

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 258**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/58** (2006.01)

**A61K 31/4468** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2005 E 10180395 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2289879**

54 Título: **Síntesis de una forma cristalina de sal tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida**

30 Prioridad:

**27.09.2004 US 614014 P**

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

**27.02.2015**

73 Titular/es:

**ACADIA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
11085 Torreyana Road, Ste. 100  
San-Diego, CA 92121-1104, US**

72 Inventor/es:

**THYGESEN, MIKKEL;  
SCHLIENGER, NATHALIE;  
TOLF, BO-RAGNAR;  
ANDERSSON, CARL-MAGNUS;  
BLATTER, FRITZ y  
BERGHAUSEN, JÖRG**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 530 258 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

Síntesis de una forma cristalina de sal tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

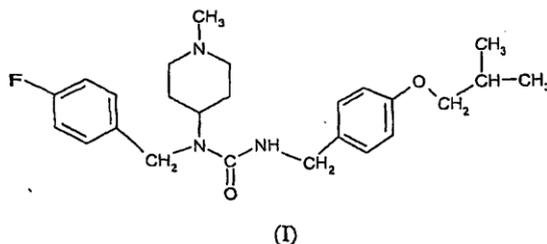
5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a los campos de la medicina y la química. Más particularmente, la presente invención se refiere a métodos para la preparación de una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, una forma cristalina obtenible por los métodos, y composiciones farmacéuticas.

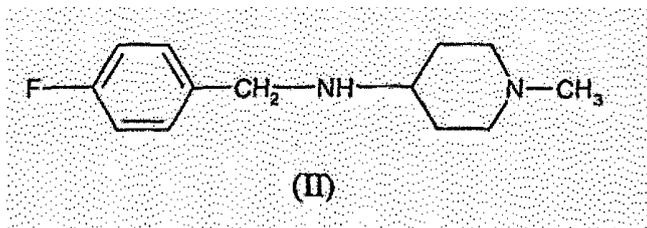
- 10 WO 01/66521 describe N-azacicloalquil-N-aralquil-carbamidas y amidas de ácidos carboxílicos, que constituyen una nueva clase de compuestos eficaces para inhibir una actividad de receptores de monoaminas, que incluyen el receptor de serotonina de la subclase 5-HT<sub>2A</sub>, WO 01/66521. Ejemplos de condiciones de enfermedad para las cuales pueden utilizarse tales compuestos incluyen, pero sin carácter limitante, enfermedades neuropsiquiátricas tales como esquizofrenia y psicosis idiopáticas afines, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del
- 15 apetito, trastornos afectivos tales como depresiones mayores, trastorno bipolar, depresión con características psicóticas y Síndrome de Tourette. Otros tratamientos beneficiosos pueden ser psicosis inducidas por fármacos y efectos secundarios de la enfermedad de Parkinson así como psicosis secundarias a trastornos neurodegenerativos tales como las enfermedades de Alzheimer o de Huntington, hipertensión, migraña, vasoespasmos, isquemia y la predicción del tratamiento primario y secundario de diversas condiciones trombóticas que incluyen infarto de miocardio, derrame trombótico o isquémico, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, y enfermedad
- 20 vascular periférica. WO 2004/064738 se refiere a agonistas de los receptores 2A/2C de serotonina selectivos como principios terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas. La presente invención se refiere a los métodos y formas cristalinas definidos en las reivindicaciones.

## SUMARIO DE LA INVENCION

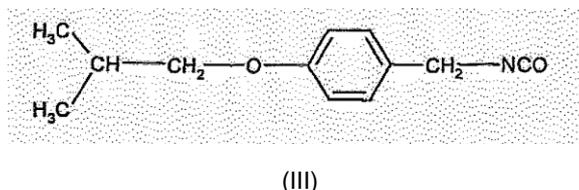
- 25 Se describe también en esta memoria un método para la preparación de un compuesto de fórmula I:



que incluye hacer reaccionar (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)-amina de fórmula II



con 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)-isocianato de fórmula III:



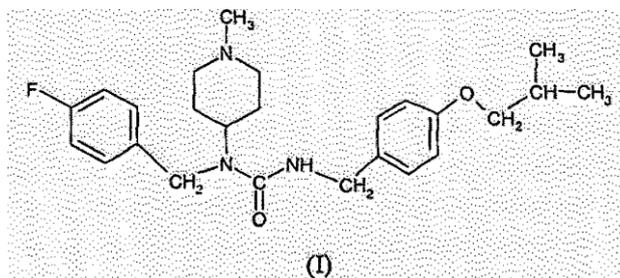
- 30 Por ejemplo, se utilizan aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes de la (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)-amina por equivalente del 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato. Se incluye adicionalmente el aislamiento del compuesto de Fórmula I después de la reacción. El aislamiento incluye añadir un ácido formador de

sal después de la reacción, aislar la sal formada por eliminación del disolvente, precipitación, o tanto eliminación del disolvente como precipitación, adición de la sal aislada a un sistema bifásico que comprende una fase de disolvente orgánico y una fase acuosa alcalina, y obtener el compuesto de fórmula I, a partir de la fase de disolvente orgánico. El ácido formador de sal se selecciona del grupo constituido por uno o más de los siguientes: ácidos minerales, ácidos mono- o dicarboxílicos, y ácidos sulfónicos. El pH de la fase acuosa es mayor que aproximadamente 8,5. Este pH se obtiene por adición de un hidróxido de metal alcalino acuoso. La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte. El disolvente se selecciona del grupo constituido por uno o más de los siguientes: éteres alifáticos, ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos, alcoholes, lactonas, hidrocarburos halogenados, y cetonas C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alifáticas. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 60°C.

Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que exhibe un punto de fusión de aproximadamente 124°C, determinado por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) a una tasa de calentamiento de 10°C/minuto.

Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 13,0, aproximadamente 10,9, aproximadamente 6,5, aproximadamente 4,7, aproximadamente 4,3, aproximadamente 4,22, y aproximadamente 4,00. En una realización, la forma cristalina exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 13,0, aproximadamente 10,9, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,2, aproximadamente 5,2, aproximadamente 4,7, aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,3, aproximadamente 4,22, aproximadamente 4,00, aproximadamente 3,53, aproximadamente 3,40, aproximadamente 3,28, aproximadamente 3,24, aproximadamente 3,19, aproximadamente 3,08, aproximadamente 2,91, y aproximadamente 2,72.

Se da a conocer también en esta memoria un método para la preparación de la forma cristalina anterior que incluye disolver una sal de un compuesto de Fórmula I en agua:



añadir una cantidad de un disolvente orgánico aprótico a la solución acuosa de la sal, suficiente para disolver el compuesto de fórmula I;

ajustar el pH de la solución acuosa de la sal a un valor de al menos aproximadamente 8,5 por adición de una base;

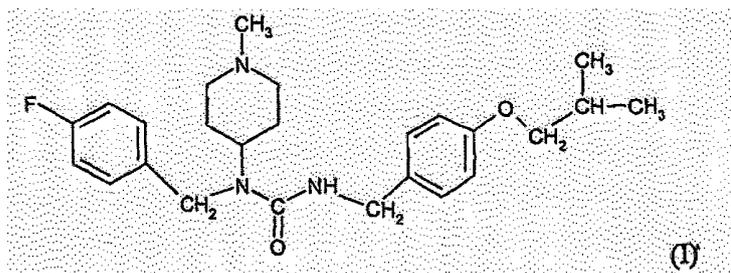
eliminar una parte del disolvente orgánico aprótico;

enfriar la solución orgánica aprótica restante a menos de 15°C; y

aislar cualquier precipitado formado.

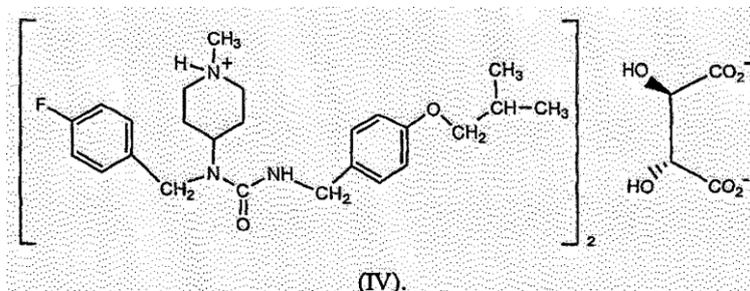
La sal del compuesto de Fórmula I es una sal hemitartrato. Se incluye adicionalmente extraer la solución acuosa con el disolvente orgánico y recoger todas las fases orgánicas antes de eliminar una parte del disolvente orgánico. El disolvente orgánico se selecciona del grupo constituido por uno o más de los siguientes: hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos, alcoholes, lactonas, éteres, y cetonas C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alifáticas.

Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida producida por el proceso que incluye disolver una sal hemitartrato de un compuesto de Fórmula I en agua:



añadir una cantidad del disolvente orgánico aprótico a la solución acuosa de sal suficiente para disolver el compuesto de fórmula I, ajustar el pH de la solución acuosa de la sal a un valor de al menos aproximadamente 8,5 por adición de una base, extraer la solución acuosa con el disolvente orgánico y recoger todas las fases orgánicas, eliminar una parte del disolvente orgánico aprótico, enfriar la solución orgánica aprótica remanente a menos de 15°C, y aislar cualquier precipitado formado.

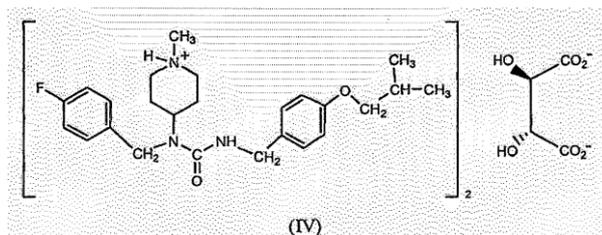
Se da a conocer también en esta memoria el hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula IV,



Se da a conocer también en esta memoria un método para la preparación de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, que comprende realizar la reacción para la síntesis del compuesto de Fórmula I como se ha descrito arriba, añadir ácido tartárico después de la reacción, y aislar la sal hemitartrato formada. El aislamiento incluye obtener la sal hemitartrato a partir de una suspensión formada después de adición de ácido tartárico. El aislamiento incluye precipitar la sal hemitartrato por enfriamiento, eliminación del disolvente, adición de una sustancia no-disolvente, o una combinación de estos métodos.

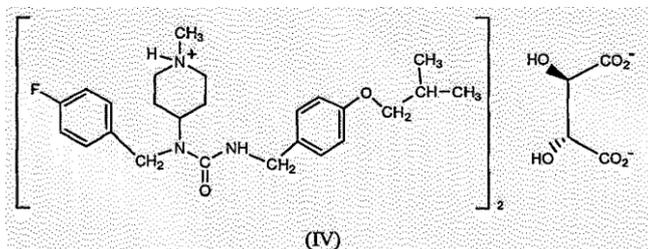
Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 18,6, aproximadamente 16,7, aproximadamente 10,2, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,1, aproximadamente 4,63, aproximadamente 4,49, aproximadamente 4,44, y aproximadamente 3,96. El patrón de difracción en polvo de rayos X incluye picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 18,6, aproximadamente 16,7, aproximadamente 10,2, aproximadamente 8,2, aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,4, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,1, aproximadamente 5,86, aproximadamente 5,14, aproximadamente 5,03, aproximadamente 4,78, aproximadamente 4,69, aproximadamente 4,63, aproximadamente 4,49, aproximadamente 4,44, aproximadamente 4,35, aproximadamente 4,10, aproximadamente 3,96, y aproximadamente 3,66.

La forma cristalina anterior se prepara por disolución del compuesto de fórmula IV en etanol o una mezcla de etanol e isopropanol:



enfriar la solución a una temperatura menor que aproximadamente 20°C, y aislar cualquier sólido precipitado resultante. La temperatura durante el paso de disolución es aproximadamente 55 a aproximadamente 90°C. La tasa de enfriamiento durante el paso de enfriamiento es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3°C/minuto.

Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida producida por un método que incluye disolver el compuesto de fórmula IV en etanol o una mezcla de etanol e isopropanol a una temperatura de aproximadamente 55 a aproximadamente 90°C:

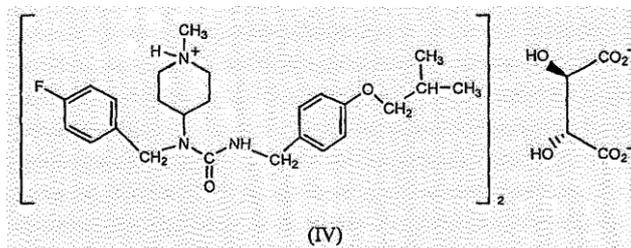


5 enfriar la solución a una temperatura menor que aproximadamente 20°C a una tasa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3°C/minuto, y aislar cualquier sólido precipitado resultante.

Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 17,4, aproximadamente 10,2, aproximadamente 5,91, aproximadamente 4,50, aproximadamente 4,37, y aproximadamente 3,87. El patrón de difracción en polvo de rayos X comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 17,4, aproximadamente 10,2, aproximadamente 8,8, aproximadamente 6,4, aproximadamente 5,91, aproximadamente 5,46, aproximadamente 4,99, aproximadamente 4,90, aproximadamente 4,62, aproximadamente 4,50, aproximadamente 4,37, aproximadamente 4,20, aproximadamente 3,87, aproximadamente 3,73, aproximadamente 3,58, aproximadamente 3,42, y aproximadamente 2,90.

Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 12,0, aproximadamente 10,7, aproximadamente 5,86, aproximadamente 4,84, aproximadamente 4,70, aproximadamente 4,57, y aproximadamente 3,77, a la que se hace referencia en lo sucesivo como Forma C. El patrón de difracción en polvo de rayos X comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 12,0, aproximadamente 10,7, aproximadamente 7,4, aproximadamente 6,9, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,2, aproximadamente 5,86, aproximadamente 5,53, aproximadamente 5,28, aproximadamente 5,16, aproximadamente 4,84, aproximadamente 4,70, aproximadamente 4,57, aproximadamente 4,38, aproximadamente 4,09, aproximadamente 3,94, aproximadamente 3,77, aproximadamente 3,71, aproximadamente 3,49, aproximadamente 3,46, aproximadamente 3,25, aproximadamente 3,08, y aproximadamente 2,93.

Una realización dada a conocer en esta memoria incluye un método para la preparación de la forma cristalina arriba descrita que incluye suspender una forma sólida de un compuesto de fórmula IV en un disolvente aprótico, que es metil-etil-cetona:



y agitar la suspensión mientras se añaden cristales de siembra de la forma cristalina C, descrita en esta memoria. En una realización, la temperatura del disolvente durante el paso de suspensión es de aproximadamente 30 a aproximadamente 100°C. En una realización, la siembra se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C. Una realización incluye adicionalmente enfriar la suspensión a una tasa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1°C/minuto. En una realización, la suspensión se enfría a aproximadamente la temperatura ambiente.

Otra realización descrita en esta memoria incluye un método para la preparación de la forma cristalina arriba descrita que incluye suspender una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida o mezclas de formas cristalinas de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en un disolvente polar y aprótico que es metil-etil-cetona a temperaturas de aproximadamente 30 a aproximadamente 70°C, agitar la suspensión mientras se añaden cristales de siembra de la forma cristalina C, descrita en esta memoria, y aislar el sólido cristalino de la suspensión.

Se da a conocer también en esta memoria un método para la preparación de la forma cristalina arriba descrita que incluye disolver una sal tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)-carbamida en un disolvente a temperaturas de aproximadamente 0 a aproximadamente 70°C, agitar la solución resultante a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C mientras se añaden cristales de siembra de la forma cristalina C, enfriar la suspensión obtenida a una tasa de enfriamiento de aproximadamente 5 a aproximadamente 15°C por hora a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente la temperatura ambiente, y aislar el sólido cristalino de la suspensión. En una realización, el disolvente es tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el disolvente se selecciona del grupo constituido por uno o más de acetona, etanol, isopropanol, diclorometano, 1,4-dioxano, y acetonitrilo.

Otra realización descrita en esta memoria incluye una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida producida por un proceso que incluye suspender una forma cristalina de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida o mezclas de formas cristalinas de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en un disolvente polar y aprótico que es metil-etil-cetona a temperaturas de aproximadamente 30 a aproximadamente 70°C, agitar la suspensión mientras se añaden cristales de siembra de la forma cristalina C, y aislar el sólido cristalino de la suspensión.

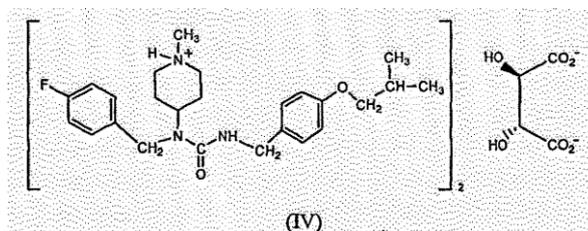
Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida producida por un proceso que incluye disolver una sal tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en tetrahidrofurano o acetona a temperaturas de aproximadamente 0 a aproximadamente 70°C, agitar la solución resultante a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C mientras se añaden cristales de siembra de la forma cristalina C, enfriar la suspensión obtenida a una tasa de enfriamiento de aproximadamente 5 a aproximadamente 15°C por hora hasta una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente la temperatura ambiente, y aislar el sólido cristalino de la suspensión.

Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que incluye desde aproximadamente 0% a aproximadamente 6,6% de isopropanol o etanol que exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente de aproximadamente 17,2, aproximadamente 16,0, aproximadamente 6,1, aproximadamente 4,64, aproximadamente 4,54, y aproximadamente 4,37. El patrón de difracción en polvo de rayos X comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 17,2, aproximadamente 16,0, aproximadamente 10,7, aproximadamente 9,8, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,00, aproximadamente 5,73, aproximadamente 5,33, aproximadamente 5,17, aproximadamente 4,91, aproximadamente 4,64, aproximadamente 4,54, aproximadamente 4,37, aproximadamente 4,10, aproximadamente 3,91, aproximadamente 3,84, aproximadamente 3,67, aproximadamente 3,55, aproximadamente 3,42, aproximadamente 3,32, aproximadamente 3,13, y aproximadamente 3,06.

Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que comprende aproximadamente 5% de terc-butil-metil-éter que exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 17,3, aproximadamente 16,2, aproximadamente 10,6, aproximadamente 9,8, aproximadamente 8,1, aproximadamente 7,5, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,0, aproximadamente 5,28, aproximadamente 5,09, aproximadamente 4,90, aproximadamente 4,72, aproximadamente 4,51, aproximadamente 4,39, aproximadamente 4,26, aproximadamente 4,04, aproximadamente 3,86, aproximadamente 3,70, aproximadamente 3,54, aproximadamente 3,48, y aproximadamente 3,02.

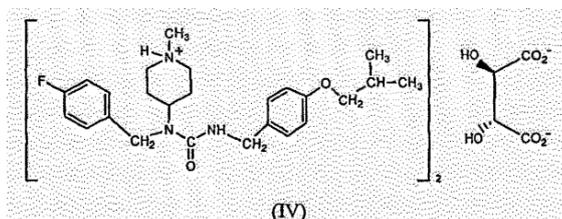
Se da a conocer también en esta memoria una forma cristalina de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que comprende aproximadamente 3% de tetrahidrofurano y que exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 19,0, aproximadamente 16,0, aproximadamente 13,0, aproximadamente 7,8, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,2, aproximadamente 5,74, aproximadamente 5,29, aproximadamente 5,04, aproximadamente 4,83, aproximadamente 4,62, aproximadamente 4,50, aproximadamente 4,34, aproximadamente 4,24, aproximadamente 4,05, aproximadamente 3,89, aproximadamente 3,76, aproximadamente 3,58, y aproximadamente 3,27.

