



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 529 295**

⑮ Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2009 E 09731234 (2)**

⑰ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2297152**

④ Título: **Forma cristalina anhidra de maleato de orvepitant**

⑩ Prioridad:

11.04.2008 GB 0806652

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.02.2015

⑩ Titular/es:

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

⑩ Inventor/es:

BEATO, STEFANIA;
SARTOR, FRANCO y
STEEPLES, IAN, PHILIP

⑩ Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 529 295 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

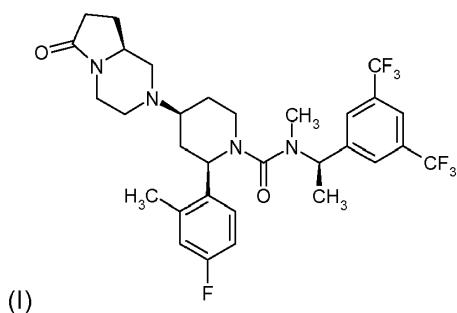
Forma cristalina anhidra de maleato de orvepitant.

La presente invención se refiere a una forma cristalina del compuesto antagonista de NK1 maleato de orvepitant, a formulaciones farmacéuticas que comprenden esta forma cristalina, a su uso en terapia y a procesos para prepararla.

5 **Antecedentes de la invención**

El documento WO03/066635 describe varios derivados de diazabiciclo que tienen actividad NK1, incluyendo la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-piperidina-1-carboxílico (conocido de otra forma como orvepitant).

10 La estructura de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-piperidina-1-carboxílico (conocida de otra forma como orvepitant) se muestra en la fórmula (I) a continuación:



15 En lo sucesivo, cualquier referencia a orvepitant se refiere al compuesto de fórmula (I). El orvepitant también se conoce como:

Nombre Índice CAS

1-Piperidinacarboxamida, *N*[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-[(8a*S*)-hexahidro-6-oxopirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il]-*N*-metil-, (2*R*,4*S*)

y

20 Nombre IUPAC:

(2*R*,4*S*)-*N*-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metil-4-[(8a*S*)-6-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il]-1-piperidinacarboxamida.

Una sal preferida de este compuesto es la sal hidrocloruro que se conoce de otra forma como hidrocloruro de orvepitant.

25 Una sal preferida adicional de este compuesto es su sal maleato que se conoce de otra forma como maleato de orvepitant.

Particularmente, el Ejemplo 11C del documento WO03/066635 describe la síntesis de maleato de orvepitant usando sustancialmente las mismas condiciones experimentales descritas en el Ejemplo 1 en la presente solicitud de patente.

30 Ahora se ha descubierto que el maleato de orvepitant puede obtenerse en una nueva forma cristalina. En particular, se ha descubierto una forma de maleato de orvepitant que es anhidra y cristalina y que sorprendentemente tiene propiedades farmacéuticas particularmente buenas. Ésta es particularmente estable y esencialmente no higroscópica. También tiene buenas propiedades de almacenamiento y puede formularse fácilmente en composiciones farmacéuticas tales como comprimidos y cápsulas.

35 Los procesos para la preparación de la forma cristalina anhidra de la presente invención también muestran un alto grado de solidez, una ventaja para un compuesto altamente regulado. Los lotes de esta forma cristalina pueden convertirse, por los procesos de esta invención, sistemáticamente en una forma cristalina de alta pureza, es decir, en la que la proporción entre formas solvatadas y otras formas cristalinas anhidras de maleato de orvepitant está limitada (particularmente menos de 10%, más particularmente menos de 5% y aún más particularmente menos de 3%).

El polimorfismo se define como la capacidad de un elemento o compuesto para cristalizar en más de una fase cristalina definida. Así, los polimorfos son sólidos definidos que comparten la misma fórmula molecular, sin embargo, puesto que las propiedades de cualquier sólido dependen de su estructura, diferentes polimorfos pueden presentar distintas propiedades físicas tales como diferentes perfiles de solubilidad, diferentes puntos de fusión, diferentes

5 perfiles de disolución, diferente estabilidad térmica y/o fotoestabilidad, diferente vida útil, diferentes propiedades de suspensión y diferente velocidad de absorción fisiológica. La inclusión de un disolvente en el sólido cristalino lleva a solvatos, y en el caso de agua como disolvente, a hidratos.

Las formas polimórficas de un compuesto pueden distinguirse entre sí y de una fase amorfá del compuesto por métodos que incluyen, pero sin limitación, difracción de polvo de rayos X (XRD), espectroscopía de infrarrojos (IR), 10 espectroscopía Raman, calorimetría de exploración diferencial (DSC) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssRMN).

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un polimorfo de maleato de orvepitant designado "Forma 1".

15 La Forma 1 de maleato de orvepitant puede caracterizarse y diferenciarse usando varias técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, difracción de polvo de rayos X (XRD), calorimetría de exploración diferencial (DSC) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN en estado sólido).

20 Por lo tanto, se proporciona en un primer aspecto de la invención maleato de orvepitant en forma cristalina anhidra (Forma 1) caracterizada sustancialmente por el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRD) que en la Figura 1, donde el patrón de XRD se expresa en términos de ángulos 2 theta y se obtiene con un difractómetro usando radiación X de cobre Ka.

25 Como un segundo aspecto, la invención proporciona maleato de orvepitant en forma cristalina anhidra (Forma 1) caracterizada sustancialmente por el mismo patrón de difracción de polvo de rayos X (XRD) que en la Figura 1, donde el patrón de XRD se expresa en términos de ángulos 2 theta y se obtiene con un difractómetro usando radiación X de cobre Ka, donde el patrón de XRD comprende picos de ángulo 2 theta esencialmente en las siguientes posiciones 7,3±0,1, 7,5±0,1, 10,7±0,1, 10,9±0,1, 12,7±0,1, 15,0±0,1, 15,3±0,1, 16,5±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,3±0,1, 19,6±0,1, 20,1±0,1, 20,3±0,1, 20,9±0,1, 21,1±0,1, 21,8 ±0,1, 22,6±0,1 grados, que corresponden respectivamente a distancias interplanares a 12,2, 11,8, 8,3, 8,1, 7,0, 5,9, 5,8, 5,4, 5,2, 5,1, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 3,9 Angstroms (Å).

30 Como un tercer aspecto, la invención proporciona maleato de orvepitant en forma cristalina anhidra (Forma 1) caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRD) expresado en términos de ángulos 2 theta y obtenido con un difractómetro usando radiación X de cobre Ka, donde el patrón de XRD comprende picos de ángulo 2 theta esencialmente en las siguientes posiciones 7,3±0,1, 7,5±0,1, 10,9±0,1, 12,7±0,1, 16,5±0,1 grados, que corresponden respectivamente a distancias interplanares a 12,2, 11,8, 8,1, 7,0 y 5,4 Angstroms (Å).

35 Como un cuarto aspecto, la presente invención proporciona maleato de orvepitant en forma cristalina anhidra (Forma 1) caracterizada sustancialmente por el mismo espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C en estado sólido (RMN en estado sólido) que en la Figura 3, donde el espectro de RMN en estado sólido se obtiene en un espectrómetro que funciona a una frecuencia de 90,55 MHz para la observación de ¹³C usando una sonda Bruker HFX MAS de 4 mm (rotación de ángulo mágico) a una temperatura de 296K y a una velocidad de rotación de 10 kHz.

40 Como un quinto aspecto, la presente invención proporciona maleato de orvepitant en forma cristalina anhidra (es decir, Forma 1) caracterizada por un espectro RMN en estado sólido obtenido usando un espectrómetro que opera a una frecuencia de 90,55MHz para la observación de ¹³C usando una sonda Bruker HFX MAS de 4mm (rotación de ángulo mágico) a una temperatura de 296K, una velocidad de rotación de 10kHz en donde el RMN en estado sólido comprende desplazamientos químicos a 173,6±0,3, 172,6±0,3, 165,8±0,3, 164,0±0,3, 162,6±0,3, 160,1±0,3, 45 146,5±0,3, 140,4±0,3, 136,5±0,3, 132,4±0,3, 131,7±0,3, 129,3±0,3, 127,6±0,3, 126,5±0,3, 121,8±0,3, 114,7±0,3, 114,2±0,3, 64,6±0,3, 57,0±0,3, 56,5±0,3, 52,8±0,3, 51,2±0,3, 48,1±0,3, 43,7±0,3, 36,6±0,3, 30,2±0,3, 24,0±0,3, 22,9±0,3, 18,7±0,3, 15,9±0,3 ppm.

50 Como otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende maleato de orvepitant cristalino anhidro (es decir, Forma 1) de acuerdo con la presente invención. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos del Sistema Nervioso Central que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de maleato de orvepitant cristalino anhidro (Forma 1) de acuerdo con la presente invención.

55 Como otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o profilaxis de depresión, ansiedad, trastornos de estrés postraumático, emesis y/o trastornos del sueño.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo con la presente invención para uso en terapia.

5 Como otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo con la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades del Sistema Nervioso Central.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo con la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de depresión, ansiedad, trastornos de estrés postraumático, emesis y/o trastornos del sueño.

10 Como otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1).

En una realización particular, el proceso comprende la etapa de:

- a) formar orvepitant en disolución ya sea en forma de base libre o de sal;
- b) convertir dicho orvepitant en forma de base libre o una sal del mismo (cuando no es la sal maleato) en maleato de orvepitant;
- 15 c) aislar el maleato de orvepitant de la disolución dejando maleato de orvepitant en una forma anhidra (es decir, Forma 2) o formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas;
- d) tratar el maleato de orvepitant de la etapa c con un disolvente o una mezcla de disolventes de solubilización
- 20 e) calentar la mezcla y añadir semillas de la Forma 1 de maleato de orvepitant para convertir una cantidad de maleato de orvepitant de la etapa c) en la Forma 1 de maleato de orvepitant y
- f) refrigerar y aislar dicha Forma 1 cristalina anhidra.

En una realización adicional, el proceso comprende la etapa de:

- a) formar orvepitant en disolución ya sea en forma de base libre o de sal;
- b) convertir dicho orvepitant en forma de base libre o una sal del mismo (cuando no es la sal maleato) en maleato de orvepitant;
- 25 c) aislar el maleato de orvepitant de la disolución dejando maleato de orvepitant en forma anhidra (es decir, Forma 2) o formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas;
- d) suspender la Forma 2 de maleato de orvepitant o las formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas en un disolvente hidrocarbonado a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente durante un periodo de tiempo suficiente para convertir la Forma 2 de maleato de orvepitant o las formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas a la Forma 1 de maleato de orvepitant.¹
- 30 e) refrigerar y aislar dicha Forma 1 cristalina anhidra.

Breve descripción de los dibujos

35 **Figura 1.** El patrón de XRD de la Forma 1 de maleato de orvepitant de acuerdo con la presente invención. El patrón de XRD se expresa en términos de ángulos 2 theta y se obtiene con un difractómetro usando radiación X de cobre Ka, de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.

40 **Figura 2.** El termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) para la Forma 1 de maleato de orvepitant de acuerdo con la presente invención. La DSC se realizó en un sistema TA Q1000 TA a una velocidad de exploración de 10C por minuto, usando un tamaño de muestra de entre 1 y 2 mg de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.

45 **Figura 3.** El espectro de RMN en estado sólido de la Forma 1 de maleato de orvepitant de acuerdo con la presente invención. El espectro de RMN en estado sólido se obtuvo en un espectrómetro que funciona a una frecuencia de 90,55 MHz para la observación de ¹³C a una temperatura de 296K y a una velocidad de rotación de 10 kHz, de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.

Figura 4. El patrón de XRD de la Forma 2 de maleato de orvepitant. El patrón de XRD de se expresa en términos de ángulos 2 theta y se obtiene con un difractómetro usando radiación X de cobre Ka, de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.

