



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2297152 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2015.04.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.12
(86)	Europeisk søknadsnr	09731234.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.04.09
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.03.23
(30)	Prioritet	2008.04.11, GB, 0806652
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	NeRRe Therapeutics Limited, Stevenage Bioscience Catalyst Office F25 Incubator Building Gunnels Wood Road Stevenage Herts, SG1 2FX, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	BEATO, Stefania, GlaxoSmithKlinevia Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona, IT-Italia SARTOR, Franco, GlaxoSmithKlinevia Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona, IT-Italia STEEPLES, Ian, Philip, c/o GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia
(74)	Fullmektig	Murgitroyd & Company, 165-169 Scotland Street, GB-G58PL GLASGOW, Storbritannia

(54)	Benevnelse	VANFRI KRYSTALLFORM AV ORVEPITANT-MALEAT
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-03/066635 WO-A-2008/046882

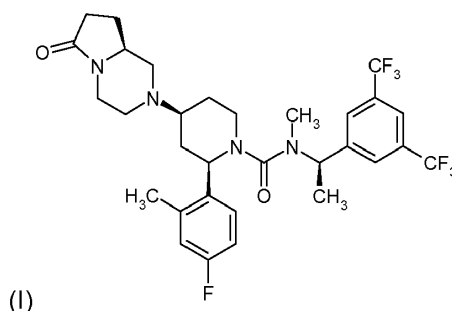
VANNFRI KRYSTALLFORM AV ORVEPITANT-MALEAT

Den foreliggende oppfinnelse angår en krystallform av NK1-antagonistforbindelsen orvepitant-maleat, farmasøytiske formuleringer som omfatter denne krystallformen, dens
5 anvendelse i behandling, samt fremgangsmåter for fremstilling av samme.

Bakgrunnen for oppfinnelsen

I WO03/066635 beskrives et antall diazabisykliske derivater som har NK1-aktivitet, herunder
10 2-(R)-(4-fluor-2-metylfenyl)-4-(S)-((8aS)-6-okso-heksahydro-pyrrolo[1,2-a]-pyrazin-2-yl)-piperidin-1-karboksylysyre [1-(R)-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-etyl]-metylamidet (også kjent som orvepitant).

Strukturen av 2-(R)-(4-fluor-2-metylfenyl)-4-(S)-((8aS)-6-okso-heksahydro-pyrrolo[1,2-a]-
15 pyrazin-2-yl)-piperidin-1-karboksylysyre [1-(R)-(3,5-bis-trifluormetylfenyl)-etyl]-metylamidet (også kjent som orvepitant) er vist i formel (I) nedenfor:



20 I det følgende viser en hvilken som helst henvisning til orvepitant, til forbindelsen med formel (I). Orvepitant er også kjent som:

CAS-indeksnavn

1-piperidinkarboksamid, *N*-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl]-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-4-
25 [(8a*S*)-heksahydro-6-okso-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1*H*)-yl]-*N*-metyl-, (2*R*,4*S*)
og

IUPAC-navn:

(2*R*,4*S*)-*N*-{(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl}-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-*N*-metyl-4-[(8a*S*)-6-
oksoheksahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1*H*)-yl]-1-piperidinkarboksamid.

30

Et foretrukket salt av denne forbindelse er dens hydrokloridsalt, som ellers er kjent som orvepitant-hydroklorid.

Et ytterligere foretrukket salt av denne forbindelse er dens maleatsalt, som ellers er kjent som orvepitant-maleat.

5 Især eksempel 11C i WO03/066635 beskriver syntesen av orvepitant-maleat under anvendelse av i det vesentlige de samme forsøksbetingelser som de som beskrives i eksempel 1 i den foreliggende patentsøknad.

10 Det har nå vist seg at orvepitant-maleat kan oppnås i en hittil ukjent krystallform. Nærmere bestemt har vi oppdaget en form for orvepitant-maleat som er vannfri og krystallinsk, og som overraskende har særlig nyttige farmasøytiske egenskaper. Den er særlig stabil og i all vesentlighet ikke-hygroskopisk. Den har også gode lagringsegenskaper og kan enkelt formuleres til farmasøytiske sammensetninger slik som tabletter og kapsler.

15 Fremgangsmåtene for fremstillingen av den vannfrie krystallform ifølge den foreliggende oppfinnelse, viser også en høy grad av robusthet, hvilket er en fordel for en svært regulert forbindelse. Ved hjelp av fremgangsmåtene ifølge denne oppfinnelsen kan batcher av denne krystallformen gjennomgående fremstilles med en høy krystallformrenhet, dvs. hvor andelen av solvater og andre vannfri krystallformer av orvepitant-maleat er begrenset (nærmere bestemt mindre enn 10%, især mindre enn 5% og atter nærmere bestemt mindre enn 3%).

20 Polymorfisme er definert som et elements eller en forbindelses evne til å krystallisere i mer enn én distinkt krystallinsk fase. Polymorfer er således distinkte faststoffer som har den samme molekylarformel, men siden et hvilket som helst faststoffs egenskaper er avhengig av dets struktur, kan imidlertid forskjellige polymorfer utvise forskjellige fysiske egenskaper, slik som forskjellige løselighetsprofiler, forskjellige smeltepunkter, forskjellige oppløsningsprofiler, 25 forskjellig termisk stabilitet og/eller fotostabilitet, forskjellig lagringsbestandighet, forskjellige suspensjonsegenskaper og forskjellig fysiologisk absorpsjonshastighet. Inkludering av et løsemiddel i det krystallinske faststoff fører til solvater, og i tilfelle av vann som et løsemiddel, hydrater.

30 Polymorfe former av en forbindelse kan skjelnes fra hverandre og fra en amorf fase av forbindelsen ved hjelp av fremgangsmåter som innbefatter, men som ikke er begrenset til, røntgenpulverdiffraksjon (XRD), infrarød spektroskopi (IR), ramanspektroskopi, differensiell skanningkalorimetri (DSC) og faststoff kjernemagnetisk resonans (ssNMR).

35

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en polymorf av orvepitant-maleat betegnet "form

1".

Form 1 av orvepitant-maleat kan karakteriseres og differensieres under anvendelse av et antall konvensjonelle analyseteknikker, herunder, men ikke begrenset til,

5 røntgenpulverdiffraksjon (XRD), differensiell skanningkalorimetri (DSC) og faststoff kjernemagnetisk resonans (solid state NMR).

I et første aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes således orvepitant-maleat i vannfri krystallform (form 1), kjennetegnet ved i det vesentlige det samme

10 røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRD-mønster) som **figur 1**, hvor XRD-mønsteret uttrykkes i form av 2-theta-vinkler og oppnås med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling.

Som et andre aspekt tilveiebringer oppfinnelsen orvepitant-maleat i vannfri krystallform (form

15 1), kjennetegnet ved i det vesentlige det samme røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRD-mønster) som **figur 1**, hvor XRD-mønsteret uttrykkes i form av 2 theta-vinkler og oppnås med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling, hvor XRD-mønsteret omfatter 2 theta-vinkel-spissverdier ved i det vesentlige de følgende posisjoner 7,3 \pm 0,1, 7,5 \pm 0,1, 10,7 \pm 0,1, 10,9 \pm 0,1, 12,7 \pm 0,1, 15,0 \pm 0,1, 15,3 \pm 0,1, 16,5 \pm 0,1, 17,0 \pm 0,1, 17,5 \pm 0,1, 20 19,3 \pm 0,1, 19,6 \pm 0,1, 20,1 \pm 0,1, 20,3 \pm 0,1, 20,9 \pm 0,1, 21,1 \pm 0,1, 21,8 \pm 0,1, 22,6 \pm 0,1 grader, som svarer til d-avstander ved henholdsvis 12,2, 11,8, 8,3, 8,1, 7,0, 5,9, 5,8, 5,4, 5,2, 5,1, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 3,9 angström (Å).

Som et tredje aspekt tilveiebringer oppfinnelsen orvepitant-maleat i vannfri krystallform (form

25 1), kjennetegnet ved røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRD-mønster) uttrykt i form av 2-theta-vinkler og oppnådd med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling, hvor XRD-mønsteret omfatter 2-theta-vinkel-spissverdier ved i all vesentlighet ved 7,3 \pm 0,1, 7,5 \pm 0,1, 10,9 \pm 0,1, 12,7 \pm 0,1, 16,5 \pm 0,1 grader, hvilket svarer til d-avstander ved henholdsvis 12,2, 11,8, 8,1, 7,0 og 5,4 angström (Å).

30

Som et fjerde aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse orvepitant-maleat i vannfri krystallform (form 1), kjennetegnet ved i det vesentlige det samme ¹³C-faststoff-

kjernemagnetiske resonansspekter (solid state NMR-spekter) som i **figur 3**, hvor faststoff-NMR-spekteret oppnås på et spektrometer som arbeider ved en frekvens på 90,55 MHz for 35 ¹³C-observasjon under anvendelse av en 4 mm Bruker HFX MAS (Magic-angle spinning)-probe ved en temperatur på 296K, en spinninghastighet på 10 kHz.

Som et femte aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse orvepitant-maleat i vannfri

- krystallform (dvs. form 1), kjennetegnet ved et faststoff-NMR-spekter oppnådd under anvendelse av et spektrometer som arbeidet ved en frekvens på 90,55 MHz for ^{13}C -observasjon under anvendelse av en 4 mm Bruker HFX MAS (Magic-angle spinning)-probe ved en temperatur på 296K, en spinninghastighet på 10 kHz, hvor faststoff-NMR-et omfatter
- 5 kjemiske skift ved 173,6±0,3, 172,6±0,3, 165,8±0,3, 164,0±0,3, 162,6±0,3, 160,1±0,3, 146,5±0,3, 140,4±0,3, 136,5±0,3, 132,4±0,3, 131,7±0,3, 129,3±0,3, 127,6±0,3, 126,5±0,3, 121,8±0,3, 114,7±0,3, 114,2±0,3, 64,6±0,3, 57,0±0,3, 56,5±0,3, 52,8±0,3, 51,2±0,3, 48,1±0,3, 43,7±0,3, 36,6±0,3, 30,2±0,3, 24,0±0,3, 22,9±0,3, 18,7±0,3, 15,9±0,3 ppm.
- 10 Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning som omfatter vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (dvs. form 1) ifølge den foreliggende oppfinnelse. Den farmasøytiske sammensetning kan ytterligere omfatte én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller fortynningsmidler.
- 15 Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for behandlingen eller profylaksen av sykdommer i sentralnervesystemet, hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere til pattedyret en effektiv mengde av vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge den foreliggende oppfinnelse.
- 20 Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for behandlingen eller profylaksen av depresjon, angst, posttraumatiske stresslidelser, emesis og/eller søvnforstyrrelser.
- Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse vannfritt krystallinsk
- 25 orvepitant-maleat (form 1) ifølge den foreliggende oppfinnelse for anvendelse i behandling.
- Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge den foreliggende oppfinnelse i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller profylaksen av sykdommer i sentralnervesystemet.
- 30 Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge den foreliggende oppfinnelse i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller profylaksen av depresjon, angst, posttraumatiske stresslidelser, emesis og/eller søvnforstyrrelser.
- 35 Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1).

I én bestemt utførelsesform omfatter fremgangsmåten trinnet av:

- a) å danne orvepitant i løsning, enten i fri base- eller salt-form;
- b) å omdanne fri base-orvepitanten eller et salt derav (når ikke maleatsaltet) til orvepitant-maleat;
- 5 c) å isolere orvepitant-maleat fra løsningen, idet orvepitant-maleat etterlates i en vannfri form (dvs. form 2) eller solvaterter former av orvepitant-maleat eller en blanding derav;
- d) å behandle orvepitant-maleat fra trinn c med et solubilisierende løsemiddel eller en blanding av løsemidler
- e) å varme opp blandingen og tilsette kimer av orvepitant-maleat form 1 for å omdanne en
10 mengde av orvepitant-maleatet fra trinn c) til form 1 orvepitant-maleat, og
- f) å kjøle og isolere den vannfrie krystallform 1.

