

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 035**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/06** (2006.01)

**C07D 265/32** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013 PCT/IB2013/051440**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13124823**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013 E 13752547 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2817305**

54 Título: **Proceso mejorado para la preparación de apreptant**

30 Prioridad:

**23.02.2012 IN MM04952012**

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

**18.04.2017**

73 Titular/es:

**PIRAMAL ENTERPRISES LIMITED (100.0%)  
Piramal Tower Ganpatrao Kadam Marg Lower  
Parel  
Mumbai 400 013, IN**

72 Inventor/es:

**LADKAT, PRASHANT;  
WAGH, GANESH;  
JAGTAP, ASHUTOSH;  
ROY, MITA;  
HARIHARAN, SIVARAMAKRISHNAN y  
CHOUKEKAR, MILIND**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

Observaciones :

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

**ES 2 609 035 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).

**Proceso mejorado para la preparación de aprepitant****Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Aprepitant). Más particularmente, la presente invención se refiere a un proceso in-situ para la preparación de aprepitant.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

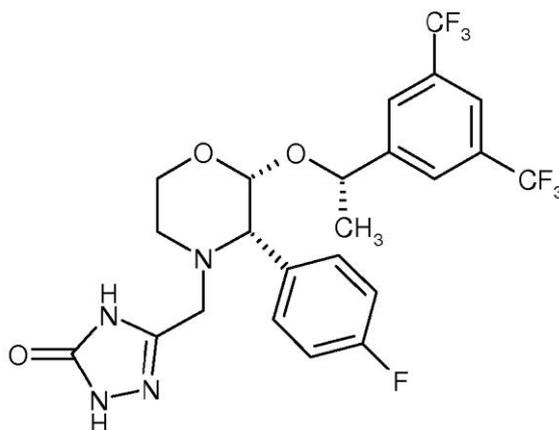
El aprepitant se conoce químicamente como, 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, representado estructuralmente en la presente por la fórmula I,

15

20

25

30

**Fórmula I**

35

El aprepitant es un compuesto químico antiemético que pertenece a la clase de Sustancias P Antagonistas de fármacos. El aprepitant bloquea la señal emitida por los receptores de NK1 y por lo tanto también se clasifica como NK1 antagonista. El NK1 es un receptor acoplado a la proteína G y está localizado en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Este receptor tiene un ligando dominante conocido como Sustancia P (SP). La SP es un neuropéptido, compuesto de 11 aminoácidos, que envía y recibe impulsos y mensajes desde el cerebro. Se encuentra en altas concentraciones en el centro del vómito del cerebro y, cuando se activa, da lugar a un reflujo de vómito. El aprepitant ha demostrado que inhibe tanto la emesis aguda como la retardada inducida por fármacos quimioterapéuticos citotóxicos y las náuseas y el vómito postoperatorios bloqueando el aterrizaje de SP en los receptores en las neuronas cerebrales. El aprepitant se fabrica por Merck & Co. bajo el nombre comercial Emend®.

45

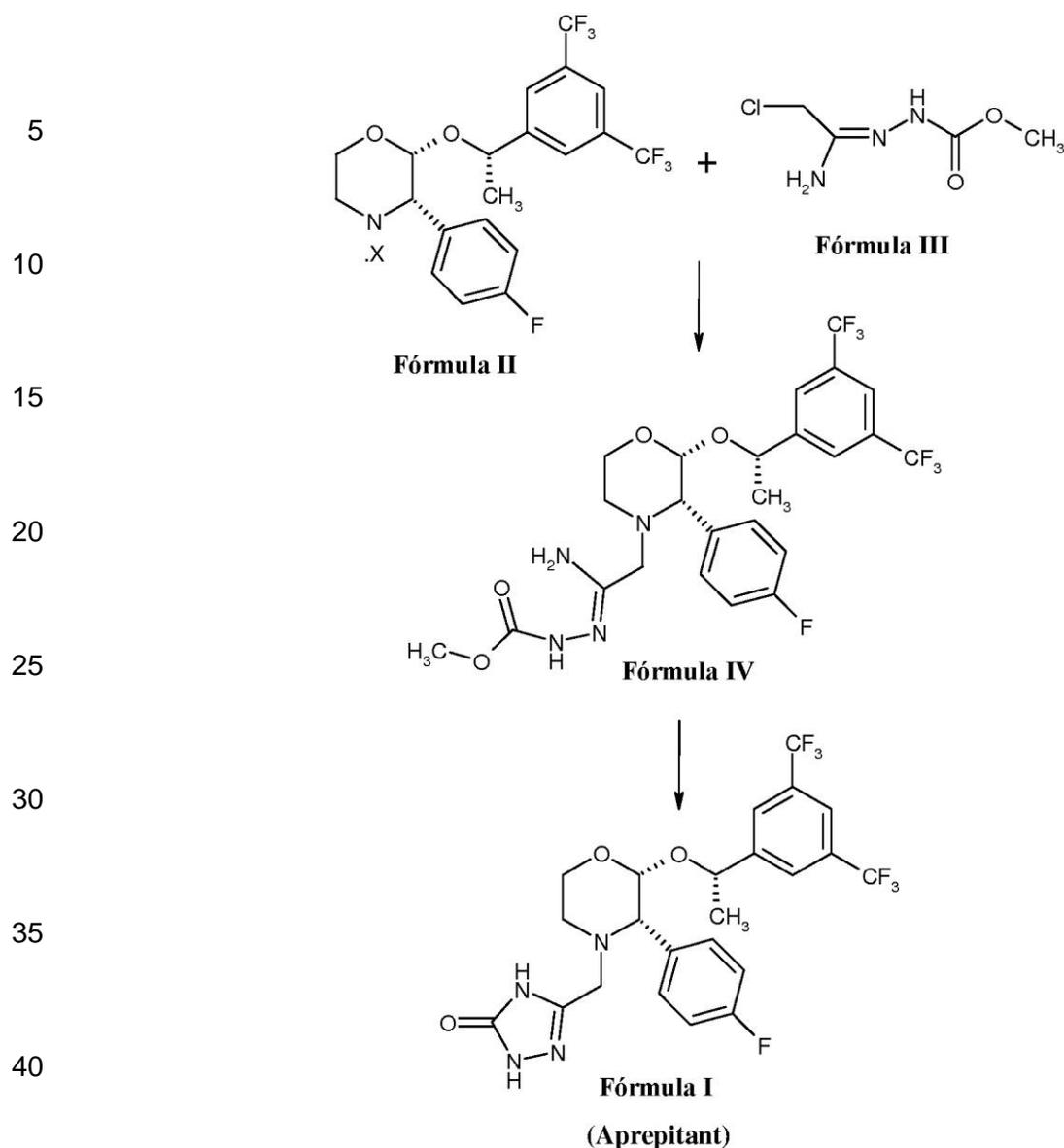
El proceso para la preparación del aprepitant de fórmula I se divulga en los documentos del estado de la técnica. Generalmente el proceso conlleva la condensación de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II o sus sales con éster metílico de ácido 2-(2-cloro-1-iminoetil)hidrazinacarboxílico de fórmula III para obtener éster metílico de ácido 2-[2-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-1-iminoetil]hidrazinacarboxílico de fórmula IV, que se cicla después para obtener el aprepitant (por ejemplo, WO2011/147279). El proceso general para la preparación del aprepitant divulgado en el estado de la técnica se representa químicamente en la presente a continuación.