Figura 5. El termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) para la Forma 2 de maleato de orvepitant. La DSC se realizó en un sistema TA Q1000 TA a una velocidad de exploración de 10C por minuto, usando un tamaño de muestra de entre 1 y 2 mg de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención proporciona una forma cristalina de maleato de orvepitant (Forma 1) que presenta una o más propiedades farmacéuticas ventajosas u otras ventajas sobre otras formas polimórficas o sobre una fase amorfa. Esta Forma 1 es particularmente estable y esencialmente no higroscópica. También tiene buenas propiedades de almacenamiento y puede formularse fácilmente en composiciones farmacéuticas tales como comprimidos y 10 cápsulas. La forma cristalina de la presente invención es más termodinámicamente estable, por ejemplo, que la Forma 2.

La "Forma 1 de maleato de orvepitant", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquiera de: 1) una forma cristalina anhidra de maleato de orvepitant que tiene sustancialmente el mismo patrón de XRD que el que se muestra en la **Figura 1** cuando se mide con un difractómetro alineado adecuadamente con radiación X de cobre $K\alpha$; 15 2) una forma cristalina anhidra de maleato de orvepitant que tiene sustancialmente el mismo termograma que se muestra en la **Figura 2** cuando el termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se realizó en un calorímetro TA Q1000, a una velocidad de exploración de 10°C por minuto, usando un tamaño de muestra de entre 1 y 2 mg pesado en un recipiente de aluminio, con una tapa situada en la parte superior y corrugada ligeramente sin llegar a cerrar herméticamente el recipiente, o 3) una forma cristalina anhidra de maleato de orvepitant que tiene sustancialmente el mismo espectro de RMN en estado sólido que el que se muestra en la **Figura 3**, obtenido en un 20 espectrómetro que funciona a una frecuencia de 90,55 MHz para la observación de ^{13}C a una temperatura de 296K y a una velocidad de rotación de 10 kHz.

El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRD) de la Forma 1 de maleato de orvepitant puede determinarse usando técnicas convencionales y equipos conocidos por los especialistas en la técnica de la química analítica y de la caracterización física. El patrón de difracción de la **Figura 1** se obtuvo con un difractómetro de polvo PANalytical 25 X'Pert Pro modelo PW3040/60 equipado con un detector X'Celerator usando radiación X de cobre $K\alpha$. Las condiciones de adquisición fueron: tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo inicial: 2,0° 2 theta, ángulo final: 40,0° 2 theta, tamaño de paso: 0,0167° 2 theta, tiempo por paso: 31,75 segundos. La muestra se preparó montando algunos miligramos de muestra en placas de oblea de silicio (fondo cero), produciendo una capa fina de polvo.

30 Se usó una muestra de polvo de la Forma 1 de maleato de orvepitant obtenida en el Ejemplo 5 para producir el patrón de XRD de la **Figura 1**. Se representan los ángulos 2 theta en grados (eje x) frente a la intensidad de los picos en términos de tasa de cuentas por segundo (eje y). El patrón de XRD es único para la forma particular; presentando una única serie de picos de difracción que pueden expresarse en ángulos 2 theta (°) o distancias interplanares d (Å).

35 Los ángulos de difracción 2 theta y los valores de las distancias interplanares d correspondientes explican las posiciones de diversos picos en el patrón de XRD, los valores de las distancias interplanares d se calculan con los ángulos 2 theta observados y la longitud de onda de cobre $K\alpha 1$ usando la ecuación de Bragg. Se esperan ligeras variaciones en los ángulos 2 theta y distancias interplanares d observadas basándose en el difractómetro específico 40 empleado y la técnica de preparación de la muestra analítica. Cabe esperar más variación para las intensidades relativas de los picos. Se pueden observar grandes variaciones de las intensidades relativas de los picos debidas a la orientación preferida que resulta de las diferencias en la morfología cristalina. Se pueden observar también variaciones en los ángulos 2 theta y en las distancias interplanares d observadas dependiendo de la temperatura a la que se miden los valores. La identificación de la forma cristalina exacta de un compuesto debe basarse principalmente en los ángulos 2 theta o distancias interplanares d observados.

45 Para identificar la Forma 1, aparecen ciertos ángulos 2 theta característicos a $7,3 \pm 0,1$, $7,5 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $12,7 \pm 0,1$, $16,5 \pm 0,1$ grados, que corresponden respectivamente a espaciados d a 12,2, 11,8, 8,1, 7,0 y 5,4 Angstroms (Å).

Aunque un especialista en la técnica puede identificar la Forma 1 a partir de estos picos de ángulo 2 theta o distancias interplanares d característicos, en algunas circunstancias puede ser deseable basarse en ángulos 2 theta o distancias interplanares d adicionales para la identificación de la Forma 1 del compuesto de la fórmula (I).

50 Por lo tanto, la Forma 1 de maleato de orvepitant muestra típicamente picos de ángulo 2 theta esencialmente en las siguientes posiciones $7,3 \pm 0,1$, $7,5 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $12,7 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$, $16,5 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$, $19,6 \pm 0,1$, $20,1 \pm 0,1$, $20,3 \pm 0,1$, $20,9 \pm 0,1$, $21,1 \pm 0,1$, $21,8 \pm 0,1$, $22,6 \pm 0,1$ grados, que corresponden respectivamente a espaciados d 12,2, 11,8, 8,3, 8,1, 7,0, 5,9, 5,8, 5,4, 5,2, 5,1, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 3,9 Angstroms (Å).

55 Hay algún margen de error en cada una de las asignaciones de los ángulos 2 theta y de las distancias interplanares d detalladas antes. El error en la determinación de las distancias interplanares d disminuye al aumentar el ángulo de

exploración de difracción o al disminuir la distancia interplanar d. El margen de error en los ángulos 2 theta mencionados es de aproximadamente $\pm 0,1$ grados para cada una de las asignaciones de los picos mencionadas.

- 5 Ya que es posible algún margen de error en la asignación de los ángulos 2 theta y las distancias interplanares d, el método preferido para comparar patrones de XRD con el fin de identificar la forma particular de una muestra de maleato de orvepitant es superponer el patrón de XRD de la muestra desconocida sobre el patrón de XRD de una forma conocida. Por ejemplo, un especialista en la técnica puede superponer un patrón de XRD de una muestra desconocida de maleato de orvepitant, obtenida usando los métodos descritos en la presente memoria, sobre la **Figura 1** y, usando la experiencia y el conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el patrón de XRD de la muestra desconocida es sustancialmente el mismo que el patrón de XRD de la Forma 1 de maleato de orvepitant.
- 10 Considerando los ángulos 2 theta ($^{\circ}$) y las distancias interplanares d (\AA), la Forma 1 de maleato de orvepitant muestra las siguientes características de patrón de XRD:

Forma 1 de maleato de orvepitant	
ángulo 2 theta ($^{\circ}$) ¹	\AA
7,3	12,2
7,5	11,8
10,7	8,3
10,9	8,1
12,7	7,0
15,0	5,9
15,3	5,8
16,5	5,4
17,0	5,2
17,5	5,1
19,3	4,6
19,6	4,5
20,1	4,4
20,3	4,4
20,9	4,3
21,1	4,2
21,8	4,1
22,6	3,9

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

Basándose en las características mencionadas del difractograma XRD de la Forma 1 de maleato de orvepitant, un especialista en la técnica puede identificar fácilmente la Forma 1 de maleato de orvepitant. Se apreciará por los

especialistas en la técnica que el difractograma XRD de una muestra de la Forma 1 de maleato de orvepitant, obtenida utilizando los métodos descritos en la presente memoria, puede presentar picos adicionales. La tabla anterior proporciona los picos más intensos que son característicos de esa forma cristalina particular. Esta tabla no representa una lista exhaustiva de picos mostrados por la Forma 1 de maleato de orvepitant.

5 El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRD) de los Ejemplos 2, 3, 4, 6, 7 y 8 es coherente con el indicado en la Fig. 1.

La resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN en estado sólido) es otra técnica analítica convencional para identificar las características físicas de una muestra de la Forma 1 de maleato de orvepitant. El espectro de RMN en estado sólido de la Forma 1 de maleato de orvepitant es único. El espectro de RMN en estado sólido de la forma cristalina anhidra de la Forma 1 de maleato de orvepitant, de acuerdo con la presente invención, se determina usando un equipo convencional y técnicas conocidas por los especialistas en la técnica de la química analítica y de la caracterización física.

10 Los datos de RMN de ^{13}C en estado sólido de las **Figuras 3** se adquirieron usando un espectrómetro Bruker AV360 que funcionaba a 90,55 MHz para la observación de ^{13}C . Se empleó una sonda MAS Bruker HFX de 4 mm (rotación de ángulo mágico). La muestra se cargó suavemente en un rotor de zirconio y se hizo girar a 10 kHz, a una temperatura de 296K. Los datos se obtuvieron usando polarización cruzada con rampa y secuencia de pulsos TOSS (supresión de banda lateral total). El desacoplamiento de protones se realizó en una potencia RF de 100 kHz usando la secuencia de desacoplamiento SPINAL64. Se presentan las posiciones de los picos característicos de RMN de ^{13}C en partes por millón de frecuencia con respecto a tetrametilsilano a 0 ppm y se citan a una precisión de +/- 0,3 ppm, debido a la variabilidad instrumental y la calibración.

15 Algunos desplazamientos químicos característicos observados en el espectro de RMN en estado sólido de la Forma 1 de maleato de orvepitant usando un espectrómetro que funciona a una frecuencia de 90,55 MHz para la observación de ^{13}C a una temperatura de 296K y a una velocidad de rotación de 10 kHz incluyen los siguientes: 25 173,6±0,3, 172,6±0,3, 165,8±0,3, 164,0±0,3, 162,6±0,3, 160,1±0,3 146,5±0,3 140,4±0,3, 136,5±0,3, 132,4±0,3, 131,7±0,3, 129,3±0,3, 127,6±0,3, 126,5±0,3, 121,8±0,3, 114,7±0,3, 114,2±0,3, 64,6±0,3, 57,0±0,3, 56,5±0,3, 52,8±0,3, 51,2±0,3, 48,1±0,3, 43,7±0,3, 36,6±0,3, 30,2±0,3, 24,0±0,3, 22,9±0,3, 18,7±0,3, 15,9±0,3ppm.

20 Se esperan ligeras variaciones en los desplazamientos químicos observados basadas en el espectrómetro específico empleado y en la técnica de preparación de la muestra por parte del analista. Existe algún margen de error en cada uno de los desplazamientos químicos indicados anteriormente. El margen de error en los desplazamientos químicos anteriores es de aproximadamente ±0,3 ppm.

25 Ya que es posible algún margen de error en la asignación de desplazamientos químicos, el método preferido para determinar si una forma desconocida de maleato de orvepitant es la Forma 1 de maleato de orvepitant es superponer el espectro de RMN en estado sólido de la muestra sobre el espectro de RMN en estado sólido proporcionado en la **Figura 3**. Un especialista en la técnica puede superponer un espectro de RMN de una muestra 30 desconocida de maleato de orvepitant, obtenido usando los métodos descritos en la presente memoria, sobre la **Figura 3** y, usando 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 de la Forma 1 de maleato de orvepitant. Específicamente, los datos de RMN de ^{13}C en estado sólido de la Figura 3 corresponden a la muestra del Ejemplo 8 de la presente solicitud de patente.

35 40 También se obtuvieron datos de RMN de ^{13}C en estado sólido para el Ejemplo 7 y fueron coherentes con los de la **Figura 3**.

45 Puede usarse cualquiera de las técnicas analíticas anteriores sola o en combinación para identificar la Forma 1 de maleato de orvepitant. Además, también pueden emplearse otros métodos de caracterización física para identificar y caracterizar la Forma 1 de maleato de orvepitant. Los ejemplos de técnicas adecuadas que se sabe por los especialistas en la técnica que son útiles para la caracterización física o identificación de una forma anhidra cristalina 50 o forma solvatada incluyen, pero sin limitación, calorimetría de exploración diferencial y espectroscopía de infrarrojos. Estas técnicas pueden emplearse solas o junto con otras técnicas para caracterizar una muestra de una forma desconocida de maleato de orvepitant.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma 1 de maleato de orvepitant. Dichas 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 No. WO03/066635. Convenientemente, pueden prepararse composiciones farmacéuticas adecuadas usando técnicas convencionales, y cuando se emplean, vehículos y diluyentes. Se prefieren composiciones farmacéuticas para administración oral, tales como formulaciones en comprimidos y cápsulas.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar la Forma 1 de maleato de orvepitant.