I en ytterligere utførelsesform omfatter fremgangsmåten trinnet av:

- a) å danne orvepitant i løsning, enten i fri base- eller salt-form;
- 15 b) å omdanne fri base-orvepitanten eller et salt derav (når ikke maleatsaltet) til orvepitant-maleat;
- c) å isolere orvepitant-maleat fra løsningen, idet orvepitant-maleat etterlates i vannfri form (dvs. form 2) eller solvaterter former av orvepitant-maleat eller en blanding derav;
- d) å omdanne til en slurry orvepitant-maleat form 2 eller solvaterter former av orvepitant-maleat eller en blanding derav i et hydrokarbonløsemiddel ved en temperatur på
20 omtrent omgivelsestemperatur til omtrent kokepunktet for løsemiddelet i en tidsperiode for å omdanne orvepitant-maleatet form 2 eller solvaterter former av orvepitant-maleat eller en blanding derav, til form 1 orvepitant-maleat.
- e) å kjøle og isolere den vannfrie krystallform 1.

25

Kort beskrivelse av tegningene

Figur 1. XRD-mønsteret av form 1 orvepitant-maleat ifølge den foreliggende oppfinnelse. XRD-mønsteret er uttrykt i form av 2-theta-vinkler og oppnådd med et diffraktometer under
30 anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling, ifølge de heri beskrevne prosedyrer.

Figur 2. Differensiell skanningkalorimetri-termogrammet (DSC-termogram) for form 1 orvepitant-maleat ifølge den foreliggende oppfinnelse. DSC-et ble gjennomført på et TA Q1000 TA-system ved en skannehastighet på 10°C per minutt, idet en prøvestørrelse på
35 mellom 1 og 2 mg i henhold til de heri beskrevne prosedyrer ble anvendt.

Figur 3. Faststoff-NMR-spekteret av form 1 orvepitant-maleat ifølge den foreliggende oppfinnelse. Faststoff-NMR-spekteret ble oppnådd på et spektrometer som arbeidet ved en

frekvens på 90,55 MHz for ^{13}C -observasjon ved en temperatur på 296K, en spinnehastighet på 10 kHz, i henhold til de heri beskrevne prosedyrer.

Figur 4. XRD-mønsteret av form 2 orvepitant-maleat. XRD-mønsteret er uttrykt i form av 2-
5 theta-vinkler og oppnådd med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -
røntgenstråling, ifølge de heri beskrevne prosedyrer.

Figur 5. Differensiell skanningkalorimetri-termogrammet (DSC-termogram) for form 2
orvepitant-maleat. DSC-et ble gjennomført på et TA Q1000 TA-system ved en
10 skannehastighet på 10°C per minutt, idet en prøvestørrelse på mellom 1 og 2 mg i henhold til
de heri beskrevne prosedyrer ble anvendt.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

15 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en krystallform av orvepitant-maleat (form 1) som
fremviser én eller flere fordelaktige farmasøytiske egenskaper eller andre fordeler i forhold til
øvrige polymorfe former eller i forhold til en amorf fase. Denne form 1 er særlig stabil og i all
vesentlighet ikke-hygroskopisk. Den har også gode lagringsegenskaper og kan enkelt
formuleres til farmasøytiske sammensetninger slik som tabletter og kapsler. Krystallformen
20 ifølge den foreliggende oppfinnelse er termodynamisk mer stabil enn for eksempel form 2.

"Form 1 orvepitant-maleat" som anvendt heri, viser til en hvilken som helst av: 1) en vannfri
krystallform av orvepitant-maleat som har i det vesentlige det samme XRD-mønster som det
som vises i **figur 1** når målt med et korrekt justert diffraktometer kobber-K α -røntgenstråling;
25 2) en vannfri krystallform av orvepitant-maleat som har i det vesentlige det i **figur 2** viste
termogram når differensiell skanningkalorimetri-termogrammet (DSC-termogram) ble
gjennomført på et TA Q1000 kalorimeter. ved en skannehastighet på 10°C per minutt, under
anvendelse av en prøvestørrelse på mellom 1 og 2 mg veid inn i en aluminiumspan, et pan-
lokk plassert på toppen, og lett krympet uten å forsegle pannen. eller 3) en vannfri
30 krystallform av orvepitant-maleat som har i det vesentlige de samme faststoff-NMR-spektra
som vist i **figur 3**, oppnådd på et spektrometer som arbeidet ved en frekvens på 90,55 MHz
med henblikk på ^{13}C -observasjon ved en temperatur på 296K, en spinnehastighet på 10kHz.

Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret (XRD-mønsteret) av form 1 orvepitant-maleat kan
35 bestemmes under anvendelse av konvensjonelle teknikker og utstyr som er kjent for fagfolk
innenfor analytisk kjemi og fysisk karakterisering. Diffraksjonsmønsteret i **figur 1** ble oppnådd
med et PANalytical X'-Pert Pro pulverdiffraktometer, modell PW3040/60, utstyrt med en
X'Celerator-detektor under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling.

Innsamlingsbetingelsene var: generatorspenning: 40 kV, generatorstrøm: 45 mA, startvinkel: $2,0^\circ$ 2 theta, sluttvinkel: $40,0^\circ$ 2 theta, trinnstørrelse: $0,0167^\circ$ 2 theta, tid per trinn: 31,75 sekunder. Prøven ble fremstilt ved å anbringe noen få milligram prøve på en silisiumwafer (null bakgrunn)-plate, hvilket resulterte i et tynt pulverlag.

5 En pulverprøve av form 1 orvepitant-maleat oppnådd fra eksempel 5, ble anvendt til å frembringe XRD-mønsteret i **figur 1**. 2-Theta-vinkler i grader (x-akse) er plottet mot spissverdiintensitet når det gjelder tellehastigheten per sekund (y-akse). XRD-mønsteret er unikt for den bestemte form; utvisende et unikt sett av diffraksjonsspissverdier som kan uttrykkes i 2-theta-vinkler ($^\circ$) eller d-avstander (Å).

10

2-Theta-diffraksjonsvinkler og tilsvarende d-avstandsverdier utgjør forskjellige spissverdiens posisjoner i XRD-mønsteret, d-avstandsverdier er beregnet med observerte 2-theta-vinkler og kobber-K α 1-bølgelengde under anvendelse av Bragg-ligningen. Svake variasjoner i observerte 2-theta-vinkler og d-avstander er forventet basert på det spesifikke diffraktometer som benyttes, og kjemikerens prøvefremstillingsteknikk. Mer variasjon forventes for de relative spissverdiintensiteter. Store variasjoner av relative spissverdiintensiteter kan observeres som følge av foretrukket orientering som skyldes forskjeller i krystallmorfologi. Variasjoner i observerte 2-theta-vinkler og d-avstander kan også observeres avhengig av temperaturen ved hvilken verdiene er målt. Identifikasjon av en forbindelses eksakte

15

20 krystallform bør først og fremst baseres på observerte 2-theta-vinkler eller d-avstander.

For å identifisere form 1 oppstår visse karakteristiske 2-theta-vinkler ved $7,3\pm 0,1$, $7,5\pm 0,1$, $10,9\pm 0,1$, $12,7\pm 0,1$, $16,5\pm 0,1$ grader, noe som svarer til d-avstander ved henholdsvis $12,2$, $11,8$, $8,1$, $7,0$ og $5,4$ angström (Å).

25

Selv om en fagmann kan identifisere form 1 ut fra disse karakteristiske 2-theta-vinkel-spissverdier eller d-avstander, kan det under noen omstendigheter være ønskelig å henholde seg til ytterligere 2-theta-vinkler eller d-avstander for identifiseringen av form 1 forbindelse av formel (I).

30

Form 1 orvepitant-maleat fremviser således typisk 2-theta-vinkel-spissverdier ved i det vesentlige de følgende posisjoner $7,3\pm 0,1$, $7,5\pm 0,1$, $10,7\pm 0,1$, $10,9\pm 0,1$, $12,7\pm 0,1$, $15,0\pm 0,1$, $15,3\pm 0,1$, $16,5\pm 0,1$, $17,0\pm 0,1$, $17,5\pm 0,1$, $19,3\pm 0,1$, $19,6\pm 0,1$, $20,1\pm 0,1$, $20,3\pm 0,1$, $20,9\pm 0,1$, $21,1\pm 0,1$, $21,8\pm 0,1$, $22,6\pm 0,1$ grader, hvilket svarer til d-avstander ved henholdsvis $12,2$,

35 $11,8$, $8,3$, $8,1$, $7,0$, $5,9$, $5,8$, $5,4$, $5,2$, $5,1$, $4,6$, $4,5$, $4,4$, $4,4$, $4,3$, $4,2$, $4,1$, $3,9$ angström (Å).

Det finnes en viss feilmargin i hver av de ovenfor rapporterte 2-theta-vinkel-tilordninger og d-avstander. Feilen i bestemmelsen av d-avstander faller med økende diffraksjonsskannevinkel

eller fallende d-avstand. Feilmarginen i de foregående 2-theta-vinkler er cirka $\pm 0,1$ grader for hver av de foregående spissverditilordninger.

Siden en viss feilmargin er mulig i tilordningen av 2-theta-vinkler og d-avstander, er den foretrukne fremgangsmåte for å sammenligne XRD-mønstre for å identifisere den bestemte form av en prøve av orvepitant-maleat, å legge den ukjente prøves XRD-mønster over en kjent forms XRD-mønster. Eksempelvis kan en fagmann legge et XRD-mønster av en ukjent prøve av orvepitant-maleat som er oppnådd under anvendelse av de heri beskrevne fremgangsmåter, over **figur 1**, og under anvendelse av ekspertise og fagkunnskap med letthet avgjøre hvorvidt den ukjente prøves XRD-mønster i det vesentlige er det samme som XRD-mønsteret av form 1 orvepitant-maleat.

Med tanke på 2-theta-vinkler ($^{\circ}$) og d-avstand (Å) fremviser form 1 orvepitant-maleat de følgende XRD-mønster-karakteristika.

Form 1 orvepitant-maleat	
2-theta-vinkel ($^{\circ}$) ¹	Å
7,3	12,2
7,5	11,8
10,7	8,3
10,9	8,1
12,7	7,0
15,0	5,9
15,3	5,8
16,5	5,4
17,0	5,2
17,5	5,1
19,3	4,6
19,6	4,5
20,1	4,4
20,3	4,4
20,9	4,3
21,1	4,2

21,8	4,1
22,6	3,9

¹ Feilmargin = ca. $\pm 0,1$ grader.

Basert på de foregående karakteristiske trekk av XRD-mønsteret av form 1 orvepitant-maleat, vil fagmannen enkelt kunne identifisere form 1 orvepitant-maleat. Det vil være klart for fagfolk at XRD-mønsteret av en prøve av form 1 orvepitant-maleat som oppnådd under anvendelse av de heri beskrevne fremgangsmåter, kan fremvise ytterligere spissverdier. Den foregående tabell tilveiebringer de mest intense spissverdier som er karakteristiske for denne bestemte krystallinske form. Denne tabellen utgjør ikke en uttømmende liste over spissverdier som utvises av form 1 orvepitant-maleat.

10

Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret (XRD-mønsteret) i eksempel 2, 3, 4, 6, 7 og 8 er samsvarende med det som rapporteres i fig. 1.

Faststoff kjernemagnetisk resonans (faststoff-NMR) er en annen konvensjonell analyseteknikk for å identifisere de fysiske karakteristika av en prøve av form 1 orvepitant-maleat. Faststoff-NMR-spektrene av form 1 orvepitant-maleat er unike. Faststoff-NMR-spekteret av den vannfrie krystallform av form 1 orvepitant-maleat ifølge den foreliggende oppfinnelse, bestemmes under anvendelse av konvensjonelt utstyr og teknikker som er kjente for fagfolk innenfor analytisk kjemi og fysisk karakterisering.