50

55

60

65



45 en donde en la Fórmula II, X = H o sales farmacéuticamente aceptables como clorhidrato, oxalato, alcanfor sulfonato, p-toluenosulfonato, etc.

50 Los procesos para la preparación de aprepitant de fórmula I divulgado en los documentos del estado de la técnica a partir de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II o sus sales están asociados con varias desventajas. Principalmente los procesos utilizan grandes volúmenes de solventes orgánicos para la condensación del compuesto de fórmula II con éster metílico de ácido 2-(2-cloro-1-iminoetil)hidrazinocarboxílico de fórmula III para obtener éster metílico de ácido 2-[2-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-1-iminoetil]hidrazinocarboxílico de fórmula IV, que se asila de la mezcla de la reacción como un sólido, espuma, líquido viscoso o líquido usando procesos de elaboración como extracción, evaporación, cristalización, etc. Además el compuesto aislado de fórmula IV se cicla en presencia de un solvente orgánico a alta temperatura para producir aprepitant. Además, el aislamiento del compuesto de fórmula IV de la mezcla de la reacción resulta en pérdida de rendimiento, lo que eventualmente produce la pérdida de rendimiento total en la preparación del aprepitant a partir del compuesto de fórmula II.

60 El producto, Aprepitant, 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona y sus sales farmacéuticamente aceptables se divulgan en la Patente US N° 5.719.147 (referida en lo sucesivo como Patente US'147). El proceso para la preparación del aprepitant descrito en la Patente US'147 comprende los pasos de: (a) la reacción de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina (referido en la sucesivo también como "base libre del compuesto de fórmula II") con el compuesto de fórmula III usando N,N-diisopropiletilamina como una base en

5 presencia de acetonitrilo como un solvente a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de la reacción obtenida se dividió entre cloruro de metileno y agua y la capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, la mezcla de la reacción resultante se pasó a través de cromatografía flash para obtener el compuesto de fórmula IV como una espuma; (b) el compuesto de solución de fórmula IV en xileno se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas y después la mezcla de la reacción resultante se pasó a través de cromatografía flash para producir 79% de aprepitant. El proceso divulgado en la Patente US'147 requiere el aislamiento del compuesto de fórmula IV de la mezcla de la reacción usando métodos de extracción y evaporación. El proceso también utiliza cromatografía flash para obtener el compuesto de fórmula IV y aprepitant. El paso (a) del proceso implica el uso de una base orgánica como N,N-diisopropiletilamina y alrededor de 17 volúmenes de solvente orgánico, es decir acetonitrilo. Así, el aislamiento del compuesto de fórmula IV que implica el uso de tal gran volumen de solventes orgánicos, como acetonitrilo y el uso de técnicas de cromatografía flash vuelve el proceso caro, largo, tedioso e industrialmente no viable.

15 La Publicación de Solicitud de PCT N° WO2009/116081 (referido en lo sucesivo como solicitud de patente WO'081) divulga un proceso para la preparación de aprepitant de fórmula I que comprende los pasos de: (a) tratar la base libre del compuesto de fórmula II con ácido oxálico en metanol para precipitar la sal de oxalato del compuesto de fórmula II; (b) convertir la sal de oxalato resultante del compuesto de fórmula II en su base libre por tratamiento con 10% de solución de hidróxido de sodio, que se hizo reaccionar después con el compuesto de fórmula III usando carbonato de potasio en presencia de dimetilsulfóxido para obtener el compuesto sólido de fórmula IV; (c) someter a reflujo la solución que contiene el compuesto de fórmula IV en xileno y N,N-diisopropiletilamina durante 4-6 horas para obtener aprepitant bruto; (d) purificar el aprepitant bruto para obtener aprepitant puro. El proceso divulgado en la solicitud de patente WO'081 es de hecho un proceso largo ya que dicho proceso implica convertir primero la base libre del compuesto de fórmula II a su sal de oxalato y después convertir la sal de oxalato de nuevo en la base libre del compuesto de fórmula II. También, el proceso requiere el uso de 5 volúmenes de solvente orgánico en el paso (a) y aproximadamente 9 volúmenes de solvente orgánico en el paso (c). Por lo tanto, dicho proceso para la preparación de aprepitant que no es solamente largo sino que también implica el uso de grandes volúmenes de solventes orgánicos volviendo de este modo el proceso industrialmente desventajoso.