Se da a conocer también en esta memoria una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula IV y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable:

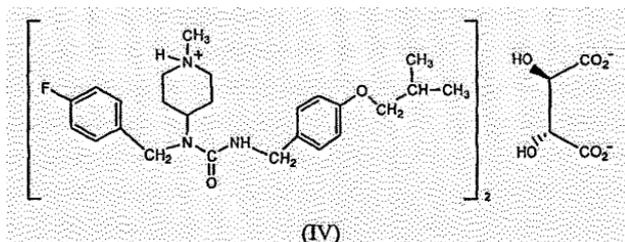


Se dan a conocer también en esta memoria composiciones farmacéuticas que incluyen cualquiera de las formas cristalinas arriba descrita y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

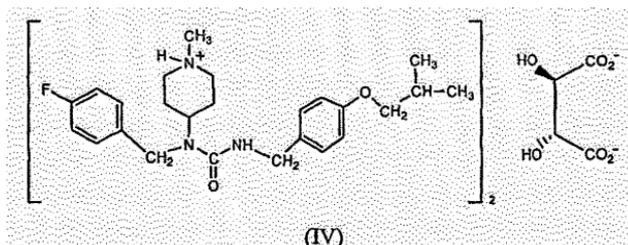
- 5 Se da a conocer también en esta memoria un método de suministro del compuesto de Fórmula I a un hospedador, que comprende administrar a un individuo un compuesto de fórmula IV:



Se da a conocer también en esta memoria un método de inhibición de la actividad de un receptor monoamínico, que administrar a un individuo un compuesto de fórmula IV:



- 10 Se da a conocer también en esta memoria un método para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas, que comprende administrar a un individuo un compuesto de fórmula IV:



- 15 La enfermedad neuropsiquiátrica se selecciona del grupo constituido por psicosis, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía, depresión psicótica, trastornos afectivos, demencia, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastorno bipolar, psicosis secundaria a hipertensión, migraña, vasoespasmo, e isquemia, tics motores, temblor, ralentización psicomotora, bradicinesia, y dolor neuropático.

- 20 Se da a conocer también en esta memoria un método para tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar a un individuo el compuesto de fórmula IV. En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo constituido por enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, Atrofia Espinocerebelar, Síndrome de Tourette, Ataxia de Friedrich, Enfermedad de Machado-Joseph, Demencia de Cuerpos de Lewy, Distrofia, Parálisis Supranuclear Progresiva y Demencia Frontotemporal.

Se da a conocer también en esta memoria un método para tratamiento de la discinesia asociada con terapia dopaminérgica, que comprende administrar a un individuo el compuesto de fórmula IV.

- 25 Se da a conocer también en esta memoria un método para tratamiento de distonía, mioclono, o temblor asociado con terapia dopaminérgica, que comprende administrar a un individuo el compuesto de fórmula IV.

Se da a conocer también en esta memoria un método para tratamiento de una condición trombótica, que comprende administrar a un individuo el compuesto de fórmula IV. En algunas realizaciones, la condición trombótica se selecciona del grupo constituido por infarto de miocardio, derrame trombótico o isquémico, púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica, enfermedad vascular periférica, y enfermedad de Raynaud.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina Y del compuesto base libre de fórmula I.

La Figura 2 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina A del compuesto de fórmula IV.

La Figura 3 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina B del compuesto de fórmula IV.

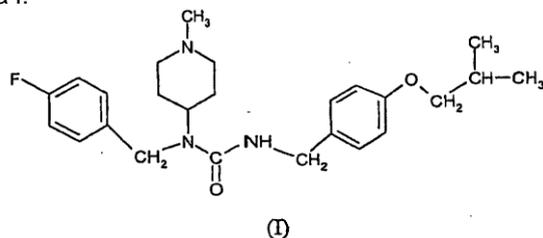
10 La Figura 4 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina C del compuesto de fórmula IV.

La Figura 5 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina D del compuesto de fórmula IV.

La Figura 6 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina E del compuesto de fórmula IV.

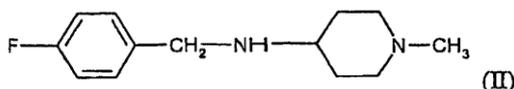
La Figura 7 es un patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma cristalina F del compuesto de fórmula IV.

15 Una N-azacicloalquil-N-araquil-carbamida útil es N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)-fenilmetil)carbamida de fórmula I:

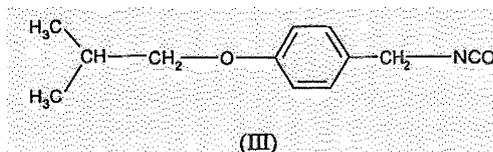


Síntesis de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida

20 Se da a conocer un método de síntesis del compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II ((4-fluorobencil)-1-metilpiperidin-4-il)amina)



con el compuesto de fórmula III (4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato)



25 Por ejemplo, se utilizan aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina por equivalente de 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato. El compuesto resultante de Fórmula I se aísla de la mezcla de reacción. Después de la reacción, se añade un ácido formador de sal. La sal formada puede aislarse por eliminación del disolvente, precipitación, o a la vez por inhibición del disolvente y precipitación, seguido por liberación del compuesto de Fórmula I en condiciones acuosas alcalinas por disolución en un disolvente orgánico en un sistema bifásico, y espaciado del compuesto de Fórmula I de la solución orgánica. Preferiblemente, se utilizan en la reacción 1,0 equivalentes de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina por equivalente de 4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil-isocianato. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de ácidos de Lewis como catalizadores tales como sales metálicas o más preferiblemente alcoxilatos metálicos. Algunos ejemplos son MgCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, FeBr<sub>2</sub>, Fe(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, BCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, TiBr<sub>4</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, Al(O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alquil)<sub>3</sub>, y Ti(O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alquil)<sub>3</sub>. La cantidad de catalizador puede ser desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5% en peso y con preferencia aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3% en peso con relación al compuesto de fórmula II.

30

35

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como éteres alifáticos (v.g. dietil-éter, metil-propil-éter, dibutil-éter, etilen-glicol-dimetil-éter, tetrahidrofurano o dioxano), ésteres de ácidos

carboxílicos alifáticos o alcoholes (v.g., C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquil-ésteres de ácido acético), lactonas (v.g., valerolactona), hidrocarburos halogenados (v.g. di- o triclorometano, tetracloroetano), o C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cetonas alifáticas (v.g., acetona, metil-propil-cetona, dietil-cetona, o metil-iso- o terc-butil-cetona).

5 La temperatura de reacción está comprendida preferiblemente en el intervalo de aproximadamente -30°C a aproximadamente 60°C, y más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 30°C. El tiempo de reacción puede controlarse por monitorización del consumo del compuesto de fórmula II o fórmula III sea por analítica de procesos en línea, o por recuperación y análisis de muestras fuera de la línea.

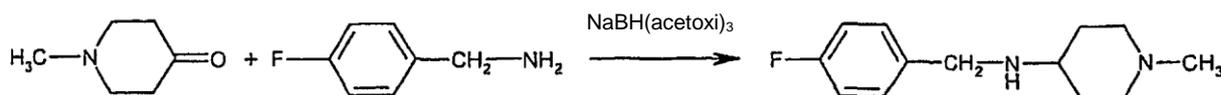
10 El aislamiento del compuesto de Fórmula I puede realizarse por cualquier método adecuado que incluye eliminación del disolvente por destilación del residuo de reacción a presión reducida y temperaturas inferiores, tales como hasta aproximadamente 100°C, con preferencia hasta aproximadamente 80°C. El aislamiento puede realizarse también por eliminación parcial del disolvente para aumentar la concentración, filtración de impurezas, precipitación del compuesto sólido de Fórmula I sea por concentración adicional o adición de una sustancia no disolvente tal como un hidrocarburo alifático (v.g. pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano, metilciclohexano, o agua), filtración del sólido, y secado. El compuesto aislado de Fórmula I puede purificarse por métodos conocidos tales como destilación o métodos cromatográficos.

15 Se encontró que la eliminación de las impurezas tales como productos secundarios formados antes del aislamiento es una ruta conveniente para producir el compuesto de Fórmula I con pureza elevada. Se encontró además que la purificación puede mejorarse eficazmente por formación de sales de la carbamida, que pueden precipitarse como compuestos cristalinos y recrystalizarse a partir de disolventes para eliminar las impurezas. La carbamida libre de Fórmula I se libera luego por disolución de la sal en agua, adición de una base, y extracción de la carbamida con un disolvente orgánico. Las soluciones orgánicas pueden lavarse con agua y cloruro de sodio acuoso antes de eliminación del disolvente por destilación, opcionalmente a presión reducida. Las impurezas pueden eliminarse en este método por precipitación o disolución en agua seguida por uso de un sistema bifásico. Cuando se desea la precipitación de la sal para aislamiento fácil por filtración o centrifugación, puede llevarse a cabo la eliminación parcial del disolvente orgánico y adición de disolvente fresco. Disolventes adecuados con solubilidad baja de la sal son disolventes orgánicos apróticos tales como hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, cetonas, ésteres de ácidos carboxílicos y lactonas, acetonitrilo, y alcoholes que tienen al menos 3 átomos de carbono.

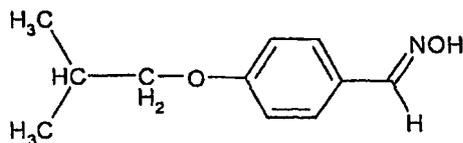
20 Los ácidos formadores de sal pueden seleccionarse a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácidos minerales (HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), ácidos mono- o dicarboxílicos (ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico), o ácidos sulfónicos (ácido metilsulfónico). Los ácidos pueden añadirse como soluciones acuosas en cantidades suficientes para formar un precipitado sólido o cristalino. La cantidad puede comprender desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 equivalentes con relación al compuesto de fórmula I, dependiendo principalmente de la funcionalidad del ácido y el exceso deseado para formación completa y rápida de la sal.

35 Las sales pueden disolverse en agua y puede añadirse un disolvente orgánico inmiscible con el agua al compuesto de Fórmula I a fin de disolver el compuesto de Fórmula I liberado cuando se añade la base. Bases adecuadas incluyen, pero sin carácter limitante, hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como LiOH, NaOH o KOH. En una realización, el pH de la fase acuosa es mayor que aproximadamente 8,5. La reacción puede terminarse en un periodo de tiempo comprendido entre varios minutos y 1 hora. La reacción se para preferiblemente al cabo de 5 a 30 minutos. Se separa luego la fase orgánica, se lava opcionalmente con agua y salmuera y/o se filtra. El producto deseado puede obtenerse por eliminación del disolvente y secado, o por precipitación con una sustancia no disolvente, filtración, y secado del residuo sólido. El compuesto de Fórmula I se obtiene con pureza y rendimientos elevados.

45 Los materiales de partida para la reacción arriba descrita pueden obtenerse por métodos conocidos y análogos. Específicamente, el compuesto de fórmula II se puede obtener por la reacción de N-metilpiperidina-4-ona con 4-fluorobencilamina en presencia de un hidruro metálico, por ejemplo conforme al esquema



50 Los compuestos de fórmula III se pueden preparar por reacción de 4-hidroxibenzaldehído con un halogenuro de isobutilo (v.g., bromuro de isobutilo) para formar 4-isobutoxibenzaldehído, que se puede convertir con hidroxilamina en la forma aldoxima:



Esta oxima se puede hidrogenar catalíticamente con un catalizador de paladio a la 4-isobutoxibencilamina correspondiente, a partir de la cual se puede obtener el isocianato de fórmula III por reacción con fosgeno.

Forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida (forma Y).

- 5 Utilizando el método arriba descrito, el compuesto de Fórmula I se obtiene generalmente como un sólido sustancialmente amorfo, que puede mezclarse con pequeñas cantidades de una forma cristalina. Sorprendentemente, se encontró que se puede obtener una forma cristalina pura a partir de la forma de sal, tal como la sal hemitartrato, cuando se libera la base en ciertas condiciones. Esta cristalización puede utilizarse incluso para purificar la base por re-cristalización de sales o por re-cristalización de la base propiamente dicha.
- 10 De acuerdo con ello, se proporciona una forma cristalina de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida que exhibe un punto de fusión característico de aproximadamente 124°C (temperatura pico), determinado por Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC) a una tasa de calentamiento de 10°C/minuto, designada más adelante en esta memoria como forma Y. La entalpía de fusión de la forma Y es aproximadamente 99 J/g.

- 15 El patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma Y se representa en la Figura 1. Específicamente, el patrón de difracción en polvo de rayos X exhibe los picos característicos siguientes expresados en valores d (Å): 13.0 (vs), 10.9 (vs), 6.8 (vw), 6.5 (s), 6.2 (w), 5.2 (w), 4.7 (m), 4.5 (w), 4.3 (s), 4.22 (vs), 4.00 (m), 3.53 (vw), 3.40 (vw), 3.28 (w), 3.24 (w), 3.19 (w), 3.08 (w), 2.91 (w), y 2.72 (w). Las abreviaturas entre paréntesis se utilizan en esta memoria como sigue: (vs) = intensidad muy fuerte, (s) = intensidad fuerte, (m) = intensidad media, (w) = intensidad débil, y (vw) = intensidad muy débil. En diversas realizaciones, la forma Y está presente en una forma sólida del compuesto de Fórmula I en cantidades de al menos aproximadamente 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (con inclusión de hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

- 25 La forma Y es una forma termodinámicamente muy estable del compuesto de fórmula I. La difracción en polvo de rayos X y la DSC indican el carácter cristalino de la forma Y, y el análisis de la composición elemental cumple con el compuesto de fórmula I. La forma cristalina Y de la Fórmula I se obtiene como un polvo blanco.

El compuesto de Fórmula I es soluble en diversos disolventes orgánicos y exhibe una solubilidad baja en agua. En contraste, las sales del compuesto de Fórmula I son muy solubles en agua. Estas propiedades pueden utilizarse para la preparación de la forma Y del compuesto de fórmula I. Por ejemplo, un proceso para producir la forma Y incluye:

- 30 a) disolver en agua bajo agitación una forma de sal de la fórmula I, preferiblemente la sal hemitartrato;
- b) añadir una cantidad suficiente de un disolvente orgánico aprótico para disolución del compuesto formado de fórmula I;
- c) ajustar el pH de la solución acuosa de sal a un valor de al menos 8,5 por adición de una base;
- d) opcionalmente, extraer la fase acuosa con el disolvente orgánico y recoger todas las fases orgánicas;
- 35 (e) eliminar una parte del disolvente y refrigerar la solución orgánica remanente a menos de 15°C;
- (f) mantener a esta temperatura mientras se agita opcionalmente; y
- g) filtrar el precipitado, lavar el residuo sólido, y secar el mismo.

- 40 Las aguas madres pueden concentrarse de nuevo y enfriarse para aumentar el rendimiento. Los ácidos formadores de sal pueden seleccionarse de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácidos minerales (v.g., HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), ácidos mono- o dicarboxílicos (v.g. ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico), ácidos sulfónicos (v.g. ácido metilsulfónico), ácido cítrico, ácido glucurónico, ácido málico, ácido pamoico, o ácido etano-1,2-disulfónico.

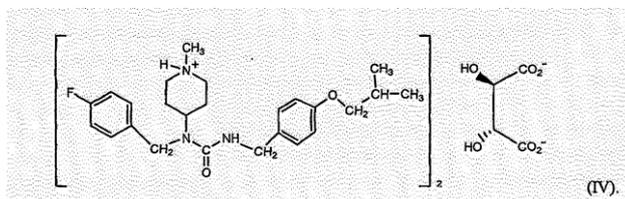
- 45 Disolventes adecuados son hidrocarburos tales como tolueno, hidrocarburos halogenados tales como di- o triclorometano, tetracloroetano, ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquil-ésteres de ácido acético) (acetato de etilo), lactonas (valerolactona), éteres (dietiléter, metil-propil-éter, terc-butil-metil-éter, dibutil-éter, dimetil-éter), cetonas C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alifáticas (metil-propil-cetona, dietil-cetona o metil-iso- o terc-butil-cetona). El valor del pH en el

paso c) puede ajustarse ventajosamente a 9,5 como mínimo. Bases adecuadas incluyen, pero sin carácter limitante, hidróxidos acuosos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como LiOH, NaOH, KOH o Ca(OH)<sub>2</sub>.

La eliminación de una parte del disolvente sirve principalmente para concentrar la solución orgánica de tal modo que la misma contenga aproximadamente 5 a aproximadamente 30% en peso del compuesto de fórmula I. La temperatura de enfriamiento está comprendida preferiblemente en el intervalo de aproximadamente -10 a aproximadamente 10°C y de modo muy preferible aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C. El tiempo de almacenamiento a esta temperatura, opcionalmente bajo agitación, es con preferencia aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas. La eliminación del disolvente residual puede llevarse a cabo de una manera convencional a vacío, en un flujo de gas inerte, o ambas cosas.

10 Formación de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)-fenilmetil)carbamida

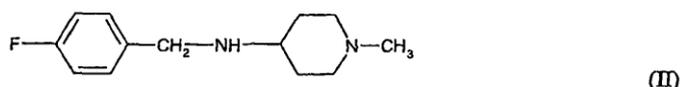
El compuesto de Fórmula I tiene una solubilidad baja en agua. De acuerdo con ello, se proporcionan formas del compuesto que son solubles en agua y tienen por tanto biodisponibilidad incrementada y características de procesamiento mejoradas para la preparación y formulación de composiciones de fármaco. Se encontró que un hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida es particularmente adecuado. De acuerdo con ello, se proporciona hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida conforme a la fórmula IV:



El compuesto de fórmula IV se puede preparar como parte integrada del proceso para síntesis del compuesto de Fórmula I como se ha descrito arriba utilizando ácido tartárico como el ácido formador de sal. Alternativamente, la sal tartrato puede formarse por reacción del compuesto aislado de Fórmula I con ácido tartárico.

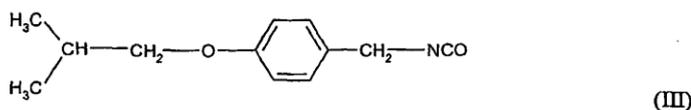
Se forma N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida hemitartrato conforme al método siguiente:

- a) hacer reaccionar aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1 equivalentes de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina de fórmula II



25

con 1 equivalente de (4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)isocianato de fórmula III



- b) añadir ácido tartárico, y  
c) aislar el hemitartrato del compuesto de Fórmula I a partir de la suspensión obtenida.

El hemitartrato puede obtenerse también por precipitación mediante enfriamiento, eliminación del disolvente, adición de una sustancia no disolvente, o una combinación de estos métodos. En una realización, se añaden uno o más disolventes en la etapa b) que tienen una solubilidad baja del hemitartrato, tales como acetato de isopropilo, una cetona (tal como acetona o 2-butanona), y/o tetrahidrofurano. La temperatura en el paso b) es con preferencia de aproximadamente 15 a aproximadamente 30°C. El hemitartrato precipita y forma una suspensión, que puede agitarse durante hasta 3 días antes de filtrar el sólido de la mezcla de reacción, preferiblemente a la temperatura ambiente. El residuo sólido puede lavarse, y secarse luego a temperaturas hasta 50°C, si se desea, a vacío.

El hemitartrato de fórmula IV se obtiene con rendimiento y pureza altos. Las aguas madres pueden utilizarse para aislar más hemitartrato de fórmula IV de la manera usual. El hemitartrato puede purificarse ulteriormente por conversión en la base libre de Fórmula I y aislamiento de una solución de la base, la cual se utiliza luego para reprecipitar el hemitartrato por adición de ácido tartárico.

Formas cristalinas de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)-fenilmetil)-carbamida, (formas A-C)

Se encontró, sorprendentemente, que el compuesto de fórmula (IV) puede obtenerse en varias formas cristalinas. Una forma cristalina sólida de este tipo producida por el método arriba descrito se denomina en lo sucesivo en esta memoria forma cristalina A. La forma cristalina A contiene generalmente algo de agua como se demuestra cuando se somete a calentamiento en el análisis termogravimétrico acoplado a espectroscopía infrarroja FT, o por titulación Karl Fischer. El contenido de agua puede variar hasta una cantidad de aproximadamente 2 a 3% en peso, lo cual correspondería en general a un semi-hidrato. No obstante, el agua está unida sólo débilmente, por lo que la pérdida de peso comienza inmediatamente pasada la temperatura ambiente y es completa a aproximadamente 150°C. El agua puede eliminarse también fácilmente por tratamiento con nitrógeno seco durante un tiempo más largo (aproximadamente hasta 20 horas) y la forma A puede existir también en estado anhidro. La DSC indica que el punto de fusión de la forma deshidratada A es aproximadamente 133-135°C (temperatura pico), con una entalpía de fusión de aproximadamente 70 J/g. La forma A exhibe una absorción considerable de agua cuando se expone a la humedad, especialmente por encima de una humedad relativa de 75%. El agua se desprende cuando la humedad relativa se reduce a 50% y menos. Este comportamiento es típico de un sólido deliquescente. El compuesto de fórmula IV como forma cristalina A es muy soluble en metanol, agua, o disolventes orgánicos mezclados con agua. El compuesto de fórmula IV exhibe una solubilidad baja en otros disolventes orgánicos. La forma cristalina A puede contener cantidades menores de forma cristalina C (descrita más adelante), cuando se fabrica conforme al proceso anterior.

El patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma A se representa en la Figura 2. Específicamente, el patrón de difracción en polvo de rayos X exhibe los picos característicos siguientes expresados en valores d (Å): 18.6 (s), 16.7 (vs), 10.2 (s), 8.2 (m), 7.7 (w), 7.4 (w), 6.5 (w), 6.2 (m), 6.1 (vs), 5.86 (w), 5.14 (m), 5.03 (m), 4.78 (m), 4.69 (m), 4.63 (s), 4.49 (s), 4.44 (vs), 4.35 (m), 4.10 (m), 3.96 (s), y 3.66 (m). En diversas realizaciones, la forma A, está presente de una forma sólida del compuesto de fórmula IV en cantidades de al menos aproximadamente 50%, 70%, 80%, 90%, 95% o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (con inclusión de hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

La forma cristalina A se puede preparar de manera controlada por cristalización en etanol, mezclado opcionalmente con isopropanol. De acuerdo con ello, un proceso para la preparación de forma cristalina A incluye:

- a) disolver el compuesto de fórmula IV en etanol o en una mezcla de etanol e isopropanol a temperatura elevada;
- b) enfriar lentamente la solución a una temperatura inferior a 20°C; y
- c) filtrar el sólido precipitado y secarlo.

Las mezclas de etanol e isopropanol pueden contener hasta aproximadamente 15 y más preferiblemente hasta 10% en volumen de isopropanol. El etanol es el disolvente preferido. Se prefiere también utilizar etanol seco, opcionalmente en mezcla con isopropanol seco. La temperatura elevada es de aproximadamente 55 hasta aproximadamente 90°C y con preferencia desde aproximadamente 55 a aproximadamente 65°C. La mezcla se agita a temperaturas elevadas hasta que el compuesto de fórmula IV se ha disuelto por completo. El enfriamiento lento puede significar una tasa de enfriamiento de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3°C/minuto, con preferencia aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2°C/minuto, y de modo particular aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1°C/minuto. La cristalización se iniciaba a una temperatura inferior a aproximadamente 50°C y se observó que puede formarse una pasta espesa cuando se agita a dicha temperatura durante aproximadamente 1 hora. El calentamiento de nuevo a la temperatura más alta seguido por enfriamiento nuevamente, da por regla general como resultado una suspensión, que puede agitarse a aproximadamente 40 hasta aproximadamente 50°C y también cuando se enfría lentamente hasta una temperatura inferior a aproximadamente 20°C, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 15°C. La tasa de enfriamiento después de la agitación puede ser aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3°C/minuto y con preferencia aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1°C/minuto. El sólido cristalino resultante se filtra luego y se seca por aspiración de aire seco a través de la torta del filtro a temperaturas de aproximadamente 25 a menos de aproximadamente 40°C, con preferencia a aproximadamente 30°C. El secado puede completarse manteniendo el sólido presecado durante cierto tiempo a vacío y a la temperatura ambiente o temperatura elevada.

El compuesto de fórmula IV se puede transformar en una forma completamente amorfa por disolución del compuesto en un disolvente tal como por ejemplo agua y liofilización de la solución. La forma amorfa puede utilizarse luego para fabricar otras formas polimórficas o pseudo-polimórficas.

Otra forma cristalina del compuesto de fórmula IV se prepara utilizando procesos de equilibración de fases de una manera reproducible utilizando acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, o acetonitrilo como disolvente. Este sólido cristalino se denomina más adelante en esta memoria forma cristalina B. La forma cristalina B puede contener algo de agua, como se muestra cuando se somete a calentamiento en análisis termogravimétrico acoplado a espectroscopía infrarroja FT, o por titulación Karl Fischer. El contenido de agua puede oscilar hasta una cantidad de

aproximadamente 3,4% en peso. Esta cantidad indica generalmente un monohidrato estable en las condiciones del ambiente (el contenido teórico podría ser 3,5%). No obstante, el agua está unida sólo débilmente dado que se observa una pérdida de peso a la temperatura ambiente y humedad relativa baja de aproximadamente menos de 20%, y la forma B puede existir también en estado anhidro. El punto de fusión de la forma deshidratada B es aproximadamente 135°C, con una entalpía de fusión de aproximadamente 71 J/g. La forma D exhibe una absorción considerable de agua cuando se expone a humedad elevada, generalmente por encima de 80% de humedad relativa. No obstante, la higroscopicidad es menos pronunciada que la observada en la forma A, y no se encuentra deliquesencia alguna a una humedad relativa alta de aproximadamente 90%.

El patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma B se representa en la Figura 3. Específicamente, el patrón de difracción en polvo de rayos X exhibe los picos característicos siguientes expresados en valores  $d$  (Å): 7.4 (vs), 10.2 (s), 8.8 (w), 6.4 (w), 5.91 (vs), 5.46 (w), 4.99 (m), 4.90 (m), 4.62 (m), 4.50 (vs), 4.37 (vs), 4.20 (w), 3.87 (vs), 3.73 (w), 3.58 (m), 3.42 (w), y 2.90 (w). En diversas realizaciones, la forma B está presente en una forma sólida del compuesto de fórmula IV en cantidades de al menos aproximadamente 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (con inclusión de hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

La forma cristalina B se puede preparar de manera controlada por diversos procesos. Por ejemplo, la misma se precipita a partir de soluciones en disolventes polares tales como agua o cloruro de metileno utilizando sustancias no disolventes tales como metil-etil-cetona, heptano, tolueno, acetonitrilo o acetato de etilo a temperaturas de 0-40°C, y equilibración de fases sustancialmente a la temperatura ambiente. Otro método es la equilibración de suspensiones de otras formas cristalinas tales como las formas cristalinas A o C o mezclas de las mismas en disolventes tales como acetonitrilo, acetato de etilo, etanol/metil-etil-cetona, etanol/acetona, acetato de etilo saturado con agua, acetonitrilo o acetato de etilo que contiene aproximadamente 1% en volumen de agua a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente 40°C, opcionalmente con ciclos de temperatura. La equilibración de las suspensiones con el material amorfo del compuesto de Fórmula I a temperaturas de 0 a aproximadamente 45°C, opcionalmente bajo la aplicación de ciclos de temperatura, es un método adicional para la preparación de la forma B. disolventes adecuados son heptano, acetato de etilo, acetonitrilo, metil-etil-cetona, acetato de etilo o terc-butil-metil-éter saturado con agua, o acetato de etileno/etanol que contiene 1% en volumen de agua.

Se observó que la forma cristalina A procedente de la producción de hemitartrato puede contener cierta proporción de otra forma polimorfa y la investigación ulterior reveló que este polimorfo no es un hidrato ni un solvato. A este sólido cristalino se hace referencia en esta memoria en lo sucesivo como forma cristalina C. La forma cristalina C se puede preparar por equilibración de la suspensión de las formas cristalinas A o B, preferiblemente con adición de cristales de siembra de la forma C. La forma cristalina C es más estable termodinámica y químicamente que las formas A o B. La forma cristalina C absorbe mucho menos agua que la forma A. La absorción de agua a una humedad relativa aproximada de 95% es sólo aproximadamente 1% y no se observa deliquesencia o higroscopicidad alguna. La exposición a la humedad no da como resultado un cambio en la forma cristalina. La forma cristalina C es estable a 75% de humedad relativa en envase abierto y no absorbe agua hasta aproximadamente 60°C. El análisis termogravimétrico da como resultado una pérdida de peso de aproximadamente 0,9% por debajo de 150°C, lo que puede atribuirse a agua absorbida. La investigación con DSC a una tasa de calentamiento de 20°C muestra una señal endotérmica a 177°C con una entalpía de fusión de aproximadamente 129 J/g. La señal es atribuida a la temperatura de fusión (pico), donde la primera descomposición de la sustancia se observa por encima de 170°C. La solubilidad de la forma cristalina C en agua es muy alta. La forma cristalina C es muy adecuada como compuesto activo en la fabricación y formulación de fármacos.

El patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma C se representa en la Figura 4. Específicamente, el patrón de difracción en polvo de rayos X exhibe los picos característicos siguientes expresados en valores  $d$  (Å): 12.0 (w), 10.7 (vs), 7.4 (vw), 6.9 (vw), 6.6 (vw), 6.2 (w), 5.86 (m), 5.53 (w), 5.28 (m), 5.16 (m), 4.84 (vs), 4.70 (m), 4.57 (s), 4.38 (m), 4.09 (w), 3.94 (w), 3.77 (s), 3,71 (m), 3.49 (w), 3.46 (w), 3.25 (w), 3.08 (w), y 2.93 (w). En diversas realizaciones, la forma C está presente en una forma sólida del compuesto de fórmula IV en cantidades de al menos aproximadamente 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (con inclusión de hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

En una realización, se proporciona un proceso para la preparación de forma C cristalina pura en gran escala para producción industrial del compuesto farmacéuticamente activo. Se encontró que la cristalización a partir de soluciones calentadas y enfriadas posteriormente no da fácilmente como resultado la forma C. Se encontró además que la forma C puede fabricarse de manera controlada, cuando las formas cristalinas A o B están equilibradas en suspensión en presencia de un disolvente polar y aprótico y se añaden cristales de siembra de la forma C. En una alternativa a la utilización de cristales de siembra, puede utilizarse un material de partida que contiene algo de forma cristalina C después de la preparación del compuesto de fórmula IV. El sólido en la suspensión puede tener cristales con un tamaño de partícula en el intervalo de 1 a aproximadamente 200 y preferiblemente 2 a 100  $\mu\text{m}$ , que pueden filtrarse, lavarse y secarse en condiciones moderadas: v.g., por ejemplo a 60°C a vacío. El tamaño de partícula obtenido puede ser dependiente de la escala de fabricación, del disolvente o la mezcla de disolventes utilizada, de la tasa de enfriamiento, y del número de cristales de siembra añadidos.

Un método para la preparación de la forma cristalina C comprende formar una suspensión de un compuesto sólido de fórmula IV en un disolvente aprótico que es metil-etil-cetona a una temperatura elevada y agitar la suspensión, añadiendo opcionalmente cristales de siembra de la forma C hasta conversión sustancialmente completa en la forma C pura.

- 5 La temperatura del proceso puede ser de 20 a 100°C y preferiblemente 40 a 80°C. La siembra con cristales de la forma C se realiza preferiblemente cuando la forma sólida está disuelta en parte y se forma una solución saturada en la que está suspendida la forma sólida. La siembra se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperatura de 40 a 80°C y más preferiblemente de 55 a 65°C. El tiempo de agitación de la suspensión puede ser de 30 minutos a varios días, y muy preferiblemente desde 30 minutos a 6 horas. La suspensión se enfría lentamente antes de aislamiento del sólido por filtración o centrifugación, y la tasa de enfriamiento puede ser de 0,1 a 1°C/minuto. El enfriamiento puede realizarse a una temperatura final próxima a la temperatura ambiente o inferior.

Una realización es un proceso para la preparación de la forma cristalina C de tartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)-fenilmetil)carbamida de fórmula IV, que comprende:

- 15 a) suspender la forma amorfa o las formas cristalinas A, B, D, E o F o mezclas de las mismas bajo agitación en un disolvente polar y aprótico que es metil-etil-cetona a temperaturas de 30 a 70°C;
- b) agitar continuamente a temperaturas de 30 a 70°C y añadir cristales de siembra de la forma cristalina C, cuando la forma cristalina C no está presente en el material de partida;
- c) continuar la agitación a temperaturas de 30 a 70°C hasta que se completa la formación de la forma cristalina C;
- 20 d) enfriar a la temperatura final del proceso;
- e) aislar el sólido cristalino de la suspensión; y
- f) opcionalmente, lavar y secar por último el sólido cristalino.

25 La forma cristalina A se puede utilizar como material de partida, pero el proceso puede llevarse a cabo también con las formas B, D, E, y F, o con una forma amorfa. El material de partida puede secarse ventajosamente antes de su utilización. El secado a 40°C a vacío es generalmente suficiente para eliminar los disolventes residuales indeseables (v.g., alcoholes, agua, o mezclas de los mismos) que son perjudiciales para la formación de la forma C. Las cantidades de las formas cristalinas A o B en la suspensión, cuando se utilizan como materiales de partida, no son críticas, y la cantidad se selecciona de tal modo que la suspensión puede ajustarse a las temperaturas aplicadas. La temperatura en el paso a) se encuentra con preferencia aproximadamente a la temperatura ambiente.

30 La temperatura en los pasos b) y c) puede variar desde 10 a 60°C. Puede ser ventajoso aplicar ciclos de temperatura entre temperaturas superiores e inferiores. La cantidad de cristales de siembra añadida puede ser desde 0,01 a 10 y preferiblemente 0,1 a 5% en peso, referido a la cantidad de formas cristalinas A y/o B. La adición de cristales de siembra se prefiere en general a fin de acelerar la transformación de las formas cristalinas.

35 La agitación en el paso c) puede continuarse desde horas hasta días, por ejemplo, 0,5 horas hasta 3 días y preferiblemente 2 horas hasta aproximadamente 2 días. El tiempo de transformación/conversión depende sustancialmente de la escala, la temperatura, el disolvente utilizado, la intensidad de agitación, y la cantidad de cristales de siembra añadida a la suspensión. El tiempo de conversión puede controlarse por monitorización de la ratio entre la forma que desaparece y la forma producida C, sea por analítica en línea del proceso, o por recuperación y análisis de muestras fuera de la línea.

40 El aislamiento del sólido cristalino puede llevarse a cabo por centrifugación o filtración. El producto puede lavarse por ejemplo con un disolvente y secarse luego sobre gas inerte seco que puede aspirarse a través de la torta de filtración opcionalmente a vacío o aplicando vacío durante un tiempo suficiente para eliminar los disolventes. Ulteriormente, puede aplicarse secado, sea a vacío y/o a temperaturas moderadas hasta aproximadamente 80°C. Puede observarse que la forma C exhibe propiedades excelentes en términos de filtración y secado, obteniéndose un material sólido que está esencialmente exento de disolvente residual; es decir, con menos de 1000 ppm, preferiblemente menos de 200 ppm.

50 Sorprendentemente, se encontró que la forma cristalina C se puede preparar también por cristalización a partir de una solución del compuesto de fórmula IV en un disolvente seleccionado y siembra con la forma cristalina C a temperatura elevada. De acuerdo con ello, se proporciona un método de preparación de la forma cristalina C, que comprende:

- a) disolver la forma amorfa o las formas cristalinas A, B, D, E o F o mezclas de las mismas bajo agitación en un disolvente adecuado a temperaturas de 0 a 70°C;
- b) continuar la agitación y adición de cristales de siembra de la forma cristalina C a la solución a temperatura elevada; con preferencia a aproximadamente 50 a 70°C y muy preferiblemente a 55 hasta 65°C;
- 55

- c) continuar la agitación de la suspensión en formación a la misma temperatura durante un tiempo suficiente para convertir el compuesto de fórmula IV en forma cristalina C;
- d) enfriar la suspensión obtenida a una tasa de enfriamiento de 5 a 15°C por hora hasta -20°C a la temperatura ambiente y preferiblemente a 0 hasta 25°C;
- 5 e) aislar el sólido cristalino de la suspensión; y
- f) opcionalmente, lavar y secar luego el sólido cristalino.

La cantidad del compuesto de fórmula IV en el paso a) se selecciona de tal modo que se obtienen soluciones concentradas. La concentración que puede alcanzarse depende del disolvente o mezcla de disolventes utilizada, y de la solubilidad del material de partida. Como disolventes se prefieren tetrahidrofurano, y mezclas que contienen tetrahidrofurano dado que, como valor típico, pueden disolverse a la temperatura de reflujo aproximadamente 200 mg/ml de forma A. Sin embargo, puede utilizarse cualquier disolvente adecuado para disolver el material de partida. Ejemplos no limitantes incluyen tetrahidrofurano, acetona, etanol, isopropanol, diclorometano, 1,4-dioxano, y acetonitrilo. La temperatura en el paso a) es preferiblemente de 40 a 70°C. La cantidad de cristales de siembra añadidos en el paso b) puede ser de 0,1 a 15% en peso, y preferiblemente de 2 a 10% en peso, referida a la cantidad de compuesto disuelto de fórmula IV. El tiempo de agitación en el paso c) depende de la escala y puede variar desde aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 24 horas, más preferiblemente desde 25 minutos a 12 horas, y muy preferiblemente desde 30 minutos a 6 horas. La tasa de enfriamiento en el paso d) es preferiblemente de 8 a 12°C por hora. La agitación puede continuarse después del enfriamiento en el intervalo de temperatura de enfriamiento durante hasta 24, preferiblemente 18 horas y más preferiblemente 14 horas.

20 La forma cristalina C puede obtenerse con alta pureza polimórfica. El material obtenido por los procesos arriba descritos puede contener material de partida residual, por ejemplo en cantidades de hasta 20 o hasta 10% en peso con relación a la forma cristalina C. Estas mezclas son también muy adecuadas para formulaciones de fármacos.

Solvatos de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)-fenilmetil)carbamida, (formas D-F)

25 El compuesto de fórmula IV puede formar diversos solvatos con ciertos disolventes. Estas formas pseudo-polimórficas pueden utilizarse en formulaciones de fármaco o para la producción de otras formas polimórficas. Estos solvatos pueden existir sea como formas solvatadas; es decir, que contienen una cantidad significativa del disolvente respectivo, o en una forma no solvatada correspondiente; es decir, en una forma exenta de disolvente, en la que la estructura cristalina se retiene esencialmente.

30 Un solvato de este tipo se forma por equilibración en suspensión de la forma cristalina A o una forma amorfa del compuesto de fórmula IV en isopropanol. Después de secado bajo nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos, el solvato formado contiene aproximadamente 6,0 a 6,6% en peso de isopropanol. El valor teórico del hemisolvato es 5,6% de contenido de isopropanol y se llega a la conclusión de que se ha formado el hemisolvato. El hemisolvato con isopropanol es estable cuando se expone a 53% de humedad relativa en envase abierto. A dicha forma se hace referencia en esta memoria como forma cristalina D.

35 El patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma D se representa en la Figura 5. Específicamente, el patrón de difracción en polvo de rayos X exhibe los picos característicos siguientes expresados en valores d (Å): 17.2 (s), 16.0 (m), 10.7 (vw), 9.8 (w), 6.6 (m), 6.1 (s), 6.00 (m), 5.73 (w), 5.33 (w), 5.17 (m), 4.91 (m), 4.64 (s), 4.54 (vs), 4.37 (vs), 4.10 (m), 3.91 (m), 3.84 (m), 3.67, (w), 3.55 (m), 3.42 (m), 3.32 (w), 3.13 (w), y 3.06 (m). La forma D está presente en una forma sólida del compuesto de fórmula IV en cantidades de al menos aproximadamente 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (con inclusión de hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

45 Se encontró ulteriormente que un solvato de t-butil-metil-éter (TBME) puede formarse, cuando la forma amorfa del compuesto de fórmula IV se somete a equilibración de fase en TBME a la temperatura ambiente. El contenido de TBME es aproximadamente 5% en peso con relación al compuesto de fórmula IV, medido por termogravimetría a 10°C de tasa de calentamiento. A dicha forma se hace referencia en esta memoria como forma cristalina E.