20

¹³C-faststoff-NMR-data av **figurer 3** ble innhentet under anvendelse av et Bruker AV360-spektrometer som arbeidet ved 90,55 MHz med henblikk på ¹³C-observasjon. En 4 mm Bruker HFX MAS (Magic-angle spinning)-probe ble anvendt. Prøven ble varsomt pakket inn i en zirkondioksidrotor og spunnet ved 10 kHz, ved en temperatur på 296K. Data ble oppnådd under anvendelse av rampet krysspolarisering og en TOSS (total sideband suppression)-impulssekvens. Protonavkopling ble utført ved en RF-kraft på 100 kHz under anvendelse av SPINAL64-avkoplingssekvensen. Karakteristiske ¹³C-NMR-spissverdiposisjoner er rapportert i deler per million (ppm) frekvens i forhold til tetrametylsilan ved 0 ppm, og har en presisjon på +/- 0,3 ppm forårsaket av instrumentvariabilitet og -kalibrering.

30

Visse karakteristiske kjemisk skift som observeres i faststoff-NMR-spekteret av form 1 orvepitant-maleat under anvendelse av et spektrometer som arbeidet ved en frekvens på 90,55 MHz for ¹³C-observasjon ved en temperatur på 296K, en spinnehastighet på 10kHz, innbefatter følgende: 173,6 \pm 0,3, 172,6 \pm 0,3, 165,8 \pm 0,3, 164,0 \pm 0,3, 162,6 \pm 0,3, 160,1 \pm 0,3, 146,5 \pm 0,3, 140,4 \pm 0,3, 136,5 \pm 0,3, 132,4 \pm 0,3, 131,7 \pm 0,3, 129,3 \pm 0,3, 127,6 \pm 0,3, 126,5 \pm 0,3, 121,8 \pm 0,3, 114,7 \pm 0,3, 114,2 \pm 0,3, 64,6 \pm 0,3, 57,0 \pm 0,3, 56,5 \pm 0,3, 52,8 \pm 0,3, 51,2 \pm 0,3, 48,1 \pm 0,3,

35

43,7±0,3, 36,6±0,3, 30,2±0,3, 24,0±0,3, 22,9±0,3, 18,7±0,3, 15,9±0,3ppm.

Svake variasjoner i observerte kjemiske skift er forventet basert på det spesifikke spektrometer som benyttes, og kjemikerens prøvefremstillingsteknikk. En viss feilmargin er til stede i hver av de ovenfor rapporterte kjemiske skift. Feilmarginen i de foregående kjemiske skift er cirka ±0,3 ppm.

Siden en viss feilmargin er mulig i tildelingen av kjemisk skift, er den foretrukne fremgangsmåte for å bestemme hvorvidt en ukjent form av orvepitant-maleat er form 1 orvepitant-maleat, å legge faststoff-NMR-spekteret av prøven over det i **figur 3** tilveiebrakte faststoff-NMR-spekteret. En fagmann kan legge et NMR-spekter av en ukjent prøve av orvepitant-maleat som er oppnådd under anvendelse av de heri beskrevne fremgangsmåter, over **figur 3**, og under anvendelse av ekspertise og fagkunnskap med letthet avgjøre hvorvidt den ukjente prøves NMR-spekter i det vesentlige er det samme som NMR-spekteret av form 1 orvepitant-maleat. ¹³C-faststoff-NMR-data i figur 3 svarer nærmere bestemt til prøve av eksempel 8 ifølge den foreliggende patentsøknad.

¹³C-faststoff-NMR-data ble også oppnådd til eksempel 7, og de var samsvarende med de i **figur 3**.

En hvilken som helst av de foregående analytiske teknikkene kan anvendes alene eller i kombinasjon for å identifisere form 1 orvepitant-maleat. I tillegg kan andre fremgangsmåter for fysisk karakterisering også benyttes for å identifisere og karakterisere form 1 orvepitant-maleat. Eksempler på passende teknikker som er kjente blant fagfolk for å være nyttige i den fysiske karakterisering eller identifisering av en krystallinsk vannfri form eller solvatform, innbefatter, men er ikke begrenset til, differensiell skanningkalorimetri og infrarød spektroskopi. Disse teknikker kan benyttes alene eller i kombinasjon med andre teknikker for å karakterisere en prøve av en ukjent form av orvepitant-maleat.

I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse farmasøytiske sammensetninger som omfatter form 1 orvepitant-maleat. Slike farmasøytiske preparater kan innbefatte én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller fortynningsmidler. Eksempler på egnede farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåter for fremstilling av disse, er beskrevet i PCT-publikasjon nr. WO03/066635. Egnede farmasøytiske preparater kan passende fremstilles under anvendelse av konvensjonelle teknikker og, når benyttet, bærere og fortynningsmidler. Farmasøytiske preparater for oral administrasjon, slik som tablett- og kapselformuleringer, er foretrukket.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av form 1 orvepitant-maleat.

Orvepitant-maleat kan fremstilles i overensstemmelse med fremgangsmåten som er
5 beskrevet i PCT-publikasjon nr. WO03/066635 og PCT-publikasjon nr. WO07048642.

Syntesen av orvepitant-maleat fører generelt til dannelsen av forbindelsen i løsnings- i reaksjonsblandingen, hvorfra den kan frasepareres og renses som et fast produkt.

10 Visse faktorer influerer på hvilken vannfri krystallform som blir resultatet. Disse faktorene innbefatter, men er ikke begrenset til, kjernedannelse, såing (både aktiv og utilsiktet) og løsemiddelmedierte effekter. Løsemiddelsammensetningen og løsemiddel-til-produkt- forholdet er kritisk for kjernedannelsen av den ønskede form. Typisk kan såing influere på kjernedannelsen av den ønskede form fra løsemiddelblandingen. I de følgende
15 fremgangsmåter velges betingelser for separering og ytterligere prosessering for å produsere form 1 orvepitant-maleat.

I én bestemt utførelsesform omfatter fremgangsmåten trinnet av:

- a) å danne orvepitant i løsnings-, enten i fri base- eller salt-form;
- 20 b) å omdanne fri base-orvepitanten eller et salt derav (når ikke maleatsaltet) til orvepitant-maleat;
- c) å isolere orvepitant-maleat fra løsningen, idet orvepitant-maleat etterlates i en vannfri form (dvs. form 2) eller solvaterter former av orvepitant-maleat eller en blanding derav;
- d) å behandle orvepitant-maleat fra trinn c med et solubilisierende løsemiddel eller en
25 blanding av løsemidler
- e) å varme opp blandingen og tilsette kimer av orvepitant-maleat form 1 for å omdanne en mengde av orvepitant-maleatet fra trinn c) til form 1 orvepitant-maleat, og
- f) å kjøle og isolere den vannfrie krystallform 1.

30 Ifølge de ovennevnte trinn a) og b) kan orvepitant-maleat dannes i løsnings-, for eksempel i isopropanol, og deretter isoleres det ved utfelling, for eksempel ved hjelp av tilsetning av isooktan i nærvær av kimer (dvs. orvepitant-maleat form 2 eller solvaterter former av orvepitant-maleat eller en blanding derav).

35 Orvepitant-maleatet form 2 eller solvaterter former av orvepitant-maleat eller en blanding derav). kan bli deretter bli fraseparert¹ på dette filtreringstrinn, og kan valgfritt tørkes (trinn c).

¹ O.a. Kildetekst: "The orvepitant maleate Form 2 or orvepitant maleate solvated forms or a mixture thereof). can be then be separated ...". Oversatt så direkte som mulig.

Trinn d) kan utføres ved å blande orvepitanat-maleat oppnådd fra trinn c) med en mengde av et lavere keton, slik som metylisobutylketon i en mengde på cirka 100g/L til 200g/L, og varmebehandles for eksempel fra cirka 70-75°C helt til materialet er oppløst.

- 5 Endelig (trinn f) kan form 1 orvepitanat-maleatet isoleres ved filtrering etter krystallisering påfølgende tilsetning av isooktan i en mengde på cirka 100g/L løsemiddel til 200g/L, såing med form 1 orvepitanat-maleat (trinn e) og avkjøling i temperaturområdet mellom 25°-7°C. Valgfritt kan det således produserte form 1 orvepitanat-maleat tørkes under vakuum for å fjerne restløsemiddel, for eksempel ved cirka 45-55°C.

10

Alternativt kan trinn d) utføres ved å blande det i trinn c) oppnådde orvepitanat-maleat med isopropanol og ved å varmebehandle denne løsningen fra cirka 50°-60°C.

I en ytterligere utførelsesform omfatter fremgangsmåten trinnet av:

- 15 a) å danne orvepitanat i løsning, enten i fri base- eller salt-form;
 b) å omdanne fri base-orvepitanaten eller et salt derav (når ikke maleatsaltet) til orvepitanat-maleat;
 c) å isolere orvepitanat-maleat fra løsningen, idet orvepitanat-maleat etterlates i vannfri form (dvs. form 2) eller solvaterter former av orvepitanat-maleat eller en blanding derav;
 20 d) å omdanne til en slurry orvepitanat-maleat form 2 eller solvaterter former av orvepitanat-maleat eller en blanding derav i et hydrokarbonløsemiddel ved en temperatur på omtrent omgivelsestemperatur til omtrent kokepunktet for løsemiddelet i en tidsperiode for å omdanne orvepitanat-maleatet form 2 eller solvaterter former av orvepitanat-maleat eller en blanding derav, til form 1 orvepitanat-maleat.
 25 e) å kjøle og isolere den vannfrie krystallform 1.

- Slurrytrinnet (trinn d) kan utføres i et hydrokarbonløsemiddel slik som isooktan ved temperaturer i området fra cirka omgivelsestemperatur til refluksringstemperatur, slik som 98-99°C i en tidsperiode som er tilstrekkelig til å omdanne orvepitanat-maleat form 2 eller
 30 solvaterter former av orvepitanat-maleat eller en blanding derav, til form 1 orvepitanat-maleat som kan samles opp ved filtrering etter avkjøling til romtemperatur. Valgfritt kan det således produserte form 1 orvepitanat-maleatet tørkes under vakuum for å fjerne restløsemiddel, for eksempel ved cirka 45-55°C.

- 35 Form 1 orvepitanat-maleat for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse kan anvendes i kombinasjon med andre terapeutiske midler. Likeledes kan de farmasøytiske formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelse innbefatte ett eller flere ytterligere terapeutiske midler. De ulike terapeutiske midler som beskrives i PCT-publikasjon nr. WO03/066635 som kan

kombineres med form 1 orvepitant-maleat, er likeledes anvendelige på form 1 orvepitant-maleat.

5 Oppfinnelsen tilveiebringer således i et ytterligere aspekt anvendelsen av en kombinasjon som omfatter form 1 orvepitant-maleat, med et ytterligere terapeutisk middel i behandlingen av sykdommer i sentralnervesystemet (CNS).

10 Når form 1 orvepitant-maleatet anvendes i kombinasjon med andre terapeutiske midler, kan forbindelsene administreres enten sekvensielt eller simultant via en hvilken som helst passende vei.

15 Når kombinert i den samme formulering, er det klart at de to forbindelser må være stabile og kompatible med hverandre og med formuleringens andre komponenter og kunne formuleres med henblikk på administrasjon. Når formulert separat, kan de tilveiebringes i en hvilken som helst passende formulering på en slik måte som er kjent for slike forbindelser innenfor teknikken.

20 Når form 1 orvepitant-maleat anvendes i kombinasjon med et andre terapeutisk middel, kan dosen av hver forbindelse være forskjellig fra den som når forbindelsene anvendes alene. Fagfolk vil med letthet forstå hva som er passende doser.

25 Form 1 orvepitant-maleat og farmasøytiske sammensetninger som omfatter samme, er nyttige i behandling, især i behandlingen av sykdommer i sentralnervesystemet og psykotiske lidelser hos et dyr, f.eks. et pattedyr slik som et menneske. De ulike terapeutiske anvendelser som beskrives i PCT-publikasjon nr. WO03/066635, er likeledes anvendelige på form 1 orvepitant-maleat. Form 1 orvepitant-maleat er særlig nyttig for behandlingen eller profylaksen av angst, depresjon, søvnforstyrrelser og emesis.