30 La Publicación de Solicitud de PCT N° WO2009/001203 divulga un proceso para la preparación de aprepitant de fórmula I que comprende los pasos de: (a) tratar la solución de la base libre del compuesto de fórmula II en metil terc-butil éter y heptano con ácido (R)(-)-alcanfor sulfónico para producir sal de alcanfor sulfonato del compuesto de fórmula II; (b) hacer reaccionar la sal resultante con el compuesto de fórmula III en presencia de carbonato de potasio, dimetilformamida y una solución de N-metilcarboxi-2-cloroacetamidrazona en dimetilformamida seguido por agitación hasta la finalización de la reacción. Después de la finalización de la reacción se cargan agua y metil terc-butil éter a la mezcla de la reacción y se separa la capa orgánica; (c) concentrar la capa orgánica para obtener producto bruto de fórmula IV; (d) disolver el compuesto resultante de fórmula IV en xileno seguido por calentamiento a reflujo a temperatura de 135° C a 140° C para producir aprepitant bruto; (e) purificar adicionalmente el aprepitant bruto para producir aprepitant puro.

40 La Publicación de Solicitud de Patente US N° 2010/0004242 (referida en lo sucesivo como solicitud de patente US'242) divulga un proceso para la preparación de aprepitant de fórmula I que implica la reacción de sal de 4-metilbencenosulfonato del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III usando carbonato de potasio en polvo en presencia de dimetilsulfóxido a una temperatura de 20° C a 23° C para obtener la mezcla de la reacción que contiene el compuesto de fórmula IV, la mezcla de la reacción obtenida se inactivó con agua y se extrajo con tolueno. La capa de tolueno extraída se lavó después con agua y se concentró la capa de tolueno a presión atmosférica a la extensión máxima para obtener residuo líquido viscoso, que se calentó después a una temperatura de 135° C a 137° C durante 2 horas para obtener un residuo sólido. El residuo sólido en elaboración adicional produjo aprepitant. La solicitud de patente US'242, que describe la preparación de aprepitant a partir del compuesto de fórmula IV informa que la ciclación del compuesto de fórmula IV se llevó a cabo en ausencia de un solvente. Sin embargo, el proceso descrito en dicha solicitud de patente, como se ha tratado anteriormente, describe de hecho calentar una líquido viscoso, que contiene el compuesto de fórmula IV, a una temperatura de 135° C a 137° C para obtener aprepitant. El líquido viscoso usado para la ciclación del compuesto de fórmula IV se obtuvo por la concentración de la capa de tolueno a una presión atmosférica, que indica la presencia de tolueno en el líquido viscoso. Además, la ciclación del compuesto de fórmula IV se llevó a cabo a una temperatura de 135° C a 137° C, que indica que la reacción se llevó a cabo bajo presión, ya que el punto de ebullición del tolueno es 110,6° C.

60 La Patente U.S. N° 7.847.095 (referida en lo sucesivo como Patente US'095) divulga un proceso para la preparación de aprepitant de fórmula I que comprende hacer reaccionar sal de clorhidrato del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III usando carbonato de potasio en presencia de dimetilsulfóxido y tolueno como un solvente a una temperatura de 15° C, la mezcla de la reacción obtenida que contiene el compuesto de fórmula IV se divide entre tolueno y agua, la capa orgánica se separó a 40° C. La capa orgánica se lavó después con agua a 40° C y se concentró parcialmente a presión atmosférica proporcionando la mezcla de la reacción que contenía el compuesto de fórmula IV. La mezcla de la reacción resultante se calentó después a una temperatura de 140° C durante 3 horas y después se permitió que enfriase a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener el producto, aprepitant. El producto resultante (aprepitant) se disolvió adicionalmente en metanol y se

trató con darco para obtener aprepitant puro con un rendimiento general del 85%. El proceso divulgado en la Patente US'095 implica un proceso de dos pasos para la preparación de aprepitant, como el proceso implica la concentración de la mezcla de la reacción que contiene el compuesto de fórmula IV antes de la ciclación del compuesto de fórmula IV. También, el proceso implica el proceso de elaboración que implica la extracción y evaporación para aislar el compuesto de fórmula IV a partir de la mezcla de la reacción, que se usa después para el siguiente paso de ciclación. Además, el proceso implica llevar a cabo la reacción a alta temperatura, como 140° C para el paso de ciclación, lo que vuelve el proceso industrialmente desventajoso.

El proceso para la preparación de aprepitant de fórmula I puede mejorarse particularmente en términos de aplicabilidad industrial proporcionando un proceso económico, simple y eficiente para la preparación del producto, que daría también como resultado obtener dicho producto con buen rendimiento y pureza. El proceso para la preparación de aprepitant divulgado en las referencias del estado de la técnica citadas sugiere mayormente un proceso de dos pasos para la preparación de aprepitant a partir del compuesto de fórmula II que implica condensación y ciclación, en donde el compuesto de fórmula IV se aísla a partir de la mezcla de la reacción después de la reacción de condensación. El proceso también implica temperatura de reacción alta y gran volumen de solvente orgánico para obtener aprepitant. Así, hay una necesidad de desarrollar un proceso mejorado para la preparación de aprepitant a partir del compuesto de fórmula II, que evite el uso de gran volumen de solvente orgánico y alta temperatura, que sea económico, simple e industrialmente aplicable.