50 El patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma E se representa en la Figura 6. Específicamente, el patrón de difracción en polvo de rayos X exhibe los picos característicos siguientes expresados en valores d (Å): 17,3 (vs), 16,2 (m), 10,6 (m), 9,8(m), 8,1 (w), 7,5 (w), 6,6 (m), 6,0 (vs), 5,28 (m), 5,09 (s), 4,90 (m), 4,72 (vs), 4,51 (m), 4,39 (s), 4,26 (s), 4,04 (m), 3,86 (w), 3,70 (w), 3,54 (m), 3,48 (m), 3,02 (w). La forma E se presenta en una forma sólida del compuesto de fórmula IV en cantidades de al menos aproximadamente 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (con inclusión de hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

55 Se encontró también que la cristalización del compuesto de fórmula IV a partir de una solución en tetrahidrofurano (THF) da como resultado un solvato no estequiométrico de THF, que contiene de 0 a aproximadamente 3% de THF con relación al compuesto de fórmula IV, como se mide por termogravimetría a una tasa de calentamiento de 10°C. La diversión de disolvente comienza por encima de la temperatura ambiente y se completa hacia 130°C. A dicha forma se hace referencia en esta memoria como forma cristalina F. El patrón de difracción en polvo de rayos X de la forma F se representa en la Figura 7. Específicamente, el patrón de difracción en polvo de rayos X exhibe los picos

característicos siguientes expresados en valores d (Å): 19,0 (w), 16,0 (m), 13,0 (m), 7,8 (w), 6,4 (m), 6,2 (m), 5,74 (w), 5,29 (w), 5,04 (m), 4,83 (m), 4,62 (m), 4,50 (m), 4,34 (m), 4,24 (vs), 4,05 (m), 3,89 (m), 3,76 (m), 3,58 (w), y 3,27 (m). La forma F se presenta en una forma sólida del compuesto de fórmula IV en cantidades de al menos aproximadamente 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 98%, siendo el resto otras formas cristalinas (con inclusión de hidratos y solvatos) y/o formas amorfas.

#### Estabilidad y Formulaciones Farmacéuticas

Como se ha mencionado arriba, el compuesto de fórmula IV es especialmente adecuado como compuesto activo o pro-fármaco en formulaciones farmacéuticas para inhibir la actividad de un receptor monoamínico, preferiblemente un receptor de serotonina de la subclase 5-HT<sub>2A</sub>. El compuesto de fórmula IV tiene una solubilidad muy satisfactoria en sistemas acuosos y la base libre se libera a los valores de pH fisiológicos, proporcionando una biodisponibilidad alta. El compuesto de fórmula IV posee también alta estabilidad al almacenamiento.

Se encontró que la forma cristalina C es la forma más estable de todas las formas cristalinas encontradas. Se encontró también que las formas cristalinas A y B son estables a las temperaturas del ambiente, estables en presencia de forma C y capaces de coexistir con la forma cristalina C. Las formas cristalinas A, B y especialmente C son adecuadas para diversos tipos y un amplio intervalo de formulaciones, incluso en presencia de componentes húmedos. Estas nuevas formas cristalinas A, B y especialmente C presentan ciertas ventajas para fabricación, manipulación satisfactoria debida al tamaño y morfología conveniente de los cristales, estabilidad muy satisfactoria en condiciones de producción de diversos tipos de formulación, estabilidad al almacenamiento, solubilidad alta, y biodisponibilidad alta. Las formas cristalinas D, E y F pueden utilizarse también para formulaciones farmacéuticas.

La forma C es químicamente muy estable y puede formularse fácilmente en tabletas o cualquier otra forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. A pesar de su alta estabilidad térmica, la misma exhibe todavía propiedades favorables de solubilidad dado que su solubilidad acuosa es mayor que aproximadamente 50 a 100 mg/ml. Las formas A, B, D, E, y F exhiben alta solubilidad en agua, mayor que 200 mg/ml. La solubilidad de todas las formas dependerá del pH en ambientes acuosos.

Las formas A y B exhiben estabilidad suficiente a las presiones parciales de agua del ambiente (es decir, a humedades relativas entre el 20% y 75%). Adicionalmente, las formas A y B son muy adecuadas para procesamiento farmacéutico en ambientes acuosos; por ejemplo, para granulación con agua o con mezclas disolvente-agua.

De acuerdo con ello, algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma C del compuesto de fórmula IV y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de compuesto de fórmula IV requerida depende sustancialmente del tipo de formulación y las dosis deseadas durante los derivados de tiempo de administración. La cantidad en una formulación oral puede ser de 0,1 a 500 mg, preferiblemente de 0,5 a 300 mg, y más preferiblemente de 1 a 100 mg. Las formulaciones orales pueden ser formulaciones sólidas tales como cápsulas, tabletas, píldoras y trociscos, o formulaciones líquidas tales como suspensiones acuosas, elixires y jarabes. Las formulaciones sólidas y líquidas abarcan también la incorporación del compuesto de fórmula IV en alimentos sólidos o líquidos. Los líquidos abarcan también soluciones del compuesto de fórmula IV para aplicaciones parenterales tales como infusión o inyección.

Las formas cristalinas arriba descritas pueden utilizarse directamente como polvo (v.g. partículas micronizadas), gránulos, suspensiones o soluciones, o pueden combinarse junto con otros ingredientes farmacéuticamente aceptables en la mezcla de los componentes y dividir finalmente las mismas opcionalmente, seguido por llenado de cápsulas, compuestas por ejemplo a partir de gelatina dura o blanda, composición de tabletas, píldoras o trociscos, o suspensión o disolución de las mismas en portadores para suspensiones, elixires y jarabes. Los recubrimientos pueden aplicarse después de compresión para formar píldoras.

Ingredientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los diversos tipos de formulaciones y pueden ser por ejemplo aglomerantes tales como polímeros naturales o sintéticos, excipientes, lubricantes, surfactantes, agentes edulcorantes y saborizantes, materiales de recubrimiento, conservantes, tintes, espesantes, adyuvantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes y portadores para los diversos tipos de formulación.

Ejemplos de aglomerantes son goma tragacanto, goma arábiga, almidón, gelatina, y polímeros biológicos degradables tales como homo- o co-poliésteres de ácidos dicarboxílicos, alquilenglicoles, polialquilen-glicoles y/o ácidos hidroxil-carboxílicos alifáticos; homo- o co-poliámidas de ácidos dicarboxílicos, alquilen-diaminas, y/o ácidos amino-carboxílicos alifáticos; copolímeros poliéster-poliamida correspondientes, polianhídridos, polioésteres, polifosfazenos y policarbonatos. Los polímeros biológicos degradables pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Ejemplos específicos son ácido poli-glicólico, ácido poli-láctico, y poli-d,l-lactida/glicolida. Otros ejemplos para polímeros son polímeros solubles en agua tales como polioxaalquilenos (v.g., polioxaetileno, polioxaopropileno y polímeros mixtos de los mismos), poli-acrilamidas y poli-acrilamidas hidroxialquiladas, ácido poli-maleico y ésteres o amidas del mismo, ácido poli-acrílico y ésteres o aminas del mismo, poli(alcohol vinílico) y ésteres o éteres del mismo, poli-vinilimidazol, poli-vinilpirrolidona, y polímeros naturales como quitosano.

Ejemplos para excipientes son fosfatos tales como fosfato dicálcico.

Ejemplos para lubricantes son aceites naturales o sintéticos, grasas, ceras, o sales de ácidos grasos como estearato de magnesio.

5 Los surfactantes pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros, o neutros. Ejemplos de surfactantes son lecitina, fosfolípidos, sulfatos de octilo, sulfato de decilo, sulfato de dodecilo, sulfato de tetradecilo, sulfato de hexadecilo, y sulfato de octadecilo, oleato de Na o caprato de Na, ácidos 1-acilaminoetano-2-sulfónicos, tales como ácido 1-octanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-decanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-dodecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-tetradecanoilaminoetano-2-sulfónico, ácido 1-hexadecanoilaminoetano-2-sulfónico, y ácido 1-octadecanoilaminoetano-2-sulfónico, y ácido taurocólico y ácido taurodesoxicólico, ácidos biliares y sus sales, tales como ácido cólico, ácido desoxicólico y glicocolatos de sodio, caprato de sodio o laurato de sodio, oleato de sodio, lauril-sulfato de sodio, cetil-sulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado y dioctilsulfosuccinato de sodio, cocoamidopropilbetaína y laurilbetaína, alcoholes grasos, colesterolos, mono- o di-estearato de glicerol, mono- o dioleato de glicerol y mono- o dipalmitato de glicerol, y estearato de polioxietileno.

Ejemplos de agentes edulcorantes son sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo.

15 Ejemplos de agentes saborizantes son menta común, aceite de gaulteria o sabores de frutos como sabor de cereza o de naranja.

Ejemplos de materiales de recubrimiento son gelatina, cera, goma laca, azúcar común o polímeros biológicos degradables.

Ejemplos de conservantes son metil- o propilparabenos, ácido sórbico, clorobutanol, fenol y timerosal.

20 Ejemplos de adyuvantes son perfumes.

Ejemplos de espesantes son polímeros sintéticos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos y ésteres y alcoholes grasos.

Ejemplos de antioxidantes son vitaminas, tales como Vitamina A, Vitamina C, Vitamina D o Vitamina E, y extractos vegetales o aceites de pescado.

25 Ejemplos de portadores líquidos son agua, alcoholes tales como etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y aceites. Ejemplos de portadores sólidos son talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y análogos.

La formulación farmacéutica conforme a la invención puede contener también agentes isotónicos, tales como azúcares, tampones o cloruro de sodio.

30 El compuesto de fórmula IV conforme a la invención puede formularse también como tableta efervescente o polvo, que se desintegra en un ambiente acuoso para proporcionar una solución bebible.

Un jarabe o elixir puede contener el compuesto de fórmula IV, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, un conservante como metilparabén, un tinte, y un agente saborizante.

35 Pueden prepararse también formulaciones de liberación lenta a partir del compuesto de fórmula IV conforme a la invención a fin de alcanzar una liberación controlada del agente activo en contacto con los fluidos corporales en el tracto gastrointestinal, y proporcionar un nivel sustancial constante y eficaz del agente activo en el plasma sanguíneo. El compuesto de fórmula IV puede estar incrustado para este propósito en una matriz de polímero de un polímero biológico degradable, un polímero soluble en agua o una mezcla de ambos, y opcionalmente surfactantes adecuados. La incrustación puede significar en este contexto la incorporación de micro-partículas en una matriz de polímeros. Las formulaciones de liberación controlada se obtienen también por encapsulación de micro-partículas dispersadas o micro-gotitas emulsionadas por tecnologías conocidas de recubrimiento en dispersión o emulsión.

40 El compuesto de fórmula IV de esta invención es útil también para administración de una combinación de agentes terapéuticos y eficaces a un animal. Una terapia de combinación de este tipo puede llevarse a cabo utilizando al menos un agente terapéutico ulterior que puede dispersarse o disolverse adicionalmente en una formulación. El compuesto de fórmula IV de esta invención y sus formulaciones respectivamente pueden administrarse también en combinación con otros agentes terapéuticos que son eficaces para tratar una condición dada a fin de proporcionar una terapia de combinación.

45 La forma cristalina y las composiciones farmacéuticas descritas en esta memoria son sumamente adecuadas para el tratamiento eficaz de enfermedades neuropsiquiátricas que incluyen psicosis, trastornos afectivos, demencia, dolor neuropático e hipertensión.

50 Una realización adicional es la Forma C para uso en la inhibición de una actividad de un receptor monoamínico, preferiblemente un receptor de serotonina de la subclase 5-HT<sub>2A</sub>.

Una realización es la Forma C para uso en un método para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas que incluyen las enfermedades neuropsiquiátricas seleccionadas del grupo constituido por psicosis, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, manía, depresión psicótica, trastornos afectivos, demencia, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del apetito, trastorno bipolar, psicosis secundarias a hipertensión, migraña, vasoespasmo, e isquemia, tics motores, temblor, ralentización psicomotora, bradicinesia, y dolor neuropático.

Otra realización es Forma C para uso en un método para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, con inclusión de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, Atrofia Espinocerebelar, síndrome de Tourette, Ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, demencia de cuerpos de Lewis, distonía, parálisis supranuclear progresiva, y demencia frontotemporal.

Otro método es Forma C para uso en un método de tratamiento de la discinesia asociado con terapia dopaminérgica.

Otro método es Forma C para uso en un método para el tratamiento de distonía, mioclono, o temblor asociado con terapia dopaminérgica.

Otro método es Forma C para uso en un método para el tratamiento de una condición trombotica que incluye infarto de miocardio, derrame trombotico o isquémico, púrpura trombocitopénica idiopática y trombotica, enfermedad vascular periférica, y enfermedad de Raynaud.

Otra realización es la Forma C para uso en un método para tratamiento de la adicción, con inclusión de adicción al alcohol, adicción a opioides, y adicción a nicotina.

Otra realización es la Forma C para uso en un método de tratamiento de una disminución de la libido o los problemas eyaculatorios.

## EJEMPLOS

### Procedimientos Experimentales

Difracción en polvo de rayos X (PXR): La PXR se realizó en un difractómetro en polvo de rayos X Philips 1710 utilizando radiación  $\text{CuK}\alpha$ . Los espaciamentos  $d$  se calcularon a partir de los valores  $2\theta$  utilizando la longitud de onda de 1,54060 Å. Generalmente, los valores  $2\theta$  estaban dentro de un error de  $\pm 0,1-0,2^\circ$ . El error experimental en los valores de espaciamiento  $d$  era por tanto dependiente de la localización del pico.

Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC): Perkin Elmer DSC 7 en cubeta de muestras de oro sellada herméticamente bajo nitrógeno para caracterización de la Forma A y sellada a una humedad relativa aproximada de 50% para caracterización de la Forma B. Tasa de calentamiento 10 K/min. Todos los puntos de fusión se obtuvieron a partir de las temperaturas pico de las medidas DSC, en lugar de las temperaturas iniciales.

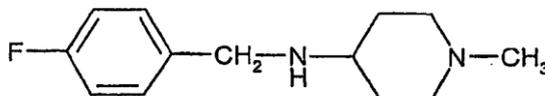
Espectroscopía FT-Raman: Bruker RFS100. Excitación Nd:YAG a 1064 nm, potencia del láser 100 mW, detector de Ge, 64 barridos, intervalo 25-3500  $\text{cm}^{-1}$ , resolución 2  $\text{cm}^{-1}$ .

TG-FTIR: Las medidas termogravimétricas se llevaron a cabo con una Termo-Microbalanza Netzsch TG 209 acoplada a un Espectrómetro Bruker FTIR Vector 22 (cubetas de muestra con abertura pequeña, atmósfera de nitrógeno, tasa de calentamiento 10 K/min).

HPLC: Las medidas HPLC se llevaron a cabo con una Columna Symmetry C18 HP LC1090M, 3,0-150 mm.

### Ejemplo de Referencia 1: Preparación de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropilo)-fenilmetil)carbamida

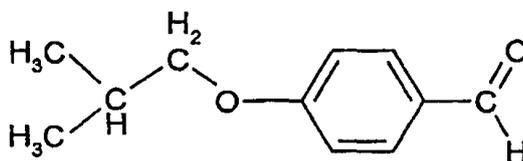
a) Preparación de



Se añadió triacetoxi-borohidruro (6,5 kg) durante 1,5 h a una solución de N-metilpiperid-4-ona (3,17 kg) y 4-fluorobencilamina (3,50 kg) en metanol (30 L) manteniendo la temperatura por debajo de 27°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 22°C. La amina residual se comprobó por cromatografía en gel (4-fluorobencilamina: < 5%). Se añadió la solución de hidróxido de sodio al 30% (12,1 kg) en agua (13,6 kg) en 75 minutos (min) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Se destiló el metanol hasta un volumen residual de 26 litros. Se añadió acetato de etilo (26 L), se agitó la solución durante 15 minutos, se decantaron las fases durante

15 min y se desechó la fase acuosa inferior. Se destiló el acetato de etilo a presión reducida desde la fase orgánica a 73-127°C. En esta etapa, el residuo se mezcló con un segundo lote bruto preparado con arreglo a este método. Los productos combinados se destilaron luego a 139-140°C/20 milibar para proporcionar 11,2 kg de producto > 82%.

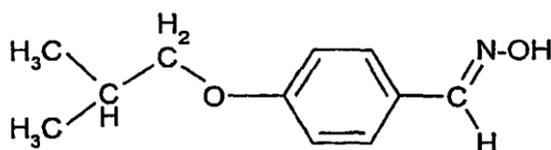
b) Preparación de



5

Se añadieron 4-hidroxibenzaldehído (4,0 kg) y etanol (20 L) a una solución de bromuro de isobutilo (9,0 kg) en etanol (15 L). Se añadió carbonato de potasio (13,6 kg) y la suspensión se mantuvo a reflujo (74-78°C) durante 5 días. El 4-hidroxibenzaldehído residual se comprobó por HPLC (<10%). La suspensión se enfrió a 20°C y se utilizó en el paso siguiente.

10 c) Preparación de

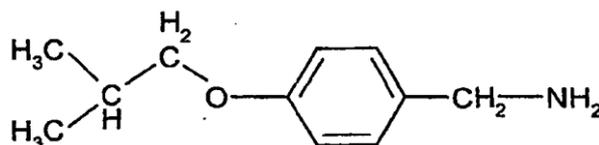


15

Se añadió hidroxilamina (50% en agua, 8,7 kg) al producto del paso b) anterior (174 L, 176 kg) y etanol (54 L). La suspensión se mantuvo a reflujo (77°C) durante 3 horas. El residuo que no había reaccionado se comprobó por HPLC (< 5%). La suspensión se enfrió a 30°C, se filtró y se lavó el filtro con etanol (54 L). La solución se concentró por destilación a presión reducida a 30°C hasta un volumen residual de 67 litros. La solución se enfrió a 25°C y se añadió agua (110 L). La suspensión se concentró por destilación a presión reducida a 30°C hasta un volumen residual de 102 litros. Se añadió éter de petróleo (fracción 60-90, 96 L) y la mezcla se calentó a reflujo (70°C). La solución se enfrió a 40°C y la cristalización se inició por siembra. La suspensión se enfrió a 5°C y se agitó durante 4 horas. El producto se centrifugó y la torta se lavó con éter de petróleo (fracción 60-90, 32 L). La torta húmeda se secó a aproximadamente 40°C para proporcionar 16 kg de producto (63%).

20

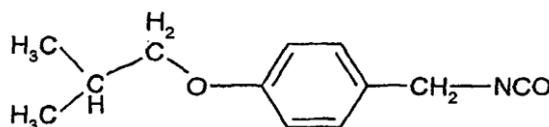
d) Preparación de



25

El producto del paso c) anterior (15,7 kg) se disolvió en etanol (123 L). Se añadieron ácido acético (8,2 kg) y paladio sobre carbón vegetal al 5% húmedo (1,1 kg). La oxima se hidrogenó a 22°C y 1,5 bar durante 4 horas. El consumo de oxima se comprobó por HPLC. El catalizador se filtró y el disolvente se destiló a presión reducida a 36°C hasta un volumen final de 31 L. Se añadió acetato de etilo (63 L) y la mezcla se calentó a reflujo (75°C) hasta disolución. La solución se enfrió a 45°C y se inició la cristalización por siembra. La suspensión se enfrió a 6-10°C y se agitó durante 2,5 horas. El producto se centrifugó y la torta se lavó con dos porciones de acetato de etilo (2 x 0,8 L). La torta húmeda se secó a una temperatura de aproximadamente 40°C para proporcionar 8 kg (41%).