30 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også orvepitant-maleat til anvendelse i behandlingen eller profylaksen av sykdommer i sentralnervesystemet og psykotiske lidelser, især i behandlingen eller forebyggingen av depressive tilstander og/eller i behandlingen av angst hos et dyr, slik som et pattedyr (f.eks. et menneske), hvilket omfatter å administrere til et dyr en effektiv mengde av form 1 orvepitant-maleat. Orvepitant-maleat er særlig nyttig til
35 behandlingen eller profylaksen av angst, depresjon, posttraumatiske stresslidelser, søvnforstyrrelser og emesis.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også anvendelse av form 1 orvepitant-maleat i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller profylaksen av sykdommer i

sentralnervesystemet hos et dyr slik som et pattedyr (f.eks. et menneske), især for behandlingen eller profylaksen av angst, depresjon, posttraumatiske stresslidelser, søvnforstyrrelser og emesis.

- 5 De følgende eksempler er kun med av klarhetshensyn, og er ikke ment å være begrensende for oppfinnelsens omfang på noen som helst måte.

I de følgende prosedyrene tilveiebringes typisk en henvisning til en beskrivelse etter hvert utgangsmateriale. Dette tilveiebringes kun som hjelp for fagkemikeren. Utgangsmaterialet er
10 ikke nødvendigvis fremstilt fra det batch som det vises til.

I eksemplene, med mindre annet er angitt:

¹H-kjernemagnetiske resonansspektra (NMR-spektra) ble registrert på Bruker-instrumenter ved 400 eller 700 MHz, kjemiske skift er rapportert i ppm (δ) under anvendelse av
15 restløsemiddellinjen eller tetrametylsilan som intern standard. Oppsplittingsmønstre er betegnet som s, singlett; d, dobbel; t, trippel; q, kvartett; m, multipllett; b, broad. Differensiell skanningkalorimetri (DSC) ble utført på et TA Q1000-kalorimeter. Skannehastighet på 10°C i minuttet. Prøvestørrelse på mellom 1 og 2 mg.

20 De følgende forkortelser anvendes i teksten:

IPA for isopropanol; min for minutter; MIBK for metylisobutylketon.; NMR for kjernemagnetisk resonans; ppm for deler per million; XRD for røntgenpulverdiffraksjon; w/w for vekt/vekt; ml for milliliter; g for gram; ca. for cirka; kg for kilogram.

25 Eksempel 1: fremstilling av orvepitant-maleat (form 2)

{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl}metylamin - (2R)-2-hydroksybutandisyre (1,8 kg) ble tilsatt til etylacetat (5,4 liter) og 15% w/w natriumkarbonatløsning (5,4 liter), og ble omrørt helt til alle faste stoffer var oppløst. Den organiske fasen ble fraseparert og ble vasket med vann
30 (5,4 liter). Frisk etylacetat (6,7 liter) ble tilsatt, og løsningen ble destillert til 5,4 liter under redusert trykk. Løsningen ble fortynnet med etylacetat (3,6 liter). Reaktoren ble luftet ut med karbondioksid, og en kontinuerlig stabil strøm av karbondioksid ble opprettholdt. Trietylamin (810 ml) ble tilsatt over 30 minutter, og ble skyllet inn med² etylacetat (250 ml).

Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter. Klortrimetylsilan (850 ml) ble tilsatt over 30
35 minutter med avkjøling for å holde temperaturen mellom 17°C og 23°C, og ble skyllet inn med etylacetat (250 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter. Pyridin (720 ml) ble tilsatt og ble skyllet inn med etylacetat (250 ml). Tionylklorid (480 ml) ble tilsatt over 10 minutter og

² O.a. Kildetekst: "rinsed in with". Oversatt så direkte som mulig. Uttrykket går igjen i teksten.

- deretter en skylling av etylacetat (500 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 20°C i 16 timer under en karbondioksidatmosfære. 28% w/w racemisk eple sylseløsning (5,3 liter) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 15 minutter. Den organiske fasen ble fraseparert, fortynnet med etylacetat (1,5 liter), og ble vasket med vann (2 x 2,7 liter og 20% w/w dibasisk kaliumfosfatløsning (5,6 liter). Løsningen ble destillert under redusert trykk til et totalt volum på 2,5 liter. Etylacetat (5 liter) ble tilsatt, og løsningen ble re-destillert til 3 liter for å gi en løsning av {(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl}metylkarbaminklorid.
- (2R)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-4-piperidinon - (2S)-hydroksy(fenyl)eddiksyre (1,2 kg) ble tilsatt til 15% w/w natriumkarbonatløsning (4,8 liter) og etylacetat (4,8 liter), og blandingen ble omrørt til faste stoffer var oppløst. Den organiske fase ble fraseparert og ble vasket med 20% w/w natriumkloridløsning (4 liter). Frisk etylacetat (4,8 liter) ble tilsatt, og løsningen av (2R)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-4-piperidinon ble destillert under redusert trykk til et volum på 3 liter.
- Løsningen av (2R)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-4-piperidinon ble fylt på løsningen av {(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl}metylkarbaminklorid etterfulgt av en etylacetat (300 ml)-rens. Trietylamin (857 g) ble tilsatt etterfulgt av etylacetat (300 ml), og blandingen ble kokt ved reflux i 18 timer. Slurryen ble avkjølt til 20°C, og N-acetyl piperazin (240 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter ved 20°C, og ble deretter fylt med 28% w/w racemisk eple sylseløsning (3,6 liter). Den organiske fase ble fraseparert og ble vasket med 20% w/w natriumkloridløsning (4,8 liter). Etylacetat (4,8 liter) ble tilsatt, og løsningen av (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-N-metyl-4-okso-1-piperidinkarboksamid ble destillert under redusert trykkdestillering til et totalt volum på 3 liter.
- (8aS)-heksahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on - (2S)-(acetyloksy)(fenyl)eddiksyre (1,5 kg) ble tilsatt til acetonitril (11,4 liter), og trietylamin (450 g) ble tilsatt. En acetonitril (250 ml)-rens ble tilsatt, og slurryen ble omrørt ved 20°C i 30 min. Natriumtriacetoksyborhydrid (900 g) ble tilsatt, og reaksjonen ble avkjølt til 10°C. Maursyre (396 ml) ble tilsatt til blandingen over 30 minutter, idet temperaturen ble holdt under 15°C. En acetonitril (250 ml)-rens ble tilsatt, og reaksjonen ble varmet til 20°C. Løsningen av (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-N-metyl-4-okso-1-piperidinkarboksamid i etylacetat ble tilsatt til reaksjonsblandingen og ble skyllet inn med acetonitril (1 liter). Reaksjonen ble omrørt i 16 timer ved 20°C.
- Slurryen ble destillert til 5 liter under redusert trykk. Blandingens ble fortynnet med etylacetat (10 liter) og ble vasket med 13% w/w ammoniakkløsning (2 x 4 liter), og 10% w/w natriumkloridløsning (4 liter). Den organiske løsning ble destillert til 5 liter under redusert trykk. Løsningen ble fortynnet med IPA (8 liter) og ble destillert under redusert trykk til 5 liter.

Ytterligere IPA (8 liter) ble tilsatt, og løsningen ble igjen destillert til 5 liter.

En løsning av maleinsyre (248,5 g) i IPA (2,5 liter) ble tilsatt. Blandingen ble deretter sådd med orvepitant-maleat A (1 g), og blandingen ble aldret i 1 time. Isooktan (10 liter) ble tilsatt
5 over 30 min., og blandingen ytterligere aldret i 1 time. Slurryen ble avkjølt til 7°C og ble ytterligere aldret i 90 minutter. Det tildannede faste stoff ble frafiltrert og vasket med en 1:1-blanding av IPA/isooktan (2 x 3 liter). Det resulterende faste stoff ble tørket ved 40°C under redusert trykk for å gi den i overskriften nevnte forbindelse (1,095 kg, 44%).

10 NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1,52-1,53 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,82-1,91 (q, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,16-2,37 (m, 3H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,81-2,87 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,11-3,18 (dt, 1H), 3,48-3,60 (m, 3H), 3,66-3,69 (d, 1H), 3,89-3,96 (m, 1H), 4,15-4,19 (dd, 1H), 4,33-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,85-6,88 (dd, 1H), 7,27-7,31 (dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,88 (s, 1 H).

15

(M+H)⁺ Beregn. for C₃₁H₃₅F₇N₄O 629, funnet 629.

XRD-mønster til eksempel 1 er vist i figur 4.

20 DSC-termogram til eksempel 1 er vist i figur 5.

Eksempel 1a fremstilling av amorft orvepitant-maleat

Orvepitant-hydroklorid (1,00 g) ble suspendert i etylacetat (20 ml) og vann (10 ml) og 25%w/w
25 ammoniakk (10 ml) ble tilsatt. Det vandige lag ble fraseparert, og det organiske lag ble vasket med 10% w/w natriumkloridløsning (2 x 10ml). Den organiske løsning ble fraseparert, inndampet til tørrhet, og isopropanol (20 ml) ble tilsatt. Løsningen ble inndampet til tørrhet. Materialet ble fortynnet med isopropanol (6 ml), og en løsning av maleinsyre (0,174 g) i isopropanol (2,0 ml) ble tilsatt. Isooktan (i alt 8 ml) ble tilsatt, og løsningen ble omrørt over
30 natten. Løsningen ble inndampet til en olje. Tert-butylmetyleter (10 ml) ble tilsatt, og løsningen ble inndampet til tørrhet. Gjenta tilsetningen av tert-butylmetyleter og inndamping i alt 4 ganger. Ved siste inndamping dannes det et skum som stivner for å gi den i overskriften nevnte forbindelse.

35 NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,80-1,89 (q, 1 H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,14-2,37 (m, 3H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,77-2,83 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,09-3,15 (dt, 1H), 3,45-3,59 (m, 3H), 3,63-3,66 (d, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,14-4,18 (dd, 1H), 4,32-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H),

6,85-6,89 (dd, 1H), 7,27-7,31 (dd, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,88 (s, 1 H).

Eksempel 1b fremstilling av orvepitant-maleat A

5 Fremgangsmåte A

En omrørt slurry av orvepitant-hydroklorid (6,65 g) i etylacetat (93 ml) ble behandlet med vann (47 ml) og 880 vandig ammoniakkløsning (47 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min ble den organiske fase fraseparert og vasket med vann (3 x 47 ml). Den organiske fasen ble inndampet til et hvitt skum (6,323 g). Skummet ble oppløst i THF (74 ml), og den klare, fargeløse løsning ble behandlet med maleinsyre (1,161 g). Løsningen ble varmebehandlet ved reflux i 1 h, og deretter ble løsningen delt i to like store deler. Til én av delene ble mer maleinsyre (290 mg) tilsatt, og blandingen ble varmebehandlet ved reflux. Etter 0,75 h ble isooktan (37 ml) tilsatt, og blandingen ble latt kjøle til romtemperatur, idet det ga en lett sløret 15 løsning.

En liten prøve av amorft orvepitant-maleat eksempel 1a ble varmebehandlet på et objektglass på en varmeplate, hvilket ga en brun smelte. Dette ble latt kjøle, og så ut som det krystalliserte. Det faste stoffet ble skrapet av glasset.

20

Det faste stoffet fra objektglasset ble anvendt som kim for den ovennevnte slørete løsning, som hurtig krystalliserte til å gi en tykk slurry. Slurryen ble omrørt over natten, og ble deretter varmet opp til cirka 70°C. Etter 1 h ble slurryen latt kjøle til romtemperatur, og deretter etter ytterligere 2 h, ble produktet samlet opp, vasket med 1:1 THF / isooktan (3 x 5 ml), kortvarig 25 tørket (pulled dry) og deretter tørket in vacuo ved romtemperatur for å oppnå et fast orvepitant-maleat A (3,782 g).

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,42-1,44 (d, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,84-1,93 (q, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,12-2,15 (d, 1H), 2,21-2,25(d, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,42-2,51 (m, 3H), 30 2,73 (s, 3H), 2,72-2,77 (m, 1H), 2,94-3,00 (t, 1H), 3,26-3,32 (t, 1H), 3,36-3,50 (m, 3H), 3,58-3,60 (d, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,19-4,23 (dd, 1H), 4,31-4,34 (dd, 1H), 5,49-5,54 (q, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H), 7,15-7,19 (dd, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,78 (s, 1H).

