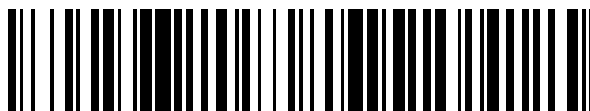


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 040**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/74** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007 E 07857734 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2114405**

54 Título: **Forma cocrystalina "A" con metilparaben de la [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona**

30 Prioridad:

**28.12.2006 EP 06127269**

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

**04.05.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
GRENZACHERSTRASSE, 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BUBENDORF, ANDRÉ;  
DEYNET-VUCENOVIC, ANNETTE;  
DIODONE, RALPH;  
GRASSMANN, OLAF;  
LINDENSTRUTH, KAI;  
PINARD, EMMANUEL;  
ROHRER, FRANZISKA E. y  
SCHWITTER, URS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 535 040 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).

## DESCRIPCION

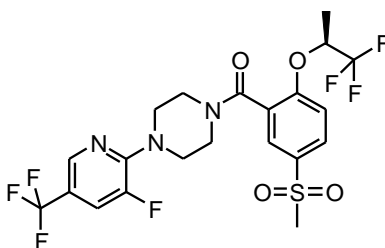
Forma cocrystalina "A" con metilparaben de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

La presente invención se refiere a una forma cristalina distinta de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona y a su utilización para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

La [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona ya se ha descrito en la solicitud de patente PCT publicada con el nº WO 2005/014563.

La forma cristalina de la de 4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona son idóneas para la fabricación de una formulación farmacéutica.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a la forma cristalina A del compuesto siguiente:



En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene una forma cristalina A de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona como ingrediente activo.

En otro aspecto más, la invención se refiere al uso de una forma cristalina A de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa en memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que están desequilibrados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos con déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

El presente invento se dirige al objeto como se reivindica en las reivindicaciones. La descripción que supera el alcance de las reivindicaciones se introduce en la descripción solo como referencia.

Las formas sólidas recién mencionadas pueden distinguirse mediante sus propiedades físicas y químicas, que pueden caracterizarse por los espectros infrarrojos, los modelos de difracción de rayos X del material en polvo, el comportamiento en fusión y las temperaturas de transición vítrea.

Figura 1: representa un modelo de XRPD (difracción de rayos X de material en polvo) de un lote típico de la forma A de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Figura 2: representa un espectro IR (espectroscopía infrarroja) de un lote típico de la forma A de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Figura 3: representa una curva DSC (calorimetría de escaneo diferencial) de un lote típico de la forma A de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Figura 4: representa una curva TGA (análisis termogravimétrico) de un lote típico de la forma A de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

La ley de Bragg describe la difracción de un material cristalino con la ecuación:

$$2d \text{ seno } \theta = n \lambda$$

en la que d = la distancia perpendicular entre dos planos adyacentes de un cristal (espaciado d),  $\theta$  = ángulo de Bragg,  $\lambda$  = longitud de onda y n = número entero.

Si se cumple la ley de Bragg, los rayos reflejados están en fase e interfieren de modo constructivo, de modo que se observan picos de difracción de Bragg en el modo de difracción de rayos X. Cuando los ángulos de incidencia son

distintos del ángulo de Bragg, los rayos reflejados están fuera de fase y se produce una interferencia destructiva o anulación. El material amorfo no cumple la ley de Bragg y en su modelo de difracción de rayos X no se observan picos de difracción de Bragg.

5 “FWHM” significa la anchura total en la mitad del máximo, que es la anchura de un pico que aparece en el modelo XRPD en la mitad de su altura.

“API” se emplea como abreviatura de ingrediente farmacéutico activo.

10 “DSC” se emplea aquí como abreviatura de calorimetría de escaneo diferencial. Las curvas de DSC se registran en un calorímetro de escaneo diferencial de Mettler-Toledo™ tipo DSC 820 o DSC 821 con un sensor FRS05. Los ensayos de idoneidad del sistema y los calibrados se efectúan con arreglo al procedimiento de trabajo con un patrón interno.