Los inventores de la presente invención han descubierto que el aprepitant de fórmula I puede obtenerse con buen rendimiento y pureza a partir de sal de clorhidrato de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II a través de un proceso mejorado, que implica la preparación in-situ de aprepitant, evitando el aislamiento del compuesto de fórmula IV usando cualquier proceso de elaboración como extracción, evaporación, cristalización, etc. También, el proceso evita el uso de grandes volúmenes de solvente orgánico para la condensación del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III y la alta temperatura requerida para la ciclación del compuesto de fórmula IV para obtener el aprepitant. Así, la presente invención proporciona un proceso simple, económico e industrialmente aplicable para la preparación de aprepitant, que se usa para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia aguda y retardada y para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios.

## OBJETOS DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Aprepitant) de fórmula I a partir de sal de clorhidrato de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II, en donde el compuesto de fórmula IV se cicla in-situ para producir aprepitant, usando una mezcla de dimetilsulfóxido y solvente prótico polar como un solvente de reacción a una temperatura de 90° C a 110° C.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de aprepitant con rendimiento de  $\geq 75\%$  y pureza de  $\geq 99,5\%$ .

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de aprepitant, que sea simple, eficiente, económico e industrialmente viable.

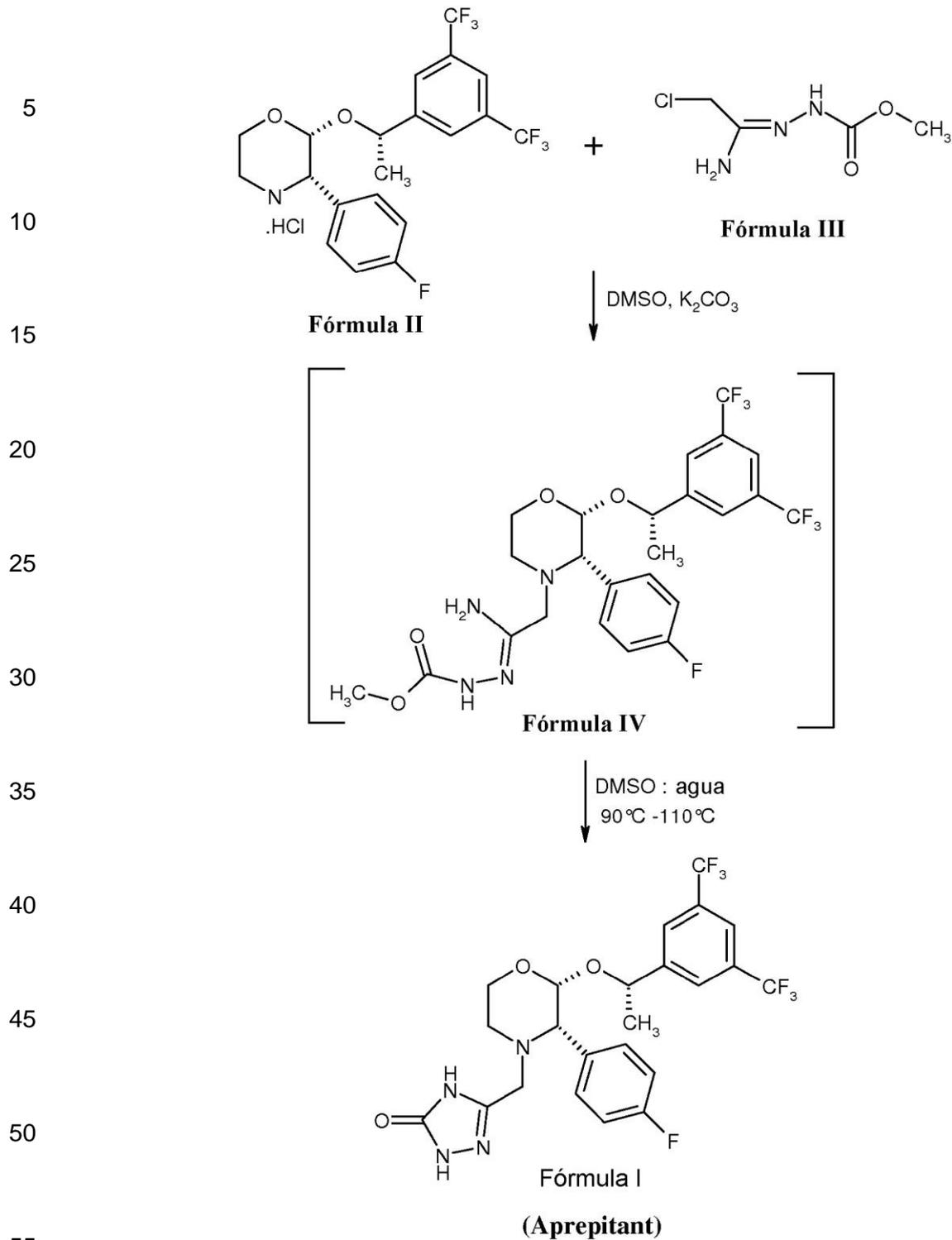
## SUMARIO DE LA INVENCION

De acuerdo con los aspectos de la presente invención, se proporciona un proceso mejorado para la preparación de 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Aprepitant) de fórmula I que comprende los pasos de:

- (a) condensar sal de clorhidrato de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II, con éster metílico de ácido 2-(2-cloro-1-iminoetil)hidrazinacarboxílico de fórmula III en presencia de carbonato de potasio y dimetilsulfóxido para obtener una mezcla de la reacción que contiene un compuesto de fórmula IV;
- (b) ciclar in-situ la mezcla de la reacción que contiene el compuesto del fórmula IV, obtenido en el paso (a) al compuesto de fórmula I calentando dicha mezcla de la reacción en una mezcla de dimetilsulfóxido y un solvente prótico polar a una temperatura de 90-110° C; y
- (c) aislar el aprepitant de fórmula I,

en donde los pasos (a) y (b) se llevan a cabo sin aislar intermediarios de la mezcla de la reacción.