El maleato de orvepitant se puede preparar según el método descrito en la publicación PCT No. WO03/066635 y la publicación PCT No. WO07048642.

La síntesis de maleato de orvepitant generalmente conduce a la formación del compuesto en disolución en la mezcla de reacción que se puede separar y purificar como un producto sólido.

5 Ciertos factores ejercen una influencia que da como resultado una forma cristalina anhidra. Estos factores incluyen, pero sin limitación, nucleación, inducción de la cristalización (tanto activa como involuntaria) y efectos mediados por disolvente. La composición del disolvente y el producto es crítica para la nucleación de la forma deseada. Típicamente, la inducción de la cristalización puede afectar a la nucleación de la forma deseada a partir de la mezcla de disolventes. En los siguientes métodos, las condiciones de separación y el procesamiento adicional se 10 seleccionan para producir la Forma 1 de maleato de orvepitant.

En una realización particular, el proceso comprende la etapa de:

- a) formar orvepitant en disolución ya sea en forma de base libre o de sal;
- b) convertir dicho orvepitant en forma de base libre o una sal del mismo (cuando no es la sal maleato) en maleato de orvepitant;
- 15 c) aislar el maleato de orvepitant de la disolución dejando maleato de orvepitant en una forma anhidra (es decir, Forma 2) o formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas;
- d) tratar el maleato de orvepitant de la etapa c con un disolvente o una mezcla de disolventes de solubilización
- 20 e) calentar la mezcla y añadir semillas de la Forma 1 de maleato de orvepitant para convertir una cantidad de maleato de orvepitant de la etapa c) en la Forma 1 de maleato de orvepitant y
- f) refrigerar y aislar dicha Forma 1 cristalina anhidra.

De acuerdo con las etapas anteriores a) y b), puede formarse maleato de orvepitant en disolución, por ejemplo, en iso-propanol, y después se aísla por precipitación, por ejemplo mediante la adición de iso-octano en presencia de cristales seminales (es decir, Forma 2 de maleato de orvepitant o formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas).

Después, la Forma 2 de maleato de orvepitant o las formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas, pueden separarse en esta etapa por filtración y después pueden secarse opcionalmente (etapa c).

La etapa d) puede realizarse mezclando el maleato de orvepitant obtenido en la etapa c) con una cantidad de una cetona inferior tal como metil isobutil cetona en una cantidad de aproximadamente 100 g/l a 200 g/l y calentarse, por ejemplo, a aproximadamente 70-75°C hasta que el material se disuelve.

Finalmente, (etapa f) la Forma 1 de maleato de orvepitant puede aislarse por filtración después de la cristalización seguido de la adición de iso-octano en una cantidad de aproximadamente 100 g/l de disolvente a 200 g/l, con inducción de la cristalización con la Forma 1 de maleato de orvepitant (etapa e) y refrigeración en el intervalo de temperaturas comprendido entre 25°-7°C. Opcionalmente, la Forma 1 de maleato de orvepitant producida de esta manera puede secarse al vacío para retirar el disolvente residual, por ejemplo a aproximadamente 45-55°C.

Como alternativa, la etapa d) puede realizarse mezclando maleato de orvepitant obtenido en la etapa c) con iso-propanol y calentando esta disolución a aproximadamente 50°-60°C.

En una realización adicional, el proceso comprende la etapa de:

- a) formar orvepitant en disolución ya sea en forma de base libre o de sal;
- 40 b) convertir dicho orvepitant en forma de base libre o una sal del mismo (cuando no es la sal maleato) en maleato de orvepitant;
- c) aislar el maleato de orvepitant de la disolución dejando maleato de orvepitant en forma anhidra (es decir, Forma 2) o formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas;
- d) suspender la Forma 2 de maleato de orvepitant o las formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas en un disolvente hidrocarbonado a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente durante un periodo de tiempo suficiente para convertir la Forma 2 de maleato de orvepitant o las formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas a la Forma 1 de maleato de orvepitant.¹
- e) refrigerar y aislar dicha Forma 1 cristalina anhidra.

La etapa de suspensión (Etapa d) puede realizarse en un disolvente hidrocarbonado tal como iso-octano a temperaturas que varían de aproximadamente la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, tal como 98-99°C durante un periodo de tiempo suficiente para convertir la Forma 2 de maleato de orvepitant o formas solvatadas de maleato de orvepitant o una mezcla de las mismas en la Forma 1 de maleato de orvepitant que puede recogerse por

5 filtración después de la refrigeración a la temperatura ambiente. Opcionalmente, la Forma 1 de maleato de orvepitant producida de esta manera puede secarse al vacío para retirar el disolvente residual, por ejemplo a aproximadamente 45-55°C.

La Forma 1 de maleato de orvepitant para uso en la presente invención puede usarse junto con otros agentes terapéuticos. De forma análoga, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir uno o más 10 agentes terapéuticos adicionales. Los diversos agentes terapéuticos descritos en la Publicación PCT Nº WO03/066635, que se pueden combinar con la Forma 1 del maleato de orvepitant son aplicables de forma similar a la Forma 1 del maleato de orvepitant.

15 Por lo tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional el uso de una combinación que comprende la Forma 1 de maleato de orvepitant con un agente terapéutico adicional en el tratamiento de enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC).

Cuando la Forma 1 de maleato de orvepitant se usa en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Debe apreciarse que, cuando se combinan en la misma formulación, los dos compuestos deben ser estables y 20 compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación, y pueden formularse para su administración.

25 Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de una manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

Cuando la Forma 1 de maleato de orvepitant se usa junto con un segundo agente terapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando los compuestos se usan solos. Las dosis apropiadas se apreciarán 30 fácilmente por los expertos en la técnica.

25 La Forma 1 de maleato de orvepitant y las composiciones farmacéuticas que la comprenden son útiles en terapia, particularmente en el tratamiento de trastornos del SNC y trastornos psicóticos, en un animal, por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano. Los diversos usos terapéuticos descritos en la Publicación PCT Nº WO03/066635, son aplicables de forma similar a la Forma 1 del maleato de orvepitant. La Forma 1 de maleato de orvepitant es especialmente útil para el tratamiento o profilaxis de ansiedad, depresión, trastornos del sueño y emesis.

35 La presente invención también proporciona oleato de orvepitant para uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos del SNC y trastornos psicóticos, en particular en el tratamiento o prevención de estados depresivos y/o en el tratamiento de ansiedad en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de la Forma 1 de maleato de orvepitant. El maleato de orvepitant es particularmente útil para el tratamiento o profilaxis de ansiedad, depresión, trastornos de estrés postraumático, 40 trastornos del sueño y emesis.

45 La presente invención también proporciona el uso de la Forma 1 de maleato de orvepitant en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de trastornos del SNC en un animal tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano), particularmente para el tratamiento o profilaxis de ansiedad, depresión, trastornos de estrés postraumático, trastornos del sueño y emesis.

Los siguientes ejemplos se dan solamente para ilustración y no se pretende que limiten de ningún modo el alcance de la invención.

50 En los procedimientos que se muestran a continuación, después de cada material de partida, se proporciona típicamente la referencia a una descripción. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico especialista. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado.

En los Ejemplos, a menos que se indique otra cosa:

55 Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) ¹H se registraron en instrumentos Bruker a 400 ó 700 MHz y los desplazamientos químicos se indican en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual o tetrametilsilano como patrón interno. Los patrones de disagregación se denominan s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; b, ancho. La calorimetría de exploración diferencial (DSC) se realizó en un calorímetro TA Q1000. Velocidad de exploración de 10°C por minuto. Tamaño de muestra de entre 1 y 2 mg.

En el texto se usan las siguientes abreviaturas:

IPA para iso-propanol; min para minutos; MIBK para metil iso-butil cetona; RMN para Resonancia Magnética Nuclear; ppm para partes por millón; XRD para difracción de polvo de rayos X; p/p para peso/peso; ml para mililitros; g para gramos; aprox. para aproximadamente; kg para kilogramos.

Ejemplo 1: preparación de maleato de orvepitant (Forma 2)

- 5 Se añadió {(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}metilamina - ácido (2R)-2-hidroxibutanodioico (1,8 kg) a acetato de etilo (5,4 litros) y una disolución al 15% p/p de carbonato sódico (5,4 litros) y la mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (5,4 litros). Se añadió acetato de etilo recién preparado (6,7 litros) y la disolución se destiló hasta 5,4 litros a presión reducida. La disolución se diluyó con acetato de etilo (3,6 litros). El reactor se purgó con dióxido de carbono y se mantuvo una corriente continua y uniforme de dióxido de carbono. Se añadió trietilamina (810 ml) durante 30 minutos y se aclaró con acetato de etilo (250 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió clorotrimetilsilano (850 ml) durante 30 minutos con refrigeración para mantener la temperatura entre 17°C y 23°C y se aclaró con acetato de etilo (250 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió piridina (720 ml) y se aclaró con acetato de etilo (250 ml). Se añadió cloruro de tionilo (480 ml) durante 10 minutos y después se realizó un aclarado de acetato de etilo (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 16 horas en una atmósfera de dióxido de carbono. Se añadió una disolución al 28% p/p de ácido málico racémico (5,3 litros) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, se diluyó con acetato de etilo (1,5 litros) y se lavó con agua (2 x 2,7 litros) y una disolución al 20% p/p de fosfato potásico dibásico (5,6 litros). La disolución se destiló a presión reducida hasta alcanzar un volumen total de 2,5 litros. Se añadió acetato de etilo (5 litros) y la disolución se destiló de nuevo hasta alcanzar un volumen de 3 litros para dar una disolución de cloruro de {(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}metilcarbámico.
- 10 Se añadió (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinona - ácido (2S)-hidroxi(fenil)etanoico (1,2 kg) a una disolución al 15% p/p de carbonato sódico (4,8 litros) y acetato de etilo (4,8 litros) y la mezcla se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución al 20% p/p de cloruro sódico (4 litros). Se añadió acetato de etilo recién preparado (4,8 litros) y la disolución de (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinona se destiló a presión reducida hasta alcanzar un volumen de 3 litros.
- 15 La disolución de (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinona se cargó en la disolución de cloruro de {(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}metilcarbámico seguido de un aclarado con acetato de etilo (300 ml). Se añadió trietilamina (857 g) seguido de acetato de etilo (300 ml) y la mezcla se llevó a ebullición a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La suspensión se enfrió a 20°C y se añadió N-acetilpiperazina (240 g). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 20°C y después se cargó con una disolución al 28% p/p de ácido málico racémico (3,6 litros). La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución al 20% p/p de cloruro sódico (4,8 litros). Se añadió acetato de etilo (4,8 litros) y la disolución de (2R)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-oxo-1-piperidinacarboxamida se destiló por destilación a presión reducida hasta alcanzar un volumen total de 3 litros.
- 20 Se añadió ácido (8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona - (2S)-(acetiloxi)(fenil)etanoico (1,5 kg) a acetonitrilo (11,4 litros) y se añadió trietilamina (450 g). Se añadió un aclarado de acetonitrilo (250 ml) y la suspensión se agitó a 20°C durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (900 g) y la reacción se enfrió a 10°C. A la mezcla se le añadió ácido fórmico (396 ml) durante 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Se añadió un aclarado de acetonitrilo (250 ml) y la reacción se calentó a 20°C. A la mezcla de reacción se le añadió la disolución de (2R)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-oxo-1-piperidinacarboxamida en acetato de etilo y se aclaró en con acetonitrilo (1 litro). La reacción se agitó durante 16 horas a 20°C.
- 25 La suspensión se destiló hasta alcanzar un volumen de 5 litros a presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 litros) y se lavó con una disolución al 13% p/p de amoniaco (2 x 4 litros) y una disolución al 10% p/p de cloruro sódico (4 litros). La disolución orgánica se destiló hasta alcanzar un volumen de 5 litros a presión reducida. La disolución se diluyó con IPA (8 litros) y se destiló a presión reducida hasta alcanzar un volumen de 5 litros. Se añadió más cantidad de IPA (8 litros) y la disolución se destiló de nuevo hasta alcanzar un volumen de 5 litros.
- 30 Se añadió una disolución de ácido maleico (248,5 g) en IPA (2,5 litros). Después, la mezcla se sembró con maleato de orvepitant A (1 g) y la mezcla se dejó madurar durante 1 hora. Se añadió iso-octano (10 litros) durante 30 min y la mezcla se dejó madurar adicionalmente durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 7°C y se dejó madurar adicionalmente durante 90 minutos. El sólido formado se filtró y se lavó con una mezcla 1:1 de IPA/iso-octano (2 x 3 litros). El sólido resultante se secó a 40°C a presión reducida para dar el compuesto del título (1,095 kg, 44%).
- 35 NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1,52-1,53 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,82-1,91 (q, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,16-2,37 (m, 3H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,81-2,87 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,11-3,18 (dt, 1H), 3,48-3,60 (m, 3H), 3,66-3,69 (d, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,15-4,19 (dd, 1H), 4,33-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,85-6,88 (dd, 1H), 7,27-7,31 (dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,88 (s, 1H).
- 40 55 (M+H)⁺ Calc. para C₃₁H₃₅F₇N₄O 629, encontrado 629.
- 45 El patrón de XRD del Ejemplo 1 se describe en la Figura 4.