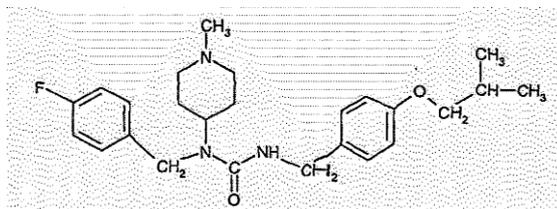
30 e) Preparación de



Se añadió hidróxido de sodio acuoso (30%, 5,0 kg) a una suspensión del producto del paso d) anterior (7,9 kg) en heptano (41 L). La solución se calentó a 47°C, se agitó durante 15 min y se decantó durante 15 min. Se comprobó el pH (pH > 12) y se separó la fase acuosa. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida a 47-65°C. Se

añadió heptano (15 L) y se separó luego por destilación a presión reducida a 58-65°C. Se añadió heptano (7 L), se filtró la solución, y el filtro se lavó con heptano (7 L). Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida a 28-60°C. Se añadieron tetrahidrofurano (THF, 107 L) y trietilamina (TEA, 6,8 kg) y la temperatura se fijó a 22°C. En otro reactor, se introdujo fosgeno (5,0 kg) en tetrahidrofurano (88 L) enfriado previamente a -3°C. La solución de THF y TEA se añadió a la solución de fosgeno en 3 horas y 50 min, manteniendo la temperatura a -3°C. El reactor se lavó con tetrahidrofurano (22 L). La mezcla se agitó durante 45 min a 20°C y luego durante 90 min a reflujo (65°C). El disolvente se destiló a presión reducida a 25-30°C hasta un volumen residual de 149 L. Se controló la ausencia de fosgeno. En esta etapa, estaba presente todavía fosgeno y la suspensión se desgasificó por borboteo de nitrógeno a su través. Después de esta operación, el nivel de fosgeno sobre la solución era inferior a 0,075 ppm. La suspensión se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (30 L). Se destiló el disolvente a presión reducida a 20-25°C hasta un volumen residual de 40 L. Se añadió tetrahidrofurano (51 L) y se destiló el disolvente a presión reducida a 20-25°C hasta un volumen residual de 40 L. El volumen final se ajustó a aproximadamente 52 litros por adición de tetrahidrofurano (11 L). La solución se analizó y se utilizó en el paso siguiente.

f) Preparación del compuesto del título de fórmula I



El producto del paso anterior e) (51 L) se añadió en 1 hora a una solución del producto del paso a) (7,3 kg) en tetrahidrofurano (132 L) a 17°C. Se lavó la tubería con tetrahidrofurano (12 L) y la mezcla se agitó durante 15 horas. El producto residual del primer paso se comprobó por HPLC. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida a 20-38°C hasta un volumen residual de 165 L. Se añadió carbón vegetal (Norit SX1-G, 0,7 kg), se agitó la mezcla durante 15 min y se filtró. La tubería se lavó con tetrahidrofurano (7 L) y el disolvente se separó por destilación a presión reducida a 20-25°C hasta un volumen residual de 30 L. Se añadió acetato de isopropilo (96 L) para obtener una solución del compuesto del título de fórmula I, que contiene una pequeña cantidad de impurezas (principalmente productos secundarios de las reacciones previas). La eliminación del disolvente a partir de una muestra produjo un sólido sustancialmente amorfo.

La solución con el producto bruto se utilizó para la preparación directa del hemitartrato y simultáneamente para la purificación de la base libre por la vía del hemitartrato por cristalización a partir de disolventes adecuados.

#### Ejemplo de Referencia 2: Preparación de la forma cristalina Y pura del compuesto de fórmula I

Se disolvieron en 130 ml de agua 15,78 g de la sal tartrato preparada conforme al Ejemplo 10 descrito más adelante. Se añadieron 500 ml de TBME y se ajustó el pH a 9,8 por adición de solución 2 N de NaOH. Después de precipitación de un sólido blanco, la fase acuosa se extrajo 5 veces con 500 ml de TBME. Las fases orgánicas se concentraron hasta que quedaba un volumen de aproximadamente 400 ml. La solución se guardó a 6°C. El precipitado se filtró, se lavó con TBME y se secó finalmente a vacío durante 5 horas. Rendimiento: 8,24 g de un polvo blanco. Las aguas madres se concentraron hasta la cuarta parte de su volumen y se guardaron a 6°C. El precipitado se filtró y se secó a vacío durante 18 horas. Rendimiento: 1,6 g de un polvo blanco.

La PXRD reveló una muestra cristalina. El patrón de difracción en polvo de rayos X se muestra en la Figura 1 y los picos característicos en 2 theta con los valores correspondientes de los espaciamentos d en Å se dan en la Tabla 1. La espectroscopía Raman indicaba también una muestra cristalina. No se encontró pico Raman alguno de ácido tartárico. La TG-FTIR reveló una pérdida de masa de aproximadamente 0,4% entre 60°C y 150°C, que se cree estaba causada por la liberación de TBME. Por encima de aproximadamente 190°C, la muestra comenzaba a descomponerse. La DSC (-50°C a 210°C, 10°C/min) reveló una endoterminia de fusión a 124°C.

Tabla 1: Distancias d para la forma cristalina Y (base libre).

Ángulo [°2θ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
6,8	13,0	vs
8,1	10,9	vs
13,0	6,8	vw
13,7	6,5	s
14,4	6,2	w

17,0	5,2	w
19,1	4,7	m
19,7	4,5	w
20,8	4,3	s
21,0	4,22	vs
22,2	4,00	m
25,2	3,53	vw
26,2	3,40	vw
27,1	3,28	w
27,5	3,24	w
27,9	3,19	w
29,0	3,08	w
30,7	2,91	w
33,0	2,72	W

Se determinó la solubilidad aproximada de la base libre a la temperatura ambiente para 11 disolventes enumerados en la Tabla 2.

Tabla 2: Solubilidad aproximada de la base libre cristalina de Fórmula I en diversos disolventes

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
acetona	100
etanol	260
acetato de etilo	< 30
isopropanol	100
tetrahidrofurano	> 250
acetonitrilo	< 50
diclorometano	> 500
1,4-dioxano	140
metanol	170
tolueno	< 70
agua	< 4

5

Ejemplo de Referencia 3: Preparación del hemitartrato de fórmula IV a partir de la solución obtenida en el Ejemplo 1(f)

a) Formación de la sal del producto bruta

10 A la solución del compuesto de Fórmula I en acetato de isopropilo (96 L) conforme al Ejemplo 1(f) se añadió a 23°C una solución previamente preparada de ácido tartárico (1,7 kg) en agua (1,7 L) y tetrahidrofurano (23 L). La suspensión residual se agitó durante 2,5 días a 22°C. El producto tartrato bruto se centrifugó y la torta se lavó con 4 porciones de acetato de isopropilo (4 x 23 L). Se ahorró un total de 107 kg de aguas madres para uso posterior en la obtención de la sal tartrato. La torta húmeda se secó a aproximadamente 40°C para proporcionar 8,3 kg (50%) de producto.

15

## b) Purificación

El producto tartrato bruto del paso a) anterior (8,1 kg) se disolvió en agua desmineralizada (41 L) a 22°C. Se añadieron acetato de isopropilo (40 L), hidróxido de sodio acuoso al 30% (4,3 kg) y cloruro de sodio (2 kg). Se comprobó el pH (> 12) y la solución se agitó durante 15 min. La solución se decantó durante 15 min y se separó la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de isopropilo (12 L). Se añadieron agua desmineralizada (20 L) y cloruro de sodio (2,0 kg) a las fases orgánicas combinadas, se agitó la solución durante 15 min, se decantó durante 15 min y se desechó la fase acuosa. Se añadió carbón vegetal (0,4 kg) y la mezcla se agitó durante 20 min y se filtró. Después de un lavado de la tubería con acetato de isopropilo (12 L), se eliminó el disolvente a presión reducida a 20-25°C. Se añadió heptano (49 L) y la suspensión se agitó durante 15 min a 40°C. A continuación, se eliminaron 8 L de disolvente por destilación a presión reducida a 38-41°C. Se enfrió la lechada a 20°C y se agitó durante 1 hora. El producto se centrifugó y la torta se lavó con heptano (5 L). El compuesto húmedo de Fórmula I (5,5 kg) se disolvió en etanol (28 L) a 45°C. Se añadió una solución de ácido tartárico (0,72 kg) en etanol (11 L) a 45°C y se lavó la tubería con etanol (9 L). La solución se enfrió a 43°C, se sembró con la sal tartrato del compuesto de fórmula I, se enfrió luego la lechada a 35°C en 30 min, se agitó a esta temperatura durante 1 hora y se enfrió a -5°C. Después de 14 h a esta temperatura, se centrifugó el producto y se lavó con dos porciones de etanol (2 x 6 L). Se guardó un total de 42 kg de aguas madres para uso posterior en la obtención de la sal tartrato. La torta húmeda se secó a aproximadamente 45°C durante 76 h para proporcionar 4 kg.

## c) Aislamiento adicional a partir de las aguas madres

Se obtuvo producto adicional a partir de las aguas madres guardadas como sigue: Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida a 24-26°C a partir de una solución de las aguas madres de tartrato brutas (107 kg) del paso a) y las aguas madres del tartrato de Fórmula I (42 kg) del paso b) a un volumen residual de 27 L. Se añadió agua desmineralizada (25 L) y la mezcla se concentró a un volumen residual de 32 L por destilación a presión reducida a 24-26°C. Se añadieron acetato de isopropilo (30 L) e hidróxido de sodio acuoso al 30% (2,7 kg). Se comprobó el pH (> 12) y la solución se agitó durante 15 min. La solución se decantó durante 15 min y se separó la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de isopropilo (6 L). Se añadieron agua desmineralizada (9 L) y cloruro de sodio (0,9 kg) a las fases orgánicas combinadas, se agitó la solución durante 15 min, se decantó durante 15 min y se desechó la fase acuosa. Se añadió carbón vegetal (0,3 kg), y la mezcla se agitó durante 20 min y se filtró. Después de lavado de la tubería con acetato de isopropilo (8 L), el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida a 20-25°C hasta un volumen residual de 12 L, pero no a sequedad. Se añadió heptano (25 L) a 30°C, se enfrió la lechada a 20°C y se agitó durante 1,5 h. El producto se centrifugó y la torta se lavó con heptano (2 x 5 L). La torta húmeda (4,3 kg) se disolvió en etanol (23 L) a 45°C. Se añadió una solución de ácido tartárico (0,58 kg) en etanol (7,5 L) a 45°C y la tubería se lavó con etanol (6 L). La solución se agitó durante 20 min (cristalización del producto) y la lechada se enfrió a 35°C en 30 min, se agitó a esta temperatura durante 1 hora y se enfrió a -5°C. Después de 14 h a esta temperatura, el producto se centrifugó y se lavó con dos porciones de etanol (2 x 4 L). La torta húmeda se secó a aproximadamente 45°C durante 80 horas, proporcionando 3,3 kg de producto.

La PXRD de ambos productos revelaba una muestra cristalina y la línea base alta indicaba la presencia de partes amorfas y posiblemente de pequeñas cantidades de forma cristalina C. La PXRD revela que el producto sólido contiene forma A sustancialmente cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)-fenilmetil)carbamida de fórmula IV. La forma cristalina A contiene algo de agua como se demostró cuando se sometió a calentamiento en análisis termogravimétrico (TG-FTIR, pérdida de 2,2% atribuida a agua y una pequeña cantidad de disolvente). La cantidad indica que la forma cristalina A era un semi-hidrato (valor teórico de contenido de agua 1,8%). No obstante, el agua estaba sólo débilmente combinada, dado que la pérdida de peso comienza inmediatamente por encima de la temperatura ambiente y era completa a aproximadamente 150°C. El agua puede eliminarse también fácilmente por tratamiento con nitrógeno seco durante un tiempo más largo (aproximadamente hasta 20 horas). El punto de fusión de la forma deshidratada A era aproximadamente 133-135°C, con una entalpía de fusión de aproximadamente 70 J/g (temperatura pico, medida por DSC). La Forma A muestra una absorción de agua considerable cuando se expone a humedad superior a 75% de humedad relativa. El agua se desprendía cuando la humedad relativa se redujo a 50% y menos. Este comportamiento era típico de un sólido deliquescente.

La solubilidad aproximada se midió por preparación de soluciones saturadas en diversos disolventes y determinación gravimétrica de la sustancia disuelta después de eliminación del disolvente. Los resultados se dan en la Tabla 3.

Tabla 3: Solubilidad aproximada de la forma cristalina A del compuesto de fórmula IV

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
1,4-dioxano	~2
2-propanol	~1
acetona	~2
acetona/agua (1:1)	> 200
acetonitrilo	~2
diclorometano	> 30
dimetilsulfóxido	>200
etanol	> 10
acetato de etilo	< 1
2-propanol/agua (9:1)	< 1
metanol	> 100
metil-etil-cetona	< 1
terc-butil-metil-éter	< 1
tetrahidrofurano	> 5
tolueno	< 1
agua	> 300

Ejemplo de Referencia 4: Preparación del hemitartrato de fórmula IV a partir de la base libre bruta de fórmula I

5 El producto bruto del Ejemplo 1(f) (5,5 kg) se disolvió a 45°C en etanol (28 L). Se añadió una solución de ácido (+)-L-tartárico (0,72 kg) en etanol a 45°C y se lavó la tubería con 9 L de etanol. La solución se enfrió a 43°C y se sembró con el hemitartrato de fórmula IV. Se enfrió luego la lechada a 35°C durante 30 min, se agitó a esta temperatura durante 1 hora y se enfrió bajo agitación a -5°C. Después de 14 horas de agitación a esta temperatura, el producto se centrifugó y se lavó con dos porciones de etanol (2 x 6 L). Se secó la torta húmeda a 45°C durante 76 horas proporcionando 4,0 kg de producto (83%, basado en ácido tartárico). La PXRD del producto reveló que se había formado el polimorfo A.

Ejemplo de Referencia 5: Preparación del hemitartrato de fórmula IV a partir de la base libre bruta de fórmula I

15 El producto bruto conforme al Ejemplo 1(f) (4,3 kg) se disolvió a 45°C en etanol (23 L). Se añadió una solución de ácido (+)-L-tartárico (0,58 kg) en etanol a 45°C y se lavó la tubería con 6 L de etanol. La solución se agitó durante 20 min (formación de precipitado sólido) y la lechada se enfrió a 35°C durante 30 min. La lechada se agitó a esta temperatura durante 1 hora y se enfrió luego a -5°C. Después de 14 horas de agitación a esta temperatura, el producto se centrifugó y se lavó con dos porciones de etanol (2 x 4 L). La torta húmeda se secó a 45°C durante 80 horas proporcionando 3,3 kg de producto (85%, basado en ácido tartárico). La PXRD del producto reveló que se había formado el polimorfo A.

Ejemplo de Referencia 6: Preparación de la forma amorfa del compuesto de fórmula IV por liofilización de la solución acuosa

20 Se disolvieron 2,02 g de base libre bruta de fórmula I a la temperatura ambiente en 8,0 ml de agua (Fluka No. 95306) a 23 ± 2°C. La solución obtenida se filtró a través de una unidad de filtración Millipore de 0,22 µm, y la solución filtrada se transfirió a un matraz de vidrio redondo de 100 ml. La solución clara se congeló en un lecho de hielo seco (CO<sub>2</sub> sólido) a -78°C, y subsiguientemente el matraz de vidrio con la solución congelada se conectó a un liofilizador. Tipo de liofilizador: CHRIST, BETA 2-8 LD-2. La presión inicial era aproximadamente 0,10 milibar, la temperatura de la trampa fría era -82°C, y la presión final era 0,007 milibar. Después de aproximadamente 15 horas, la liofilización era completa y se desconectó el matraz. El polvo sólido blanco obtenido se caracterizó por calorimetría de barrido diferencial y difracción en polvo de rayos X. La PXRD para el producto obtenido muestra el estado amorfo completo, y análogamente la medida por DSC revela un compuesto completamente amorfo con una temperatura de transición vítrea próxima a 54°C y un ΔC<sub>p</sub> de aproximadamente 0,5 J/g°C.

Ejemplo de Referencia 7: Preparación de la forma cristalina A pura por recristalización

- 5 Se suspendieron 142,5 g del producto del Ejemplo 5 en etanol absoluto (750 ml). La suspensión blanca se calentó bajo agitación durante 30 min a 70°C. A partir de 60°C, la solución era de color amarillento claro. La solución se enfrió lentamente y el producto comenzó a cristalizar a aproximadamente 48°C. El enfriamiento desde 48°C a 15°C se realizó a lo largo de 4 horas. La suspensión se agitó durante 1,5 horas a 15°C. Después de ello, se formó una suspensión espesa. El precipitado se filtró a vacío, se lavó dos veces con 70 ml de etanol absoluto y se secó luego a vacío a 40°C. El peso seco era 135,2 g (rendimiento 95%).
- 10 Este producto se suspendió de nuevo bajo agitación en 850 ml de etanol absoluto y se calentó durante 30 min a 75°C. La disolución era completa y la solución era sustancialmente incolora desde 58 a 60°C. La solución se filtró a 75°C, se lavó la tubería con 50 ml de etanol absoluto, y se dejó enfriar luego la solución bajo agitación. La cristalización se inició a 48°C. El producto cristalizó a aproximadamente 42-44°C y se formó un precipitado voluminoso. La suspensión se dejó enfriar durante una noche a la temperatura ambiente. La suspensión se filtró a 20-22°C y se lavó dos veces con 50 ml de etanol absoluto. El producto blanco y sólido se secó a lo largo de 48 horas a vacío a 42°C. El peso seco era 123,6 g (92% de rendimiento).
- 15 El patrón de difracción en polvo de rayos X se muestra en la Figura 2 y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamentos d correspondientes en Å se dan en la Tabla 4.

Tabla 4: Distancias d para la forma cristalina A del compuesto de fórmula IV

Ángulo [ $2\theta$ ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
4,7	18,6	s
5,3	16,7	vs
8,7	10,2	s
10,8	8,2	m
11,5	7,7	w
12,0	7,4	w
13,6	6,5	w
14,3	6,2	m
14,6	6,1	vs
15,1	5,86	w
17,2	5,14	m
17,6	5,03	m
18,6	4,78	m
18,9	4,69	m
19,1	4,63	s
19,8	4,49	s
20,0	4,44	vs
20,4	4,35	m
21,6	4,10	m
22,4	3,96	s
24,3	3,66	m
25,7	3,47	w
26,6	3,35	w
29,3	3,05	w

Ejemplo de Referencia 8: Preparación de la forma cristalina A pura por recristalización

Se disolvieron 105,0 g del compuesto de fórmula IV como se obtuvo en el Ejemplo 5 bajo agitación a 65°C en 560 ml de etanol absoluto y se enfriaron luego bajo agitación a 48°C a una tasa de enfriamiento de 1°C/min. La cristalización se inició después de unos cuantos minutos a esta temperatura y la suspensión se volvió una pasta espesa en el transcurso de 1 hora. La suspensión se calentó de nuevo a 60°C y se enfrió luego a 48°C a una tasa de 1°C/min. La suspensión obtenida se agitó y se enfrió a 15°C a una tasa de enfriamiento de 3°C/h. El precipitado cristalino se filtró y el frasco se lavó con 50 ml de etanol absoluto enfriado a 5°C. El residuo cristalino se secó luego al aire a 30°C durante 18 h y después de ello a vacío y a la temperatura ambiente durante 40 horas para dar 98,1 g de producto cristalino. La PXRD indicó que el producto era el polimorfo A. La TG-FTIR exhibe una pérdida de peso de aproximadamente 2,5%, que era atribuible a agua y una pequeña cantidad de etanol.

Ejemplo de Referencia 9: Preparación de la forma cristalina A pura por recristalización

Se disolvieron 21,0 g de compuesto de fórmula IV como se obtuvo en el Ejemplo 3(b) bajo agitación a 65°C en 112 ml de etanol absoluto y se enfriaron luego bajo agitación a 48°C a una tasa de enfriamiento de 1°C/min. La cristalización comenzó después de unos cuantos minutos a esta temperatura y la solución se volvió una pasta espesa en el transcurso de 1 hora. La suspensión se calentó de nuevo a 60°C y se enfrió luego a 48°C a una tasa de 1°C/min. La suspensión obtenida se agitó y se enfrió a 15°C a una tasa de enfriamiento de 3°C/h. El precipitado cristalino se filtró y el frasco se lavó con 10 ml de isopropanol absoluto enfriado a 5°C. El residuo cristalino se secó primeramente bajo nitrógeno a 25°C durante 18 horas y después de ello a vacío y a la temperatura ambiente durante 20 horas para dar 19,9 g de producto cristalino. La PXRD indicó que el producto era el polimorfo A con semejanzas a la forma D. La TG-FTIR exhibía una pérdida de peso de aproximadamente 7,7%, que se atribuyó a isopropanol y agua. El producto se secó de nuevo a 30°C en el aire durante 20 h, obteniéndose un producto con una pérdida de peso de aproximadamente 5% de isopropanol y agua.