Fremgangsmåte B

35

{{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl}metylamin - (2R)-2-hydroksybutandisyre (90 kg) ble tilsatt til etylacetat (270 liter) og 15% w/w natriumkarbonatløsning (310 kg), og ble omrørt helt til alle faste stoffer var oppløst. Den organiske fasen ble fraseparert og ble vasket med vann

(270 liter). Frisk etylacetat (336 liter) ble tilsatt, og løsningen ble destillert til ca. 270 liter under redusert trykk. Mer etylacetat (336 liter) ble tilsatt, og løsningen ble destillert til ca. 270 liter under redusert trykk.

- 5 Løsningen ble fortynnet med etylacetat (180 liter). Reaktoren ble luftet ut med karbondioksid, og en kontinuerlig stabil strøm av karbondioksid ble opprettholdt. Trietylamin (29,8 kg) ble tilsatt over ca. 30 minutter, og ble skyllet inn med etylacetat (15 liter). Reaksjonsblandingen ble omrørt i ca. 30 minutter. Klortrimetylsilan (36,2 kg) ble tilsatt over ca. 30 minutter med avkjøling for å holde temperaturen ved ca. 20°C, og ble skyllet inn med etylacetat (15 liter).
- 10 Reaksjonsblandingen ble omrørt i ca. 30 minutter. Pyridin (35,2 kg) ble tilsatt, og ble skyllet inn med etylacetat (30 liter). Tionylklorid (39,1 kg) ble tilsatt, og deretter en skylning av etylacetat (30 liter). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved ca. 20°C i ca. 16 timer under en karbondioksidatmosfære.
- 15 28% w/w racemisk eplesyreløsning (302 kg) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i ca. 15 minutter. Den organiske fasen ble fraseparert, fortynnet med etylacetat (90 liter), og ble vasket med vann (2 x 135 liter) og 20% w/w dibasisk kaliumfosfatløsning (316 kg). Løsningen ble destillert under redusert trykk til et totalt volum på ca. 150 liter. Etylacetat (300 liter) ble tilsatt, og løsningen ble re-destillert til ca. 150 liter for å gi en løsning av {(1R)-1-[3,5-
- 20 bis(trifluormetyl)fenyl]etyl}metylkarbaminklorid.

Etylacetat (240 liter) ble avkjølt til ca. -10°C, og (2R)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-4-piperidinon - (2S)-hydroksy(fenyl)eddiksyre (60 kg) ble påfylt. Slurrien ble varmet opp til ca. 0°C, og 15% w/w natriumkarbonatløsning (275 kg) ble tilsatt, Blandingen ble omrørt helt til alle faste stoffer var oppløst.

25

Den organiske fase ble fraseparert og ble vasket med 20% w/w natriumkloridløsning (274 kg). Frisk etylacetat (240 liter) ble tilsatt, og løsningen av (2R)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-4-piperidinon ble destillert under redusert trykk til et volum på ca. 180 liter.

30

Løsningen av {(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl}metylkarbaminklorid ble fylt på løsningen av (2R)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-4-piperidinon, etterfulgt av en etylacetat (60 liter)-rens. Trietylamin (43 kg) ble tilsatt etterfulgt av etylacetat (12 liter), og blandingen ble kokt ved refluksering i totalt ca. 23 timer. Slurrien ble avkjølt til ca. 20°C og N-acetylpiperazin (12 kg) og etylacetat (12 liter) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ca. 30 minutter og ble deretter fylt med 28% w/w racemisk eplesyreløsning (202 kg). Den organiske fase ble fraseparert og ble vasket med 20% w/w natriumkloridløsning (274 liter). Etylacetat (240 liter) ble tilsatt, og løsningen av (2R)-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl}-2-(4-fluor-2-

35

metylfenyl)-N-metyl-4-okso-1-piperidinkarboksamid ble destillert under redusert trykkdestillering til et totalt volum på ca. 180 liter.

- (8aS)-heksahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on - (2S)-(acetyloksy)(fenyl)eddiksyre (75 kg) ble tilsatt til acetonitril (570 liter), og trietylamin (22,7 kg) ble tilsatt. En acetonitril (15 liter)-rens ble tilsatt, og slurryen ble omrørt ved ca. 20°C i ca. 30 min.
- Natriumtriacetoksyborhydrid (45 kg) ble tilsatt, og reaksjonen avkjølt til ca. 20°C. Maursyre (24,2 kg) ble tilsatt til blandingen over ca. 2 timer, idet temperaturen ble holdt under 15°C. En acetonitril (15 liter)-rens ble tilsatt, og reaksjonen ble varmet opp til ca. 20°C. Løsningen av (2R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-N-metyl-4-okso-1-piperidinkarboksamid i etylacetat ble tilsatt til reaksjonsblandingen og ble skyllet inn med acetonitril (60 liter). Reaksjonen ble omrørt i ca. 32 timer ved ca. 20°C.
- Slurryen ble destillert til ca. 300 liter under redusert trykk. Blandingene ble fortynnet med etylacetat (600 liter) og ble vasket med 13% w/w ammoniakkløsning (228 kg og 221 kg), og deretter 10% w/w natriumkloridløsning (256 kg). Den organiske løsningen ble destillert til ca. 300 liter under redusert trykk. Løsningen ble fortynnet med IPA (480 liter) og ble destillert under redusert trykk til ca. 300 liter. Ytterligere IPA (480 liter) ble tilsatt, og løsningen ble igjen destillert til ca. 300 liter. Løsningen ble fortynnet med IPA (80 liter).
- En løsning av maleinsyre (16,4 kg) i IPA (150 liter) ble tilsatt og skyllet inn med mer IPA (6 liter). Blandingene ble deretter sådd med orvepitant-maleat form 2 (60 g), og blandingene ble aldret i ca. 2,5 timer. Isooktan (510 liter) ble tilsatt over ca. 50 minutter, og blandingene ytterligere aldret i ca. 1 time. Slurryen ble avkjølt til ca. 5 til 10°C, og ble ytterligere aldret i ca. 90 minutter. Det tildannede faste stoff ble frafiltrert og vasket med en 1:1-blanding av IPA/isooktan (2 x 180 liter). Det resulterende faste stoff ble tørket ved 50°C under redusert trykk for å gi 87,0 kg av en 63,8:36,6 blanding av (2R,4S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-N-metyl-4-[(8aS)-6-oksoheksahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-1-piperidinkarboksamidmaleat og (2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl)-2-(4-fluor-2-metylfenyl)-N-metyl-4-[(8aS)-6-oksoheksahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-1-piperidinkarboksamidmaleat. 1,00 kg av dette faste stoff ble omdannet til slurry i MIBK (8 L) og omrørt ved 20-25°C i 23 timer og 30 min. Slurryen ble deretter filtrert under vakuum. Filtratet ble konsentrert under vakuum (35 mbar, idet en temperatur på <45°C ble opprettholdt) til et volum på ca. 2,0 liter.
- 2-metyltetrahydrofuran (9 L) ble deretter tilsatt, idet temperaturen ble opprettholdt på 45 ± 5°C gjennom tilsetning. Løsningen ble oppvarmet til 65 til 70°C for å sikre fullstendig oppløsning og deretter avkjølt til 40 til 45°C forut for såing med orvepitant-maleat A (0,635 g). Slurryen

ble avkjølt til 20 til 25°C over ca. 2 h, og ble deretter omrørt ved denne temperatur i ca. 15,5 h. Produktet ble samlet opp ved vakuumfiltrering, filterkaken ble vasket med 2Me-THF / MIBK (6:1, 2 x 1,27 L), og ble deretter tørket under vakuum ved ca. 50°C for å gi 500 g orvepitant-maleat A

5

Begynnende smeltepunkt 112°C ved DSC.

NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,79-1,88 (q, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,14-2,37 (m, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,76-2,84 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,88-
10 2,96 (m, 2H), 3,08-3,15 (dt, 1H), 3,43-3,59 (m, 3H), 3,62-3,65 (d, 1H), 3,86-3,93 (m, 1H),
4,14-4,18 (dd, 1H), 4,32-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H),
6,85-6,88 (dd, 1H), 7,27-7,30 (dd, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,88 (s, 1H).

Orvepitant-maleat A er et krystalliseringsprodukt av mellomgrad. Det er en variabel blanding
15 av orvepitant-maleat form 2 og solvaterter former av orvepitant-maleat.

Eksempel 2: fremstilling av formen 1 av orvepitant-maleat

En blanding av {(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl}metylamin - (2R)-2-hydroksybutandisyre
20 (67,5 g) i etylacetat (200 ml) ble behandlet med en løsning av natriumkarbonat (26 g) i vann
(200 ml). Blandingen ble omrørt helt til alle de faste stoffene var oppløst. Det organiske lag
ble fraseparert og ble vasket med vann (200 ml). Den organiske fasen ble fortynnet med mer
etylacetat (250 ml) og ble deretter konsentrert til 250 ml in vacuo. Den organiske fasen ble
deretter fortynnet med mer etylacetat (250 ml) og ble deretter re-konsentrert til 250 ml in
25 vacuo.

Løsningen ble overført til en kolbe, innvaskende³ med etylacetat (2 x 5 ml), og deretter ble
kolben spylt med en strøm av karbondioksid. Kolben ble deretter fylt med trietylamin (30,5 ml)
over 6 min. Etter 36 min. ble trimetylsilylchlorid (32 ml) tilsatt over 29 min. Etter ytterligere 50
30 min. ble pyridin (27 ml) tilsatt over 1 min. Etter ytterligere 8 min. ble tionylchlorid (18 ml) tilsatt
over 4 min. Blandingen ble omrørt over natten ved omgivelsestemperatur under en
karbondioksidatmosfære. Reaksjonsblandingen ble behandlet med en løsning av eplesyre
(28 g) i vann (100 ml) over 10 min. med isbadkjøling. Etter omrøring i 15 min. ble vannfasen
fraseparert. Den organiske fase ble vasket med vann (100 ml) og deretter en løsning av
35 natriumkarbon (19,5 g) i vann (150 ml). Den organiske fasen ble fortynnet med mer etylacetat
(150 ml) og konsentrert til 125 ml in vacuo. Mer etylacetat (150 ml) ble tilsatt, og deretter ble
løsningen re-konsentrert til 125 ml (løsning A).

³ O.a. Kildetekst: "washing in with". Oversatt så direkte som mulig. Uttrykket går igjen i teksten.

(2R)-2-(4-fluor-2-metylphenyl)-4-piperidinon - (2S)-hydroksy(fenyl)eddiksyre (50 g) ble tilsatt til en omrørt blanding av etylacetat (200 ml), vann (200 ml) og natriumkarbonat (26 g). Når klare løsninger var dannet, ble den organiske fase fraseparert og ble vasket med en løsning av natriumklorid (40 g) i vann (200 ml). Den organiske fasen ble fortynnet med mer etylacetat (200 ml) og konsentrert til 125 ml in vacuo. (Løsning B).

Løsning B ble behandlet med trietylamin (49 ml), og deretter ble løsning A tilsatt, innvaskende med etylacetat (2 x 2 ml). Blandingen ble oppvarmet til ca. 76°C. Etter ca. 18 timer ble blandingen behandlet med N-acetylpiperazin (10 g), innvaskende med etylacetat (2 x 2 ml). Etter omrøring i 20 min ble en løsning av eplesyre (42 g) i vann (150 ml) tilsatt. Etter omrøring i 5 min ble den organiske fase fraseparert og ble vasket med en løsning av natriumklorid (40 g) i vann (200 ml). Den organiske fasen ble fortynnet med acetonitril (200 ml) og ble konsentrert til 125 ml in vacuo. Mer acetonitril (200 ml) ble tilsatt, og deretter ble løsningen konsentrert til 150 ml in vacuo. (Løsning C).