El termograma de DSC del Ejemplo 1 se describe en la Figura 5.

Ejemplo 1a preparación de maleato de orvepitant amorf

Se suspendió hidrocloruro de orvepitant (1,00 g) en acetato de etilo (20 ml) y se añadieron agua (10 ml) y amoniaco al 25% p/p (10 ml). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con una disolución al 10% p/p de cloruro sódico (2 x 10 ml). La disolución orgánica se separó, se evaporó a sequedad y se añadió isopropanol (20 ml). La disolución se evaporó a sequedad. El material se diluyó con isopropanol (6 ml) y se añadió una disolución de ácido maleico (0,174 g) en isopropanol (2,0 ml). Se añadió iso-octano (un total de 8 ml) y la disolución se agitó durante una noche. La disolución se evaporó para dar un aceite. Se añadió terc-butil metil éter (10 ml) y la disolución se evaporó a sequedad. Repetir adición de terc-butil metil éter y la evaporación un total de 4 veces. Despues de la evaporación final, se forma una espuma que solidifica para dar el compuesto del título.

NMR (CD_3OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,80-1,89 (q, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,14-2,37 (m, 3H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,77-2,83 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,09-3,15 (dt, 1H), 3,45-3,59 (m, 3H), 3,63-3,66 (d, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,14-4,18 (dd, 1H), 4,32-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,85-6,89 (dd, 1H), 7,27-7,31 (dd, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,88 (s, 1H).

Ejemplo 1b preparación de maleato de orvepitant A

Método A

Una suspensión agitada de hidrocloruro de orvepitant (6,65 g) en acetato de etilo (93 ml) se trató con agua (47 ml) y una disolución acuosa de amoniaco 880 (47 ml). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 47 ml). La fase orgánica se evaporó para dar una espuma de color blanco (6,323 g). La espuma se disolvió en THF (74 ml) y la disolución incolora transparente se trató con ácido maleico (1,161 g). La disolución se calentó a reflujo durante 1 h y despues la disolución se dividió en dos porciones iguales. A una de las porciones se le añadió más cantidad de ácido maleico (290 mg) y la mezcla se calentó a reflujo. Despues de 0,75 h, se añadió iso-octano (37 ml) y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, dando una disolución ligeramente turbia.

Se calentó una pequeña muestra del Ejemplo 1a amoro de maleato de orvepitant en un portaobjetos de microscopio sobre una placa caliente, dando un material fundido de color pardo. Éste se dejó enfriar y pareció cristalizar. Este sólido se retiró raspando el portaobjetos.

El sólido del portaobjetos de microscopio se usó como cristal seminal para la disolución turbia anterior, que cristalizó rápidamente, dando una suspensión espesa. La suspensión se agitó durante una noche y despues se calentó a aproximadamente 70°C. Despues de 1 h, la suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y despues de 2 h más, el producto se recogió, se lavó con 1:1 de THF/iso-octano (3 x 5 ml), se secó brevemente y despues se secó al vacío a temperatura ambiente para obtener un maleato de orvepitant A sólido (3,782 g).

RMN (CDCl_3) δ (ppm) 1,42-1,44 (d, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,84-1,93 (c, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,12-2,15 (d, 1H), 2,21-2,25(d, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,42-2,51 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,72-2,77 (m, 1H), 2,94-3,00 (t, 1H), 3,26-3,32 (t, 1H), 3,36-3,50 (m, 3H), 3,58-3,60 (d, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,19-4,23 (dd, 1H), 4,31-4,34 (dd, 1H), 5,49-5,54 (c, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H), 7,15-7,19 (dd, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,78 (s, 1H).

Método B

Se añadió {(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}metilamina - ácido (2R)-2-hidroxibutanodioico (90 kg) a acetato de etilo (270 litros) y una disolución al 15% p/p de carbonato sódico (310 kg) y la mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (270 litros). Se añadió acetato de etilo recién preparado (336 litros) y la disolución se destiló hasta alcanzar un volumen de aprox. 270 litros a presión reducida. Se añadió más cantidad de acetato de etilo (336 litros) y la disolución se destiló hasta alcanzar un volumen de aprox. 270 litros a presión reducida.

La disolución se diluyó con acetato de etilo (180 litros). El reactor se purgó con dióxido de carbono y se mantuvo una corriente continua y uniforme de dióxido de carbono. Se añadió trietilamina (29,8 kg) durante aprox. 30 minutos y se aclaró con acetato de etilo (15 litros). La mezcla de reacción se agitó durante aprox. 30 minutos. Se añadió clorotrimetilsilano (36,2 kg) durante aprox. 30 minutos con refrigeración para mantener la temperatura a aprox. 20°C y se aclaró con acetato de etilo (15 litros). La mezcla de reacción se agitó durante aprox. 30 minutos. Se añadió piridina (35,2 kg) y se aclaró con acetato de etilo (30 litros). Se añadió cloruro de tionilo (39,1 kg) y despues un aclarado de acetato de etilo (30 litros). La mezcla de reacción se agitó a aprox. 20°C durante aprox. 16 horas en una atmósfera de dióxido de carbono.

Se añadió una disolución al 28% p/p de ácido málico racémico (302 kg) y la mezcla se agitó durante aprox. 15 minutos. La fase orgánica se separó, se diluyó con acetato de etilo (90 litros) y se lavó con agua (2 x 135 litros) y una disolución al 20% p/p de fosfato potásico dibásico (316 kg). La disolución se destiló a presión reducida hasta alcanzar un volumen total de aprox 150 litros. Se añadió acetato de etilo (300 litros) y la disolución se destiló de

nuevo hasta alcanzar un volumen de aprox. 150 litros para dar una disolución de cloruro de {(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}metilcarbámico.

Se enfrió acetato de etilo (240 litros) a aprox. -10°C y se cargó (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinona - ácido (2S)-hidroxi(fenil)etanoico (60 kg). La suspensión se calentó a aprox. 0°C y se añadió una disolución al 15% p/p de carbonato sódico (275 kg). La mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos.

La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución al 20% p/p de cloruro sódico (274 kg). Se añadió acetato de etilo recién preparado (240 litros) y la disolución de (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinona se destiló a presión reducida hasta alcanzar un volumen de aprox. 180 litros.

La disolución de cloruro de {(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}metilcarbámico se cargó en la disolución de (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinona seguido de un aclarado de acetato de etilo (60 litros). Se añadió trietilamina (43 kg) seguido de acetato de etilo (12 litros) y la mezcla se llevó a ebullición a la temperatura de reflujo durante un total de aprox. 23 horas. La suspensión se enfrió a aprox. 20°C y se añadieron N-acetilpiperazina (12 kg) y acetato de etilo (12 litros). La mezcla de reacción se agitó durante aprox. 30 minutos y después se cargó con una disolución al 28% p/p de ácido málico racémico (202 kg). La fase orgánica se separó y se lavó con una disolución al 20% p/p de cloruro sódico (274 litros). Se añadió acetato de etilo (240 litros) y la disolución de (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-oxo-1-piperidinacarboxamida se destiló por destilación a presión reducida hasta alcanzar un volumen total de aprox. 180 litros.

Se añadió ácido (8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona - (2S)-(acetiloxi)(fenil)etanoico (75 kg) a acetonitrilo (570 litros) y se añadió trietilamina (22,7 kg). Se añadió un aclarado de acetonitrilo (15 litros) y la suspensión se agitó a aprox. 20°C durante aprox. 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (45 kg) y la reacción se enfrió a aprox. 20°C. A la mezcla se le añadió ácido fórmico (24,2 kg) durante aprox. 2 horas, manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Se añadió un aclarado de acetonitrilo (15 litros) y la reacción se calentó a aprox. 20°C. A la mezcla de reacción se le añadió la disolución de (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-oxo-1-piperidinacarboxamida en acetato de etilo y se aclaró en con acetonitrilo (60 litros). La reacción se agitó durante aprox. 32 horas a aprox. 20°C.

La suspensión se destiló hasta alcanzar un volumen de aprox. 300 litros a presión reducida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (600 litros) y se lavó con una disolución al 13% p/p de amoniaco (228 kg y 221 kg) y después una disolución al 10% p/p de cloruro sódico (256 kg). La disolución orgánica se destiló hasta alcanzar un volumen de aprox. 300 litros a presión reducida. La disolución se diluyó con IPA (480 litros) y se destiló a presión reducida hasta alcanzar un volumen de aprox. 300 litros. Se añadió más cantidad de IPA (480 litros) y la disolución se destiló de nuevo hasta alcanzar un volumen de aprox. 300 litros. La disolución se diluyó con IPA (80 litros).

Se añadió una disolución de ácido maleico (16,4 kg) en IPA (150 litros) y se aclaró con más cantidad de IPA (6 litros). Después, la mezcla se sembró con la Forma 2 de maleato de orvepitant (60 g) y la mezcla se dejó madurar durante aprox. 2,5 horas. Se añadió iso-octano (510 litros) durante aprox. 50 minutos y la mezcla se dejó madurar adicionalmente durante aprox. 1 hora. La suspensión se enfrió de aprox. 5 a 10°C y se dejó madurar adicionalmente durante aprox. 90 minutos. El sólido formado se filtró y se lavó con una mezcla 1:1 de IPA/iso-octano (2 x 180 litros). El sólido resultante se secó a 50°C a presión reducida para dar 87,0kg de una mezcla 63.8:36.6 de maleato de (2R,4S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-[(8aS)-6-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-1-piperidinacarboxamida y maleato de (2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-[(8aS)-6-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-1-piperidinacarboxamida. Se suspendió 1,00 kg de este sólido en MIBK (8 l) y se agitó a 20-25°C durante 23 horas y 30 min. Después, la suspensión se filtró al vacío. El filtrado se concentró al vacío (35 mbar, manteniendo la temperatura <45°C) hasta alcanzar un volumen de aprox. 2,0 litros. Después, se añadió 2-metil tetrahidrofurano (9 l), manteniendo la temperatura a 45 ± 5°C durante la adición. La disolución se calentó de 65 a 70°C para garantizar la disolución completa y después se enfrió de 40 a 45°C antes de inducir la cristalización con maleato de orvepitant A (0,635 g). La suspensión se enfrió de 20 a 25°C durante aprox 2 h y después se agitó a esta temp. durante aprox. 15,5 h. El producto se recogió por filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con 2Me-THF/MIBK (6:1, 2 x 1,27 l) y después se secó al vacío a aprox. 50°C. para dar 500 g de maleato de orvepitant A

Comienzo de la fusión a 112°C por DSC.