Ejemplo de Referencia 10: Preparación de la forma cristalina A pura por recristalización

Se disolvieron 150,0 g de compuesto de fórmula IV como el obtenido en el Ejemplo 3(b) bajo agitación a 65°C en 112 ml de etanol absoluto y se enfriaron luego bajo agitación a 48°C con una tasa de enfriamiento de 1°C/min. La cristalización se inició después de unos cuantos minutos a esta temperatura y la solución se volvió una pasta espesa en el transcurso de 1 hora. La suspensión se calentó de nuevo a 60°C y se enfrió luego a 48°C a una tasa de 1°C/min. La suspensión obtenida se agitó y se enfrió a 15°C a una tasa de enfriamiento de 3°C/h. El precipitado cristalino se filtró y el frasco se lavó con 10 ml de etanol absoluto enfriado a 5°C. El residuo cristalino se secó primeramente a vacío y 40°C durante 50 horas para proporcionar 146 g de un producto cristalino que, de acuerdo con la PXRD, era polimorfo A puro.

Ejemplo de Referencia 11: Preparación de la forma cristalina A pura por equilibración en suspensión

Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) en un disolvente y se agitaron durante 4 días a una temperatura variable con ciclos de 18 a 40°C. El producto se identificó como la forma cristalina A por PXRD o espectroscopía Raman cuando se utilizaron los disolventes siguientes: etanol, isopropanol, heptano, metil-etil-éter, terc-butil-metil-éter (TBME, etanol y TBME, etanol/heptano, y TBME saturado con agua.

Ejemplo de Referencia 12: Preparación de la forma cristalina A pura por equilibración en suspensión a partir de la forma amorfa

Se suspendieron 64 mg de compuesto amorfo del Ejemplo 6 en 1,0 ml de tetrahidrofurano y se agitaron a 5°C durante 18 horas. El sólido se filtró y se secó bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante 2 horas. La forma cristalina A se identificó por PXRD o espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 13: Preparación de la forma cristalina A pura por equilibración en suspensión a partir de la forma amorfa

Se suspendieron 20 mg de compuesto amorfo del Ejemplo 6 en 500 µL de etanol/acetona (1:1) y se agitó luego durante 3 días con ciclos desde la temperatura ambiente a 40°C. La forma cristalina A se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 14: Preparación de la forma cristalina A pura por equilibración en suspensión a partir de la forma amorfa

Se suspendieron 20 mg de compuesto amorfo del Ejemplo 6 en 500 µL de tetrahidrofurano y se agitó luego durante 3 días con ciclos desde la temperatura ambiente a 40°C. Se identificó la forma cristalina A por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 15: Preparación de la forma cristalina B pura por precipitación con metil-etil-cetona antidisolvente

5 Se añadieron 600  $\mu\text{L}$  de una solución acuosa que contenía aproximadamente 160 mg del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) a 10 ml de metil-etil-cetona (MEK) a 5°C. La suspensión se agitó durante 3 días. Se añadieron 5 ml de MEK y se continuó agitando durante 5 horas. Se filtró el sólido y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 12 horas. La forma cristalina B se identificó por XPRD o espectroscopía Raman. La TG-FTIR indicaba una pérdida de peso de aproximadamente 2,5%, que era atribuible a agua. El patrón de difracción en polvo de rayos X se muestra en la Figura 3 y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 5.

10 Tabla 5: Distancias d para la forma cristalina B del compuesto de fórmula IV

Ángulo [ $^{\circ}2\theta$ ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,1	17,4	vs
8,7	10,2	s
10,0	8,8	w
13,7	6,4	w
15,0	5,91	vs
16,2	5,46	w
17,8	4,99	m
18,1	4,90	m
19,2	4,62	m
19,7	4,50	vs
20,3	4,37	vs
21,1	4,20	w
23,0	3,87	vs
23,8	3,73	w
24,8	3,58	m
26,1	3,42	w
30,8	2,90	w

Ejemplo de Referencia 16: Preparación de la forma cristalina B por precipitación con el antidisolvente heptano

15 Se añadieron 2,0 ml de una solución que contenía 135 mg del compuesto de fórmula IV conforme al Ejemplo 3(b) en cloruro de metileno a la temperatura ambiente a 3,0 ml de heptano. La suspensión formada se agitó durante 24 horas, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 8 h. La forma cristalina B se identificó por PXRD o espectroscopía Raman. La medida DSC reveló un punto de fusión de aproximadamente 131°C con una entalpía de fusión de aproximadamente 63 J/g,

Ejemplo de Referencia 17: Preparación de la forma cristalina B por precipitación con el antidisolvente tolueno

20 Se añadieron 2,0 ml de una solución que contenía 135 mg del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) en cloruro de metileno a la temperatura ambiente a 3,0 ml de tolueno. La suspensión formada se agitó durante 24 h, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 14 h. La forma cristalina B se identificó por PXRD o espectroscopía Raman. La medida DSC reveló un punto de fusión próximo a 129°C con una entalpía de fusión de aproximadamente 71 J/g,

Ejemplo de Referencia 18: Preparación de la forma cristalina B por precipitación con el antidisolvente acetonitrilo

25 Se añadieron 2,0 ml de una solución que contenía 135 mg del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) en cloruro de metileno a la temperatura ambiente a 3,0 ml de acetonitrilo. La suspensión formada se agitó durante 24 h, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 19: Preparación de la forma cristalina B por precipitación con el antidisolvente acetato de etilo

5 Se añadieron 1,5 ml de una solución que contenía 210 mg del compuesto de fórmula IV conforme al Ejemplo 3(b) en metanol a la temperatura ambiente a 10 ml de acetato de etilo. No precipitó producto alguno hasta que se evaporó aproximadamente el 50% de la mezcla disolvente acetato de etilo/metanol a la temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a 15°C durante 18 h, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 12 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 20: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con el polimorfo A en acetonitrilo

10 Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) en acetonitrilo y se agitó durante 4 días con ciclos de temperatura de 18 a 40°C, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 21: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con el polimorfo A en acetato de etilo

15 Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) en 6 ml de acetato de etilo y se agitó durante 4 días con ciclos de temperatura de 18 a 40°C, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 22: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con el polimorfo A en etanol/MEK

20 Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) en 5 ml de etanol/MEK (1:1) y se agitó durante 4 días con ciclos de temperatura de 18 a 40°C, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 23: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con el polimorfo A en acetato de etilo saturado con agua

25 Se suspendieron 20 mg del material del Ejemplo 6 en 500 µL de acetato de etilo saturado con agua y se agitó durante 3 días con ciclos de temperatura desde la temperatura ambiente a 40°C, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 8 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 24: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con el polimorfo A en acetonitrilo que contiene 1% de agua

30 Se suspendieron 20 mg del material del Ejemplo 6 en 500 µL de acetonitrilo que contenía 1% de agua y se agitó durante 3 días con ciclos de temperatura desde la temperatura ambiente a 40°C, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 16 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 25: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con el polimorfo A en acetato de etilo/agua

35 Se suspendió 1,0 g del material del Ejemplo 6 en 10 ml de acetato de etilo y 100 µL de agua y se agitó durante 100 h a la temperatura ambiente, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 18 h. Se obtuvieron 750 mg de forma cristalina B, que se identificó por espectroscopía Raman y difracción en polvo de rayos X.

Ejemplo de Referencia 26: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con el polimorfo A en etanol/MEK

40 Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula I del Ejemplo 3(b) en 7 ml de etanol/MEK (1:1) y se agitó durante 4 días con ciclos de temperatura de 18 a 40°C; se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 18 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 27: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con la forma amorfa en heptano

45 Se suspendieron 60 mg del material del Ejemplo 6 en 1,0 ml de heptano y se agitó a 40°C durante 18 h. El sólido se filtró y se secó al aire a 40°C durante 1 hora. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 28: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con la forma amorfa en acetato de etilo

Se suspendieron 62 mg del material del Ejemplo 6 en 1,0 ml de acetato de etilo y se agitó a 40°C durante 18 h. Se filtró el sólido y se secó al aire a 40°C durante 1 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 29: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con la forma amorfa en acetonitrilo

Se suspendieron 62 mg del material del Ejemplo 6 en 1,0 ml de acetonitrilo y se agitó a 5°C durante 18 h. El sólido se filtró y se secó en nitrógeno a 22°C durante 2 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

5 Ejemplo de Referencia 30: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con la forma amorfa en MEK

Se suspendieron 149 mg del material del Ejemplo 6 en 3,0 ml de MEK y se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró el sólido y se secó en nitrógeno a 22°C durante 30 minutos. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

10 Ejemplo de Referencia 31: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con la forma amorfa en acetato de etilo saturado con agua

Se suspendieron 20 mg del material del Ejemplo 6 en 500 µL de acetato de etilo saturado con agua, se agitó durante 3 días con ciclos de temperatura desde la temperatura ambiente a 40°C, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 6 h. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

15 Ejemplo de Referencia 32: Preparación de la forma cristalina B por equilibración en suspensión con la forma amorfa en una mezcla de disolventes que contenía agua

Se suspendieron 70 mg del material del Ejemplo 6 en 2,0 ml de acetato de etilo/etanol que contenía 1% de agua, se agitó durante 1 día con ciclos de temperatura desde 5°C a la temperatura ambiente. Se continuó luego la agitación a 10°C durante 5 días. Se filtró el sólido y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La forma cristalina B se identificó por espectroscopía Raman.

20 Ejemplo de Referencia 33: Preparación de la forma cristalina C por equilibración en suspensión del polimorfo A en acetona

Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) en 1 ml de acetona, se añadieron 2 mg de cristales de siembra de la forma C, y la suspensión se agitó durante 4 días con ciclos de temperatura desde 18 a 40°C, se filtró luego y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 1 hora. La forma cristalina C se identificó por espectroscopía Raman.

25 Ejemplo de Referencia 34: Preparación de la forma cristalina C por equilibración en suspensión del polimorfo A en tetrahidrofurano (THF)

Se suspendieron 20 mg del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) en 500 µL de THF, se añadieron 2 mg de cristales de siembra de la forma C, y se agitó la suspensión durante 3 días con ciclos de temperatura desde 18 a 40°C, se filtró, y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 3 horas. La forma cristalina C se identificó por espectroscopía Raman.

30 Ejemplo de Referencia 35: Preparación de la forma cristalina C por equilibración en suspensión del polimorfo A en tetrahidrofurano (THF)

Se suspendieron 255 mg del compuesto de fórmula I del Ejemplo 3(b) en 5,0 ml de THF, se añadieron 25 mg de la forma C como cristales de siembra, y la suspensión se agitó durante 40 horas a una temperatura de 40°C, se filtró, y se secó bajo nitrógeno a la temperatura ambiente durante 15 min. La forma cristalina C se identificó por PXRD y espectroscopía Raman.

35 Ejemplo de Referencia 36: Preparación de la forma cristalina C por equilibración en suspensión del polimorfo A en tetrahidrofurano (THF)

Se suspendió 1,0 g del compuesto de fórmula I del Ejemplo 3(b) en 6,0 ml de THF, se añadieron 50 mg de la forma C como cristales de siembra, y la suspensión obtenida se agitó durante 50 h a la temperatura ambiente, se filtró, y se secó al aire a la temperatura ambiente durante 45 min. La forma cristalina C se identificó por PXRD y espectroscopía Raman. La TG-FTIR acusó una pérdida de peso menor que 0,9% por debajo de 150°C, que se atribuyó a agua. Experimentos de absorción dinámica por vertido demuestran que el polimorfo C no absorbe agua, forma un hidrato y exhibe higroscopicidad. Los experimentos DSC revelaron un punto de fusión próximo a 177°C con una entalpía de fusión de aproximadamente 129 J/g.

45

El patrón de difracción en polvo de rayos X se muestra en la Figura 4 y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamentos d correspondientes en Å se dan en la Tabla 6.

Tabla 6: Distancias d para la forma cristalina C del compuesto de fórmula IV

Ángulo [ $^{\circ}2\theta$ ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
7,3	12,0	w
8,2	10,7	vs
11,9	7,4	vw
12,8	6,9	vw
13,5	6,6	vw
14,3	6,2	w
15,1	5,86	m
16,0	5,53	w
16,8	5,28	m
17,2	5,16	m
18,3	4,84	vs
18,9	4,70	m
19,4	4,57	s
20,3	4,38	m
21,7	4,09	w
22,5	3,94	w
23,6	3,77	s
24,0	3,71	m
25,5	3,49	w
25,7	3,46	w
26,1	3,41	w
27,5	3,25	vw
29,0	3,08	w
30,5	2,93	w

Ejemplo de Referencia 37: Preparación de material de siembra del polimorfo C

5 Se suspendieron 25 g del compuesto de fórmula IV del Ejemplo 3(b) en 100 ml de THF y la suspensión se agitó durante 3 días a 30°C. Se filtró el sólido y se secó a presión reducida a 40°C durante 2 horas. Se obtuvo un rendimiento de 23,3 g de polimorfo C puro como se confirmó por PXRD y espectroscopía Raman. El material se utilizó como cristales de siembra en experimentos posteriores.

Ejemplo 38: Preparación del polimorfo C

10 Se suspendieron 6,0 g del material cristalino del Ejemplo 9 en 30 ml de MEK y se agitó a 50°C. Se añadieron 100 mg de cristales de siembra del Ejemplo 37 después de 2 horas y se continuó agitando durante 80 horas a la temperatura ambiente. El sólido cristalino se filtró y se secó durante 18 horas a 45°C. Se obtuvo un rendimiento de 4,7 g de polimorfo C que contenía una pequeña cantidad de polimorfo A, como se confirmó por PXRD. La TG-FTIR indica la inexistencia de pérdida de peso por debajo de 170°C.

Ejemplo de Referencia 39: Preparación del polimorfo C

15 Se suspendieron 6,0 g del material cristalino del Ejemplo 9 en 30 ml de THF y se agitó a 50°C. Se añadieron 100 mg de cristales de siembra del Ejemplo 37 después de 2 horas y se continuó agitando durante 80 horas a la temperatura ambiente. El sólido cristalino se filtró y se secó durante 18 horas a 45°C. Se obtuvo un rendimiento de 4,7 g de polimorfo C que contenía una pequeña cantidad de polimorfo A, como se confirmó por PXRD. La TG-FTIR indica una pérdida de peso de aproximadamente 0,5% por debajo de 170°C, que se atribuyó a THF.

Ejemplo de Referencia 40: Preparación del polimorfo C

Se suspendieron 6,0 g del material cristalino del Ejemplo 8 en 40 ml de THF y se agitó a 50°C. Se añadieron 150 mg de cristales de siembra del Ejemplo 37 después de 2 horas y se continuó agitando durante 104 horas a 40°C. Se añadió una segunda porción de 200 mg de cristales de siembra del Ejemplo 37 después de 30 horas. Se filtró el sólido cristalino y se secó durante 18 horas a 45°C. Se obtuvo un rendimiento de 5,0 g de polimorfo C que contenía una pequeña cantidad de polimorfo A como se confirmó por PXRD. La TG-FTIR indica una pérdida de peso de aproximadamente 0,5 a 0,8% por debajo de 170°C, que se atribuyó a THF.

Ejemplo 41: Preparación del polimorfo C

Se suspendieron 6,0 g del material cristalino del Ejemplo 8 en 40 ml de MEK y se agitó a 50°C. Se añadieron 150 mg de cristales de siembra del Ejemplo 37 después de 2 horas y se continuó agitando durante 104 horas a 40°C. Se añadió una segunda porción de 200 mg de cristales de siembra del Ejemplo 37 después de 30 horas. El sólido cristalino se filtró y se secó durante 18 horas a 45°C. Se obtuvo un rendimiento de 5,4 g de polimorfo C que contenía una pequeña cantidad de polimorfo A como se confirmó por PXRD. La TG-FTIR indica la inexistencia de pérdida de peso por debajo de 170°C.

Ejemplo de Referencia 42: Preparación de polimorfo C puro

Se suspendieron 7,0 g del material cristalino del Ejemplo 8 en 50 ml de acetona y se agitó a 50°C. Se añadieron 200 mg de cristales de siembra del Ejemplo 37 después de 2 horas. Se formó una pasta espesa y se añadieron 10 ml de acetona. Se continuó agitando durante 29 horas a 50°C. La suspensión se enfrió luego a 10°C y se agitó a esta temperatura durante 14 horas. El sólido cristalino se filtró y se secó al aire durante 4,5 horas a 45°C, obteniéndose 6,3 g de polimorfo C puro como se confirmó por PXRD.

Ejemplo 42: Preparación de polimorfo C puro

Se suspendieron 7,0 g del material cristalino del Ejemplo 8 en 50 ml de MEK y se agitó a 60°C. Se añadieron 200 mg de cristales de siembra del Ejemplo 37 después de 2 horas y se continuó agitando durante 29 h a 60°C. La suspensión se enfrió luego a 10°C y se agitó a esta temperatura durante 14 h. El sólido cristalino se filtró y se secó al aire durante 4,5 horas a 45°C. Se obtuvo un rendimiento de 6,0 g de polimorfo C puro como se confirmó por PXRD.

Ejemplo 43: Preparación de polimorfo C puro

Se suspendieron 50,0 g del material cristalino del Ejemplo 10 en 310 ml de MEK y se agitó (600 rpm) a 50°C. Se añadieron 1,5 g de cristales de siembra del Ejemplo 37 (suspensión en 10 ml de MEK) después de 2 horas. Se continuó agitando durante 52 horas a 50°C. La suspensión se enfrió luego a 15°C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. El sólido cristalino se filtró y se secó a vacío durante 16 horas a 50°C. Se obtuvo un rendimiento de 44,2 g de polimorfo C puro como se confirmó por PXRD. La TG-FTIR indica la inexistencia de pérdida de peso por debajo de 170°C (producto exento de disolvente).

Ejemplo 44: Preparación de polimorfo C puro

Se suspendieron 50,0 g del material cristalino del Ejemplo 10 en 360 ml de MEK y se agitó (600 rpm) a 50°C. Se añadieron 1,5 g de cristales de siembra del Ejemplo 37 (suspensión en 10 ml de MEK) después de 2 horas. Se continuó agitando durante 35,5 horas a 50°C. La suspensión se enfrió luego a 15°C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. El sólido cristalino se filtró y se secó a vacío durante 16 horas a 50°C. Se obtuvo un rendimiento de 41,5 g de polimorfo C puro como se confirmó por PXRD. La TG-FTIR indica la inexistencia de pérdida de peso por debajo de 170°C (producto exento de disolvente).

Ejemplo de Referencia 45: Preparación de polimorfo C puro a partir de una solución en THF

Se suspendieron 7,0 g del material cristalino del Ejemplo 10 en 35 ml de THF y se calentó a 65°C. La forma cristalina A se disolvió completamente, y la solución se enfrió a 60°C. Se añadieron luego 0,35 g de cristales de siembra del Ejemplo 37 (suspensión en 1,0 ml de THF) y se continuó agitando durante aproximadamente 30 minutos a 60°C. Después de ello, se enfrió la suspensión a 10°C a una tasa de enfriamiento de 0,15°C por minuto, y se continuó agitando a esta temperatura durante 2 h. El sólido cristalino se filtró y se secó a vacío durante 16 horas a 50°C. Se obtuvo un rendimiento de 4,5 g de polimorfo C puro como se confirmó por PXRD y espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 46: Preparación de la forma C directamente a partir de la solución

Se suspendieron 2,0 g del material cristalino del Ejemplo 10 en 10 ml de THF a la temperatura ambiente. El calentamiento de la suspensión a 65°C condujo a una solución clara. Esta solución se enfrió a 60°C y se añadieron 100 mg de cristales de siembra de la forma C del Ejemplo 37 a la solución. A esta temperatura, la suspensión se volvió lentamente más concentrada, y después de agitar esta suspensión durante 1 hora a 60°C la suspensión se enfrió, a 10°C a una tasa de 10°C por hora. Después de 5 horas, se alcanzó una temperatura de 10°C y se continuó

agitando durante una noche, aproximadamente 14 horas, antes de filtrar y secar el sólido obtenido a 50°C durante aproximadamente 2 horas a vacío, para obtener la forma cristalina C pura.

Ejemplo 47: Ensayos de estabilidad con el polimorfo C

a) Tratamiento térmico

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 3(b) (polimorfo A), 25 (polimorfo B), y 36 (polimorfo C) se pudieron en ampollas herméticamente cerradas y se expusieron durante una semana a 100°C. Los polimorfos A y B formaban un material compacto delicuescente, mientras que el polimorfo C se mantenía sustancialmente inalterado y seguía siendo un polvo cristalino que fluía libremente. Los productos se analizaron por HPLC y la pureza se detectó para indicar la estabilidad química por descomposición. El polimorfo A exhibía una pureza de 25,9%, el polimorfo B 28,3%, y el polimorfo C 99,7%, demostrando la alta estabilidad del polimorfo C.