15 Para las mediciones de las formas cristalinas se colocan aproximadamente 2-6 mg de muestra en cubetas de aluminio, se pesan cuidadosamente y se cierran herméticamente con tapas de perforación. Antes de la medición se perforan automáticamente las tapas, produciéndose orificios de aprox. 1,5 mm. Se calientan las muestras en una corriente de nitrógeno de unos 100 ml/min aplicando una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

20 Para las mediciones de las formas amorfas se colocan aproximadamente 2-6 mg de muestra en cubetas de aluminio, se pesan cuidadosamente y se cierran herméticamente. Después se calientan las muestras en corriente de nitrógeno de un caudal de 100 ml/min aplicando una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

25 Tal como se emplea aquí, “DVS” es la abreviatura de Dynamic Vapor Sorption. Las isotermas de DVS se registran en un sistema de equilibrado de humedad de tipo DVS-1 (SMS Surface Measurements Systems). Se miden gradualmente las isotermas de sorción/desorción dentro de un intervalo del 0% h.r. al 90% h.r. a 25°C. Se elige un cambio de peso de <0,002 mg/min como criterio para iniciar el siguiente nivel de humedad relativa (con un tiempo de equilibrado máximo de seis horas, si no se ha alcanzado el criterio del peso). Se corrigen los datos teniendo en cuenta el porcentaje de humedad inicial de las muestras; es decir, se toma como punto cero el peso después del secado de las muestras en una humedad relativa del 0%.

30 La “forma A” se emplea aquí como abreviatura de la forma cristalina A de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

35 “IR” se emplea aquí como abreviatura de infrarrojo, por tanto “espectro IR” significa espectro infrarrojo. Los espectros IR se registran a partir de una película de una suspensión Nujol de aproximadamente 5 mg de muestra y un poco de Nujol entre dos placas de cloruro sódico, con un espectrómetro FTIR en transmitancia. El espectrómetro es del tipo Nicolet™ 20SXB u otro equivalente (resolución = 2 cm<sup>-1</sup>, 32 o más escaneos añadidos, detector de tipo MCT).

40 “XRPD” se emplea como abreviatura de difracción de rayos X del material en polvo. Los modelos de difracción de rayos X se registran en condiciones ambientales en geometría de transmisión con un difractómetro STOE STADI P (radiación Cu K $\alpha$ , monocromador primario, detector sensible a la posición, rango angular de 3 a 42 2-theta (grados), aproximadamente durante un tiempo total de medición de 60 minutos). Las muestras se preparan y se analizan sin procesado adicional (p.ej. molienda o tamizado) de la sustancia.

45 Como alternativa, los modelos de difracción de rayos X se miden en geometría de transmisión con un difractómetro de STOE STADIP y radiación CuK $\alpha$  (1,54 Å) y un detector sensible a la posición. Se colocan las muestras (aproximadamente 50 mg) entre láminas finas de polímero (o de aluminio) y se analizan sin proceso ulterior (p.ej. molienda ni tamizado) de la sustancia.

50 Los modelos de difracción rayos X se miden también en un difractómetro de rayos X del material en polvo del tipo Scintag X1, equipado con un foco sellado de radiación de cobre K $\alpha$ 1. Se escanean las muestras entre 2° y 36° 2-theta (grados) con una velocidad de 1° por minuto con anchuras de rendija de rayo incidente de 2 a 4 mm y anchuras de rendija de rayos difractados de 0,3 y 0,2 mm.

55 Para el análisis de la estructura cristalina de los cristales individuales se monta un marco en un goniómetro y se mide en condiciones ambientales. Como alternativa se enfría el cristal en una corriente de nitrógeno durante la medición. Se recogen los datos en un sistema del tipo STOE Imagen Plate Diffraction System (IPDS) de STOE (Darmstadt). En este caso se emplea para la recogida de datos la radiación del Mo a una longitud de onda de 0,71 Å. Se procesan los datos con un programa informático de STOE IPDS. Se resuelve la estructura del cristal y se refina con programas informáticos cristalográficos estándar. En este caso se emplea el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe).