NMR (CD_3OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 1 H), 1,79-1,88 (q, 1 H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,14-2,37 (m, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,76-2,84 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 2H), 3,08-3,15 (dt, 1H), 3,43-3,59 (m, 3H), 3,62-3,65 (d, 1 H), 3,86-3,93 (m, 1 H), 4,14-4,18 (dd, 1 H), 4,32-4,36 (dd, 1 H), 5,40-5,45 (q, 1 H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,85-6,88 (dd, 1H), 7,27-7,30 (dd, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,88 (s, 1 H).

El maleato de orvepitant A es un producto de cristalización de grado medio. Es una mezcla variable de la Forma 2 de maleato de orvepitant y formas solvatadas de maleato de orvepitant.

Ejemplo 2: preparación de la Forma 1 de maleato de orvepitant

Una mezcla de {(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}metilamina - ácido (2R)-2-hidroxibutanodioico (67,5 g) en acetato de etilo (200 ml) se trató con una disolución de carbonato sódico (26 g) en agua (200 ml). La mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml). La fase orgánica se diluyó con más acetato de etilo (250 ml) y después se concentró hasta alcanzar un volumen de 250 ml al vacío. Despues, la fase orgánica se diluyó con más cantidad de acetato de etilo (250 ml) y después se concentró de nuevo hasta alcanzar un volumen de 250 ml al vacío.

La disolución se transfirió a un matraz, lavando con acetato de etilo (2 x 5 ml) y después el matraz se lavó abundantemente con una corriente de dióxido de carbono. Despues, el matraz se cargó con trietilamina (30,5 ml) durante 6 min. Despues de 36 min, se añadió cloruro de trimetilsililo (32 ml) durante 29 min. Despues de 50 min más, se añadió piridina (27 ml) durante 1 min. Despues de 8 min más, se añadió cloruro de tionilo (18 ml) durante 4 min. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de dióxido de carbono. La mezcla de reacción se trató con una disolución de ácido málico (28 g) en agua (100 ml) durante 10 min con refrigeración mediante un baño de hielo. Despues de agitar durante 15 min, la fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y después con una disolución de carbonato sódico (19,5 g) en agua (150 ml). La fase orgánica se diluyó con más acetato de etilo (150 ml) y se concentró hasta alcanzar un volumen de 125 ml al vacío. Se añadió más cantidad de acetato de etilo (150 ml) y después la disolución se concentró de nuevo hasta alcanzar un volumen de 125 ml (Disolución A).

Se añadió (2R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-piperidinona - ácido (2S)-hidroxi(fenil)etanoico (50 g) a una mezcla agitada de acetato de etilo (200 ml), agua (200 ml) y carbonato sódico (26 g). Cuando se formaron soluciones transparentes, la fase orgánica se separó y se lavó con una disolución de cloruro sódico (40 g) en agua (200 ml). La fase orgánica se diluyó con más acetato de etilo (200 ml) y se concentró hasta alcanzar un volumen de 125 ml al vacío. (Disolución B).

La Disolución B se trató con trietilamina (49 ml) y después se añadió la Disolución A lavando con acetato de etilo (2 x 2 ml). La mezcla se calentó a aprox. 76°C. Despues de aprox. 18 horas, la mezcla se trató con N-acetil piperazina (10 g) lavando con acetato de etilo (2 x 2 ml). Despues de agitar durante 20 min, se añadió una disolución de ácido málico (42 g) en agua (150 ml). Despues de agitar durante 5 min, la fase orgánica se separó y se lavó con una disolución de cloruro sódico (40 g) en agua (200 ml). La fase orgánica se diluyó con acetonitrilo (200 ml) y se concentró hasta alcanzar un volumen de 125 ml al vacío. Se añadió más cantidad de acetonitrilo (200 ml) y la disolución se concentró hasta alcanzar un volumen de 150 ml al vacío. (Disolución C).

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (18,75 g) a una suspensión agitada de (8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona - ácido (2S)-(acetiloxi)(fenil)etanoico (31,25 g) en acetonitrilo (250 ml) y trietilamina (13 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a menos de 10°C y se trató con ácido fórmico (8,25 ml) a menos de 15°C. Se añadió una porción de la Disolución C (62 g) durante 10 min y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Despues de aprox. 24 h, la mezcla de reacción se concentró hasta alcanzar un volumen de aprox. 150 ml al vacío. Se añadió acetato de etilo (225 ml) y la disolución se lavó con una disolución acuosa al 13% p/v de amoníaco (2 x 100 ml) y una disolución acuosa al 10% p/v de cloruro sódico (100 ml). La fase orgánica se concentró hasta alcanzar un volumen de aprox. 125 ml al vacío y se diluyó con iso-propanol (200 ml). La mezcla se concentró hasta alcanzar un volumen de aprox. 120 ml al vacío. Se añadió más cantidad de iso-propanol (200 ml) y se repitió la concentración. El concentrado se diluyó con iso-propanol para dar un volumen total de 125 ml (Disolución D).

Una porción de la Disolución D (25 ml) se cargó en un matraz y se diluyó con IPA (10,3 ml). La disolución se trató durante 5 min con una disolución de ácido maleico (1,237 g) en IPA (9,1 ml), lavando con IPA (1,2 ml). La disolución se calentó a aprox. 60°C y se trató con iso-octano (41,3 ml). La mezcla se enfrió a aprox. 49°C y se sembró con maleato de orvepitant, Forma 1 (10 mg preparada de acuerdo con el Ejemplo 5). La mezcla se enfrió a aprox. 35°C y se agitó durante una noche. La suspensión se enfrió a aprox. 7°C. Despues de 2,5 horas más, el producto se recogió por filtración al vacío. El lecho se lavó con 1:1 de IPA/iso-octano (2 x 10 ml), se secó brevemente y después el sólido se secó al vacío a aprox. 50°C para producir la Forma 1 de maleato de orvepitant. Rendimiento: 2,886 g. p.f. 183-185°C (determinado usando un aparato de punto de fusión Electrothermal IA9000 series. Los valores están sin corregir).

RMN (CD_3OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,78-1,87 (c, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 1H) 2,36-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,74-2,80 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,06-3,13 (dt, 1H), 3,41-3,59 (m, 3H), 3,61-3,64 (d, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 4,13-4,18 (dd, 1H), 4,32-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (c, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,86-6,89 (dd, 1H), 7,27-7,30 (dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,88 (s, 1H).

Ejemplo 3: preparación de la Forma 1 de maleato de orvepitant

Una suspensión de maleato de orvepitant A Ejemplo 1b método A (500 mg) en iso-octano (10 ml) se agitó y se calentó a 98-99°C (temperatura de reflujo) durante una noche. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente. El producto se recogió por filtración al vacío, se lavó con iso-octano, se eliminó brevemente el líquido y después se secó al vacío a aprox. 50°C para producir la Forma 1 de maleato de orvepitant. Rendimiento: 365 mg.

Comienzo de la fusión combinada con degradación = 181°C por DSC

5 RMN (CD₃OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,78-1,87 (c, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 1H) 2,36-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,74-2,80 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,06-3,13 (dt, 1H), 3,41-3,59 (m, 3H), 3,61-3,64 (d, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 4,13-4,18 (dd, 1H), 4,32-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (c, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,86-6,89 (dd, 1H), 7,27-7,30 (dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,88 (s, 1H).

Ejemplo 4: preparación de la Forma 1 de maleato de orvepitant

10 El Ejemplo 1 (1,00 kg) se disolvió en metil iso-butil cetona (MIBK) (9,0 l) y se calentó a 50-55°C. La disolución se filtró en un recipiente limpio y caliente lavando completamente con MIBK (1,0 l). La disolución se calentó de nuevo a 70-75°C y se añadió iso-octano (5 l) durante 40 minutos. La disolución se enfrió a 55-57°C y se añadió maleato de orvepitant (cristal seminal de la Forma 1, 10 g). Después de agitar durante 1,5 horas, la suspensión se enfrió a 23-27°C y se añadió más cantidad de iso-octano (5,0 l). La suspensión se agitó a 23-27°C durante 16 horas y el producto se aisló por filtración y se lavó dos veces con una mezcla de iso-octano (1 l) y MIBK (1 l). El sólido se secó a 50°C en un horno de vacío para dar maleato de orvepitant, Forma 1 (908 g, valor teórico 90,8%).

Comienzo de la fusión combinada con degradación. = 186°C por DSC.

15 15 RMN (CD₃OD) δ(ppm) 1,52 (d, 3H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,84 (c, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,13-2,18 (m, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,27-2,33(m, 1H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,77 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,11 (dt, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 5,42 (c, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,78 (dt, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,87 (s, 1H).

HRMS calc. para C₃₁H₃₅F₇N₄O₂ 629,2721 encontrado 629,2770.

20 Anal. Calc. para C₃₁H₃₅F₇N₄O₂.C₄H₄O₄: C, 56,5; H, 7,5; F, 5,3; N, 17,9. encontrado: C, 56,5; H, 7,4; F, 5,1; N, 18,0.

Ejemplo 5: preparación de la Forma 1 de maleato de orvepitant

25 Una disolución en IPA (total de 70 ml) que contenía (2R,4S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-[(8aS)-6-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-1-piperidinacarboxamida (10,01 g) y (2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-N-metil-4-[(8aS)-6-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-1-piperidinacarboxamida (4,27 g) se diluyó con IPA (23,8 ml). Se añadió ácido maleico (2,85 g) en IPA (21 ml), se lavó con IPA (2,8 ml) y la cristalización se indujo con maleato de orvepitant A (10 mg). La suspensión se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota isoctano (95 ml) durante 15 minutos y la suspensión se agitó durante 1 hora más. La mezcla se enfrió a 7-10°C y se filtró, se lavó con una mezcla 1:1 de IPA y isoctano y se secó al vacío a aproximadamente 50°C. Rendimiento 10,88 g. Se disolvieron 2,0 g de esto en IPA (20 ml), la mezcla se calentó para dar una disolución incolora transparente, se dejó enfriar a aproximadamente 50°C, se indujo la cristalización (10 mg de ejemplo 3 Forma 1) y después se dejó enfriar. Esto dio una suspensión muy espesa que no podía agitarse y que se calentó de nuevo para dar una disolución. Se añadió isoctano (20 ml) a 60°C, se enfrió a aproximadamente 50°C y se indujo la cristalización de nuevo (10 mg ejemplo 3 Forma 1). La disolución turbia se agitó durante una noche a aproximadamente 50°C y se dejó enfriar a aproximadamente 20°C. Después de 5 horas, el sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con una mezcla de 1:1 de IPA y iso-octano (2 x 2 ml, 2 x 1 ml) y se secó al vacío a 50°C. Rendimiento 1,546 g.

30 Comienzo de la fusión combinada con degradación = 183°C por DSC

35 40 NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,79-1,87 (q, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,14-2,37 (m, 3H), 2,39-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,73-2,79 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,06-3,13 (dt, 1H), 3,40-3,58 (m, 3H), 3,60-3,63 (d, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 4,13-4,17 (dd, 1H), 4,32-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,86-6,89 (dd, 1H), 7,27-7,30 (dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,88 (s, 1H).