Natriumtriacetoksyborhydrid (18,75 g) ble tilsatt til en omrørt slurry av (8aS)-heksahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-6(2H)-on - (2S)-(acetyloksy)(fenyl)eddiksyre (31,25 g) i acetonitril (250 ml) og trietylamin (13 ml) under nitrogen. Blandingen ble avkjølt til mindre enn 10°C, og ble behandlet med maursyre (8,25 ml) ved mindre enn 15°C. En del av løsning C (62 g) ble tilsatt over 10 min, og blandingen ble latt varme til omgivelsestemperatur. Etter ca. 24 h ble reaksjonsblandingen konsentrert til ca. 150 ml in vacuo. Etylacetat (225 ml) ble tilsatt, og løsningen ble vasket med 13%w/v vandig ammoniakkløsning (2 x 100 ml) og 10% w/v vandig natriumkloridløsning (100 ml). Den organiske fase ble konsentrert til ca. 125 ml in vacuo og ble fortynnet med iso-propanol (200 ml). Blandingen ble konsentrert til ca. 120 ml in vacuo. Mer iso-propanol (200 ml) ble tilsatt, og konsentrasjonen ble gjentatt. Konsentratet ble fortynnet med iso-propanol for å gi et totalt volum på 125 ml (Løsning D).

En del av løsning D (25 ml) ble fylt på en kolbe og fortynnet med IPA (10,3 ml). Løsningen ble behandlet i 5 min med en løsning av maleinsyre (1,237 g) i IPA (9,1 ml), innvaskende med IPA (1,2 ml). Løsningen ble varmet til ca. 60°C og behandlet med isooktan (41,3 ml). Blandingen ble avkjølt til ca. 49°C og sådd med orvepitant-maleat, form 1 (10 mg fremstilt i henhold til eksempel 5) Blandingen ble avkjølt til ca. 35°C og omrørt over natten. Slurryen ble avkjølt til ca. 7°C. Etter ytterligere 2,5 timer ble produktet samlet opp ved vakuumfiltrering. Beddet ble vasket med 1:1 IPA / isooktan (2 x 10 ml), kortvarig tørket, og deretter ble det faste stoff tørket in vacuo ved ca. 50°C for å gi form 1 orvepitant-maleat. Utbytte: 2,886 g mp 183-185°C (bestemt under anvendelse av et Electrothermal IA9000 series smeltepunktapparat. Verdiene var ukorrigerede).

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

Eksempel 3: fremstilling av form 1 av orvepitant-maleat

En slurry av orvepitant-maleat A eksempel 1b fremgangsmåte A (500 mg) i isooktan (10 ml) ble omrørt og varmebehandlet ved 98-99°C (refluks) over natten. Slurryen ble latt avkjøle til omgivelsestemperatur. Produktet ble samlet opp ved vakuumfiltrering, vasket med isooktan, kortvarig avvannet, og deretter tørket in vacuo ved ca. 50°C for å gi form 1 orvepitant-maleat. Utbytte: 365 mg.

15 Begynnende smelting kombinert med nedbrytning = 181 °C ved DSC

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

Eksempel 4: fremstilling av formen 1 av orvepitant-maleat

25 Eksempel 1 (1,00 kg) ble oppløst i metyl iso-butyliketon (MIBK) (9,0 l) og varmet til 50-55°C. Løsningen ble filtrert i en ren, varm beholder vaskende gjennom med MIBK (1,0 l). Løsningen ble gjenoppvarmet til 70-75°C, og isooktan (5 l) ble tilsatt over 40 minutter. Løsningen ble avkjølt til 55-57°C, og orvepitant-maleat (form 1 kim, 10 g) ble tilsatt. Etter omrøring i 1,5 timer ble slurryen avkjølt til 23-27°C, og mer isooktan (5,0 l) ble tilsatt. Slurryen ble omrørt ved 23-27°C i 16 timer, og produktet isolert ved filtrering, vasket to ganger med en blanding av isooktan (1 l) og MIBK (1 l). Det faste stoff ble tørket ved 50°C i en vakuomtørkeovn for å gi orvepitant-maleat, form 1 (908 g, 90,8%th).

Begynnende smelting kombinert med nedbrytning. = 186°C ved DSC.

35

NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1,52 (d, 3H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,84 (q, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,13-2,18 (m, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,77 (t, 1 H), 2,83 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,11 (dt, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,56 (dt,

1H), 3,62 (d, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 5,42 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,78 (dt, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,87 (s, 1H).

HRMS beregn. for $C_{31}H_{35}F_7N_4O_2$ 629,2721 funnet 629,2770.

- 5 Anal. beregn. for $C_{31}H_{35}F_7N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$: C, 56,5; H, 7,5; F, 5,3; N, 17,9. Funnet: C, 56,5; H, 7,4; F, 5,1; N, 18,0.

Eksempel 5: fremstilling av formen 1 av orvepitant-maleat

- 10 IPA-løsning (totalt 70 ml) inneholdende (2R,4S)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl)-2-(4-fluor-2-metylphenyl)-N-metyl-4-[(8aS)-6-oksoheksahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-1-piperidinkarboksamid (10,01 g) og (2R,4R)-N-((1R)-1-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]etyl)-2-(4-fluor-2-metylphenyl)-N-metyl-4-[(8aS)-6-oksoheksahydropyrrolo [1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-1-piperidinkarboksamid (4,27 g) ble fortynnet med IPA (23,8 ml). Maleinsyre (2,85 g) i IPA (21
- 15 ml) ble tilsatt, ble innvasket med IPA (2,8 ml) og ble sådd med orvepitant-maleat A (10 mg). Slurryen ble omrørt i 1 time. Isooktan (95 ml) ble tilsatt dråpevis over 15 minutter, og slurryen ble omrørt i ytterligere 1 time. Blandingen ble avkjølt til 7-10°C og ble filtrert, vasket med en 1:1-blanding av IPA og isooktan, og ble tørket in vacuo ved cirka 50°C. Yield 10,88 g. 2,0 g av dette ble oppløst i IPA (20 ml), ble oppvarmet for å gi en klar, fargeløs løsning, tillatt å kjøle til
- 20 cirka 50°C, sådd (10 mg av eksempel 3 form 1), og ble deretter latt kjøle. Dette ga en svært tykk slurry som ikke kunne omrøres, som ble gjenoppvarmet for å gi en løsning. Isooktan (20 ml) ble tilsatt ved 60°C, avkjølt til cirka 50°C og ble sådd på nytt (10 mg eksempel 3 form 1). Den slørete løsningen ble omrørt over natten ved cirka 50°C, og ble latt avkjøle til cirka 20°C. Etter 5 timer ble det faste stoff samlet opp ved vakuumfiltrering, ble vasket med en blanding
- 25 av 1:1 av IPA og isooktan (2x2 ml, 2x1 ml), og ble tørket i vakuum ved 50°C. Yield 1,546 g.

Begynnende smelting kombinert med nedbrytning = 183°C ved DSC.

- 30 NMR (CD_3OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,79-1,87 (q, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H), 2,14-2,37 (m, 3H), 2,39-2,50 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,73-2,79 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,06-3,13 (dt, 1H), 3,40-3,58 (m, 3H), 3,60-3,63 (d, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 4,13-4,17 (dd, 1H), 4,32-4,36 (dd, 1H), 5,40-5,45 (q, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,86-6,89 (dd, 1H), 7,27-7,30 (dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,88 (s, 1H).

- 35 Eksempel 6 fremstilling av formen 1 av orvepitant-maleat

Orvepitant-maleat A (25 kg) ble oppløst i metylisobutylketon (MIBK) (100 kg) med oppvarming til ca. 70°C. Løsningen ble latt passere gjennom et filter inn i en ren, varm beholder, og

prosesslinjene ble vasket gjennom med varm MIBK (20 kg). Den resulterende MIBK-løsning ble gjenoppvarmet til ca. 70°C. Filtrert isooktan (10,4 kg) ble tilsatt ved ca. 70°C over 17 min. Løsningen ble avkjølt til ca. 60°C, sådd under anvendelse av en forhåndsfremstilt slurry av orvepitant-maleat form 1 (0,158 kg fremstilt i henhold til eksempel 4) i isooktan (0,7 kg),
 5 etterfulgt av en isooktan-vask (1,4 kg) av såbeholderen, og omrørt ved ca. 60°C i ca. 1 time. Mer filtrert isooktan (17,2 kg) ble tilsatt over ca. 80 min, og deretter omrørt i ca. 30 min. Mer filtrert isooktan (17,3 kg) ble tilsatt over ca. 1,5 timer, og den resulterende slurry omrørt i ca. 0,5 timer. Mer filtrert isooktan (6,9 kg) ble tilsatt over 0,5 timer. Etter omrøring i ytterligere ca. 15 timer, ble mer isooktan (103,5 kg) tilsatt over ca. 2 timer, og slurryen omrørt i ca. 1 time
 10 ved ca. 60°C. Slurryen ble avkjølt til ca. 26°C over 2 timer. Etter omrøring i ca. 11,5 timer ved ca. 26 °C ble produktet samlet opp ved vakuumfiltrering. Filterkaken ble vasket to ganger med filtrert MIBK - isooktan (hver vask fremstilt fra MIBK 20 kg isooktan 25,9 kg), avvannet og deretter tørket i en vakuumtørkeovn ved ca. 50°C for å gi den i overskriften nevnte forbindelse (21,5 kg, 86%).

15

Begynnende smelting kombinert med nedbrytning = 185°C ved DSC

NMR (CD₃OD) δ (ppm) 1,51-1,53 (d, 3H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,85-1,93 (q, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,18-2,37 (m, 3H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,83-2,88 (t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,91-
 20 3,01 (m, 2H), 3,13-3,21 (dt, 1H), 3,51-3,59 (m, 3H), 3,68-3,71 (d, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,15-4,19 (dd, 1H), 4,34-4,37 (dd, 1H), 5,40-5,46 (q, 1H), 6,25 (s, 2H), 6,76-6,81 (dt, 1H), 6,85-6,88 (dd, 1H), 7,27-7,31 (dd, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,87 (s, 1 H).

Eksempel 7 fremstilling av formen 1 av orvepitant-maleat

25

Eksempel 1b fremgangsmåte B (12 kg) ble oppløst i metylisobutylketon (MIBK) (ca. 60,4 L) ved oppvarming til 70-75°C. Løsningen ble filtrert inn i en ren, varm beholder gjennomvaskende med varm MIBK (ca. 12 L). Løsningen ble gjenoppvarmet til 70-75°C for å gjenoppløse eventuelt krystallmateriale. Isooktan (ca. 10 kg) ble tilsatt over ca. 10 min, opprettholdende 70-75°C. Løsningen ble avkjølt til ca. 60°C, sådd ca. 24 g av form 1 kim omdannet til slurry i 0,24 L filtrert isooktan) og holdt ved ca. 60°C i ca. 0,5 timer. Isooktan (64,8 kg) ble tilsatt over ca. 3 timer, idet temperaturen ble opprettholdt på ca. 60°C. Etter ca. 63 min. aldring ved ca. 60°C, ble slurryen avkjølt til ca. 25°C over ca. 2 h. Etter ytterligere ca. 1 h aldring ble produktet samlet opp ved filtrering. Beddet ble først vasket med filtrert 2:3
 35 MIBK / isooktan (1 x 57 L), og en andre gang med ren isooktan (1 x 57 L), tørket (pulled dry) og deretter tørket ved 45-55°C. Yield 93,8%th.

Begynnende smelting kombinert med nedbrytning = 185°C ved DSC.

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

Eksempel 8 fremstilling av formen 1 av orvepitant-maleat

10 Orvepitant-maleat A (550 g) ble oppløst i metylisobutylketon (MIBK) (2,76 l) og varmet til 70-75°C. Løsningen ble filtrert i en ren, varm beholder vaskende gjennom med MIBK (0,55 l). Løsningen ble gjenoppvarmet til 70-75°C, og isooktan (0,33 l) ble tilsatt over 9 minutter. Innholdet ble holdt ved 70-75°C for å sikre fullstendig løsning. Løsningen ble avkjølt til 60-65°C, orvepitant-maleat (form 1 kime, 3,47 g fremstilt i henhold til eksempel 4) ble tilsatt, og
 15 innholdet ble omrørt i 1 time ved 57 til 63°C. Mer isooktan (1,32 l) ble tilsatt over 3 timer 45 min, idet temperaturen ble opprettholdt ved 57 til 63°C. Slurryen ble omrørt ved 57 til 63°C i 17,5 timer. Mer isooktan (3,31 l) ble tilsatt til slurryen over 2 timer, idet temperaturen ble opprettholdt på 57 til 63°C, og blandingen ble omrørt i 1 time. Slurryen ble avkjølt til 22 til 28°C over 2 timer, og ble omrørt i 1 time. Produktet ble isolert ved filtrering, vasket to ganger
 20 med en blanding av isooktan (0,83 l) og MIBK (0,55 l). Det faste stoff ble tørket ved 50°C i en vakuomtørkeovn for å gi orvepitant-maleat, form 1 (519 g, 94,3%th).