65 Como alternativa, se emplea una colección de datos para la radiación del sincrotrón. Se monta un cristal individual en un marco y se enfría a aproximadamente 100 K en una corriente de nitrógeno. Se recogen los datos en la Swiss

Light Source beamline X10SA empleando un detector del tipo MAR CCD225 con radiación de sincrotrón y se procesan los datos con un programa XDS. Se resuelve la estructura cristalina con un programa informático estándar de cristalografía. En este caso se emplea el programa ShelXTL de Bruker AXS (Karlsruhe). Se resuelve la estructura cristalina y se refina con un programa ShelXTL (Bruker AXS, Karlsruhe).

5 “TGA” aquí empleado es la abreviatura de análisis termogravimétrico. Las curvas de TGA se registran en un analizador termogravimétrico Mettler-Toledo™ (TGA850 o TGA851). Los ensayos de idoneidad de sistema y los calibrados se efectúan con arreglo al procedimiento de operación con patrón interno.

10 Para los análisis termogravimétricos se colocan aprox. 5-10 mg de muestra en cubetas de aluminio, se pesan con precisión y se cierran herméticamente con tapas perforables. Antes de la medición se perforan automáticamente las tapas, resultando de ello orificios de aprox. 1,5 mm. A continuación se calientan las muestras en una corriente de nitrógeno de unos 50 ml/min, aplicando una velocidad de calentamiento de 5 K/min.

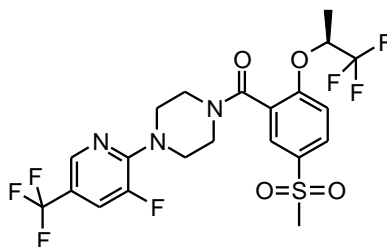
15 “Farmacéuticamente aceptable” por ejemplo vehículos, excipientes, adyuvantes, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes, etc., farmacéuticamente aceptables indica que son farmacológicamente aceptables y sustancialmente no tóxicos para el sujeto al que se administra un compuesto concreto.

20 “Farmacéuticamente aceptable” significa, pues, sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra el material farmacéuticamente aceptable.

25 Un “cocrystal” se forma entre un API molecular o iónico y un formador de cocrystal, que en condiciones ambientales es un sólido, es decir, un cocrystal es un material cristalino multicomponente que contiene dos o más sólidos (en condiciones ambientales).

La “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

30 Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a cuatro nuevas formas cristalinas y a una forma amorfa del siguiente compuesto:



35 [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona.

Se ha encontrado que la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona puede aislarse, en función del método de obtención, como forma A.

40 La forma A puede aislarse por diversos métodos de cristalización diferentes de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona de la manera descrita a continuación.

En cierta forma de ejecución de la invención, se obtiene la forma A por un método que consta de los pasos de:

45 - ya sea recristalización de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona después de la siembra;

50 - ya sea recristalización de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona y cristalización espontánea por debajo de 40°C, sin siembra.

En cierta forma de ejecución, la forma A puede obtenerse por recristalización de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona en etanol a cierta temperatura y concentración después de la siembra con posterior cristalización con enfriamiento. La forma A puede obtenerse normalmente por recristalización de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona en etanol y cristalización espontánea por debajo de 40°C, sin siembra,

con posterior precipitación durante el enfriamiento. Sin embargo, la formación de la forma A no se limita al etanol, etanol/agua, metanol, metanol/agua, tolueno, 2-propanol, dioxano/agua y dioxano.

5 Estos métodos de obtención y en particular la obtención de cristales por siembra se describen con mayor detalle en los ejemplos que siguen.

La forma A es una forma libre de disolvente, puesto que no se observa una pérdida significativa de peso en la curva de la TGA antes de la descomposición.

10 La forma A puede caracterizarse al menos por tres picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con radiación CuK $\alpha$  y expresados en grados 2-theta en aproximadamente: 13,1, 14,3, 15,4, 16,2, 17,1, 17,2, 17,6, 18,0, 19,8, 20,1, 20,4, 21,0, 22,6, 24,3.

15 La forma A puede caracterizarse al menos por cinco picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con radiación CuK $\alpha$  y expresados en grados 2-theta en aproximadamente: 13,1, 14,3, 15,4, 16,2, 17,1, 17,2, 17,6, 18,0, 19,8, 20,1, 20,4, 21,0, 22,6, 24,3.

20 La forma A puede caracterizarse al menos por siete picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con radiación CuK $\alpha$  y expresados en grados 2-theta en aproximadamente: 13,1, 14,3, 15,4, 16,2, 17,1, 17,2, 17,6, 18,0, 19,8, 20,1, 20,4, 21,0, 22,6, 24,3.

La forma A puede caracterizarse también por los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con radiación CuK $\alpha$  y expresados en grados 2-theta en aproximadamente: 13,1, 14,3, 15,4, 16,2, 17,1, 17,2, 17,6, 18,0, 19,8, 20,1, 20,4, 21,0, 22,6 y 24,3.

25 El término "aproximadamente" significa en este contexto que hay una inseguridad en las medidas de los grados 2-theta de  $\pm 0,2$  (expresados en grados 2-theta).

30 La forma A puede caracterizarse también por el modelo de difracción de rayos X sustancialmente del modo representado en la figura 1.

35 La forma A puede caracterizarse también por un espectro infrarrojo que tiene bandas agudas en 3032, 1645, 1623, 1600, 1581, 1501, 1342, 1331, 1314, 1291, 1266, 1245, 1154, 1130, 1088, 1054, 1012, 976, 951, 922, 889, 824, 787, 758, 739, 714 y 636  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$ ).

La forma A puede caracterizarse también por el espectro infrarrojo sustancialmente del modo que se representa en la figura 2.

40 La forma A puede caracterizarse también por un punto de fusión con temperatura de inicio (DSC) comprendida entre 138°C y 144°C.

Estas características y otras se representan en las figuras de 1 a 4.

45 Se realiza el análisis de la estructura de cristal individual de la forma A. En la tabla 1 se recoge una lista con algunos de los datos estructurales del cristal. El modelo XRPD experimental registrado con la forma A corresponde al modelo teórico calculado a partir de los datos estructurales del cristal. En la estructura del cristal individual de la forma A, el anillo de piperazina presenta una conformación de silla con el sustituyente piridina que ocupa la posición ecuatorial.

50 Tabla 1 Datos de la estructura del cristal de la forma A

Nombre	Forma A
fórmula empírica	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S
peso de la fórmula	543,46
temperatura	88 K
grupo espacial	P2(1)2(1)2
dimensiones de la celdilla unitaria	a = 45,050(9) Å alpha = 90 grados B = 8,3500(17) Å beta = 90 grados C = 12,380(3) Å gamma = 90 grados
volumen de la celdilla	4657,0(16) Å <sup>3</sup>
moléculas por celdilla unitaria	8
densidad calculada	1,550 g/cm <sup>3</sup>

En una forma de ejecución de la invención, el compuesto [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona contiene por lo menos un 70% de un polimorfo cristalino de la forma A descrita anteriormente; en cierta forma de ejecución, contiene por lo menos un 90% de un polimorfo cristalino de la forma A descrita anteriormente; en cierta forma de ejecución, contiene por lo menos un 96% de un polimorfo cristalino de la forma A descrita anteriormente; en cierta forma de ejecución, contiene por lo menos un 99% de un polimorfo cristalino de la forma A descrita anteriormente.

Tal como se ha mencionado antes, en un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que, como ingrediente activo, contiene una forma cristalinas A.

Las composiciones farmacéuticas según la invención, además de una de las formas cristalinas o amorfa de la invención mencionadas anteriormente, pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos idóneos, farmacéuticamente aceptables, incluyen a los vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales y similares. Los vehículos idóneos para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa normalmente no es necesario el uso de vehículos en las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para las soluciones incluyen, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares.

En una composición, el ingrediente activo puede formularse en concentraciones bajas o elevadas, acompañado por adyuvantes habituales, farmacéuticamente aceptables, ya conocidos en la técnica.

Estas composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La invención proporciona también un proceso de producción de tales composiciones, que consiste en alojar las modificaciones y formas mencionadas antes dentro de la forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes farmacéuticamente aceptables. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación en la que se administra el ingrediente activo, es decir, las formas cristalinas o amorfas según la invención, puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustar a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración oral, la dosificación para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg, con preferencia entre 1 mg y 240 mg, y con mayor preferencia todavía entre 3 mg y 120 mg al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o bien dividirse en varias subdosis y, por otro lado, el límite superior indicado puede rebasarse si se considera indicado.

En la siguiente tabla se presenta un ejemplo de una formulación típica de cápsula que puede fabricarse con arreglo a la invención.

#### Formulación

Formulación de cápsulas (granulación húmeda)

Tabla 4: composición de formulación de cápsula

Ele m.	Ingrediente	mg/cápsula				
		1,0 mg	3,0 mg	10,0 mg	25,0 mg	40,0 mg
1.	forma A de ingrediente act.	1,00	3,00	10,00	25,00	40,00
2.	lactosa monohidratada	114,00	112,00	105,00	90,00	75,00
3.	almidón de maíz	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
4.	almidón-glicolato sódico	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
5.	Povidone 30	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
6.	talco	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
7.	estearato magnésico	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Total	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00

#### Proceso de fabricación

1. En una mezcladora idónea se mezclan los elementos 1, 2, 3, 4 y 5.
2. Se granula el polvo mezclado en el paso 1 con el líquido de granulación.
3. Se criba la mezcla procedente del paso 2, se seca y se tamizan los gránulos.
4. Se añaden los elementos 6 y 7 a los gránulos secos y tamizados del paso 3 y se mezclan.

5. Se envasa la mezcla del paso 4 en cápsulas idóneas.

### **Ejemplos**

#### **Obtención de compuestos según la invención**

##### 5 **Ejemplo 1**

Obtención de la forma A

#### **Generalidades**

10 La forma A puede obtenerse por digestión en disolventes p.ej. metanol, etanol, 2-propanol, acetato de isopropilo, éter de metilo y t-butilo, tolueno o mezclas de disolventes p.ej. acetona/agua (p.ej. 1:1, p/p), agua/metanol (p.ej. 1:1, p/p), agua/etanol (p.ej. 0,4:0,6, p/p). Puede obtenerse también por recristalización de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona con o sin siembra en sistemas de disolventes que contengan, pero no se limiten a: etanol, agua/etanol (p.ej. 0,6:0,4, p/p).

#### **Procedimiento de cristalización**

15 Se disuelven 30,0 g de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona en 150 g de etanol y se calienta a 70°C. Se filtra la solución en caliente. Se reduce la temperatura a 40–42°C. A 40–42°C se añaden 300 mg de cristales de siembra de la forma A de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona. Se mantiene la temperatura en 40-42°C durante 1 h. A continuación se enfría la suspensión a una velocidad de 0,3 K/min hasta un valor entre 0 y -5°C. Después de agitar entre 0 y -5°C durante 1 h se filtran los cristales, se lavan con aprox. 20 ml de etanol (entre 0 y -5°C) y se secan a 50°C / 0-20 mbar durante 14 h. Rendimiento: 26,31 g (87,7 %).

#### **Obtención de cristales de siembra de la forma A**

25 Los cristales de siembra de la forma A pueden obtenerse por digestión de una suspensión de la [4-(3-fluor-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona en sistemas de disolvente que contengan, pero no se limiten a: etanol, metanol y mezclas acuosa del tipo etanol/agua (p.ej. 0,4:0,6 p/p). Después de agitar la suspensión a temperatura ambiente durante varios días se pueden filtrar los cristales de la forma A y se secan a 50°C / 0-20 mbar durante 14 h. Es posible que se tenga que repetir este procedimiento varias veces.

30

#### **Propiedades de estado sólido de la forma A**

En las figuras de 1 a 4 se recogen el modelo XRPD, el espectro IR, la curva DSC y la curva TG de la forma A.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina A de la [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona, caracterizada por lo menos por tres picos elegidos entre los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con radiación CuK $\alpha$ , expresado en grados 2-theta = 13,1, 14,3, 15,4, 16,2, 17,1, 17,2, 17,6, 18,0, 19,8, 20,1, 20,4, 21,0, 22,6 y 24,3 ( $\pm 0,2$ ).
- 10 2. Una forma cristalina A de la [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona, caracterizada por los siguientes picos de difracción de rayos X obtenidos con radiación CuK $\alpha$ , expresado en grados 2-theta = 13,1, 14,3, 15,4, 16,2, 17,1, 17,2, 17,6, 18,0, 19,8, 20,1, 20,4, 21,0, 22,6 y 24,3 ( $\pm 0,2$ ).
- 15 3. Una forma cristalina A de la [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona, caracterizada por un espectro infrarrojo que tiene bandas agudas en 3032, 1645, 1623, 1600, 1581, 1501, 1342, 1331, 1314, 1291, 1266, 1245, 1154, 1130, 1088, 1054, 1012, 976, 951, 922, 889, 824, 787, 758, 739, 714 y 636 cm<sup>-1</sup> ( $\pm 3$  cm<sup>-1</sup>).
- 20 4. El compuesto [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona en el que por lo menos un 70% está presente en una forma descrita en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3.
- 25 5. Un método para la obtención de una forma cristalina A de la [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona que consta de los pasos de:
- 30 - ya sea recristalización de la [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona después de la siembra;
- ya sea recristalización de la [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona y cristalización espontánea por debajo de 40°C, sin siembra.
- 35 6. Una composición farmacéutica que contiene una forma cristalina A de la [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como ingrediente activo.
- 40 7. Uso de una forma cristalina A de la [4-(3-fluor-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona, como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento útil para tratar psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa en memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que están desequilibrados los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos con déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.



FIGURA 1

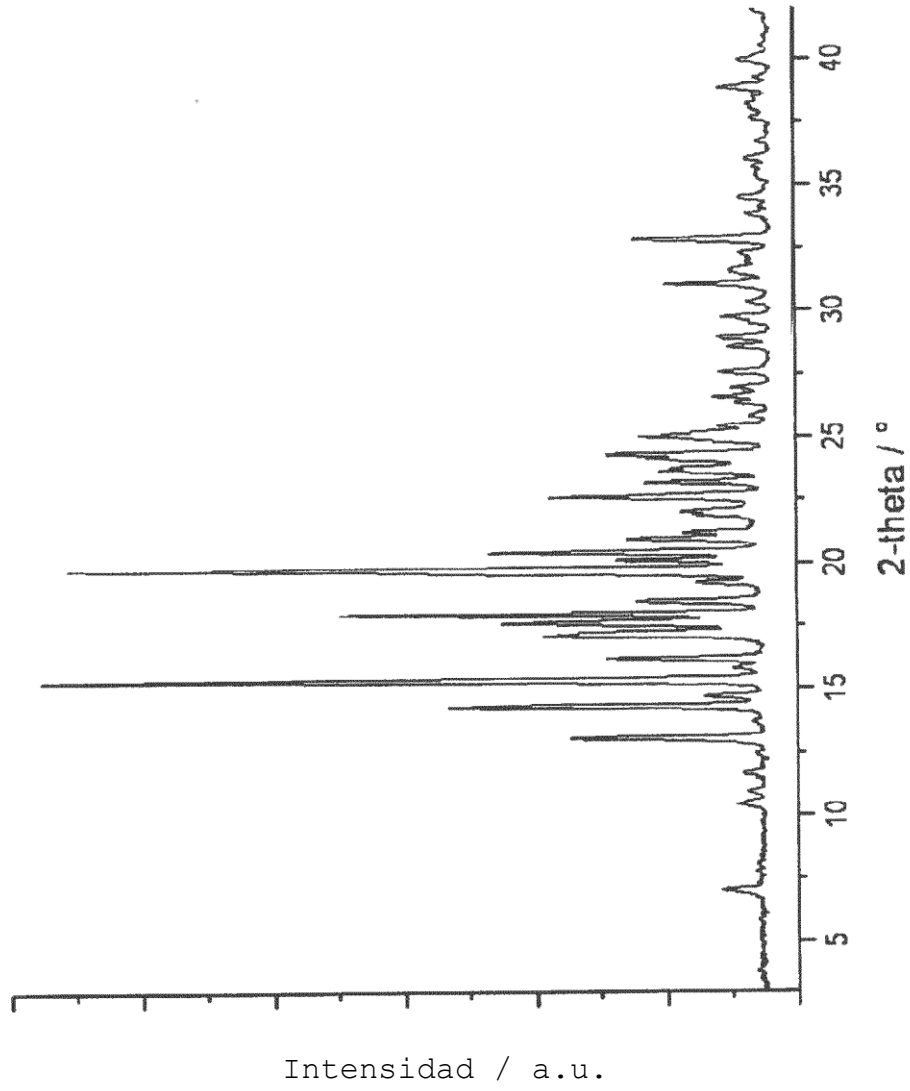


FIGURA 2

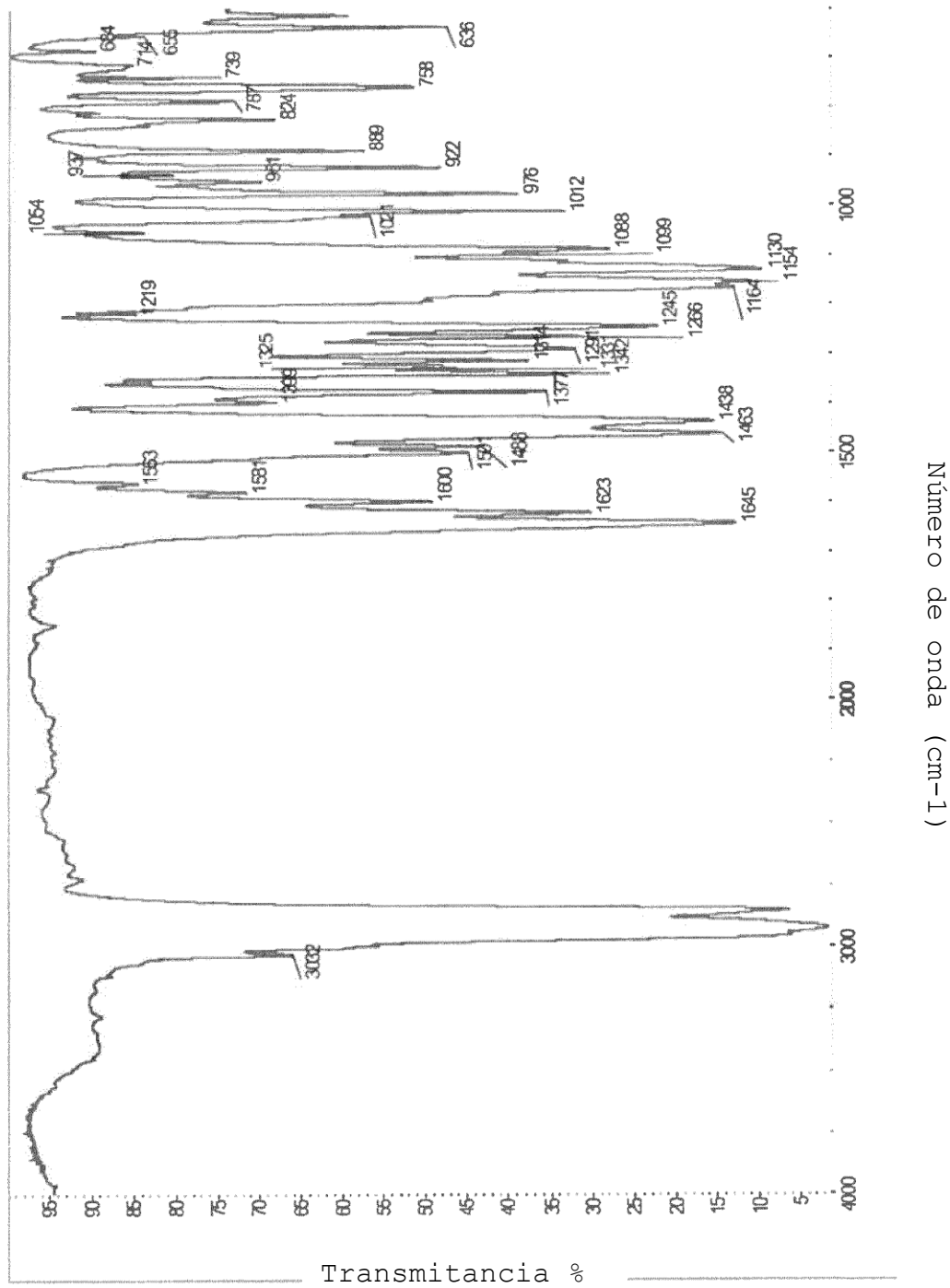