Ejemplo 48: Exposición a la humedad

- 15 Los compuestos de los Ejemplos 3(b) (polimorfo A), 25 (polimorfo B), y 36 (polimorfo C) se pudieron en envases abiertos y se expusieron durante 1 semana y 2 semanas a 60°C y 75% de humedad relativa. En el polimorfo A se detectó un contenido de agua de 2,8% y la pureza por HPLC era 80%. El polimorfo B se transformó en polimorfo C, se detectó un contenido de agua de 1,9%, y la pureza por HPLC era 94,6%. El polimorfo C se mantuvo inalterado y la pureza por HPLC era 99,7%.

Ejemplo de Referencia 49: Preparación de la forma cristalina E utilizando polimorfo A como material de partida

- 20 Se añadieron 600 µL de una solución que contenía 160 mg de compuesto de fórmula IV conforme al Ejemplo 3(b) en agua a 5°C a 10 ml de isopropanol. Precipitó un sólido cristalino y la suspensión se agitó durante 5 horas a 5°C. El sólido cristalino se filtró y se secó bajo nitrógeno durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se obtuvo un rendimiento de 164 mg de la forma cristalina D como se confirmó por PXRD y espectroscopía Raman. La TG-FTIR indicaba una pérdida de peso de aproximadamente 8% por debajo de 170°C, que se atribuyó a isopropanol y agua.

Ejemplo de Referencia 50: Preparación de material cristalino utilizando E a partir de la forma amorfa como material de partida

- 25 Se añadieron 200 mg del material del Ejemplo 6 en 16,0 ml de isopropanol. La suspensión se agitó durante 18 h a 40°C y durante 14 h a 20°C. El sólido cristalino se filtró y se secó bajo nitrógeno durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se obtuvo un rendimiento de 178 mg de forma cristalina D como se confirmó por PXRD y espectroscopía Raman. La TG-FTIR indicaba una pérdida de peso de aproximadamente 6,6% por debajo de 170°C, que se atribuyó a isopropanol. La cantidad de isopropanol indica la existencia de un hemi-solvato de isopropanol (el contenido teórico de isopropanol era 5,6%; el disolvente era difícil de eliminar por secado).

30 El patrón de difracción en polvo de rayos X se muestra en la Figura 5 y los picos característico es 2 theta con los valores de espaciamiento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 7.

Tabla 7: Distancias d para la forma cristalina D del compuesto de fórmula IV

Ángulo [°2θ]	Espaciamentos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,1	17,2	s
5,5	16,0	m
8,3	10,7	vw
9,0	9,8	w
13,4	6,6	m
14,5	6,1	s
14,8	6,00	m
15,5	5,73	w
16,6	5,33	w
17,1	5,17	m
18,1	4,91	m
19,1	4,64	s
19,5	4,54	vs

20,3	4,37	vs
21,7	4,10	m
22,7	3,91	m
23,2	3,84	m
24,2	3,67	w
25,1	3,55	m
26,0	3,42	m
26,9	3,32	w
28,5	3,13	w
29,2	3,06	m

Ejemplo de Referencia 51: Preparación de la forma cristalina E utilizando la forma amorfa como material de partida

5 Se suspendieron 70 mg del material del Ejemplo 6 en 1,0 ml de terc-butil-metil-éter (TBME). La suspensión se agitó durante 18 h a 40°C. El sólido cristalino se filtró y se secó al aire durante 1 hora a 40°C. Se obtuvo un rendimiento de 58 mg de la forma cristalina E como se confirmó por PXRD y espectroscopía Raman.

Ejemplo de Referencia 52: Preparación de la forma cristalina E a partir de la forma amorfa como material de partida

10 Se suspendieron 150 mg del material del Ejemplo 6 en 4,0 ml de TBME. La suspensión se agitó durante 26 h a la temperatura ambiente. El sólido cristalino se filtró y se secó al aire durante 5 min a la temperatura ambiente. Se obtuvo un rendimiento de 121 mg de forma cristalina E como se confirmó por PXRD y espectroscopía Raman. La TG-FTIR (10°C/min) indica una pérdida de peso de aproximadamente 5,1% que comenzaba por encima de la temperatura ambiente y era completa por debajo de 150°C, que se atribuyó a TBME. La cantidad de TBME indica la existencia de un solvato de TBME.

15 El patrón de difracción en polvo de rayos X se muestra en la Figura 6 y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamiento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 8.

Tabla 8: Distancias d para la forma cristalina E del compuesto de fórmula IV

Ángulo [°2θ]	Espaciamientos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
5,1	17,3	vs
5,5	16,2	m
8,4	10,6	m
9,0	9,8	m
10,9	8,1	w
11,8	7,5	w
13,5	6,6	m
14,7	6,0	vs
16,8	5,28	m
17,4	5,09	s
18,1	4,90	m
18,8	4,72	vs
19,7	4,51	m
20,2	4,39	s
20,8	4,26	s

22,0	4,04	m
23,0	3,86	w
24,0	3,70	w
25,2	3,54	m
25,6	3,48	m
29,6	3,02	w

Ejemplo de Referencia 53: Preparación de la forma cristalina F a partir de la forma amorfa como material de partida

5 Se disolvieron 250 mg del material del Ejemplo 6 bajo agitación a 65°C en 5,5 ml de tetrahidrofurano (THF). La solución se enfrió a 20°C, con lo cual se formó una pasta espesa. Se añadieron 3 ml de THF y se continuó agitando a 40°C durante 1 h. La suspensión se enfrió luego a 20°C y se continuó agitando durante 3 h. El sólido cristalino se filtró y se secó al aire durante 30 min a la temperatura ambiente. Se obtuvo un rendimiento de 214 mg de forma cristalina F como se confirmó por PXRD y espectroscopía Raman. La TG-FTIR (10°C/min) indica una pérdida de peso de aproximadamente 3,0% que comenzaba por encima de la temperatura ambiente y era completa por debajo de 130°C, que se atribuyó a THF. La cantidad de THF indica la existencia de un solvato de THF no estequiométrico (el contenido teórico para el mono-solvato de THF era 12,5% de THF).

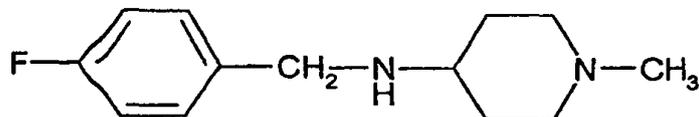
10 El patrón de difracción en polvo de rayos X se muestra en la Figura 7 y los picos característicos en 2 theta con los valores de espaciamiento d correspondientes en Å se dan en la Tabla 8.

Tabla 9: Distancias d para la forma cristalina F del compuesto de fórmula IV

Ángulo [°2θ]	Espaciamientos d [Å]	Intensidad (cualitativa)
4,6	19,0	w
5,5	16,0	m
6,8	13,0	m
11,3	7,8	w
13,7	6,4	m
14,2	6,2	m
14,6	6,1	w
15,4	5,74	w
16,7	5,29	w
17,6	5,04	m
18,3	4,83	m
19,2	4,62	m
19,7	4,50	m
20,5	4,34	m
20,9	4,24	vs
21,9	4,05	m
22,8	3,89	m
23,7	3,76	m
24,9	3,58	w
27,2	3,27	m

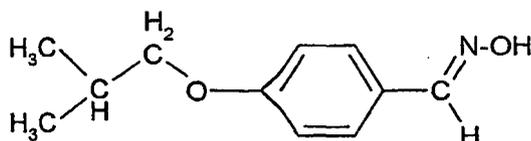
Ejemplo 54: Preparación de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)-fenil)-metil)-carbamida

a) Preparación de:



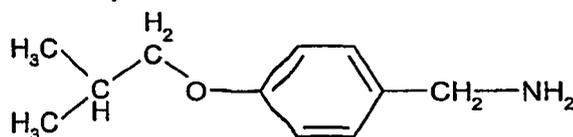
- 5 Se disolvieron N-metil-4-piperidona (SM, 16,0 kg) y 4-fluorobencilamina (17,7 kg, 1,00 equivalentes) en metanol (110,2 kg, 8,70- v/p SM) a T = 15-19°C, y se añadió luego paladio al 5%/C (0,59 kg, 3,68% - p/p SM), bajo nitrógeno. Se calentó la masa hasta T = 23-27°C y se hidrogenó a la misma temperatura y P = ~ 5 bar hasta que cesó la absorción de hidrógeno (~ 11 horas). La SM residual se comprobó por GC (imina < 5%), después de lo cual se clarificó la masa (papeles de filtro 1575 + GF92) y se lavó la tubería con metanol (5,1 kg, 0,40-v/p SM). El disolvente se destiló a presión reducida (P = 265-60 milibar, T = 35-40°C) y el residuo aceitoso se purificó por destilación fraccionada a vacío a T = 135-140°C, P = 8-0,5 milibar para proporcionar 22,15 kg (70%) de producto.

b) Preparación de:



- 15 Se disolvió 4-hidroxibenzaldehído (SM, 60,0 kg) en dimetilformamida (142,5 kg, 2,50-v/p SM) a T = 15-25°C, se añadieron luego carbonato de potasio (137,2 kg, 2,02 equiv.) y yoduro de potasio (8,1 kg, 0,10 equiv.) poco a poco a T < 30°C y la suspensión se calentó hasta T = 78-82°C. La temperatura del condensador se fijó a 15°C y se añadió bromuro de isobutilo (134,8 kg, 2,00 equiv.) a la suspensión durante 4-5 horas a T = 78-82°C. Al final de la adición, la mezcla se agitó ~ 3 horas a T = 78-82°C y se comprobó la SM residual por HPLC (SM < 5%). La suspensión se enfrió a T = 20-30°C, se diluyó con etanol 100% (213,1 kg, 4,50-v/p SM), se agitó 15 min a T = 20-30°C, y se centrifugó finalmente para eliminar el exceso de carbonato y bromuro de potasio. La tubería y la torta se lavaron con etanol 100% (82,4 kg, 1,74-v/p SM), se añadió luego hidroxilamina al 50% en agua (48,8 kg, 1,5 equiv.) al filtrado a temperatura ambiente, se calentó luego la masa hasta T = 73-77°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se tomó una muestra para IPC (Aca-11-aldehído < 5%), después de lo cual se concentró la masa a presión reducida (270-150 milibar, 45-55°C) hasta ~ 6 vol, se extinguió el residuo con agua (404,5 kg, 6,74-v/p SM) a T = 45-55°C y el etanol residual se destiló a vacío (270-150 milibar, 45-55°C, vol residual = ~ 10,4). La masa se diluyó con benceno 60-90 (236,9 kg, 5,64-v/p SM) y se calentó a reflujo (T = ~ 60°C) para alcanzar la disolución completa (~ 15 min, comprobación visual). La solución se enfrió a 8-12°C (la cristalización tiene lugar a T = ~ 17°C, con siembra a ~ 12°C en caso necesario), y luego a 0-5°C. Después de 2 horas de agitación a T = 0-5°C, se centrifugó la masa y la torta se lavó con benceno 60-90 (59,4 kg, 1,41-v/p SM) en dos porciones, después de lo cual se secó a presión reducida a T = 40°C para proporcionar 86,7 kg (91,3%) de producto.

c) Preparación de:

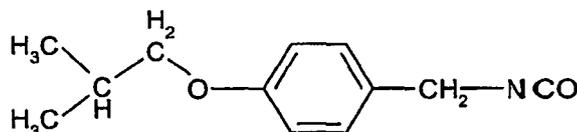


- 35 El producto del paso b) (SM, 40,0 kg) se disolvió en etanol 100% (229,5 kg, 7,26-v/p SM) a T = 20-25°C, se añadió luego níquel Raney anhidro (5,8 kg, 14,6%-p/p SM) bajo nitrógeno (lavado del catalizador con etanol 100% hasta KF < 300 ppm) y la suspensión se enfrió a T = -8°C-12°C. Se añadió amoníaco gaseoso (45,8 kg, 13 equiv.) a vacío durante ~ 8 horas mediante una cánula, se calentó luego la suspensión hasta T = 48-50°C (la presión interna se eleva a ~ 2,5 bar). Se hidrogenó la masa a T = 48-50°C y P = 4 bar hasta que cesó la absorción de hidrógeno (~ 9 horas) y se comprobó la SM residual por HPLC (SM < 0,5%). La suspensión se enfrió a T = 10-15°C, se eliminó el exceso de amoníaco, se clarificó la masa (papeles de filtro 1575+GF92 + capa de celtroxa sobre el filtro) y la tubería se lavó con etanol 100% (63,4 kg, 2,00 - v/p SM). El disolvente se destiló a presión reducida (P = 870-13 milibar, T = 42-50°C) y el residuo aceitoso de color verde se diluyó con etanol 100% (50,7 kg, 1,60- v/p SM) y acetato de etilo (150,1 kg, 4,17 - v/p SM) y finalmente se enfrió a T = 20-25°C. Se añadió lentamente ácido acético 100% (19,9 kg, 1,60 equiv.) dejando que la temperatura se elevara durante la adición (+ ~ 14°C), después de lo cual se calentó la

masa a reflujo ( $T = \sim 70^{\circ}\text{C}$ ) hasta alcanzar la disolución completa. La solución se enfrió a  $40-42^{\circ}\text{C}$  y se sembró, después de lo cual se agitó la suspensión a la temperatura de cristalización ( $T = \sim 41^{\circ}\text{C}$ ) durante 30 min, se enfrió a  $T = 0-5^{\circ}\text{C}$  y se agitó 5 horas a esta temperatura. Se centrifugó la masa, se lavó la torta con acetato de etilo frío (2 x 9,4 kg, 2 x 0,26- v/p SM) y finalmente se secó a vacío a  $T = 50^{\circ}\text{C}$  para proporcionar 33,6 kg (67,9%) de la forma aminoacetato.

Una solución de la forma aminoacetato (26,4 kg) en agua potable (42,2 kg, 1,60 vol) se basificó con hidróxido de sodio al 30% (35,4 kg,  $\sim 2,41$  equiv.) hasta  $\text{pH} = 14$  a  $T = 10-25^{\circ}\text{C}$ , y se extrajo luego el producto en tolueno (91,4 kg, 4,00 vol) a  $T = 43-47^{\circ}\text{C}$ . La masa se decantó a  $T = 43-47^{\circ}\text{C}$ , se corrigió el  $\text{pH}$  a 14 con NaOH al 30% adicional en caso necesario, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua potable (35,1 kg, 1,33 vol), y se concentró luego hasta sequedad a vacío ( $P = 170-20$  milibar, indicativa) a  $T = 48-50^{\circ}\text{C}$  proporcionando el producto como un residuo aceitoso.

d) Preparación de:



El producto del paso c se disolvió en tolueno anhidro (68,5 kg,  $\text{KF} < 300$  ppm, 3,00 vol), se transfirió la solución a un reactor de fosgenación equipado con lavador y se lavó la tubería con tolueno anhidro (10,3 kg, 0,45 vol). La solución toluénica se enfrió a  $T = 0-5^{\circ}\text{C}$  y se introdujo lentamente cloruro de hidrógeno (gaseoso, 4,0 kg, 1,00 equiv.) en  $\sim 3$  horas con una cánula a  $T_{\text{max}} = 10^{\circ}\text{C}$ . Al final de la adición, se calentó la masa a  $97-103^{\circ}\text{C}$  y se introdujo lentamente fosgeno (16,6 kg, 1,5 equiv.) ( $\sim 3$  horas) con una cánula. Al final de la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos adicionales a  $T = 97-103^{\circ}\text{C}$ , se comprobó la reacción por IPC (TLC, material de partida  $< 1\%$ ) y se enfrió la masa hasta  $T = 80-85^{\circ}\text{C}$ . La solución se concentró a vacío ( $P = 500$  milibar, indicativa) a la misma temperatura hasta  $\sim 2,1$  vol, se comprobó la masa para confirmar la ausencia de fosgeno residual y la solución de isocianato bruta se enfrió a  $T = 20-25^{\circ}\text{C}$ , se descargó a un tambor y se analizó.

e) Preparación del compuesto del título de fórmula IV:

El producto del paso d (solución toluénica  $\sim 30\%$ , 1 equiv.) se añadió en  $\sim 40$  min a  $T = 38-42^{\circ}\text{C}$  a una solución del producto del paso a (SM, 21,8 kg) en THF (189,5 kg, 9,80- v/p SM). Al final de la adición, se lavó la tubería con THF (9,7 kg, 0,50- v/p SM), se agitó la masa a  $T = 38-42^{\circ}\text{C}$  hasta que se obtuvo una solución clara ( $\sim 3$  horas) y se tomó una muestra para IPC (TLC, Aca-11-fluoramina  $< 1\%$ ) para controlar la completitud de la formación de urea. Se destiló el disolvente a presión reducida ( $P = 170-70$  milibar,  $T = 22-25^{\circ}\text{C}$ ) y el residuo sólido se disolvió en etanol 100% (132,5 kg, 7,69- v/p SM) a  $T = 40-45^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una solución previamente preparada de ácido L-(+)-tartárico (8,1 kg, 1,10 equiv.) en etanol 100% (96,0 kg, 5,57- v/p SM) a  $T = 40-45^{\circ}\text{C}$  y la tubería se lavó con etanol 100% (3,3 kg, 0,19- v/p SM). La solución se enfrió a  $35-38^{\circ}\text{C}$  y se sembró, se agitó la suspensión a la temperatura de cristalización ( $T = \sim 37^{\circ}\text{C}$ ) durante 30 min, se enfrió a  $T = 0-5^{\circ}\text{C}$  en  $\sim 2$  horas y se agitó finalmente a esta temperatura durante 2 horas más. Se centrifugó la masa, se lavó la torta con etanol 100% frío (2 x 18,9 kg, 2 x 0,65- v/p SM) y se calculó el peso seco del producto bruto basándose en LOD ( $\sim 46\%$ ).

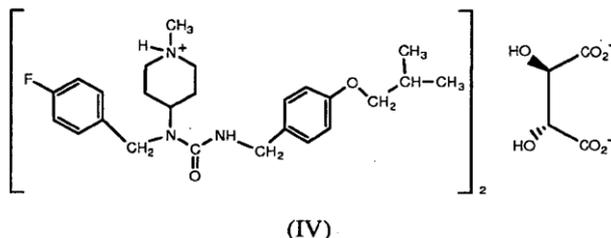
El producto tartrato bruto (36,7 kg, SM, peso seco calculado basado en la LOD medida) se disolvió a reflujo ( $T = \sim 75^{\circ}\text{C}$  en etanol 100% (205,4 kg, 7,08- v/p SM, con inclusión del alcohol contenido en el producto húmedo), y se filtró luego la solución a temperatura de reflujo a través de un cartucho de  $0,3 \mu$  absolutos y la tubería se enjuagó con etanol 100% caliente (5,9 kg, 0,21- v/p SM). La solución se enfrió a  $48-50^{\circ}\text{C}$  y se sembró, se agitó la suspensión a la temperatura de cristalización ( $T = \sim 49^{\circ}\text{C}$ ) durante 30 min, se enfrió en  $\sim 2$  horas a  $T = 20-22^{\circ}\text{C}$  y se agitó finalmente a esta temperatura durante 2 horas más. Se centrifugó la masa, se lavó la torta con etanol frío al 100% prefiltrado (2 x 18,9 kg, 2 x 0,65- v/p SM) y el producto se secó a vacío a  $T = 45^{\circ}\text{C}$  durante al menos 60 horas.

Una suspensión del compuesto de fórmula IV (SM, 26,5 kg) en metil-etil-cetona prefiltrada y desgasificada (149,3 kg, 7,00 vol) se calentó a  $T = 58-63^{\circ}\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno. Se tomaron muestras para IPC (en polvo de rayos X, DSC, IR) cada 2 horas de agitación. La mezcla se enfrió a  $T = 12-17^{\circ}\text{C}$  en aproximadamente 4,5 horas y se agitó a esta temperatura durante  $\sim 2$

horas, se centrifugó luego el producto y la torta se lavó con metil-etil-cetona fría ( $15^{\circ}\text{C}$ ), prefiltrada y desgasificada (2 x 10,7 kg, 2 x 0,50 vol). El producto húmedo se secó  $\sim 15$  horas a vacío a  $T = 45^{\circ}\text{C}$ , se descargó y se empaquetó bajo nitrógeno para proporcionar 25,2 kg (51,1%) de la forma C del compuesto del título de fórmula IV.