El proceso de la presente invención se representa en el esquema siguiente:



De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el proceso para la preparación de aprepitant de fórmula I implica la ciclación in-situ del compuesto de fórmula IV para producir aprepitant, evitando de esta manera el aislamiento del compuesto de fórmula IV en la forma de sólido, espuma, líquido viscoso, líquido, etc. usando cualquier proceso de elaboración como, extracción, evaporación, cristalización, etc.

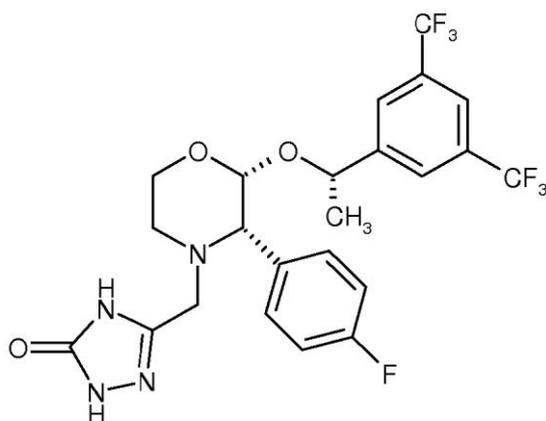
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, un proceso para la preparación de aprepitant de fórmula I, evita el aislamiento del compuesto de fórmula IV de la mezcla de la reacción. Además, el proceso evita el uso de cualquier proceso de elaboración que implique la extracción, evaporación, cristalización, etc. para aislar el compuesto de fórmula IV en la forma de sólido, espuma, líquido viscoso, líquido, etc.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el apreitant de fórmula I se prepara en rendimiento de  $\geq 75\%$  y pureza  $\geq 99,5\%$ .

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el proceso de la presente invención supera las desventajas asociadas con el proceso divulgado en el estado de la técnica citado, que implica principalmente el aislamiento del compuesto de fórmula IV de la mezcla de la reacción. El proceso de aislamiento implica la extracción, evaporación, cristalización de la mezcla de la reacción para producir el compuesto de fórmula IV en la forma de sólido, espuma, líquido viscoso, líquido, etc. También, el proceso de la presente invención evita el uso de grandes volúmenes de solvente orgánico y alta temperatura de reacción, lo que vuelve al proceso industrialmente viable.

**DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

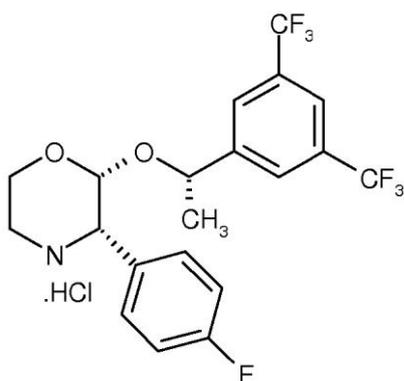
15 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Apreitant) de fórmula I,



**Fórmula I**

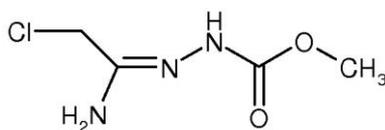
que comprende los pasos de:

(a) condensar sal de clorhidrato de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II,



**Fórmula II**

con éster metílico de ácido 2-(2-cloro-1-iminoetil)hidrazinacarboxílico de fórmula III,



5

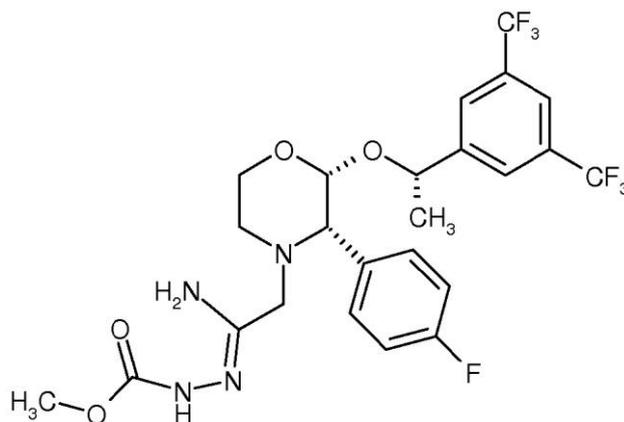
**Fórmula III**

10 en presencia de carbonato de potasio y dimetilsulfóxido para obtener una mezcla de la reacción que contiene un compuesto de fórmula IV;

15

20

25



30

**Formula IV**

(b) ciclar in-situ la mezcla de la reacción que contiene el compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula I calentando la mezcla de la reacción resultante en una mezcla de dimetilsulfóxido y un solvente prótico polar a una temperatura de 90-110° C; y  
 (c) aislar el aprepitant de fórmula I,

35

en donde los pasos (a) y (b) se llevan a cabo sin aislar intermediarios de la mezcla de reacción.

40

En una realización de la presente invención, en el paso (a) el compuesto de fórmula II se hace reaccionar con el compuesto de fórmula III en presencia de carbonato de potasio como una base y dimetilsulfóxido como un solvente e una temperatura de 10° C a 30° C durante 4 a 5 horas para obtener la mezcla de la reacción que contiene el compuesto de fórmula IV.

45

En el paso (b) la mezcla de la reacción obtenida que contiene el compuesto de fórmula IV se trató después con un solvente prótico polar y la mezcla de la reacción resultante se calentó a una temperatura de 90-100° C para ciclar in-situ el compuesto de fórmula IV para obtener el compuesto deseado de fórmula I.

50

En una realización de la presente invención, en el paso (b) el solvente prótico polar se selecciona de agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol o 2-butanol.

55

En una realización de la presente invención, en el paso (b) el solvente prótico polar usado para la ciclación del compuesto de fórmula IV es agua.

En una realización de la presente invención, el agua se añade a la mezcla de la reacción que contiene el compuesto de fórmula IV a una temperatura de 10° C a 30° C.

60

En una realización de la presente invención, el solvente prótico polar se añade a la mezcla de la reacción que contiene el compuesto de fórmula IV y se calienta a una temperatura de 90° C a 110° C durante 6-10 horas para ciclar el compuesto de fórmula IV y se obtiene el compuesto de fórmula I.

65

En una realización de la presente invención, el proceso para la preparación de aprepitant de fórmula I a partir de la sal de clorhidrato de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II se lleva a cabo in-situ, es decir, sin aislamiento de cualquier intermediario en cualquier etapa. El proceso de la presente invención implica la ciclación in-situ del compuesto de fórmula IV, en el que la mezcla de la reacción obtenida después de la reacción de condensación que contiene el compuesto de fórmula IV se cicla para producir aprepitant sin ningún proceso de elaboración adicional como extracción, evaporación, cristalización, etc. para aislar

el compuesto de fórmula IV en la forma de sólido, espuma, líquido viscoso, líquido, etc.

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III se condensan en presencia de carbonato de potasio y dimetilsulfóxido para producir la mezcla de la reacción que contiene el compuesto de fórmula IV.

El solvente prótico polar, como agua se carga después a la mezcla de la reacción y la mezcla de la reacción resultante se calienta a una temperatura de 90° C a 110° C para ciclar el compuesto de fórmula IV para obtener el aprepitant deseado de fórmula I.

En una realización de la presente invención, el aprepitant resultante de fórmula I se aísla de la mezcla de la reacción usando agua como solvente, en donde el agua se añade a la mezcla de la reacción que contiene aprepitant.

En una realización de la presente invención, la mezcla de la reacción obtenida tras el tratamiento con agua que contiene el compuesto de fórmula I se aísla de la mezcla de la reacción añadiendo ácido a la mezcla de la reacción.

El ácido usado para la reacción se selecciona de ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico o ácido sulfúrico. El ácido usado para la reacción es ácido acético. La mezcla de la reacción obtenida se calienta a una temperatura de 65° C a 90° C durante 30 minutos y después se enfría a una temperatura de 20° C a 30° C para precipitar el compuesto de fórmula I.

En una realización de la presente invención, el compuesto aislado de fórmula I se trata adicionalmente con tolueno a una temperatura de 75° C a 95° C para producir aprepitant sustancialmente puro de fórmula I, que tiene una pureza  $\geq 99,5\%$ .

En una realización de la presente invención, el aprepitant obtenido de fórmula I puede ser purificado opcionalmente usando carbón activado en presencia de metanol a una temperatura de 40° C a 70° C para producir aprepitant puro de fórmula I.

De acuerdo con la presente invención, el material de partida sal de clorhidrato de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II, carbonato de potasio y dimetilsulfóxido se cargan en un matraz de reacción y se enfrían a una temperatura de 10° C a 30° C. Después se carga en el matraz de reacción el compuesto de fórmula III y se agita a una temperatura de 10° C a 30° C durante 4 a 5 horas para obtener la mezcla de la reacción que contiene el compuesto de fórmula IV. Se carga después en la mezcla de la reacción solvente prótico polar, como agua y se calienta la mezcla de la reacción resultante a una temperatura de 90° C a 110° C durante 6-10 horas para obtener el compuesto de fórmula I. El compuesto resultante de fórmula I se aísla de la mezcla de reacción añadiendo agua a la mezcla de la reacción; seguido por la adición de un ácido como, ácido acético a la mezcla de la reacción, en esta etapa el pH de la mezcla de la reacción es de 6 a 7. La mezcla de la reacción resultante se calienta después a una temperatura de 65° C a 90° C durante 30 minutos y se enfría después a una temperatura de 20° C a 30° C para precipitar el producto, aprepitant de fórmula I. En el compuesto resultante de fórmula I se carga después tolueno y la mezcla de la reacción se calienta a una temperatura de 75° C a 95° C durante 1 hora y después se enfría a una temperatura de 20° C a 35° C para precipitar el compuesto de fórmula I. Filtrar el precipitado, lavar con tolueno y secar bajo vacío.

El producto, aprepitant de fórmula I, puede purificarse opcionalmente cargando aprepitant y metanol en el matraz de reacción y calentando la mezcla de la reacción a una temperatura de 40° C a 70° C durante 1 hora. A la mezcla de la reacción se le añade después carbón activado y se continua el calentamiento a una temperatura de 40° C a 70° C durante 1 hora. Se filtra después la mezcla de la reacción; y se lava con metanol. El filtrado obtenido se enfría después y se añade gota a gota agua al filtrado. El filtrado se enfría adicionalmente para producir aprepitant. El aprepitant obtenido se filtra después y se seca bajo vacío.

El material de partida del proceso, sal de clorhidrato de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II, es un compuesto conocido y puede prepararse por el experto en la técnica siguiendo los procesos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula II puede prepararse siguiendo el proceso divulgado en la Patente US N° 6600040. El proceso implica la reacción de (2R, 2 $\alpha$ R)-4-bencil-2-[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-1,4-oxazin-3-ona con bromuro de 4-fluorofenil magnesio en presencia de tetrahidrofurano, la mezcla de la reacción resultante se trató solución de monohidratado de ácido 4-toluenosulfónico en metanol y 5% de catalizador Pd/C bajo 5 psi de presión de hidrógeno para obtener la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción resultante en proceso de elaboración adicional seguido por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado produce el compuesto de fórmula II.

Los ejemplos siguientes que ilustran completamente la puesta en práctica de las realizaciones preferidas de la presente invención se pretende que sean con propósitos ilustrativos solamente y no se debe considerar de

ninguna manera que limitan el alcance la presente invención.

## EJEMPLOS

### 5 Ejemplo 1

10 A un matraz de fondo redondo de 1 l se le cargó el compuesto de fórmula II (40 g), dimetilsulfóxido (100 ml) y carbonato de potasio (35 g) y se agitó la mezcla de la reacción durante 15 minutos a una temperatura de 20° C a 30° C. A la mezcla de la reacción se le cargó después el compuesto de fórmula III (14,9 g) y se agitó la mezcla de la reacción a una temperatura de 10° C a 30° C durante 4 a 5 horas. Después se cargó agua (195 ml) a la mezcla de la reacción y se calentó a una temperatura de 90° C a 110° C y se mantuvo durante 6-10 horas. A la mezcla de la reacción resultante se le añadió después agua y se agitó durante 15 minutos a una temperatura de 90° C a 95° C. La mezcla de la reacción se enfría después a la temperatura de 40° C a 45° C y después se añade solución de ácido acético al 50% en agua (~41 ml) a la mezcla de la reacción y se agita durante 15 minutos, en esta etapa el pH de la mezcla de la reacción es de 6 a 7. La mezcla de la reacción se calienta después a una temperatura de 65° C a 90° C con agitación durante 30 minutos y se enfría después a una temperatura de 20° C a 30° C y se mantiene con agitación durante 1 hora para obtener el sólido. Filtrar el sólido obtenido bajo vacío y lavar con agua y succionar en seco para obtener el sólido. Al sólido se le añade después tolueno (280 ml) y se calienta la mezcla de la reacción a una temperatura de 75° C a 95° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfría después a una temperatura de 20° C a 35° C con agitación durante 30 minutos para producir el sólido. Filtrar el sólido obtenido bajo vacío y lavar con tolueno y succionar en seco para obtener aprepitant. Rendimiento 79% y pureza 99,8%.

### Ejemplo 2:

25 A un matraz de fondo redondo de 1 l se le cargó el compuesto de fórmula II (13,5 kg), dimetilsulfóxido (34 l) y carbonato de potasio (11,9 kg) y se agitó la mezcla de la reacción durante 15 minutos a una temperatura de 20° C a 30° C. La mezcla de la reacción se enfría después a una temperatura de 10° C a 30° C. A la mezcla de la reacción se le carga después del compuesto de fórmula III (5 kg) y se agita la mezcla de la reacción a una temperatura de 10° C a 30° C durante 4 a 5 horas. Después se carga agua (68 l) a la mezcla de la reacción y se calienta a una temperatura de 90° C a 110° C y se mantiene durante 6-10 horas. A la mezcla de la reacción resultante se le añade después agua y se agita durante 15 minutos a una temperatura de 90° C a 95° C. La mezcla de la reacción se enfría después a la temperatura de 40° C a 45° C y después se añade solución de ácido acético al 50% en agua (~12,5 l) a la mezcla de la reacción y se agita durante 15 minutos, en esta etapa el pH de la mezcla de la reacción es de 6 a 7. La mezcla de la reacción se calienta después a una temperatura de 65° C a 90° C con agitación durante 30 minutos y se enfría después a una temperatura de 20° C a 30° C y se mantiene con agitación durante 1 hora para obtener el sólido. Filtrar el sólido obtenido bajo vacío y lavar con agua y succionar en seco para obtener el sólido. Al sólido se le añade después tolueno (95 l) y se calienta la mezcla de la reacción a una temperatura de 75° C a 95° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfría después a una temperatura de 20° C a 35° C con agitación durante 30 minutos para producir el sólido. Filtrar el sólido obtenido bajo vacío y lavar con tolueno y succionar en seco para obtener aprepitant. Rendimiento 76% y pureza 99,7%.

### Ejemplo 3:

45 A un matraz de fondo redondo de 1 l se le cargó el compuesto de fórmula II (50 g), dimetilsulfóxido (125 ml) y carbonato de potasio (43,87 g) y se agitó la mezcla de la reacción durante 15 minutos a una temperatura de 20° C a 30° C. La mezcla de la reacción se enfría después a una temperatura de 10° C a 30° C. A la mezcla de la reacción se le carga después del compuesto de fórmula III (18,35 g) y se agita la mezcla de la reacción a una temperatura de 10° C a 30° C durante 4 a 5 horas. Después se carga agua (250 ml) a la mezcla de la reacción y se calienta a una temperatura de 90° C a 110° C y se mantiene durante 6-10 horas. La mezcla de la reacción se enfría después a la temperatura de 40° C a 45° C y después se añade solución de ácido acético al 50% en agua (~53 ml) a la mezcla de la reacción y se agita durante 15 minutos, en esta etapa el pH de la mezcla de la reacción es de 6 a 7. La mezcla de la reacción se calienta después a una temperatura de 65° C a 90° C con agitación durante 30 minutos y se enfría después a una temperatura de 20° C a 30° C y se mantiene con agitación durante 1 hora para obtener el sólido. Filtrar el sólido obtenido bajo vacío y lavar con agua y succionar en seco para obtener el sólido. Al sólido se le añade después tolueno (350 ml) y se calienta la mezcla de la reacción a una temperatura de 75° C a 95° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfría después a una temperatura de 20° C a 35° C con agitación durante 30 minutos para producir el sólido. Filtrar el sólido obtenido bajo vacío y lavar con tolueno y succionar en seco para obtener aprepitant. Rendimiento 79% y pureza 99,5%.