Ejemplo 6 preparación de la Forma 1 de maleato de orvepitant

45 Se disolvió maleato de orvepitant A (25 kg) en metil iso-butil cetona (MIBK) (100 kg) con calentamiento a aprox. 70°C. La disolución se pasó a través de un filtro en un recipiente caliente y limpio y las líneas de proceso se lavaron completamente con MIBK caliente (20 kg). La disolución de MIBK resultante se calentó de nuevo a aprox. 70°C. Se añadió iso-octano filtrado (10,4 kg) a aprox. 70°C durante 17 min. La disolución se enfrió a aprox. 60°C, se indujo la cristalización usando una suspensión tratada previamente de la Forma 1 de maleato de orvepitant (0,158 kg preparada de acuerdo con el Ejemplo 4) en iso-octano (0,7 kg), seguido de un lavado con iso-octano (1,4 kg) del recipiente de inducción de la cristalización, y se agitó a aprox. 60°C durante aprox. 1 hora. Se añadió más cantidad de iso-octano filtrado (17,2 kg) durante aprox. 80 min y después se agitó durante aprox. 30 min. Se añadió más cantidad de iso-octano filtrado (17,3 kg) durante aprox. 1,5 horas y la suspensión resultante se agitó durante aprox. 0,5 horas. Se añadió más cantidad de iso-octano filtrado (6,9 kg) durante 0,5 horas. Después de agitar durante aprox. 15 horas más, se añadió más cantidad de iso-octano (103,5 kg) durante aprox. 2 horas y la suspensión se agitó durante aprox. 1 hora a aprox. 60°C. La suspensión se enfrió a aprox. 26°C durante 2 horas. Después de agitar durante aprox. 11,5 horas a aprox. 26°C el producto se recogió por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó dos

veces con MIBK filtrado - iso-octano (cada lavado preparado a partir de 20 kg de MIBK y 25,9 kg de iso-octano), se eliminó el líquido y después se secó en un horno de vacío a aprox. 50°C para dar el compuesto del título (21,5 kg, 86%).

Comienzo de la fusión combinada con degradación = 185°C por DSC

5 NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,85-1,93 (q, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,18-2,37 (m, 3H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,83-2,88 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,13-3,21 (dt, 1H), 3,51-3,59 (m, 3H), 3,68-3,71 (d, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,15-4,19 (dd, 1H), 4,34-4,37 (dd, 1H), 5,40-5,46 (q, 1H), 6,25 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,85-6,88 (dd, 1H), 7,27-7,31 (dd, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,87 (s, 1H).

Ejemplo 7 preparación de la Forma 1 de maleato de orvepitant

10 El Ejemplo 1b Método B (12 kg) se disolvió en metil iso-butil cetona (MIBK) (aprox. 60,4 l) con calentamiento a 70-75°C. La disolución se filtró en un recipiente limpio y caliente lavando completamente con MIBK caliente (aprox. 12 l). La disolución se calentó de nuevo a 70-75°C con el fin de redissolver cualquier material cristalino. Se añadió iso-octano (aprox. 10 kg) durante aprox. 10 min, manteniendo una temperatura de 70-75°C. La disolución se enfrió a aprox. 60°C, se sembró (aprox. 24 g de la Forma 1 sembrada suspendida en 0,24 l de iso-octano filtrado) y se mantuvo a aprox. 60°C durante aprox. 0,5 horas. Se añadió iso-octano (64,8 kg) durante aprox. 3 horas, manteniendo la temperatura a aprox. 60°C. Despues de procesarse durante aprox. 63 min a aprox. 60°C, la suspensión se enfrió a aprox. 25°C durante aprox. 2 h. Despues de aprox. 1 h más de proceso, el producto se recogió por filtración. El lecho se lavó primero con una mezcla filtrada 2:3 de MIBK/iso-octano (1 x 57 l) y una segunda vez con iso-octano puro (1 x 57 l), se extrajo en seco y después se secó a 45-55°C. Rendimiento teórico de 93,8%.

Comienzo de la fusión combinada con degradación = 185°C por DSC

20 RMN (CD₃OD) δ(ppm) 1,52-1,54 (d, 3H), 1,72-1,78 (m, 1H), 1,83-1,90 (c, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,17-2,19 (dd, 1H), 2,22-2,25 (d, 1H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,39-2,51 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,77-2,81 (t, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,90-2,98 (m, 2H), 3,10-3,16 (dt, 1H), 3,44-3,48 (m, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,64-3,66 (d, 1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 4,16-4,19 (dd, 1H), 4,35-4,38 (dd, 1H), 5,43-5,46 (c, 1H), 6,28 (s, 2H), 6,79-6,82 (dt, 1H), 6,87-6,90 (dd, 1H), 7,29-7,32 (dd, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,89 (s, 1H).

Ejemplo 8 preparación de la Forma 1 de maleato de orvepitant

30 Se disolvió maleato de orvepitant A (550 g) en metil iso-butil cetona (MIBK) (2,76 l) y se calentó a 70-75°C. La disolución se filtró en un recipiente limpio y caliente lavando completamente con MIBK (0,55 l). La disolución se calentó de nuevo a 70-75°C y se añadió isoctano (0,33 l) durante 9 minutos. El contenido se mantuvo a 70-75°C para garantizar la disolución completa. La disolución se enfrió a 60-65°C, se añadió maleato de orvepitant (crystal seminal de la Forma 1, 3,47 g preparado de acuerdo con el Ejemplo 4) y el contenido se agitó durante 1 hora de 57 a 63°C. Se añadió más cantidad de isoctano (1,32 l) durante 3 horas y 45 min, manteniendo la temperatura de 57 a 63°C. La suspensión se agitó de 57 a 63°C durante 17,5 horas. A la suspensión se le añadió más cantidad de isoctano (3,31 l) durante 2 horas, manteniendo la temperatura de 57 a 63°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. La suspensión se enfrió de 22 a 28°C durante 2 horas y se agitó durante 1 hora. El producto se aisló por filtración y se lavó dos veces con una mezcla de isoctano (0,83 l) y MIBK (0,55 l). El sólido se secó a 50°C en un horno de vacío para dar maleato de orvepitant, Forma 1 (519 g, valor teórico 94,3%).

Comienzo de la fusión combinada con degradación = 185°C por DSC

40 NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,80-1,89 (q, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,15-2,37 (m, 3H), 2,38-2,51 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,78-2,84 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,09-3,16 (dt, 1H), 3,46-3,59 (m, 3H), 3,64-3,67 (d, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,14-4,18 (dd, 1H), 4,32-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,85-6,88 (dd, 1H), 7,27-7,31 (dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,88 (s, 1H).

Difracción de polvo de rayos X. (XRD)

45 El patrón de XRD se determinó en un difractómetro de polvo PANalytical X'-Pert Pro modelo PW3040/60 usando un detector X'Celerator equipado con un monocromador usando radiación X de cobre K α . Las condiciones de adquisición fueron: tensión del generador: 40 kV, corriente del generador: 45 mA, ángulo inicial: 2,0° 2 theta, ángulo final: 40,0° 2 theta, tamaño de paso: 0,0167 °2θ, Tiempo por paso: 31,75 segundos.

50 La muestra se preparó montando algunos miligramos del Ejemplo 5 en placas de oblea de silicio (fondo cero), produciendo una capa fina de polvo.

El Patrón se proporciona en la **Figura 1**.

La Forma 1 de maleato de orvepitant puede identificarse por ciertos picos de ángulos 2 theta característicos a $7,3\pm0,1$, $7,5\pm0,1$, $10,9\pm0,1$, $12,7\pm0,1$, $16,5\pm0,1$ grados, que corresponden respectivamente a distancias interplanares d a $12,2$, $11,8$, $8,1$, $7,0$ y $5,4$ Angstroms (Å)

- 5 La Forma 1 de maleato de orvepitant muestra típicamente picos de ángulo 2 theta esencialmente en las siguientes posiciones $7,3\pm0,1$, $7,5\pm0,1$, $10,7\pm0,1$, $10,9\pm0,1$, $12,7\pm0,1$, $15,0\pm0,1$, $15,3\pm0,1$, $16,5\pm0,1$, $17,0\pm0,1$, $17,5\pm0,1$, $19,3\pm0,1$, $19,6\pm0,1$, $20,1\pm0,1$, $20,3\pm0,1$, $20,9\pm0,1$, $21,1\pm0,1$, $21,8\pm0,1$, $22,6\pm0,1$ grados, que corresponden respectivamente a espaciados d $12,2$, $11,8$, $8,3$, $8,1$, $7,0$, $5,9$, $5,8$, $5,4$, $5,2$, $5,1$, $4,6$, $4,5$, $4,4$, $4,4$, $4,3$, $4,2$, $4,1$, $3,9$ Angstroms (Å).

Análisis térmico.

- 10 La calorimetría de exploración diferencial (DSC) se realizó en un calorímetro TA Q1000. La muestra del Ejemplo 6 se pesó en una cubeta de aluminio, se colocó una tapa en la parte superior de la cubeta y se corrugó ligeramente sin sellar la cubeta. Velocidad de exploración de 10°C por minuto. Tamaño de muestra de entre 1 y 2 mg. El termograma de la Forma 1 de maleato de orvepitant se proporciona en la Figura 2.

- 15 Cuando se indican los datos de DSC, puede indicarse la temperatura inicial o máxima de un acontecimiento. En la carga actual, sólo se indican las temperaturas iniciales. La temperatura inicial es la intersección de la tangente del acontecimiento principal con la línea basal. Endotermia de fusión asimétrica moderadamente agudizada con una temperatura inicial de 185°C combinada con la descomposición.

Cuando la fusión se combina con la degradación, el especialista en la técnica apreciará que puede observarse una pequeña variación en la temperatura de inicio de fusión con diferentes lotes del mismo material.

- 20 Resonancia Magnética Nuclear en Estado Sólido.

- 25 Los datos de RMN de ^{13}C en estado sólido de la **Figura 3** se adquirieron usando un espectrómetro Bruker AV360 que funcionaba a una frecuencia de 90,55 MHz para la observación de ^{13}C . Se empleó una sonda MAS ("magic-angle spinning", rotación de ángulo mágico) de triple resonancia Bruker 4 mm. El Ejemplo 4 se cargó suavemente en un rotor de zirconio y se hizo girar a 10 kHz, a una temperatura de 296K. Los datos se obtuvieron usando polarización cruzada con rampa y secuencia de pulsos TOSS (supresión de banda lateral total). El desacoplamiento de protones se realizó en una potencia RF de 100 kHz usando la secuencia de desacoplamiento SPINAL64. Se presentan las posiciones de los picos característicos de RMN de ^{13}C en partes por millón de frecuencia con respecto a tetrametilsilano a 0 ppm y se citan a una precisión de +/- 0,3 ppm, debido a la variabilidad instrumental y la calibración.

- 30 Composiciones farmacéuticas

La Forma 1 de maleato de orvepitant normalmente, pero no necesariamente, se formulará en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En un aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma 1 de maleato de orvepitant.

- 35 Se han formulado comprimidos de la Forma 1 de maleato de orvepitant en forma de comprimidos redondos recubiertos con una película, de color blanco a blanquecino, que contienen 10 mg, 30 mg, 50 mg y 60 mg de orvepitant que proporcionan una liberación inmediata del ingrediente activo para administración oral.

La lista de excipientes y la composición cuantitativa de los comprimidos se indican en la Tabla 1 que se muestra a continuación.

Tabla 1 Composición de Comprimidos de Maleato de Orvepitant

Componente	Cantidad (mg/comprimido)				Función
	10 mg	30 mg	50 mg	60 mg	
Núcleo del comprimido					
Forma 1 de maleato de orvepitant	11,85 ¹	35,54 ²	59,23 ³	71,09 ⁴	Activo
Celulosa microcristalina	60,00	149,22	60,00	79,39	Carga
Lactosa monohidrato	201,90	95,54	154,52	122,12	Carga

Componente	Cantidad (mg/comprimido)				Función
	10 mg	30 mg	50 mg	60 mg	
Croscarmelosa sódica	9,00	5,92	9,00	11,85	Disgregante
Hipromelosa	15,00	10,78	15,00	12,55	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,25	3,00	2,25	3,00	Lubricante
Agua purificada ⁵	cs	cs	cs	cs	Fluido de granulación
Dosis unitaria total	300,00	300,0	300,00	300,0	-
Recubrimiento					
Opadry® White OY-S-28876	9,00	9,0	9,00	9,0	Agente de recubrimiento
Agua purificada ⁵	cs	cs	cs	cs	Agente de suspensión

Nota:

RMN-¹H (CDCl₃) δ: Correspondiente a 10,0 mg como orvepitant
 2. Correspondiente a 30,0 mg como orvepitant
 3. Correspondiente a 50,0 mg como orvepitant
 4. Correspondiente a 60,0 mg como orvepitant
 5. Eliminada durante el procesamiento. No aparece en el producto final.