## REIVINDICACIONES

1.- Un método para la preparación de una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula IV



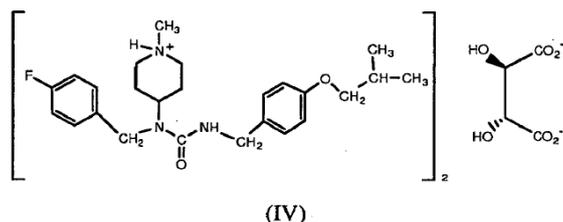
- 5 que
- (a) exhibe una señal endotérmica a 177°C como se mide por calorimetría de barrido diferencial con una entalpía de fusión de aproximadamente 129 J/g; o
- (b) exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 12,0, aproximadamente 10,7, aproximadamente 5,86, aproximadamente 4,84, aproximadamente 4,70, aproximadamente 4,57, y aproximadamente 3,77,
- 10 en donde el método comprende;
- suspender una forma sólida de un compuesto de fórmula IV en un disolvente aprótico, en donde el disolvente aprótico es metil-etil-cetona,
- agitar la suspensión mientras se añaden cristales de siembra de la forma cristalina que tiene la señal por calorimetría de barrido diferencial o el patrón de difracción en polvo de rayos X arriba especificados, y
- 15 aislar la forma cristalina de la suspensión.

2.- El método de la reivindicación 1, en donde la temperatura del disolvente durante el paso de suspensión es desde aproximadamente 30 a aproximadamente 100°C.

3.- El método de la reivindicación 1, en donde la siembra se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 80°C.

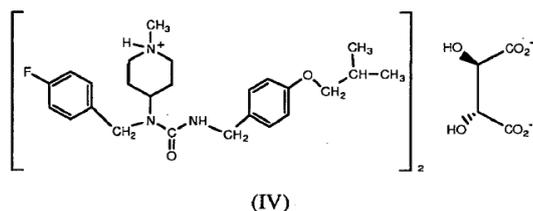
4.- El método de la reivindicación 1, en donde el método comprende además enfriar la suspensión a una tasa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1°C/minuto.

5.- Un método conforme a la reivindicación 1 para la preparación de una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula IV



- 25 que
- (a) exhibe una señal endotérmica a 177°C como se mide por calorimetría de barrido diferencial con una entalpía de fusión de aproximadamente 129 J/g; o
- (b) exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores d en angstroms de aproximadamente 12,0, aproximadamente 10,7, aproximadamente 5,86, aproximadamente 4,84, aproximadamente 4,70, aproximadamente 4,57, y aproximadamente 3,77,
- 30 en donde el método comprende;
- suspender una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida o mezclas de formas cristalinas de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en un disolvente polar y aprótico a temperaturas de aproximadamente 30 a aproximadamente 70°C, en donde el disolvente polar y aprótico es metil-etil-cetona;
- 35 agitar la suspensión mientras se añaden cristales de siembra de la forma cristalina que tiene la señal por calorimetría de barrido diferencial o el patrón de difracción en polvo de rayos X arriba especificados, y
- aislar la forma cristalina de la suspensión.

40 6.- Un método para la preparación de una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula IV



que

(a) exhibe una señal endotérmica a 177°C como se mide por calorimetría de barrido diferencial con una entalpía de fusión de aproximadamente 129 J/g; o

- 5 (b) exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores *d* en angstroms de aproximadamente 12,0, aproximadamente 10,7, aproximadamente 5,86, aproximadamente 4,84, aproximadamente 4,70, aproximadamente 4,57, y aproximadamente 3,77,

en donde el método comprende;

- 10 formar una suspensión de una forma sólida de un compuesto de fórmula IV en un disolvente aprótico a temperatura elevada y agitar la suspensión, añadiendo opcionalmente cristales de siembra de la forma cristalina que tiene la señal por calorimetría de barrido diferencial o el patrón de difracción en polvo de rayos X arriba especificados, hasta conversión sustancialmente completa en la forma cristalina pura que tiene la señal por calorimetría de barrido diferencial o el patrón de difracción en polvo de rayos X arriba especificados, en donde el disolvente aprótico es metil-etil-cetona.

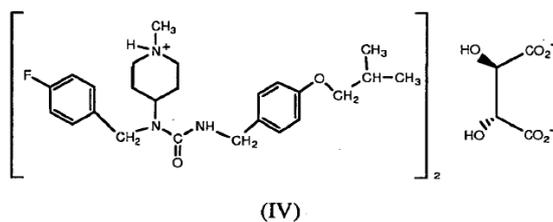
- 15 7.- El método de la reivindicación 6, en donde la temperatura elevada es de 20 a 100°C o de 40 a 80°C.

8.- El método de la reivindicación 6 ó 7, en donde la adición de los cristales de siembra se lleva a cabo cuando el compuesto sólido está parcialmente disuelto, y se forma una solución saturada en la que el sólido está suspendido, y en donde la temperatura está comprendida entre 40 y 80°C o entre 55 y 65°C.

- 20 9.- El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la suspensión se enfría antes de aislamiento del sólido por filtración o centrifugación.

10.- El método de la reivindicación 9, en donde el enfriamiento se lleva a cabo a una temperatura final próxima o inferior a la temperatura ambiente.

11.- Un método para la preparación de una forma cristalina de hemitartrato de N-(4-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida de fórmula IV:



- 25 que  
(a) exhibe una señal endotérmica a 177°C como se mide por calorimetría de barrido diferencial, con una entalpía de fusión de aproximadamente 129 J/g; o

- 30 (b) exhibe un patrón de difracción en polvo de rayos X que comprende picos que tienen valores *d* en angstroms de aproximadamente 12,0, aproximadamente 10,7, aproximadamente 5,86, aproximadamente 4,84, aproximadamente 4,70, aproximadamente 4,57, y aproximadamente 3,77,

en donde el método comprende;

hacer reaccionar 4-hidrobencaldehído con bromuro de isobutilo en presencia de yoduro de potasio y carbonato de potasio para producir 4-isobutoxibenzaldehído;

- 35 hacer reaccionar el 4-isobutoxibenzaldehído con aproximadamente 1,5 equivalentes de hidroxilamina para producir 4-isobutoxibenzoxima;

hacer reaccionar la 4-isobutoxibenzoxima con hidrógeno en presencia de Ni Raney y aproximadamente 13 equivalentes de amoníaco gaseoso para producir (4-isobutoxifenil)metanamina;

añadir ácido acético para producir acetato de (4-isobutoxifenil)metanamina;

tratar el acetato de (4-isobutoxifenil)metanamina con hidróxido de sodio aproximadamente al 30% y someter a extracción con tolueno para producir (4-isobutoxifenil)metanamina;

hacer reaccionar la (4-isobutoxifenil)metanamina con cloruro de hidrógeno gaseoso y fosgeno en presencia de tolueno para producir 1-isobutoxi-4-(isocianatometil)benceno;

5 hacer reaccionar el 1-isobutoxi-4-(isocianatometil)benceno con N-(4-fluorobencil)-1-metilpiperidin-4-amina para producir N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida;

10 disolver la N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en etanol 100% a 40-45°C, añadir una solución preparada de ácido L-(+)-tartárico en etanol 100%, enfriar a 35-38°C, sembrar con hemitartrato de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, y enfriar a 0-5°C para producir hemitartrato de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida;

15 disolver el hemitartrato de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en etanol 100% a reflujo, filtrar la solución resultante, enfriar a 48-50°C, sembrar con hemitartrato de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida, y enfriar a 20-22°C para producir hemitartrato de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida cristalino;

suspender el hemitartrato de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida en metil-etil-cetona a 58-63°C;

enfriar la suspensión a 12-17°C, y aislar el sólido cristalino de la suspensión.

20 12.- Una forma cristalina de hemitartrato de N-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-fluorofenilmetil)-N'-(4-(2-metilpropiloxi)fenilmetil)carbamida obtenible por el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la forma cristalina se encuentra en forma cristalina al menos 90% pura, siendo el resto otras formas cristalinas y/o formas amorfas.

25 13.- La forma cristalina de la reivindicación 12, en donde la forma cristalina se encuentra en forma cristalina al menos 95% pura, siendo el resto otras formas cristalinas y/o formas amorfas.

14.- La forma cristalina de la reivindicación 12, en donde la forma cristalina se encuentra en forma cristalina al menos 98% pura, siendo el resto otras formas cristalinas y/o formas amorfas.

15.- Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1:

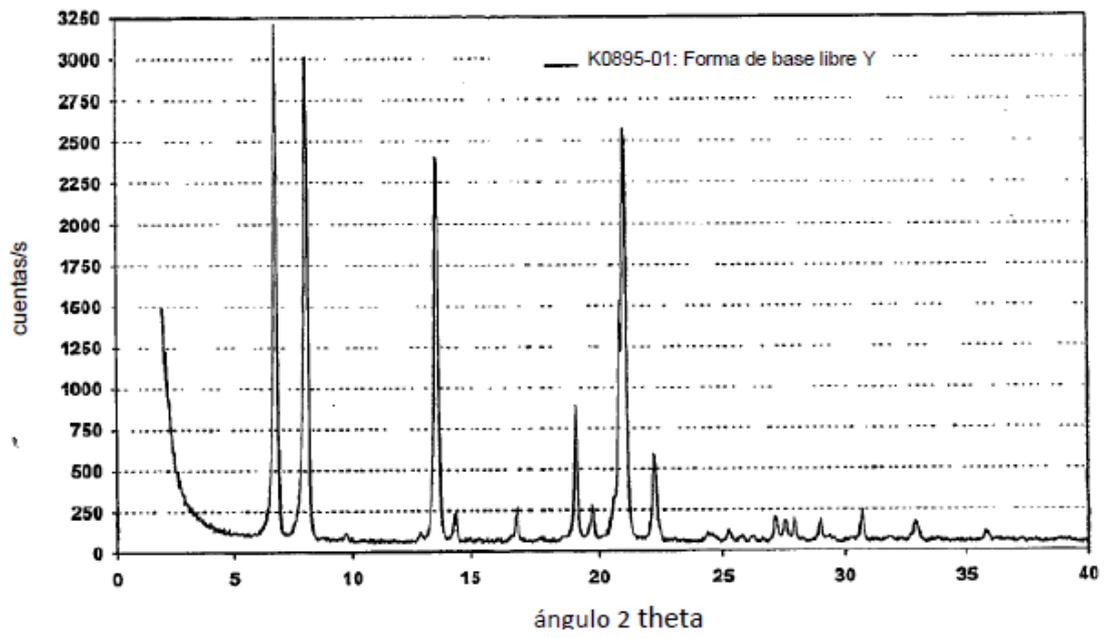


Figura 2:

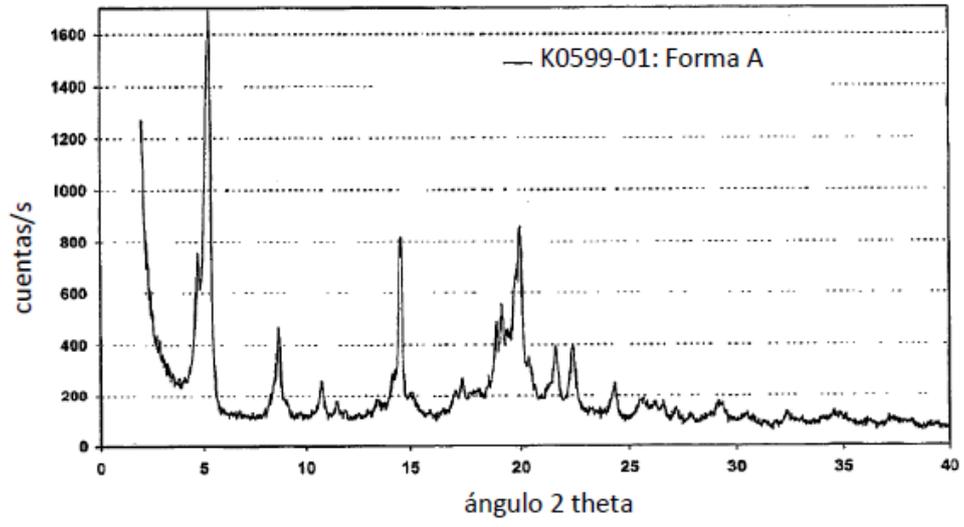


Figura 3:

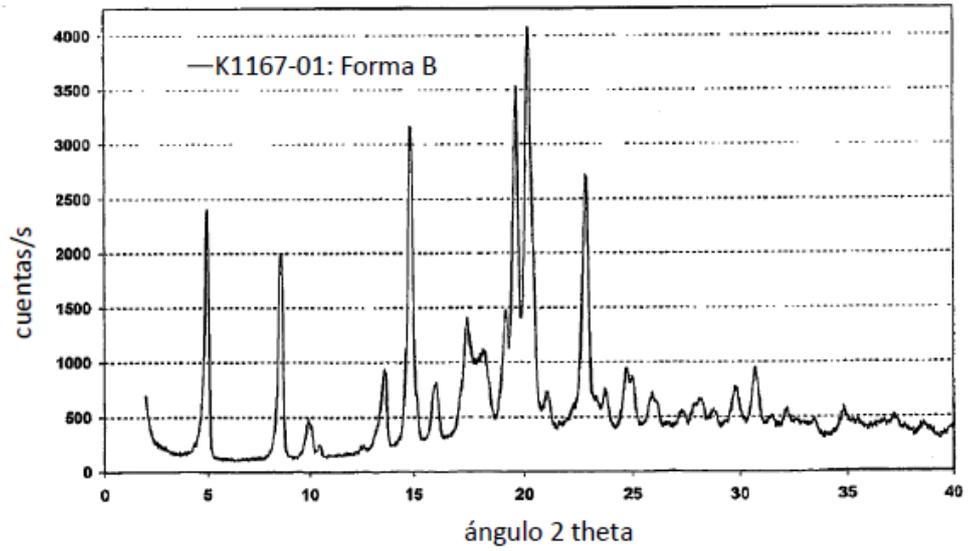


Figura 4

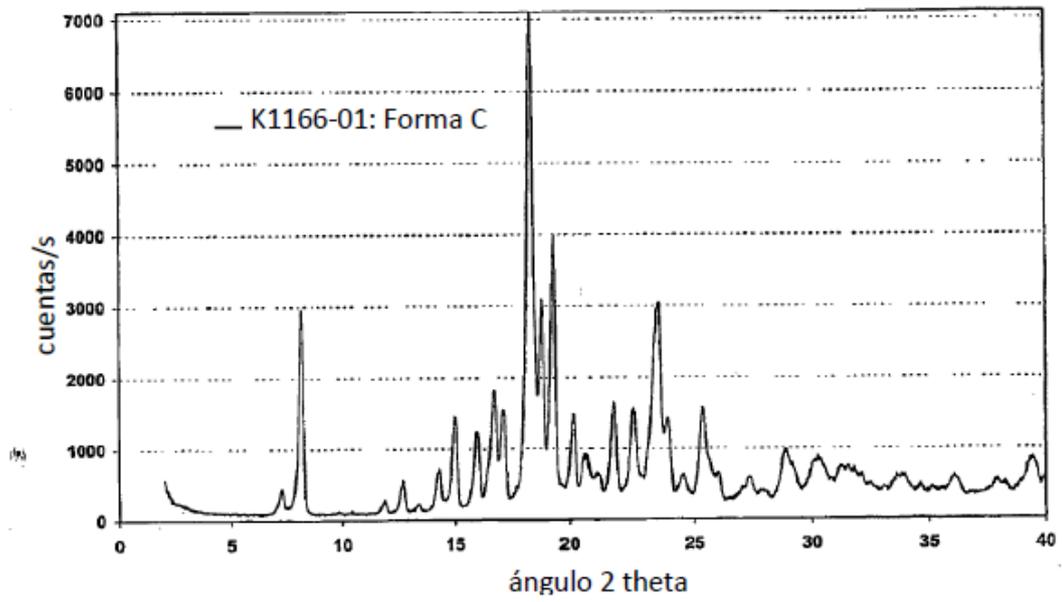


Figura 5:

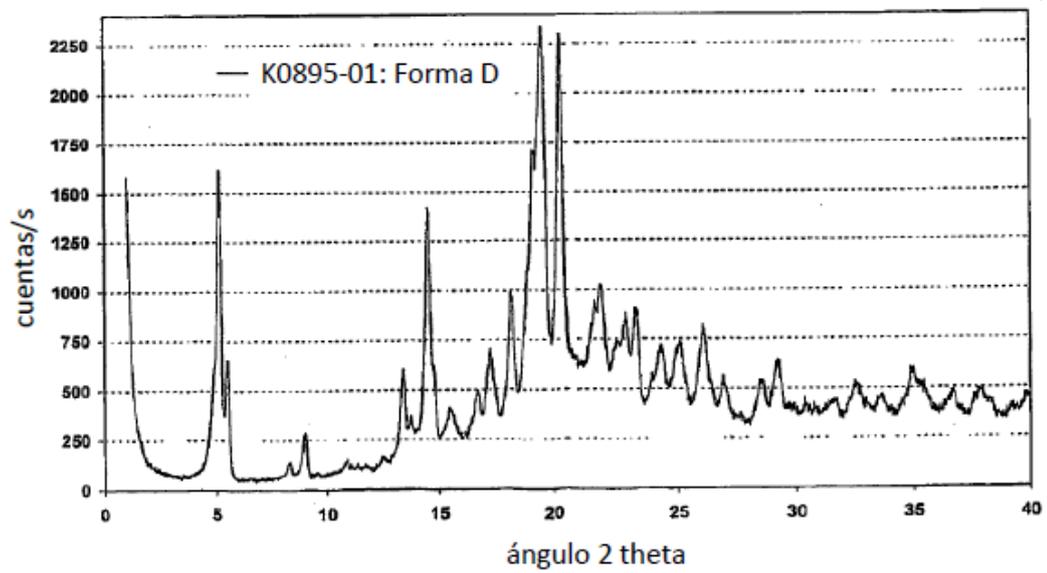


Figura 6:

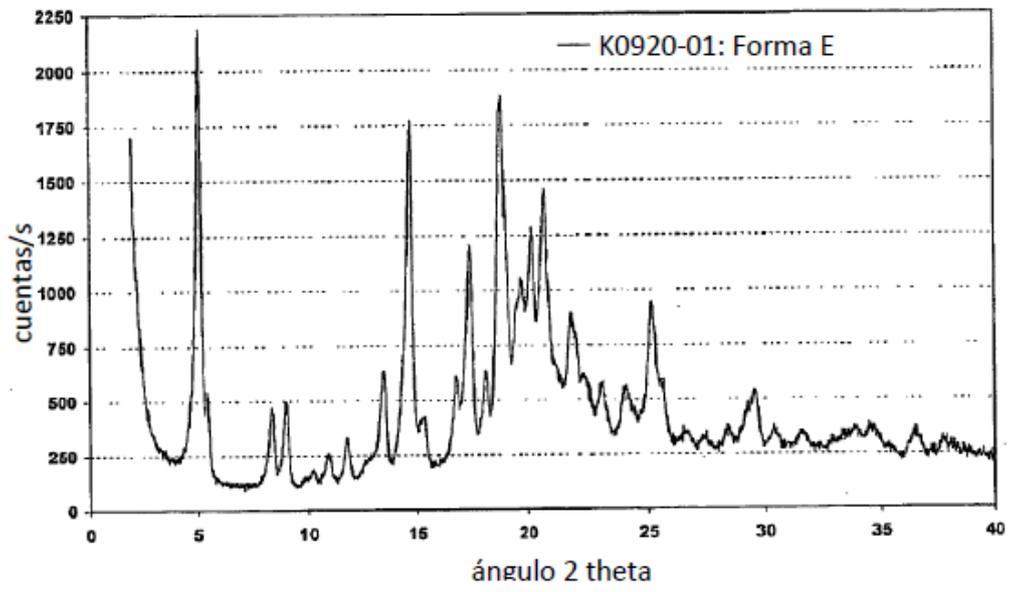


Figura 7:

