de 40° C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 4 h más a 35° C. Cuando la reacción se hubo completado (HPLC), se añadió acetona (178,5 kg) durante 1 h mientras se mantuvo la temperatura entre 35-45° C. Después, la solución se agitó durante 1 h adicional a 35° C y después se calentó a 40° C y se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, la solución se enfrió a 35° C y se añadió agua (213,7 l) de una manera controlada durante 1 h. Después de que la adición fuera completa, la solución se colocó a vacío y el THF se separó por destilación para llegar a un volumen final de 238 l. Se añadieron agua (83,1 l) y acetato de etilo (471,3 kg), la solución se calentó a 40° C y después se añadió hidróxido de sodio (2M, 462 l). La mezcla se agitó durante 2 minutos y luego se dejó sedimentar. La fase acuosa se separó y se lavó de nuevo con acetato de etilo (471,3 kg). Los dos lavados de acetato de etilo (942,6 kg) se colocaron de nuevo en el reactor y se lavaron con solución de salmuera al 20% (199,9 l). La capa de salmuera inferior se retiró y se desechó. La solución de acetato de etilo se puso a vacío y se destiló hasta un volumen final de 333 l. La solución se enfrió a 20° C y se transfirió a un reactor limpio a través de un filtro Pall de 30 micras. El reactor se lavó con acetato de etilo (85,7 kg) y luego el acetato de etilo se pasó a través de las líneas de transferencia y del filtro Pall. Se añadió a la solución de acetato de etilo filtrada metanol (172,8 kg). La reacción se enfrió a 10° C y después se añadió clorotrimetilsilano (22,2 kg) durante 15 minutos mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 15° C. Después, la reacción se enfrió a 5° C y se agitó durante al menos 2 h. La suspensión se retiró del reactor y se filtró. La torta húmeda se lavó con acetato de etilo frío (64,3 kg), se secó y luego se colocó bajo vacío a 50-55° C durante 8 h para dar el compuesto del título (43,1 kg,

rendimiento 87,6 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 10,88 (s ancho, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 5,72 (s ancho, 1H), 4,79 (dd, $J=12,9$, 2,6 Hz, 1H), 4,19 (dd, $J=12,9$, 7,5 Hz, 1H), 3,98 (ddd, $J=15,4$, 12,2, 3,2 Hz, 1H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 1H), 3,11-2,97 (m, 1H), 2,89 (d, $J=10,8$ Hz, 1H).

Intermedio 3

- 5 Sal del ácido dioxálico de (7S, 9aS)-7-[(benciloxi) metil] octahidropirazino [2,1-c] [1,4] oxazina.



Etapa 3a

- Un reactor hastelloy de 200 galones de alta presión se cargó con el intermedio 2 (42,7 kg) seguido de hidróxido de paladio al 20% (~50% húmedo) sobre carbono (4,3 kg). El reactor se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno. Se cargó entonces etanol (grado 200, 336,9 kg). El agitador se fijó a la velocidad máxima permitida, la reacción se calentó entre 20-30° C, y el reactor se presurizó a 30 psig con hidrógeno gaseoso. La captación de hidrógeno se controló hasta que se completó la reacción (~3 horas). Después de que la reacción se completó (HPLC), la mezcla de etanol se hizo pasar sobre un filtro Pall de Celita empaquetada. El filtro se lavó con una cantidad adicional de etanol (101,1 kg). Las soluciones de etanol se combinaron y se usaron directamente para la siguiente reacción. Se obtuvo una muestra analítica por evaporación de la solución de etanol a sequedad para obtener la sal de hidrocloreto de (S)-1-morfolin-3-il-metanol que a continuación se analizó por RMN. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,38 (s ancho, 1H), 5,43 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,87 (ddd, $J=15,5$, 12,0, 3,4 Hz, 2H), 3,66 (ddd, $J=13,3$, 11,0, 2,7 Hz, 1H), 3,61-3,49 (m, 3H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,13 (dt, $J=13,0$, 2,5 Hz, 1H), 3,02 (ddd, $J=14,4$, 10,7, 3,7 Hz, 1H).

Etapa 3b

- Un reactor revestido de vidrio de 300 galones, se cargó con la solución de etanol de la etapa 3a que contenía la sal de hidrocloreto de (S)-1-morfolin-3-il-metanol (579,5 kg basado en un rendimiento del 100% en la etapa 3a). La solución se destiló a vacío hasta 339 l. La temperatura se ajustó a 25° C y a continuación el reactor se cargó con *N,N*-diisopropiletilamina (69,2 kg) y se agitó durante 10 minutos. Se cargó a continuación una solución de *N*-Boc-O-bencil-D-serina (42,4 kg) en etanol (66,9 kg) en el reactor y se agitó a 25° C durante 1 h. Después de agitación durante 1 h, se añadió 1-T3P (~50% en acetato de etilo, 114,8 kg) en porciones durante al menos 30 minutos mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 30° C. Después de la adición, la reacción se agitó a 25° C durante 20 min. Cuando la reacción se completó (HPLC), el reactor se cargó con hidróxido de sodio (3N, 229,4 kg). El reactor se colocó a continuación a vacío y el etanol se separó por destilación para llegar a un volumen final de 339 l. A continuación se añadió MTBE (470,6 kg) y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se dejó sedimentar durante al menos 15 minutos. La capa acuosa básica inferior se retiró y entonces el MTBE se lavó con HCl 1N (256,6 l), hidróxido de sodio 3N (256,6 l) y solución de salmuera al 20% (213,5 l), respectivamente. La capa de MTBE se retiró del reactor y se usó directamente para la siguiente reacción.

Etapa 4.

- Un reactor revestido de vidrio de 300 galones se cargó con la solución de MTBE (503,6 kg) de la Etapa 3b que contenía el éster *tert*-butílico del ácido [(R)-1-benciloximetil-2-((S)-3-hidroximetil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil] carbámico (48,0 kg). El MTBE se separó por destilación a presión atmosférica para llegar a un volumen final de 144 l. Después de ajustar la temperatura a 25° C, se añadió THF (426,7 kg). Esta solución, a presión atmosférica, se destiló hasta un volumen final de 192 l. Una vez más, la solución se enfrió a 25° C y se añadió THF (426,7 kg). Esta solución se destiló a 144 l a presión atmosférica, se enfrió a 25° C y se añadió más THF (57,6 kg) de nuevo para llevar el volumen final de la solución a 193 l. Un análisis de Karl Fisher fue ejecutado para determinar la cantidad de agua presente en la solución (se añadió BH_3 -THF adicional para consumir cualquier agua detectada en la solución). Un reactor revestido de vidrio separado (limpio, enjuagado con THF) de 500 galones se cargó con BH_3 -THF (1,0M, 327,4 kg) y se calentó a 35° C. Se añadió lentamente (al menos 2 h) bajo presión de nitrógeno, la solución de THF que contenía el éster *tert*-butílico del ácido [(R)-1-benciloximetil-2-((S)-3-hidroximetil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil] carbámico a la solución de BH_3 -THF mientras se mantenía una temperatura por debajo de 45° C. Una cantidad adicional de THF (10,7 kg) se utilizó para lavar las líneas y se añadió al reactor. La reacción se mantuvo a 35° C durante 2,5 horas y se tomaron muestras hasta que se completó (HPLC). Después de que la reacción se

completara, se cargó acetona (49,4 kg) lentamente durante 1 h mientras se mantenía la temperatura por debajo de 45° C. Después, la reacción se agitó al menos 8 h después de lo cual se cargó metanol (113,9 kg) lentamente durante 1,5 h mientras se mantenía la temperatura por debajo de 45° C. La solución se agitó a 35° C durante 3 h y a continuación, se destiló, a vacío, hasta 216 l. Después de ajustar la temperatura a 25° C, se añadió MTBE (355,2 kg) seguido de hidróxido de sodio (3N, 259,6 kg) durante 15min. La solución se agitó vigorosamente durante 10 min y luego se dejó sedimentar. La capa acuosa básica se extrajo y después la capa de MTBE se lavó con solución de salmuera al 20% (240 l). La solución de salmuera se eliminó y el MTBE se destiló a vacío hasta 120 l, se enfrió a 25° C y después, se cargó al reactor acetato de isopropilo (502,3 kg). La disolución se destiló a vacío hasta 384 l y luego se retiró del reactor a través de un filtro de 10 micras y se usó directamente en la siguiente reacción.

10 Etapa 5a

Un reactor forrado con camisa de 20 l se cargó con acetato de isopropilo (3,7 litros) de solución que contenía el éster *terc*-butílico del ácido [(S)-1-benciloximetil-2-((S)-3-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-etil]-carbámico obtenido en la Etapa 4 (0,916 kg suponiendo un rendimiento teórico de 100% en la Etapa 4). A esta solución se añadió DCM (9,2 l) y trietilamina (0,940 l). La solución se enfrió a 5° C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,690 kg) a una velocidad tal que mantuviera la temperatura por debajo de 15° C. Después de la adición, la reacción se calentó a 20° C y se agitó hasta que se consideró completa mediante HPLC (~20 h). La reacción se inactivó con agua (4,6 l), se agitó durante 10 min y después se dejó sedimentar. La capa acuosa se desechó y a continuación la capa orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1N (4,6 l) y NaHCO₃ al 5% (4,6 l). Después de los lavados, la capa orgánica se separó por destilación, a vacío, hasta 2,8 l. Una cantidad adicional de acetato de isopropilo (1,8 l) se cargó en el reactor y esta solución se usó directamente en la siguiente reacción.

Etapa 5b.

Un reactor forrado con camisa de 20 l se cargó con HCl 6N (4,58 l) y se enfrió a 10° C. A esta solución ácida se añadió el éster *terc*-butílico del ácido [(S)-1-benciloximetil-2-((R)-3-clorometil-morfolin-4-il)-etil] carbámico de la etapa 5a a una velocidad como para mantener la temperatura por debajo de 20° C. La reacción se calentó a 25° C y se agitó hasta que se completó por HPLC (~1 h). La agitación se detuvo y las dos capas se dejaron separar. La capa ácida, parte inferior, se retiró y la capa orgánica superior se descartó. La capa acuosa ácida se colocó de nuevo en el reactor y se lavó con acetato de isopropilo (4,6 l). Una vez más, la capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se desechó. Después, el reactor se cargó con la capa acuosa seguido de acetato de isopropilo (4,6 l). Esta mezcla se enfrió a 2° C y se añadió 50% de NaOH (1,154 kg) a una velocidad como para mantener la temperatura por debajo de 20° C. Después de esta adición, la mezcla se agitó durante 5 min y se comprobó el pH de la capa acuosa (debe ser ~7,0). Las capas se separaron y la capa acuosa inferior se separó y se descartó. A continuación, la capa superior de acetato de isopropilo se redujo hasta 3,0 l (3,27 vol) en la destilación al vacío. Se cargó acetonitrilo (10,0 l) en el reactor y esta solución se redujo a 3,0 l por destilación al vacío. Por último se cargó una cantidad adicional de acetonitrilo (4,5 l) y esta solución se usó directamente en la reacción siguiente.

35 Etapa 5c.

Un reactor forrado con camisa de 20 l se cargó con acetonitrilo (10,8 l) y Et₃N (1,22 kg) y después se calentó a 60° C. Se añadió la solución en acetonitrilo de la etapa 5b de (S)-1-benciloximetil-2-((R)-3-clorometil-morfolin-4-il)-etilamina al reactor durante 1 hora manteniendo la temperatura de la reacción a aproximadamente 60° C. Después, la mezcla se agitó a 60° C hasta que la reacción se consideró completa por HPLC. A continuación, la solución se concentró, al vacío, hasta 3,0 l. Después de esta destilación, se añadió acetato de etilo (2,0 l) y la papilla (Et₃N HCl) se enfrió a 20° C. La papilla se retiró del reactor y se filtró, mientras que se recogió y se guardó la solución del producto. La torta de Et₃N HCl se lavó con acetato de etilo (2,8 l). Los filtrados que contenían (7S,9aS)-7-[(benciloxi)metil]octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina se combinaron y se utilizaron directamente en la Etapa 5d. La cantidad de (7S,9aS)-7-[(benciloxi)metil]octahidropirazino [2,1-c][1,4]oxazina se determinó por un ensayo de HPLC de peso/peso.

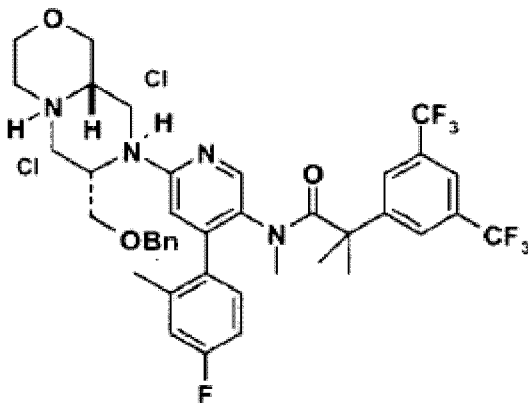
Etapa 5d

Un reactor forrado con camisa de 20 l se cargó con ácido oxálico (0,304 kg, 1,0 equivalentes, basado en el ensayo de HPLC de peso/peso de la solución de (7S,9aS)-7-[(benciloxi)metil]octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina de la etapa 5c), etanol (200 grados, 2,75 l) y acetato de etilo (6,4 l). La mezcla se calentó a 60° C y la solución bruta de acetato de etilo de (7S,9aS)-7-[(benciloxi)metil]octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina de la etapa 5C se añadió al reactor a una velocidad como para mantener la temperatura por encima de 50° C. Esta solución se agitó a 60° C durante 30 min, se enfrió a 20° C y luego se agitó durante la noche a 20° C. Se retiraron los sólidos, se filtraron y después se lavaron con solución de acetato de etilo:etanol (6:1, 1,8 l). Los sólidos se colocaron entonces en un horno, a vacío, a 50° C, hasta que se secaron, dando el compuesto del título como un sólido cristalino de color beige (0,306 kg). Una segunda cosecha del compuesto del título se obtuvo a partir de las aguas madres (0,133 kg). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,5-8,5 (s ancho, 4H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 4,57 (d, J=2,0 Hz, 2H), 3,94(t, J=8,3 Hz, 1H), 3,76-3,61

(m, 4H), 3,45 (ddd, J=13,9, 11,7, 2,2 Hz, 1H), 3,06 (t, J=11,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, J=12,7, 2,9 Hz, 1H), 2,79 (d, J=12,4 Hz, 1H), 2,67 (t, J=12,5 Hz, 1H), 2,56 (d, J=11,4, 1H), 2,43 (dd, J=12,7, 3,4 Hz, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,14 (ddd, J=14,9, 11,5, 3,2 Hz, 1H).

Intermedio 4

- 5 Sal de diclorhidrato de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-[(fenilmetil)oxil]metil]hexahidropirazino[2,1-c][1,4oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida.



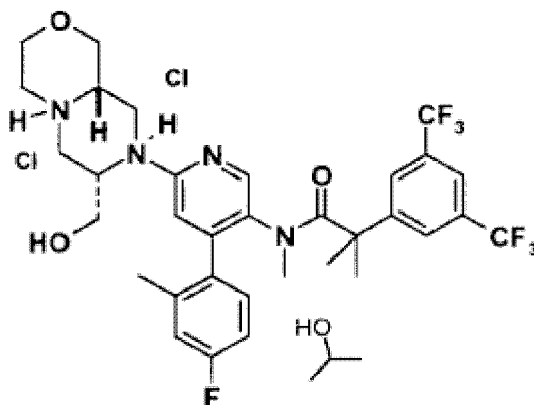
Se cargó un reactor revestido de vidrio de 100 galones con el compuesto intermedio 3 (10,5 kg), tolueno (173 kg) y NaOH 1N (200 l). Esta mezcla bifásica se calentó a 75° C y se agitó durante 5 min. La agitación se detuvo y las capas se dejaron reposar durante 30 minutos. A 75° C, se separó la capa acuosa básica inferior. Después de enfriar a 25° C, se añadió agua (100 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla se dejó sedimentar durante 15 min y se retiró la capa acuosa del fondo. La capa de tolueno se concentró a vacío hasta 40 l y luego se añadió 34,6 kg de tolueno fresco. Esta solución se analizó para determinar su contenido de agua por análisis de Karl Fisher (< 0,05% en peso/vol). Después la solución se analizó para el contenido de agua, y se añadió más tolueno (77,9 kg) dando un volumen de solución final de 180 l. En un reactor separado de 100 galones revestido de vidrio se cargó ((2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-N-[6-cloro-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-piridinil]-N,2-dimetilpropanamida (10,0 kg) seguido por t-butóxido sódico (3,2 kg) y paladio (0) bis-tri-*t*-butilfosfina (0,957 kg). Se añadió entonces la solución de tolueno del compuesto intermedio 3 a estos sólidos y se calentó a 85° C. La reacción se agitó a 85° C hasta que la reacción se hubo completado por HPLC (~2-4h). La solución se enfrió a 25° C y luego una solución acuosa de NaHSO₃ al 20% (100 l) se cargó en el reactor. La mezcla bifásica se calentó a 60° C, se agitó durante 1 h y se enfrió de nuevo a 25° C. Esta mezcla bifásica se retiró del reactor y se filtró sobre un filtro Pall empaquetado de celita. El filtro se enjuagó con tolueno (8,7 kg), se combinó con el filtrado inicial y se colocó de nuevo en el reactor para dejarlo estar durante 30 min. Después de dejarlo estar, la capa acuosa inferior se retiró y se desechó. Después, el reactor se cargó con solución de cisteína acuosa al 5% (100 l). La mezcla se calentó a 60° C, se agitó durante 1 h y después se enfrió a 25° C. Una vez más, esta mezcla bifásica se retiró del reactor y se filtró sobre un filtro Pall empaquetado de celita. El filtro se enjuagó con tolueno (8,7 kg) y los filtrados combinados se colocaron de nuevo en el reactor y se añadió cloruro de sodio acuoso al 10 % (40 kg). La mezcla se agitó durante 15 min y se dejó sedimentar durante 30 min. La capa acuosa inferior se retiró y se desechó. Después, el reactor se cargó con solución acuosa al 5% de cisteína (100 l). La mezcla se calentó a 60° C, se agitó durante 1 h y después se enfrió a 25° C. La mezcla bifásica se retiró del reactor y se filtró sobre un filtro Pall empaquetado de celita. El filtro se enjuagó con tolueno (8,7 kg) y los filtrados combinados se colocaron de nuevo en el reactor y se añadió cloruro de sodio acuoso al 10% (40 kg). La mezcla se agitó durante 15 min y se dejó sedimentar durante 30 min. La capa acuosa inferior se retiró y se desechó. Una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (70 l) se añadió a la capa de tolueno y se agitó durante 10 min. Las capas se dejaron sedimentar durante 30 min y la capa de bicarbonato de la parte inferior se retiró y se desechó. Se añadió una solución acuosa al 2% de cloruro de sodio (70 l) y se agitó durante 15 min. La mezcla se dejó sedimentar durante 30 min y la capa acuosa inferior se retiró y se desechó. Una segunda solución acuosa al 2 % de cloruro de sodio (70 l) se añadió y se agitó durante 15 min. La mezcla se dejó sedimentar durante 30 min y la capa acuosa inferior se retiró y se desechó. La capa superior de tolueno se concentró a destilación a vacío hasta 40 l y después se añadió una cantidad adicional de tolueno (60,6 kg). El contenido de agua de esta solución fue analizada usando análisis de Karl Fisher (< 1,0% en peso/vol). Después, el reactor se cargó con HCl 4N en dioxano (10,3 kg) y se agitó a 25° C durante 30 min. Después de terminada la agitación, se añadió tolueno (77,9 kg) y la solución se destiló, a vacío, hasta un volumen final de 100 l. Se cargó más tolueno (77,9 kg) y la solución se redujo de nuevo al vacío hasta un volumen final de 100 l. Se tomó una muestra para el análisis de cromatografía de gases para determinar el contenido de 1,4-dioxano en la solución (< 0,55% de 1,4-dioxano). La temperatura de la solución se ajustó a 25° C y n-heptano (47,9 kg) se añadió lentamente al reactor durante al menos 30 min. La papilla se agitó a 25° C al menos 4