Se fabricaron comprimidos de maleato de orvepitant, de 10 mg, 30 mg, 50 mg y 60 mg, usando procesos de granulación húmeda, mezclado en seco, compresión de comprimidos y recubrimiento con película. Se tamizaron la sustancia farmacológica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa y se mezclaron en seco en un mezclador granulador de alta cizalla durante aproximadamente 5 minutos. El agua de granulación se pulverizó sobre la mezcla seca de sustancia farmacológica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica. El granulado húmedo se secó a aproximadamente 65°C en un secador de lecho fluido durante aproximadamente 45 minutos (<2% de LOD), se molvió usando un molino cónico (tamaño de tamiz 813 µm) y se mezcló en un mezclador de tolva con lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica durante aproximadamente 20 minutos. Se añadió estearato de magnesio para la lubricación en el mezclador de tolva y la mezcla se mezcló durante aproximadamente 3 minutos.

La mezcla se comprimió usando una máquina de compresión rotatoria de comprimidos adecuada para obtener comprimidos no recubiertos. Se cargó Opadry® White OY-S-28876 en un recipiente de mezclado con agua purificada y se preparó la suspensión de recubrimiento de película con agitación. Los comprimidos se recubrieron con la película en una revestidora de bandeja adecuada (aumento de peso de aproximadamente 3%).

5 Se fabricaron comprimidos de maleato de orvepitant, de 10 mg, 30 mg, 50 mg y 60 mg, usando procesos de granulación húmeda, mezclado en seco, compresión de comprimidos y recubrimiento con película. Se tamizaron la sustancia farmacológica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa y se mezclaron en seco en un mezclador granulador de alta cizalla durante aproximadamente 5 minutos. El agua de granulación se pulverizó sobre la mezcla seca de sustancia farmacológica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica. El granulado húmedo se secó a aproximadamente 65°C en un secador de lecho fluido durante aproximadamente 45 minutos (<2% de LOD), se molvió usando un molino cónico (tamaño de tamiz 813 µm) y se mezcló en un mezclador de tolva con lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica durante aproximadamente 20 minutos. Se añadió estearato de magnesio para la lubricación en el mezclador de tolva y la mezcla se mezcló durante aproximadamente 3 minutos.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1), caracterizado por que proporciona un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRD) expresado en términos de ángulos 2 theta y que se obtiene con un difractómetro usando radiación X de cobre Ka, donde el patrón de XRD comprende picos de ángulos 2 theta a $7,3\pm0,1$, $7,5\pm0,1$, $10,9\pm0,1$, $12,7\pm0,1$, $16,5\pm0,1$ grados, que corresponden respectivamente a distancias interplanares d a $12,2$, $11,8$, $8,1$, $7,0$ y $5,4$ Angstroms (Å).
- 5 2. Maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado adicionalmente por que proporciona un patrón de XRD expresado en términos de ángulos 2 theta y que se obtiene usando radiación X de cobre Ka, donde el patrón de XRD comprende picos de ángulos 2 theta en las siguientes posiciones $7,3\pm0,1$, $7,5\pm0,1$, $10,7\pm0,1$, $10,9\pm0,1$, $12,7\pm0,1$, $15,0\pm0,1$, $15,3\pm0,1$, $16,5\pm0,1$, $17,0\pm0,1$, $17,5\pm0,1$, $19,3\pm0,1$, $19,6\pm0,1$, $20,1\pm0,1$, $20,3\pm0,1$, $20,9\pm0,1$, $21,1\pm0,1$, $21,8\pm0,1$, $22,6\pm0,1$ grados, que corresponden respectivamente a distancias interplanares d a $12,2$, $11,8$, $8,3$, $8,1$, $7,0$, $5,9$, $5,8$, $5,4$, $5,2$, $5,1$, $4,6$, $4,5$, $4,4$, $4,4$, $4,3$, $4,2$, $4,1$, $3,9$ Angstroms (Å).
- 10 3. Maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado por un espectro RMN en estado sólido obtenido usando un espectrómetro que opera a una frecuencia de 90,55MHz para la observación de ^{13}C usando una sonda Bruker HFX MAS de 4mm (rotación de ángulo mágico) a una temperatura de 296K, una velocidad de rotación de 10kHz en donde el RMN en estado sólido comprende desplazamientos químicos a $173,6\pm0,3$, $172,6\pm0,3$, $165,8\pm0,3$, $164,0\pm0,3$, $162,6\pm0,3$, $160,1\pm0,3$, $146,5\pm0,3$, $140,4\pm0,3$, $136,5\pm0,3$, $132,4\pm0,3$, $131,7\pm0,3$, $129,3\pm0,3$, $127,6\pm0,3$, $126,5\pm0,3$, $121,8\pm0,3$, $114,7\pm0,3$, $114,2\pm0,3$, $64,6\pm0,3$, $57,0\pm0,3$, $56,5\pm0,3$, $52,8\pm0,3$, $51,2\pm0,3$, $48,1\pm0,3$, $43,7\pm0,3$, $36,6\pm0,3$, $30,2\pm0,3$, $24,0\pm0,3$, $22,9\pm0,3$, $18,7\pm0,3$, $15,9\pm0,3$ ppm.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3.
- 5 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende adicionalmente uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 20 6. Maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en terapia.
- 25 7. Maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos del Sistema Nervioso Central.
- 30 8. Maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo la reivindicación 7 en donde los trastornos del Sistema Nervioso Central son depresión, ansiedad, trastornos por estrés postraumático, emesis y/o trastornos del sueño.
- 35 9. El uso de maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades del Sistema Nervioso Central.
10. El uso de maleato de orvepitant cristalino anhídrico (Forma 1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de depresión, ansiedad, trastornos de estrés postraumático, emesis y/o trastornos del sueño.

Figura 1.

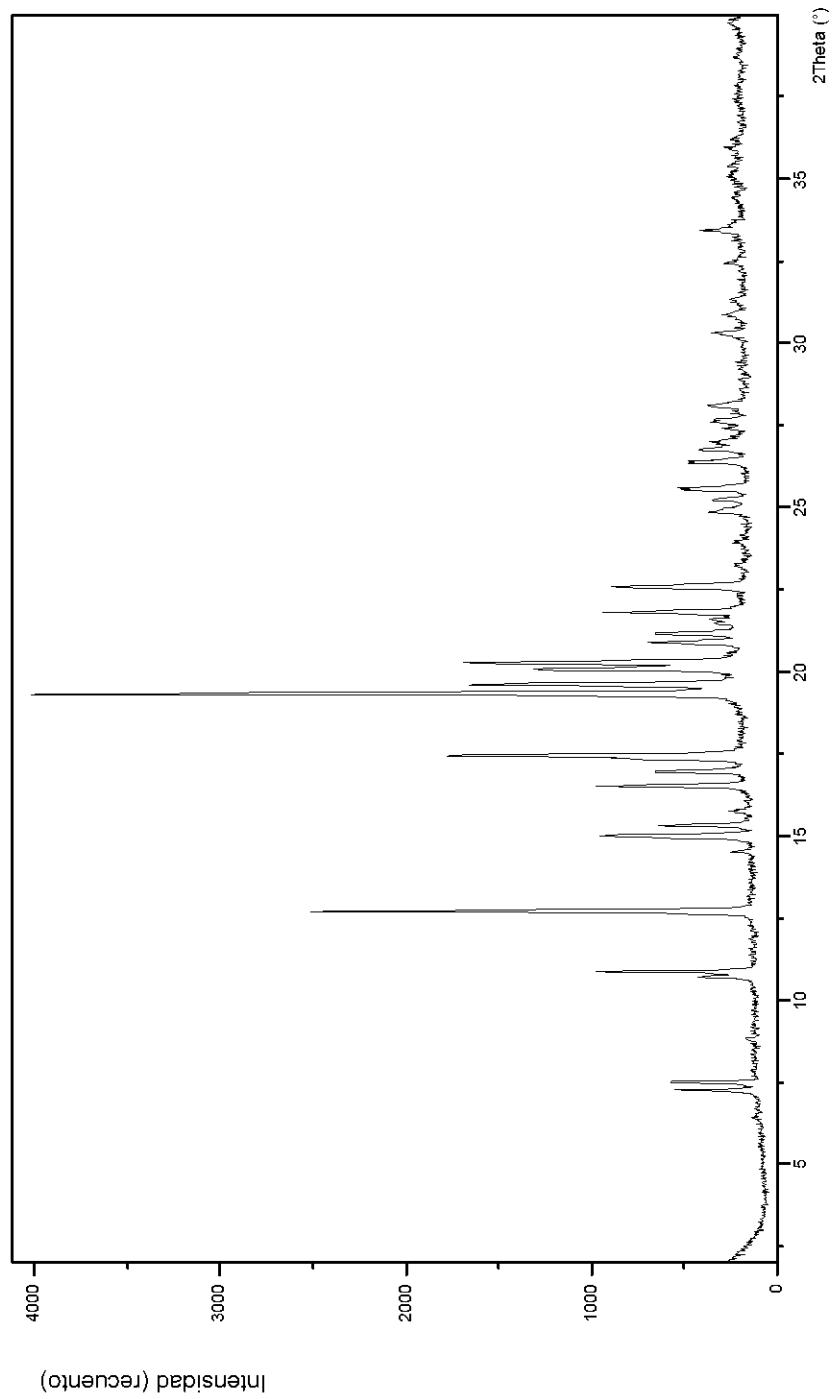


Figura 1 - Patrón de XRD de Forma 1 de Maleato de Orvepitant

Figura 2

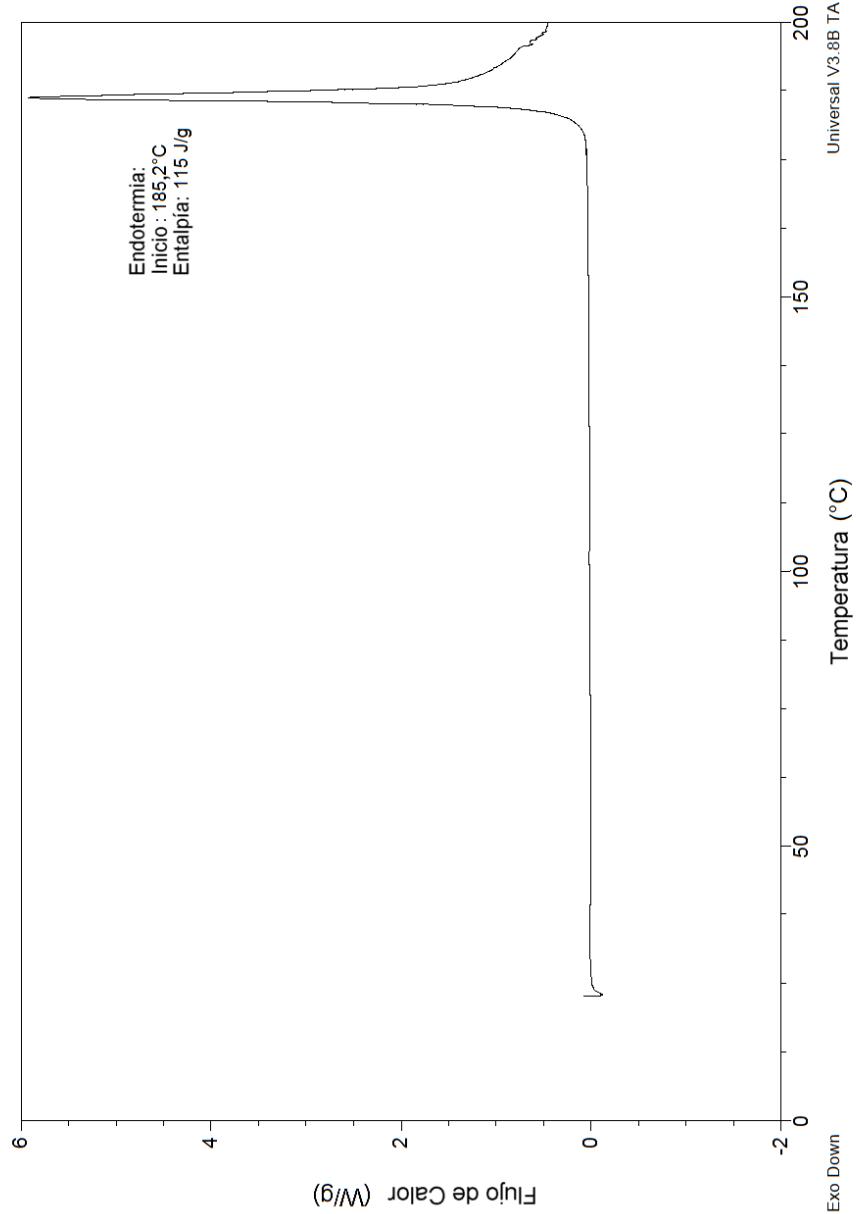


Figura 2 - DSC para la Forma 1 de Maleato de Orvepitant

Figura 3

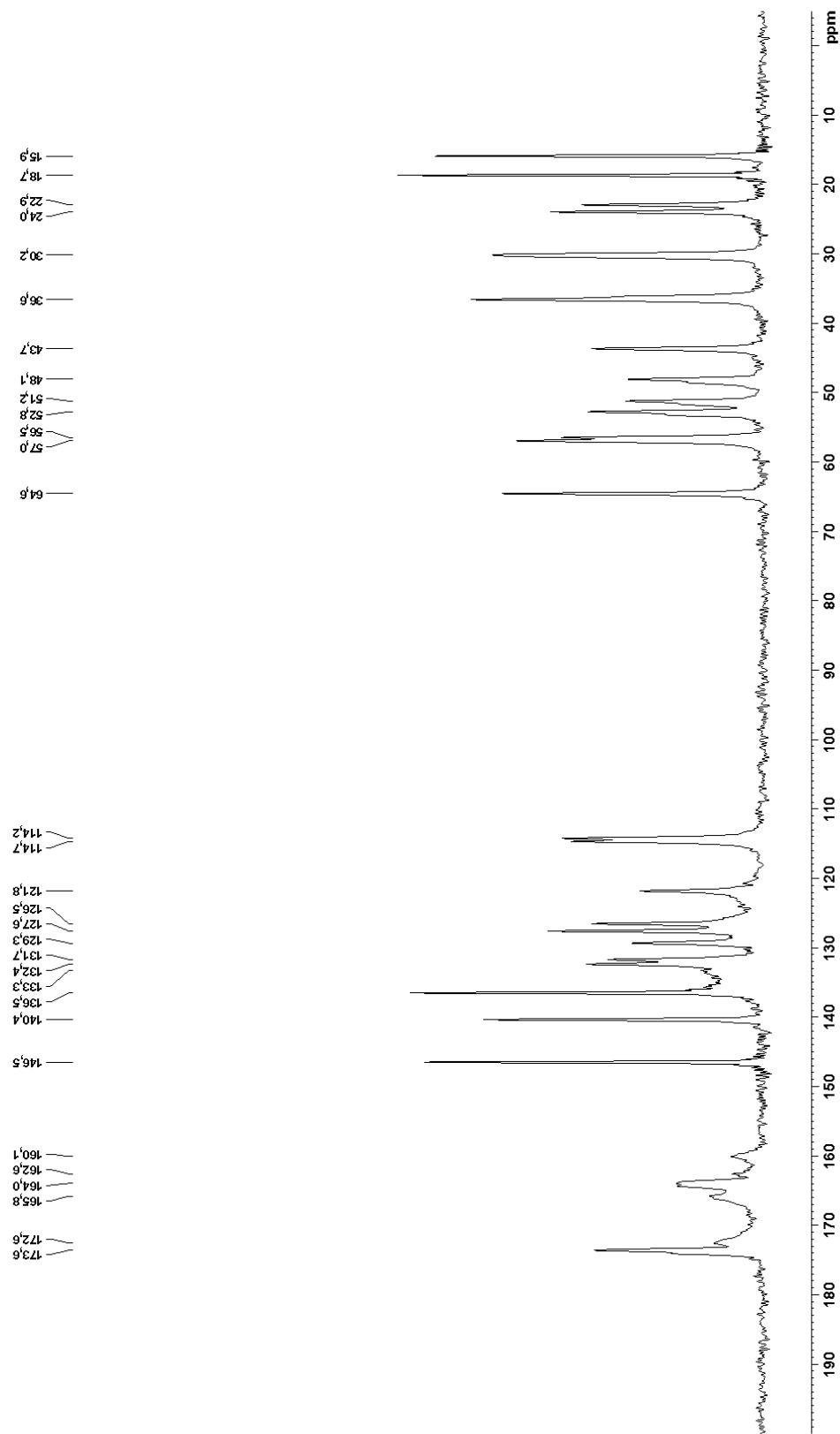


Figura 3 - Espectro de RMN de Forma 1 de Maleato de Orvepitant

Figura 4

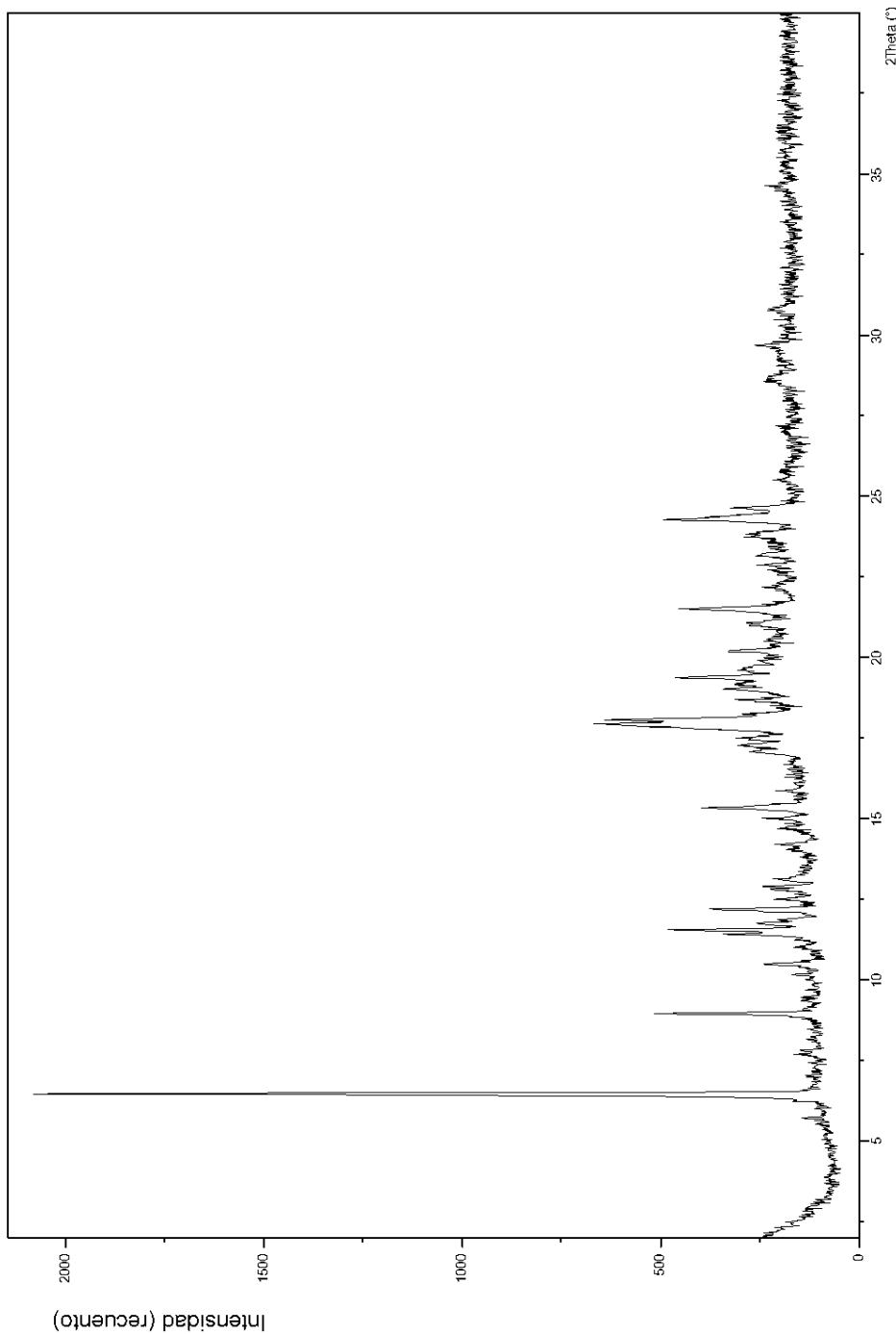
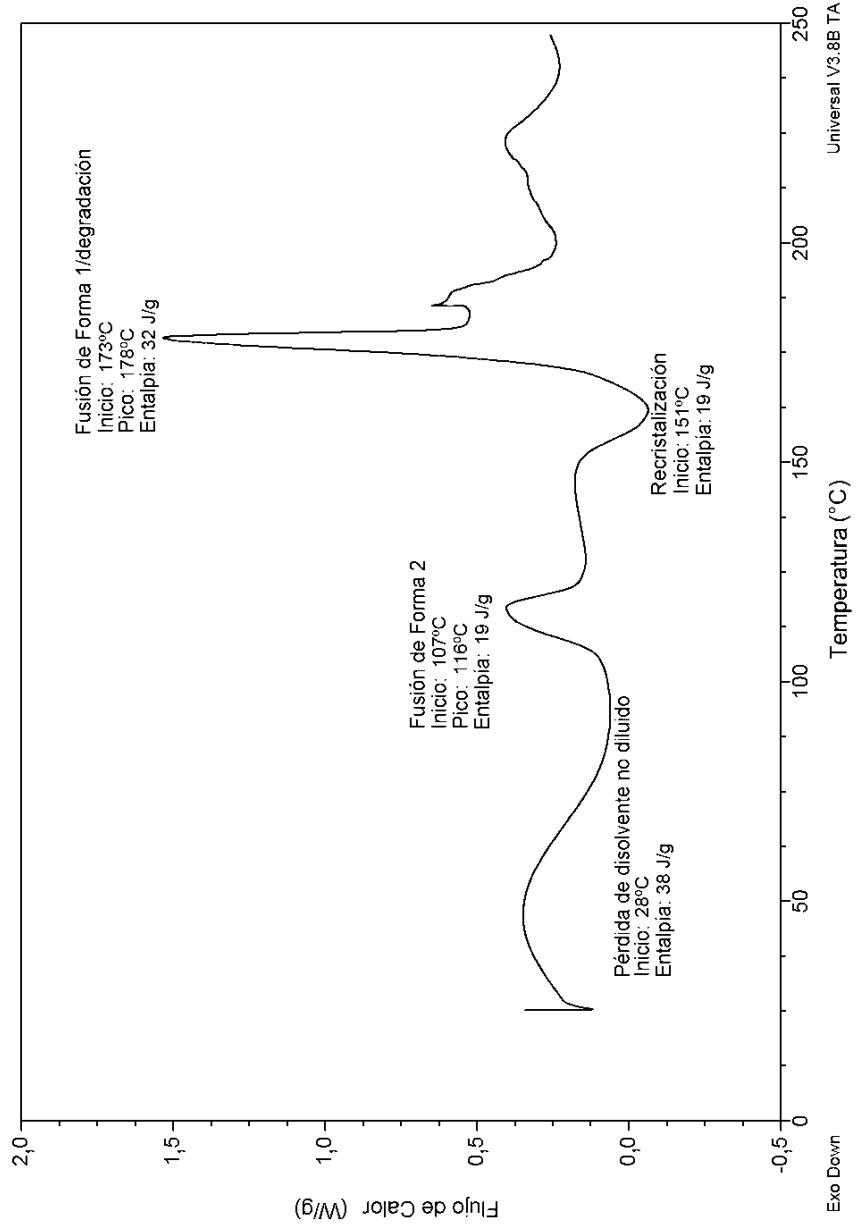


Figura 4 - Patrón de XRD de Forma 2 de Maleato de Orvepitant

Figura 5**Figura 5 - DSC para la Forma 2 de Maleato de Orvepitant**