60 Al aprepitant cargar metanol (500 ml) y calentar a una temperatura de 40° C a 70° C y agitar durante 1 hora. Después cargar carbón activado (2,3 g) y calentar a una temperatura de 40° C a 70° C con agitación durante 1 hora. Filtrar el carbón a través de un lecho hyflow y lavar con metanol. El filtrado obtenido se enfría después y se añade gota a gota agua al filtrado. El filtrado se enfría adicionalmente para precipitar el sólido. Filtrar el sólido obtenido bajo vacío y lavar con solución de metanol en agua. Secar el sólido bajo vacío para producir aprepitant.

65

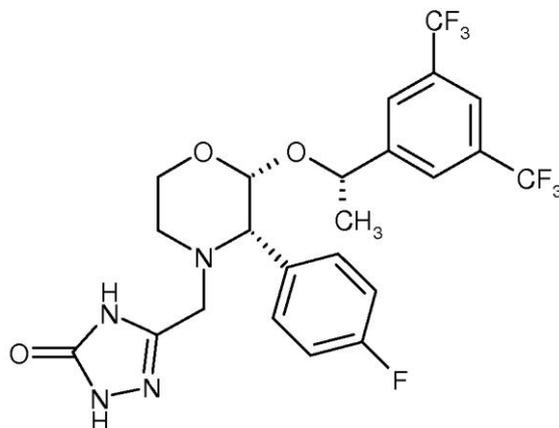
**Método analítico para el análisis**

columna HPLC: columna L1  
 Detector : 210 nm  
 Fase móvil A: Acido Trifluoroacético (TFA), agua y trietilamina  
 Fase móvil B : Acetonitrilo  
 Volumen de Inyección: 20µl  
 Temperatura de Columna: 30°C  
 Caudal: 1,0 ml/minutos  
 Tiempo de ejecución: 50 minutos  
 Gradiente:

Tiempo	%A	%B
0	52	48
20	52	48
40	10	90
45	10	90
45.1	52	48
50	52	48

**Reivindicaciones**

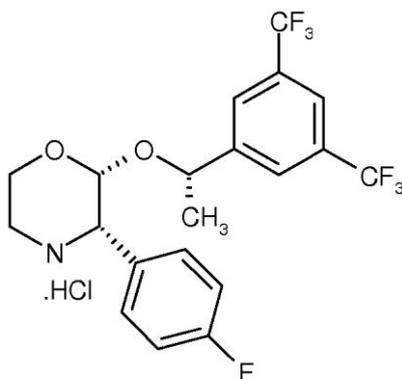
1. Un proceso para la preparación de 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Aprepitant) de fórmula I,



**Fórmula I**

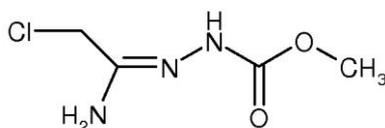
que comprende los pasos de:

a) condensar sal de clorhidrato de 2-(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina de fórmula II,



**Fórmula II**

con éster metílico de ácido 2-(2-cloro-1-iminoetil)hidrazinacarboxílico de fórmula III,



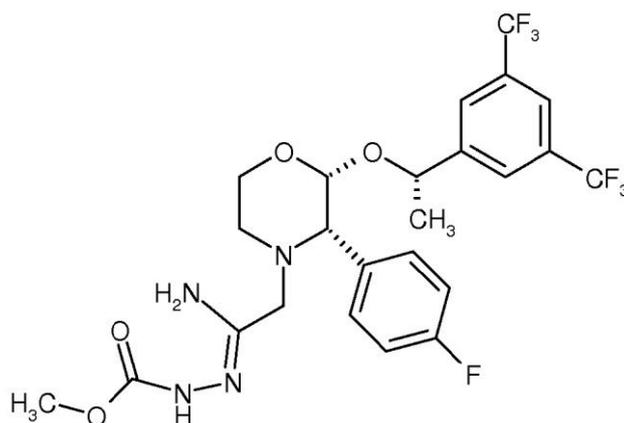
**Fórmula III**

en presencia de carbonato de potasio y dimetilsulfóxido para obtener una mezcla de la reacción que contiene éster metílico de ácido 2-[2-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-1-iminoetil]hidrazinacarboxílico de fórmula IV;

5

10

15

**Formula IV**

20

(b) ciclar in-situ la mezcla de la reacción que contiene el compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula I calentando la mezcla de la reacción en una mezcla de dimetilsulfóxido y un solvente prótico polar a una temperatura de 90-110° C; y

(c) aislar el aprepitant de fórmula I, en donde los pasos (a) y (b) se llevan a cabo sin aislar intermediarios de la mezcla de reacción.

25

2. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde en el paso (b) el solvente prótico polar se añade a la mezcla de la reacción antes de calentar la mezcla de la reacción.

30

3. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde en el paso (c) el compuesto de fórmula I se aísla usando agua.

35

4. El proceso como se reivindica en la reivindicación 3, que comprende además el uso de un ácido para aislar el compuesto de fórmula I.

5. El proceso como se reivindica en las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en donde el compuesto aislado de fórmula I se trata con tolueno para producir el compuesto de fórmula I que tiene una pureza  $\geq 99,5\%$ .

6. El proceso como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, en donde dicho solvente prótico polar se selecciona de agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol o 2-butanol.

40

7. El proceso como se reivindica en la reivindicación 6, en donde dicho solvente prótico polar es agua.

8. El proceso como se reivindica en la reivindicación 4, en donde dicho ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico o ácido sulfúrico.

45

9. El proceso como se reivindica en la reivindicación 8, en donde dicho ácido es ácido acético.