Begynnende smelting kombinert med nedbrytning = 185°C ved DSC.

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

30

Røntgenpulverdiffraksjon. (XRD)

XRD-mønsteret ble bestemt på et PANalytical X'-Pert Pro-pulverdiffraktometer, modell PW3040/60, under anvendelse av en X'Celerator-detektor utstyrt med en monokromator
 35 under anvendelse av kobber-Kα-røntgenstråling. Innsamlingsbetingelsene var: generatorspenning: 40 kV, generatorstrøm: 45 mA, startvinkel: 2,0° 2 Theta, sluttvinkel: 40,0° 2 Theta, trinnstørrelse: 0,0167° 2θ, tid per trinn: 31,75 sekunder.

Prøven ble fremstilt ved å anbringe noen få milligram av eksempel 5 på en silisiumwafer (null bakgrunn)-plater, hvilket resulterte i et tynt pulverlag.

Mønsteret er tilveiebrakt i **figur 1**.

5

Form 1 orvepitant-maleat kan identifiseres ved visse karakteristiske 2-theta-vinkel-spissverdier ved $7,3\pm 0,1$, $7,5\pm 0,1$, $10,9\pm 0,1$, $12,7\pm 0,1$, $16,5\pm 0,1$ grader, noe som svarer til d-avstander ved henholdsvis 12,2, 11,8, 8,1, 7,0 og 5,4 angström (Å).

10

Form 1 orvepitant-maleat fremviser typisk 2-theta-vinkel-spissverdier ved i det vesentlige de følgende posisjoner $7,3\pm 0,1$, $7,5\pm 0,1$, $10,7\pm 0,1$, $10,9\pm 0,1$, $12,7\pm 0,1$, $15,0\pm 0,1$, $15,3\pm 0,1$, $16,5\pm 0,1$, $17,0\pm 0,1$, $17,5\pm 0,1$, $19,3\pm 0,1$, $19,6\pm 0,1$, $20,1\pm 0,1$, $20,3\pm 0,1$, $20,9\pm 0,1$, $21,1\pm 0,1$, $21,8\pm 0,1$, $22,6\pm 0,1$ grader, hvilket svarer til d-avstander ved henholdsvis 12,2, 11,8, 8,3, 8,1, 7,0, 5,9, 5,8, 5,4, 5,2, 5,1, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 3,9 angström (Å).

15

Termisk analyse.

Differensiell skanningkalorimetri (DSC) ble utført på et TA Q1000-kalorimeter. Prøven i eksempel 6 ble veid inn i en aluminiumspanne, et panelokk plassert på toppen, og lett krympet uten å forsegle pannen. Skannehastighet på 10°C i minuttet. Prøvestørrelse på mellom 1 og 2 mg. Termogrammet over orvepitant-maleat form 1 er tilveiebrakt ved **figur 2**.

20

Ved rapportering av DSC-data kan en hendelses innledende temperatur eller spissverditemperatur rapporteres. I den foreliggende fylling er kun innledende temperaturer rapportert. Den innledende temperatur er skjæringspunktet for den ledende hendelses tangent med basislinjen. Moderat skrap asymmetrisk smelting endoterm med innledende temperatur på 185°C kombinert med dekomposisjonen.

25

Når smeltingen kombineres med nedbrytningen, vil fagmannen forstå at liten variasjon i den innledende smeltetemperatur kan observeres i forskjellige batcher av det samme materiale.

30

Faststoff kjernemagnetisk resonans.

^{13}C -faststoff-NMR-data av **figur 3** ble innhentet under anvendelse av et Bruker-spektrometer som arbeidet ved en frekvens på 90,55 MHz med henblikk på ^{13}C -observasjon. En 4 mm Bruker HFX MAS (Magic-angle spinning)-probe ble anvendt. Eksempelet 4 ble varsomt pakket inn i en zirkondioksidrotor og spunnet ved 10 kHz, ved en temperatur på 296K. Data ble oppnådd under anvendelse av rampet krysspolarisering og en TOSS (total sideband

35

- suppression)-impulssekvens. Protonavkopling ble utført ved en RF-kraft på 100 kHz under anvendelse av SPINAL64-avkoplingssekvensen. Karakteristiske ¹³C-NMR-spissverdiposisjoner er rapportert i deler per million (ppm) frekvens i forhold til tetrametylsilan ved 0 ppm, og har en presisjon på +/- 0,3 ppm forårsaket av instrumentvariabilitet og -
- 5 kalibrering.

Farmasøytiske preparater

- Orvepitant-maleat form 1 vil normalt, men ikke nødvendigvis, bli formulert i farmasøytiske
- 10 preparater forut for administrasjon til en pasient. I ett aspekt er oppfinnelsen rettet mot farmasøytiske sammensetninger som omfatter orvepitant-maleat form 1.

- Tabletter av orvepitant-maleat form 1 har blitt formulert som hvite til off-white, filmovertrukne, runde tabletter inneholdende 10 mg, 30 mg, 50 mg og 60 mg orvepitant, hvilket tilveiebringer
- 15 en immediate release av den aktive ingrediens med henblikk på oral administrasjon.

Listen over eksipienser og kvantitativ sammensetning av tabletter er rapportert i tabell 1 under.

- 20 Tabell 1 Sammensetninger av tabletter orvepitant-maleat

Komponent	Mengde (mg/tablett)				Funksjon
	10 mg	30 mg	50 mg	60 mg	
Tablettkjerne					
Orvepitant-maleat form1	11,85 ¹	35,54 ²	59,23 ³	71,09 ⁴	Aktiv
Mikrokrystallinsk cellulose	60,00	149,22	60,00	79,39	Fyllstoff
Laktosemonohydrat	201,90	95,54	154,52	122,12	Fyllstoff
Kroskarmellosenatrium	9,00	5,92	9,00	11,85	Desintegrerende middel
Hypromellose	15,00	10,78	15,00	12,55	Bindemiddel
Magnesiumstearat	2,25	3,00	2,25	3,00	Smøremiddel
Renset vann ⁵	qs	qs	qs	qs	Granulerende fluid
Total enhetsdose	300,00	300,0	300,00	300,0	-
Overtrekk					
Opadry® White OY-S-28876	9,00	9,0	9,00	9,0	Belegningsmiddel
Renset vann ⁵	qs	qs	qs	qs	Suspenderingsmiddel

Merknad:

1. Svarende til 10,0 mg som orvepitant
2. Svarende til 30,0 mg som orvepitant
3. Svarende til 50,0 mg som orvepitant
4. Svarende til 60,0 mg som orvepitant
- 5 5. Fjernet under prosessering. Forekommer ikke i sluttproduktet.

Orvepitant-maleat-tabletter, 10 mg, 30 mg, 50 mg og 60 mg ble fremstilt under anvendelse av våtgranulerings-, tørrblandings-, tablettkomprimerings- og filmovertrekkingsprosesser.

- Legemiddelsubstans, laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose og
- 10 kroskarmellosenatrium ble siktet og tørrblandet inn i blandegrnulatoren med høy skjærkraft i cirka 5 minutter. Granulasjonsvannet ble sprøytet på legemiddelsubstansen, laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose og kroskarmellosenatrium-tørrblending. Det våte granulat ble tørket ved omtrent 65°C inn i en fluid bed-tørker i cirka 45 minutter (< 2% LOD), malt under anvendelse av en konisk kvern (siktestørrelse 813 µm) og blandet inn i en
 - 15 beholdertankblander med laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose og kroskarmellosenatrium i cirka 20 minutter. Magnesiumstearat ble tilsatt for smøring inn i beholdertankblanderen, og blandingen ble blandet i cirka 3 minutter.

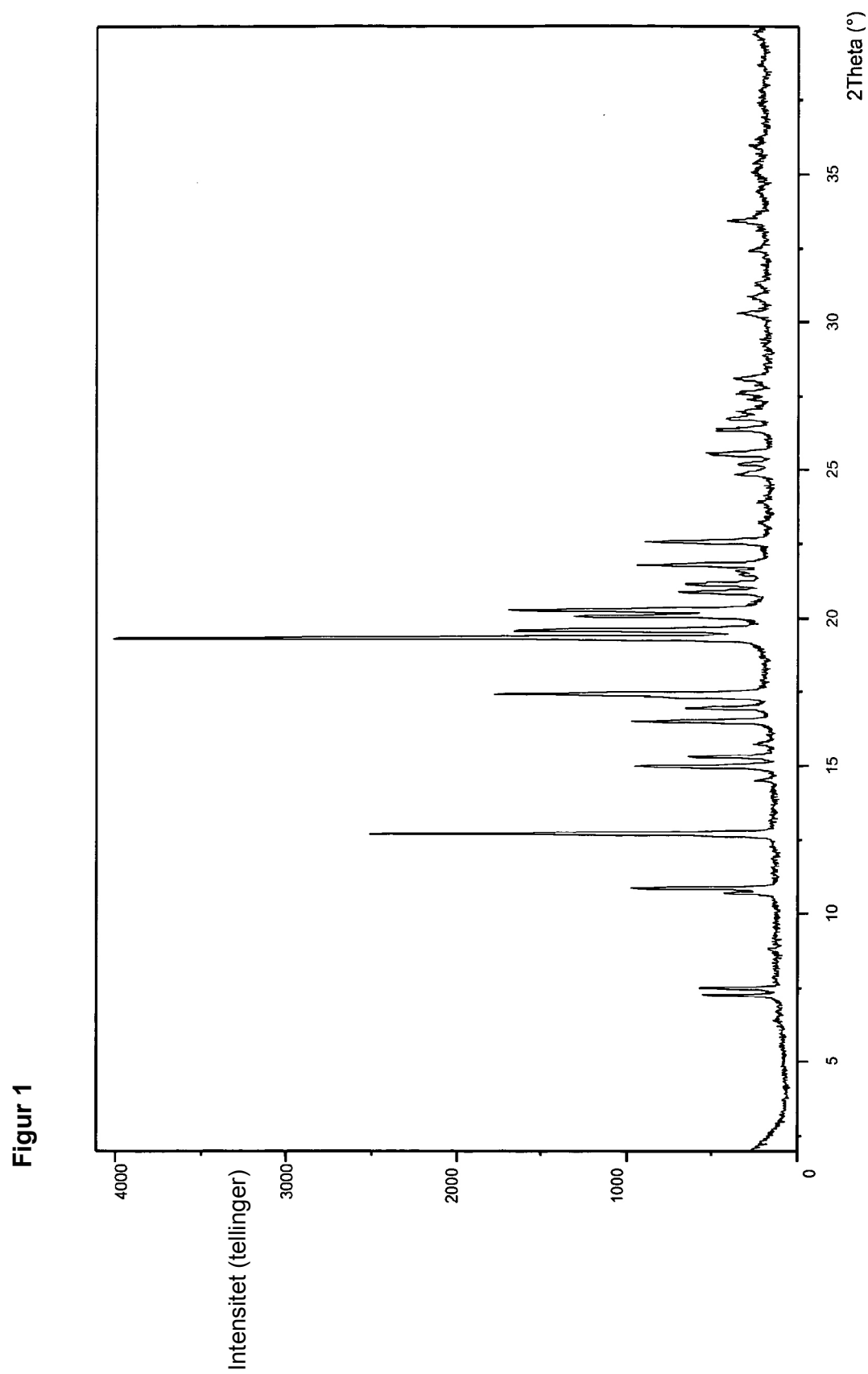
- Blandingene ble komprimert under anvendelse av en egnet roterende
- 20 tablettkomprimeringsmaskin for å oppnå ubelagte tabletter. Opadry® White OY-S-28876 ble fylt inn i en blandebeholder med rensset vann, og filmbelegningssuspensjonen fremstilt med omrøring. Tablettene ble filmovertrukket inn i en egnet pan-coater (cirka 3% vektøkning).