FIGURA 3

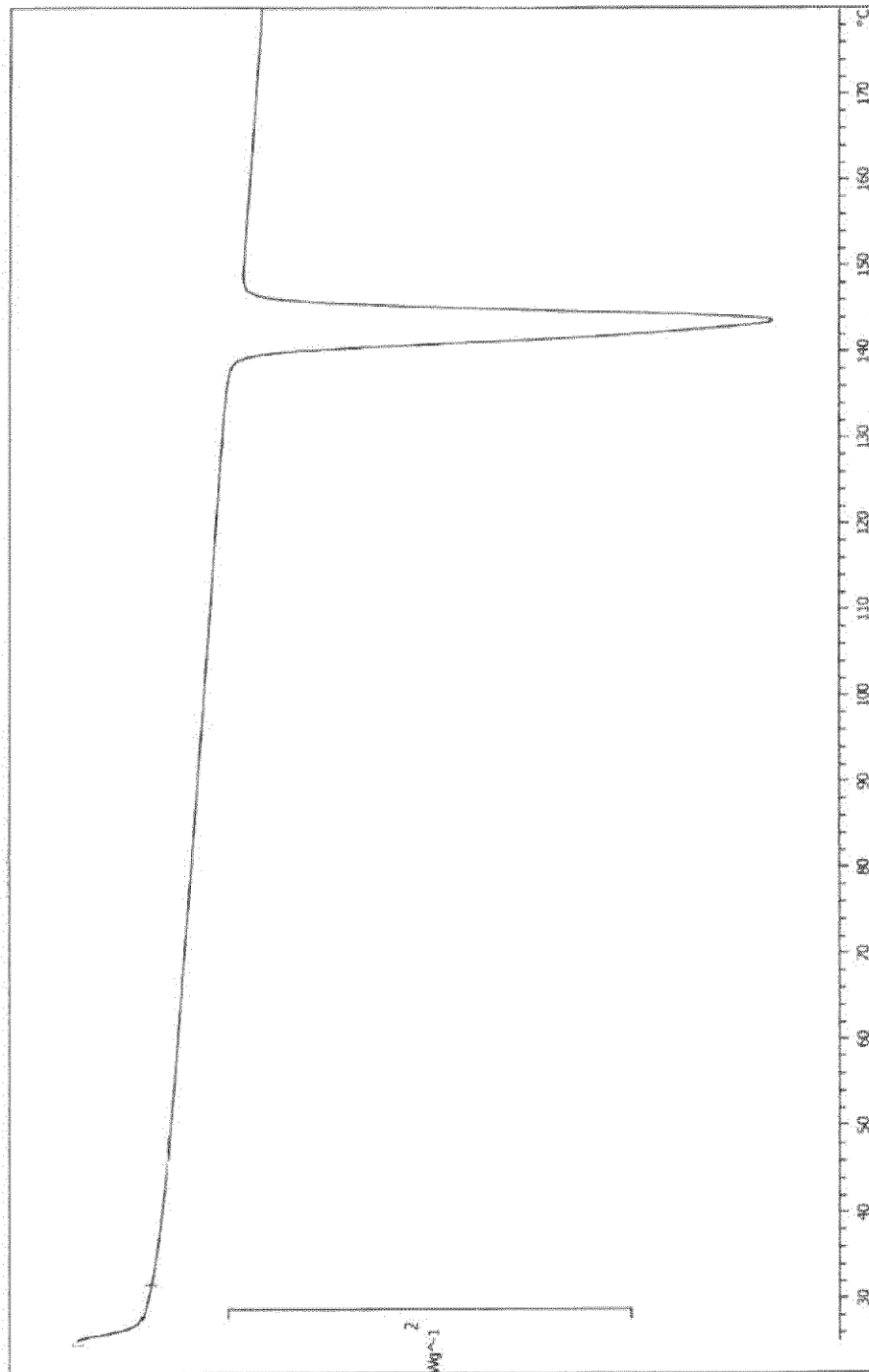


FIGURA 4