h. Los sólidos se retiraron del reactor y se filtraron. La torta del filtro se lavó con 27,4 kg de n-heptano. Los sólidos se colocaron entonces en un horno de vacío a 40° C durante la noche para dar el compuesto del título (12,3 kg, rendimiento 78,8 %) como un sólido de color canela.

5 ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s ancho, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,16(s, 1H), 7,11 (s ancho, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (m ancho, 6H), 4,64 (d, J=12,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,41 (m, 1 H), 4,31-4,14 (m, 2H), 4,05-3,76 (m, 4H), 3,60 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,35-3,12 (m, 2H), 3,12-3,0 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,36-1,96 (m, 4H), 1,56-1,15 (m, 4H).

Intermedio 5

10 Solvato de mono-isopropanol de la sal de diclorhidrato de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-*N*-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[7*S*,9*aS*]-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-3-piridinil)-*N*,2-dimetilpropanamida.



15 Un reactor forrado con camisa de 20 l se cargó con el compuesto intermedio 4 (1,12kg), paladio sobre carbono al 10%, ~50 % de humedad, (0,225kg), isopropanol (10,08 l), agua (1,12 l) y ácido clorhídrico concentrado (0,140kg). Esta mezcla se agitó vigorosamente, se calentó a 50° C y se colocó a 0,25 barg de presión de hidrógeno hasta que la reacción se consideró completa por HPLC (~3,5-5 h). Después de que la reacción se hubo completado, el reactor se purgó con nitrógeno y se enfrió a 25° C. La reacción se drenó del reactor y se filtró a través de un filtro Pall empaquetado de celita para eliminar el catalizador de paladio. Isopropanol (10,1 l) y agua (1,12 l) se añadieron al reactor y luego se pasaron a través del filtro Pall. Los filtrados se combinaron para dar el compuesto del título en solución de isopropanol (~24,0 l). Otra reacción, utilizando cantidades equivalentes, se llevó a cabo y se combinó para dar el compuesto del título (2,16 kg) en solución de isopropanol (48,0 l). Estas soluciones combinadas se cargaron en un reactor forrado con camisa de 50 l a través de un filtro de 0,45 micras. La solución se destiló, a vacío, hasta 8,0 l y a continuación se cargó en el reactor IPA adicional (22,4 l). Esta solución se destiló de nuevo, a vacío, hasta 8,0 l y se añadió más IPA (22,4 l). Una vez más, la solución se redujo a 8,0 l y se añadió IPA (19,1 l). Se tomó una muestra y se analizó para el contenido de agua mediante análisis de Karl Fisher (< 0,4% en peso/vol). La solución se ajustó a 25° C y se añadió HCl 4N en dioxano (1,35 l). Después, la reacción se calentó a 65° C y se agitó durante 30 min. La solución se enfrió a 25° C y se añadió 2,2,4-trimetilpentano (11,2 l) y la papilla se agitó durante la noche. Los sólidos se retiraron del reactor y se filtraron. La torta del filtro se lavó con una solución 1/1 (5,0 l) de IPA y 2,2,4-trimetilpentano. Los sólidos se secaron por soplado y se colocaron en un horno a vacío a 30° C durante la noche dando el compuesto del título (1,914 kg, rendimiento 88,6 %) como un sólido blanco pálido. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,42 (s ancho, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97(s ancho, 1H), 7,73 (s ancho, 2H), 7,18 (d, J=10,2 Hz, 1H), 7,12 (m ancho, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,78 (s ancho, 5H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,57-4,43 (m, 1H), 4,21 (dd, J=12,7, 1,2 Hz, 1H), 4,06-3,81 (m, 5H), 3,77 (sept, J=6,1 Hz, IPA, 1H), 3,64 (d, J=12,7 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,42 (d, J=11,7 Hz, 1H), 3,29 (dd, J=12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1 H), 2,38-2,05 (m, 4H), 1,56-1,11 (m, 4H), 1,03 (d, J= 6,2 Hz, IPA, 6H).

35 Ejemplo 1

Preparación de la Forma 1 de anhidrato cristalino de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-*N*-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[7*S*,9*aS*]-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-3-piridinil)-*N*,2-dimetilpropanamida

Método A

40 Se dispensaron 8 g de 2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-*N*-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[7*S*,9*aS*]-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-3-piridinil)-*N*,2-dimetilpropanamida como base libre amorfa, a un recipiente de 500 ml cubierto con una lámina. El sólido se suspendió en 120 ml de isooctano, en un polyblock, con una agitación en cabeza de 350 rpm. La papilla se calentó a 70° C a una velocidad de 5° C/min. A los 15 minutos la

papilla móvil había cambiado de color de amarillo pálido a crema. Después de 1 noche a 70° C, la papilla se enfrió a 25° C a 1° C/min. El sólido se aisló por filtración a vacío usando un filtro de porosidad 3. El polvo húmedo de color amarillo pálido se filtró, y se secó para dar un polvo de color crema (sólido 1).

- 5 Parte del material no pudo filtrarse ya que había formado una bola de aglomerado en el recipiente. El filtrado recogido previamente fue dispensado de nuevo al recipiente. El material aglomerado se dejó dispersar hasta una papilla por agitación a 70° C durante 7 horas. El experimento se enfrió después a 25° C a 1° C min y se mantuvo allí durante 3 noches. Por filtración se obtuvo un polvo de color crema (sólido 2).

Los sólidos 1 y 2 se secaron a 40° C a vacío durante 19 h para obtener el compuesto del título (7,087g).

Método B

- 10 Un reactor revestido de vidrio de 100 galones se cargó con el compuesto intermedio 5 (10,1 kg), seguido de MTBE (112,1 kg). A esta mezcla se le añadió NaOH 2,5N (50,5 l). La reacción se agitó hasta que llegó a 40° C y luego se dejó reposar durante 15 minutos a 40° C. La capa acuosa inferior se retiró y se desechó. El reactor se cargó después con una solución acuosa al 10% de L-cisteína (50,5 l). Esta mezcla bifásica se calentó a 40° C y se agitó durante 1 h. La mezcla se dejó sedimentar durante 15 min y la capa acuosa inferior se retiró y se desechó. Después, el reactor se cargó con agua (50,5 l). La mezcla se agitó a 40° C durante 15 min, se dejó sedimentar durante 60 minutos y la capa inferior se retiró y se desechó. De nuevo se cargó agua (50,5 l) y la reacción se agitó a 40° C durante 15 minutos y después se dejó sedimentar durante 60 minutos. La capa inferior se separó y se eliminó. La capa de MTBE se destiló a presión atmosférica a ~25 l. La solución de MTBE se calentó a 55° C y luego 2,2,4-trimetilpentano (58,3 kg) se añadió lentamente durante 1 h mientras se mantuvo la temperatura entre 50-55° C, la solución se calentó a continuación, a presión atmosférica, hasta que el volumen final fue de aproximadamente 40 l. Después, la solución se enfrió a 75° C y se añadió IPA (6,0 kg), al reactor. Esta solución se enfrió a 55° C y luego se pasó a través de un filtro de cartucho a un reactor limpio de 100 galones revestido de vidrio. A través de un filtro de cartucho, se añadió 2,2,4-trimetilpentano adicional (31,1 kg) al reactor. Después de la adición, la solución se calentó a 70° C, se agitó durante 30 min, y después se enfrió de nuevo a 50° C. Se preparó una papilla de semillas de la Forma 1 del anhidrato cristalino de 2-[3,5-bis(trifluorometil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil]-N,2 dimetilpropanamida (0,0838 kg) en IPA (0,0657 kg) y 2,2,4-trimetilpentano (0,5222 kg) usando disolventes filtrados a través de un filtro de cartucho. A continuación, esta suspensión de semillas se cargó en el reactor a 50° C. A continuación, la suspensión se agitó a 50° C durante al menos 3 h. Se añadió a continuación 2,2,4-trimetilpentano (29,2 kg) al reactor (a través de un filtro de cartucho) en 3 h, a través de una bomba dosificadora. Después de que esta adición se completó, se llevó a continuación la suspensión a 50° C y se mantuvo durante la noche, después se enfrió a 0° C durante 4,5 h y después se mantuvo a 0° C durante al menos 3 h. A continuación, la suspensión se retiró y se filtró a través de un filtro de secar. La torta de filtración se lavó 2 veces con 2,2,4-trimetilpentano (2 x 23,3 kg) frío (0° C) que había sido pasado a través de un filtro de cartucho al reactor. Los sólidos se secaron por filtro de secar a vacío a 50° C (LOD<0,5%) durante 15 h. Los sólidos se separaron entonces del secador y se tamizaron a través de un Quadro® Comil®, C-101 y se recogieron en un tambor de HDPE (polietileno de alta densidad) doblemente recubierto con bolsas de polietileno para dar el compuesto del título (6,1 kg, rendimiento 72,6%) como un sólido blanco.
- 25
- 30
- 35

Comienzo de la fusión combinada con degradación = 162° C por DSC.

- 40 ¹HRMN (DMSO-*d*6) δ 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s ancho, 2H), 7,15 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,11 (m ancho, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,68 (dd, J=6,4, 1,7 Hz, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,16-4,0 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 3H), 3,55 (dd, J=11,7, 2,0 Hz, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,15 (t, J=10,5 Hz, 1H), 3,02 (d, J= 10,7 Hz, 1H), 2,64 (d, J=11,8 Hz, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,32-2,01 (m, 8H), 1,57-1,12 (m, 6H).

Difracción de rayos X de polvo. (XRPD)

- 45 El patrón de XRPD se adquirió en un difractómetro de polvo PANalytical X'-Pert Pro modelo PW3050/60 utilizando un detector X'Celerator equipado con un monocromador utilizando la radiación X de Kα del cobre. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Kα del cobre, voltaje del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA, tamaño de paso: 0.008° 2θ, tiempo por paso: 575 segundos, tipo de ranura de divergencia: fija, tamaño de ranura de divergencia: 0,4354°, la temperatura de medición está en el intervalo de 20 a 25° C, radio del goniómetro: 240 mm. La muestra se preparó por empaquetamiento de algunos miligramos del Ejemplo 1 Método B en un capilar de 0,7 mm.
- 50

El patrón se proporciona en la Figura 1.

El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de los Ejemplos 1 Método A es consistente con el presentado en la figura 1.

Análisis térmico.

Se llevó a cabo la calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un calorímetro TA Q1000. La muestra del Ejemplo 1 Método B se pesó en un crisol de aluminio, una tapa de crisol se colocó en la parte superior y se apretó sin sellar el crisol. Velocidad de escaneo de 10° C por minuto. Tamaño de la muestra de entre 1 y 2 mg. El termograma del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino se proporciona en la figura 2.

5 El termograma por calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los Ejemplos 1 Método A es consistente con el presentado en la figura 2.

Cuando se informa sobre los datos de DSC, puede informarse sobre el comienzo o pico de temperatura de un evento. En el documento presente, sólo se presentan temperaturas del inicio. La temperatura de inicio es la intersección de la tangente del evento principal con la línea de base.

10 Endoterma de fusión asimétrica moderadamente aguda con una temperatura de inicio de 162° C en combinación con descomposición.

Cuando la masa fundida se combina con la degradación, la persona con habilidad en la técnica apreciará que pueden observarse pequeñas variaciones en el inicio de la temperatura de fusión con diferentes lotes del mismo material.

15 Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido.

20 El espectro de RMN de ¹³C en estado sólido del Ejemplo 1 Método B se proporciona en la figura 3. Los datos fueron adquiridos usando un espectrómetro Bruker Avance 400 de triple resonancia que opera a una frecuencia de ¹H de 399,87 MHz. Los espectros de ¹³C SSRMN mostrados se obtuvieron usando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con un Brucker de 4 mm de resonancia triple con una sonda de ángulo mágico girando a una frecuencia del rotor de 8 kHz. Se utilizó una rampa de potencia lineal de 75 hasta 90 kHz en el canal de ¹H para mejorar la eficiencia de la polarización cruzada. Se eliminaron bandas laterales de giro mediante una secuencia de pulsos de supresión de banda lateral total de cinco pulsos. Se obtuvieron desacoplamientos de ¹H utilizando la secuencia Spinal-64, mientras que el desacoplamiento de ¹⁹F se logró con desacoplamiento de pulso π usando un pulso π por período del rotor. Posiciones de picos de ¹³CRMN característicos se indican con relación a tetrametilsilano en 0 ppm (partes por millón) y se citan con una precisión de +/- 0,2 ppm, debido a la variabilidad instrumental y de calibración.

Composiciones farmacéuticas

30 El compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino será normalmente, pero no necesariamente, formulado en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En un aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino.

35 Los comprimidos del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino han sido formulados como comprimidos amarillo pardusco, recubiertos con película, redondos (u oblongos para la cantidad de 200mg), los comprimidos que contienen 20 mg, 25 mg, 45 mg, 100 mg y 200 mg del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino proporcionan una liberación inmediata del ingrediente activo para la administración oral.

La lista de excipientes y la composición cuantitativa de los comprimidos se presentan en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2 Composición de los comprimidos del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)						Función
	20	25	45	100	150	200	
Núcleo del comprimido							
Compuesto de fórmula 1 en la Forma 1 de anhidrato cristalino	20,00	25,00	45,00	100,00	150,00	200,00	Ingrediente activo
Celulosa microcristalina	100,00	81,11	100,00	114,45	196,67	218,89	Relleno
Lactosa	257,50	226,28	232,50	107,11	255,67	176,22	Relleno
Croscarmelosa sódica	13,50	11,33	13,50	13,83	24,50	26,17	Desintegrante
Hipromelosa	5,00	2,78	5,00	11,11	16,67	22,22	Aglutinante

Componente	Cantidad (mg/comprimido)						Función
	20	25	45	100	150	200	
Estearato de magnesio	4,00	3,50	4,00	3,50	6,50	6,50	Lubricante
Agua purificada ¹	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Fluido de granulación
<u>Recubrimiento de la película</u>							
Opadry® Yellow 03B22133	12,00	10,5	12,00	10,5	19,50	19,50	Agente de recubrimiento
Agua purificada ¹	q.s.	q.s.	q.s.	q-s-	q.s.	q.s.	Agente suspensor

1. Eliminado durante el procesamiento. No aparece en el producto final

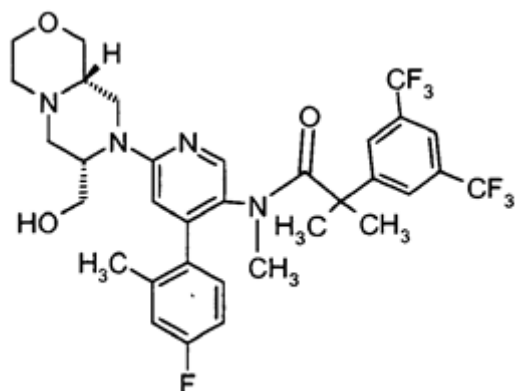
Los comprimidos del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino de, 20 mg, 25 mg, 45 mg, 100 mg y 200 mg fueron fabricados utilizando granulación en húmedo, mezcla en seco, compresión del comprimido y procesos de recubrimiento de película.

- 5 El fármaco, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio se tamizaron y se mezclaron en seco en el mezclador granulador de alto cizallamiento durante aproximadamente 5 minutos. El agua de granulación se pulverizó sobre la mezcla seca del fármaco, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio. El granulado húmedo se secó aproximadamente a 65° C en un secador de lecho fluido durante aproximadamente 40 minutos (< 2% de LOD), se molió usando un molino cónico (tamaño de la criba 813 μm) y se mezcló en un recipiente de mezclado con lactosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio durante aproximadamente 20 minutos. Se añadió estearato de magnesio para la lubricación en el recipiente de mezclado y la mezcla se mezcló durante aproximadamente 3 minutos.

- 15 La mezcla se comprimió usando una alternativa adecuada (monopunch) de la máquina de compresión de comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Se cargó Opadry® Yellow 03B22133 en un recipiente de mezcla con agua purificada y se preparó la suspensión de recubrimiento de película con agitación. Los comprimidos fueron recubiertos de una película en una paila de recubrir adecuada (aproximadamente 3% de ganancia de peso).

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino.



(I)

2. El compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino según la reivindicación 1, en donde la forma de anhidrato cristalino es la Forma 1.
3. El compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, según la reivindicación 2, caracterizado por sustancialmente el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la Figura 1.
4. El compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, según las reivindicaciones 2 o 3, en donde el patrón de XRPD comprende picos de ángulos 2 zeta en esencialmente las posiciones siguientes: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ grados que se corresponden, respectivamente, con un espaciado d de 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3, y 5,9, Angstroms (Å).
5. El compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, según las reivindicaciones 2 o 3, en donde el patrón de XRPD comprende picos de ángulos 2 zeta en esencialmente las posiciones siguientes: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,1 \pm 0,1$, $13,2 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$, $15,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $16,5 \pm 0,1$, $16,8 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $17,4 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $18,1 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $18,7 \pm 0,1$, $19,4 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$, $20,1 \pm 0,1$, $20,2 \pm 0,1$, $20,5 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $21,8 \pm 0,1$ grados, que se corresponden, respectivamente, con un espaciado d de 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,8, 6,7, 6,6, 6,3, 6,1, 5,9, 5,9, 5,6, 5,6, 5,4, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,1, 4,9, 4,9, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,4, 4,3, 4,3, 4,1 y 4,1 Angstroms (Å).
6. El compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, según la reivindicación 2, caracterizado por tener sustancialmente el mismo espectro de ¹³C resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN) como en la figura 3, en donde se obtuvo el espectro de SSRMN en un espectrómetro que funcionaba a una frecuencia de 100,56 MHz para la observación de ¹³C utilizando una secuencia de impulsos de polarización cruzada con un espectrómetro Bruker de 4 mm de triple resonancia sonda de ángulo mágico girando a una frecuencia del rotor de 8 kHz.
7. El compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino, según las reivindicaciones 2 o 6, en donde el SSRMN comprende desplazamientos químicos a $175,03 \pm 0,2$, $163,30 \pm 0,2$, $158,66 \pm 0,2$, $156,50 \pm 0,2$, $149,79 \pm 0,2$, $148,17 \pm 0,2$, $146,96 \pm 0,2$, $139,56 \pm 0,2$, $133,19 \pm 0,2$, $132,32 \pm 0,2$, $129,76 \pm 0,2$, $126,5 \pm 0,2$, $124,15 \pm 0,2$, $120,37 \pm 0,2$, $119,20 \pm 0,2$, $118,16 \pm 0,2$, $112,83 \pm 0,2$, $70,62 \pm 0,2$, $67,61 \pm 0,2$, $64,96 \pm 0,2$, $59,89 \pm 0,2$, $57,08 \pm 0,2$, $55,50 \pm 0,2$, $52,41 \pm 0,2$, $48,35 \pm 0,2$, $40,79 \pm 0,2$, $32,75$ y $21,12 \pm 0,2$ ppm.
8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, que comprende además uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
10. El compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso en terapia.
11. El uso del compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, depresión, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos relacionados con sustancias.

12. El compuesto de fórmula (I) en una forma de anhidrato cristalino, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, depresión, trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño y trastornos relacionados con sustancias.

Figura 1.

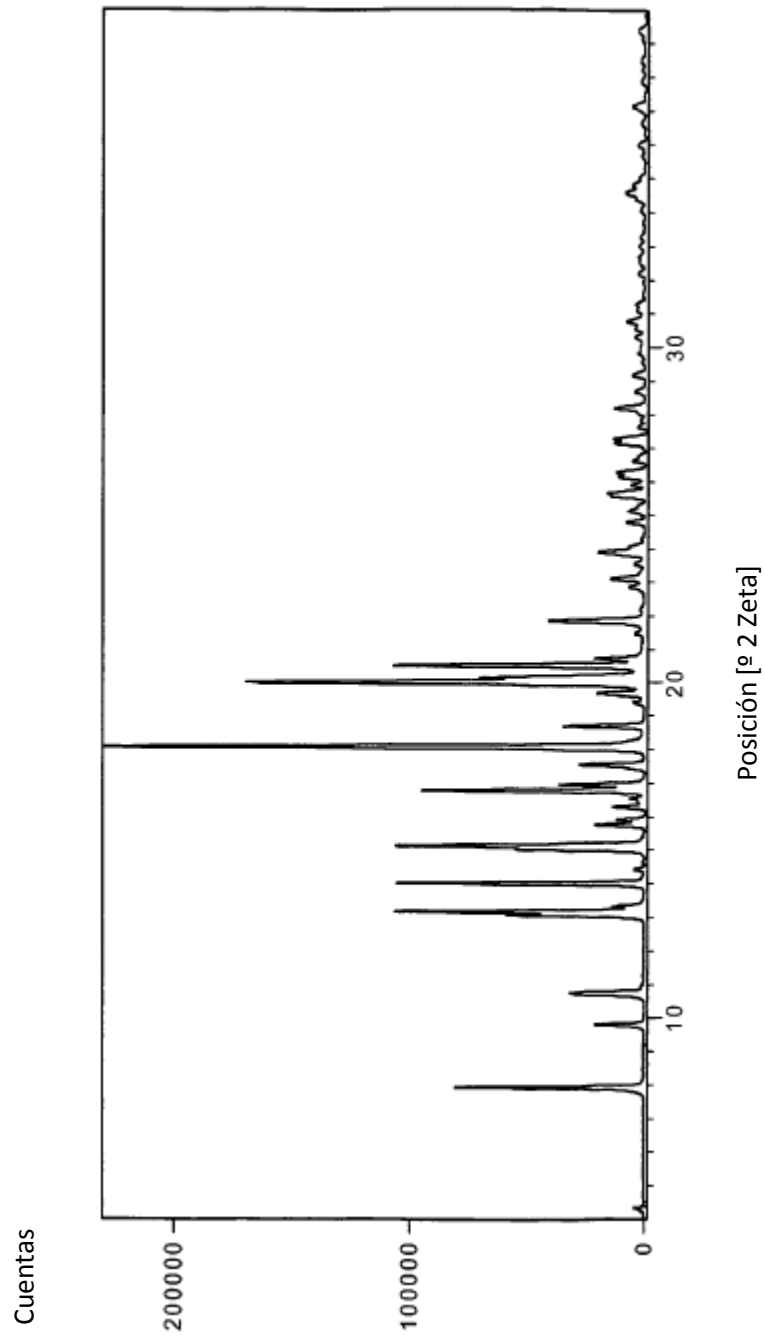


Figura 1 - Patrón de-XRPD del compuesto de fórmula (I) en la Forma1 de anhidrato cristalino

Figura 2

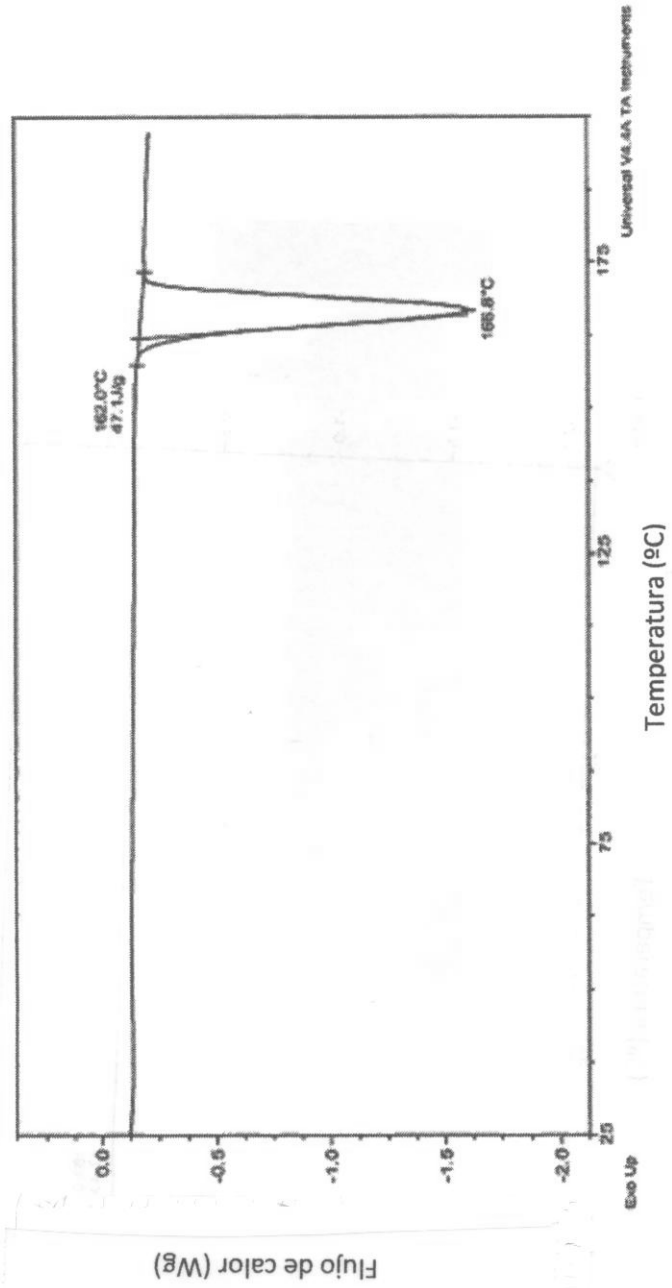


Figura 2 Termograma DSC del compuesto de fórmula (I) en la forma 1 de anhidrato

Figura 3

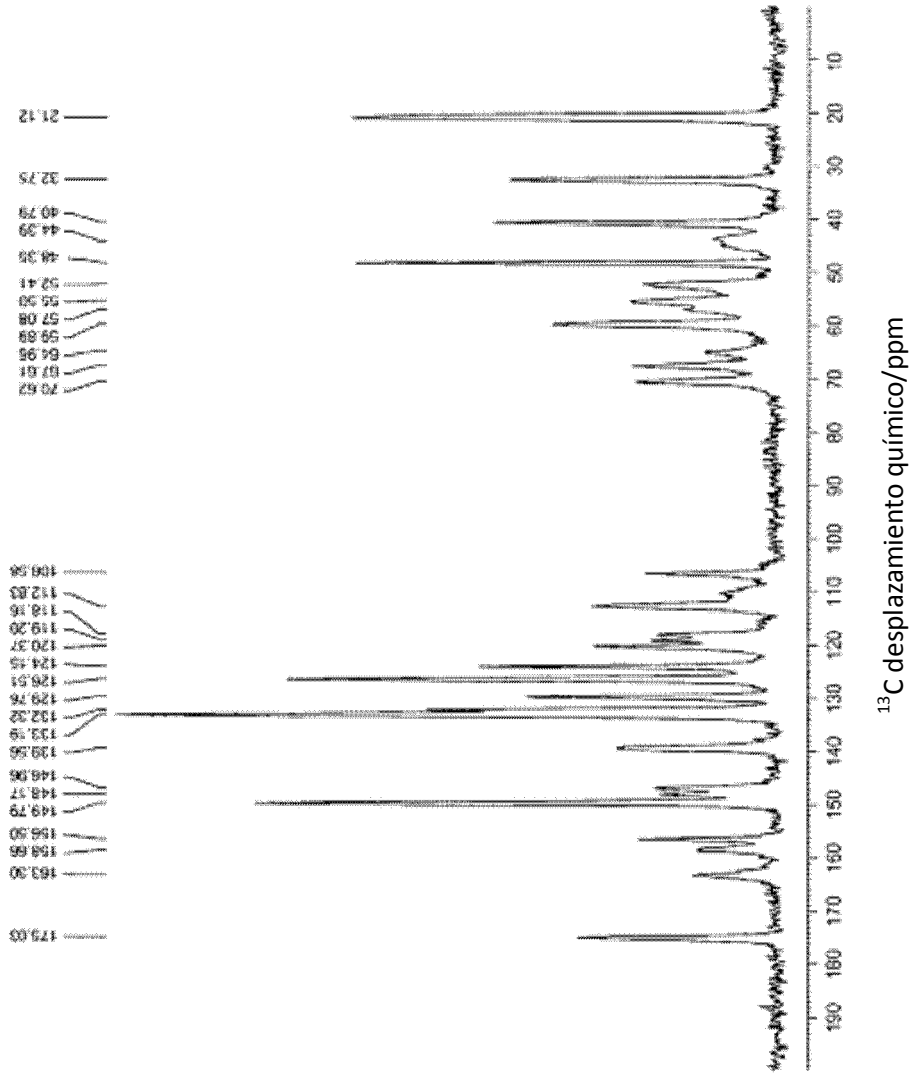


Figura 3: espectro SSRMN del compuesto de fórmula (I) en la Forma 1 de anhidrato cristalino