PATENTKRAV

1. Vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1), **kjennetegnet ved at** det tilveiebringer et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRD-mønster) uttrykt i form av 2-theta-vinkler og oppnådd med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling, hvor
5 XRD-mønsteret omfatter 2-theta-vinkel-spissverdier ved 7,3 \pm 0,1, 7,5 \pm 0,1, 10,9 \pm 0,1, 12,7 \pm 0,1, 16,5 \pm 0,1 grader, hvilket svarer til d-avstander ved henholdsvis 12,2, 11,8, 8,1, 7,0 og 5,4 angström (Å).
- 10 2. Vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge krav 1, ytterligere **kjennetegnet ved at** det tilveiebringer et XRD-mønster uttrykt i form av 2-theta-vinkler og oppnådd under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling, hvor XRD-mønsteret omfatter 2-theta-vinkel-spissverdier ved de følgende posisjoner 7,3 \pm 0,1, 7,5 \pm 0,1, 10,7 \pm 0,1, 10,9 \pm 0,1, 12,7 \pm 0,1, 15,0 \pm 0,1, 15,3 \pm 0,1, 16,5 \pm 0,1, 17,0 \pm 0,1, 17,5 \pm 0,1, 19,3 \pm 0,1, 19,6 \pm 0,1,
15 20,1 \pm 0,1, 20,3 \pm 0,1, 20,9 \pm 0,1, 21,1 \pm 0,1, 21,8 \pm 0,1, 22,6 \pm 0,1 grader, hvilket svarer til d-avstander ved henholdsvis 12,2, 11,8, 8,3, 8,1, 7,0, 5,9, 5,8, 5,4, 5,2, 5,1, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 3,9 angström (Å).
- 20 3. Vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge krav 1 eller krav 2, ytterligere **kjennetegnet ved at** det tilveiebringer et faststoff-NMR-spektrum oppnådd under anvendelse av et spektrometer som arbeider ved en frekvens på 90,55 MHz med henblikk på ¹³C-observasjon under anvendelse av en 4 mm Bruker HFX MAS (Magic-angle spinning)-probe ved en temperatur på 296K, en spinnehastighet på 10kHz, hvor faststoff-NMR-et omfatter kjemiske skift ved 173,6 \pm 0,3, 172,6 \pm 0,3, 165,8 \pm 0,3,
25 164,0 \pm 0,3, 162,6 \pm 0,3, 160,1 \pm 0,3, 146,5 \pm 0,3, 140,4 \pm 0,3, 136,5 \pm 0,3, 132,4 \pm 0,3, 131,7 \pm 0,3, 129,3 \pm 0,3, 127,6 \pm 0,3, 126,5 \pm 0,3, 121,8 \pm 0,3, 114,7 \pm 0,3, 114,2 \pm 0,3, 64,6 \pm 0,3, 57,0 \pm 0,3, 56,5 \pm 0,3, 52,8 \pm 0,3, 51,2 \pm 0,3, 48,1 \pm 0,3, 43,7 \pm 0,3, 36,6 \pm 0,3, 30,2 \pm 0,3, 24,0 \pm 0,3, 22,9 \pm 0,3, 18,7 \pm 0,3, 15,9 \pm 0,3 ppm.
- 30 4. Farmasøytisk sammensetning som omfatter vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, som ytterligere omfatter én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller fortynningsmidler.
- 35 6. Vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 for anvendelse i terapi.

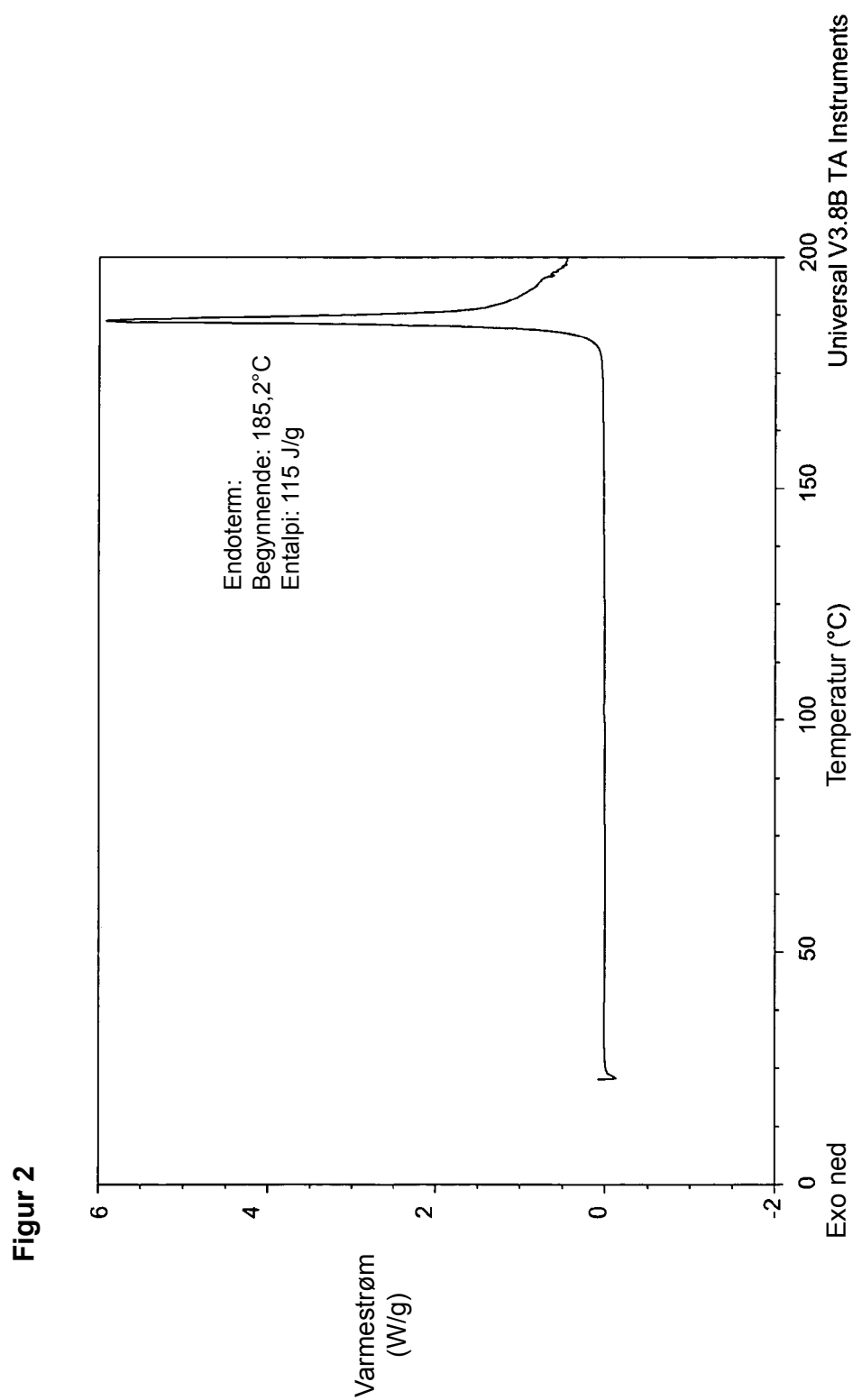
7. Vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3 for anvendelse i behandlingen eller profylaksen av sykdommer i sentralnervesystemet.
- 5 8. Vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) til anvendelse ifølge krav 7, hvor sykdommene i sentralnervesystemet er depresjon, angst, posttraumatiske stresslidelser, emesis og/eller søvnforstyrrelser.
9. Anvendelse av vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge et hvilket som helst
10 av kravene 1-3 i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller profylaksen av sykdommer i sentralnervesystemet.
10. Anvendelse av vannfritt krystallinsk orvepitant-maleat (form 1) ifølge et hvilket som helst
15 av kravene 1-3 i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller profylaksen av depresjon, angst, posttraumatiske stresslidelser, emesis og/eller søvnforstyrrelser.

1/5

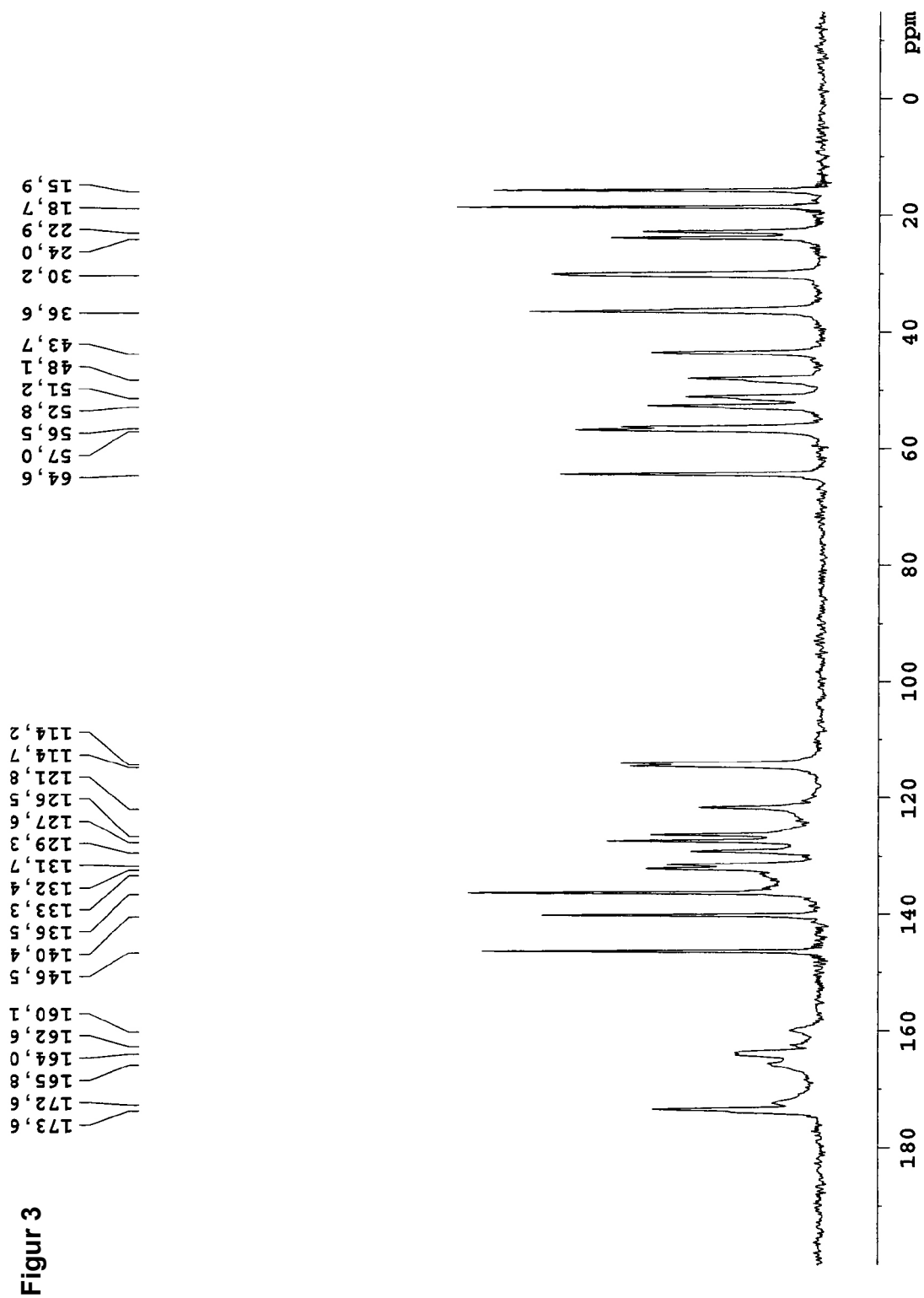


Figur 1 – XRD-mønster for orvepitant-maleat form 1

2/5

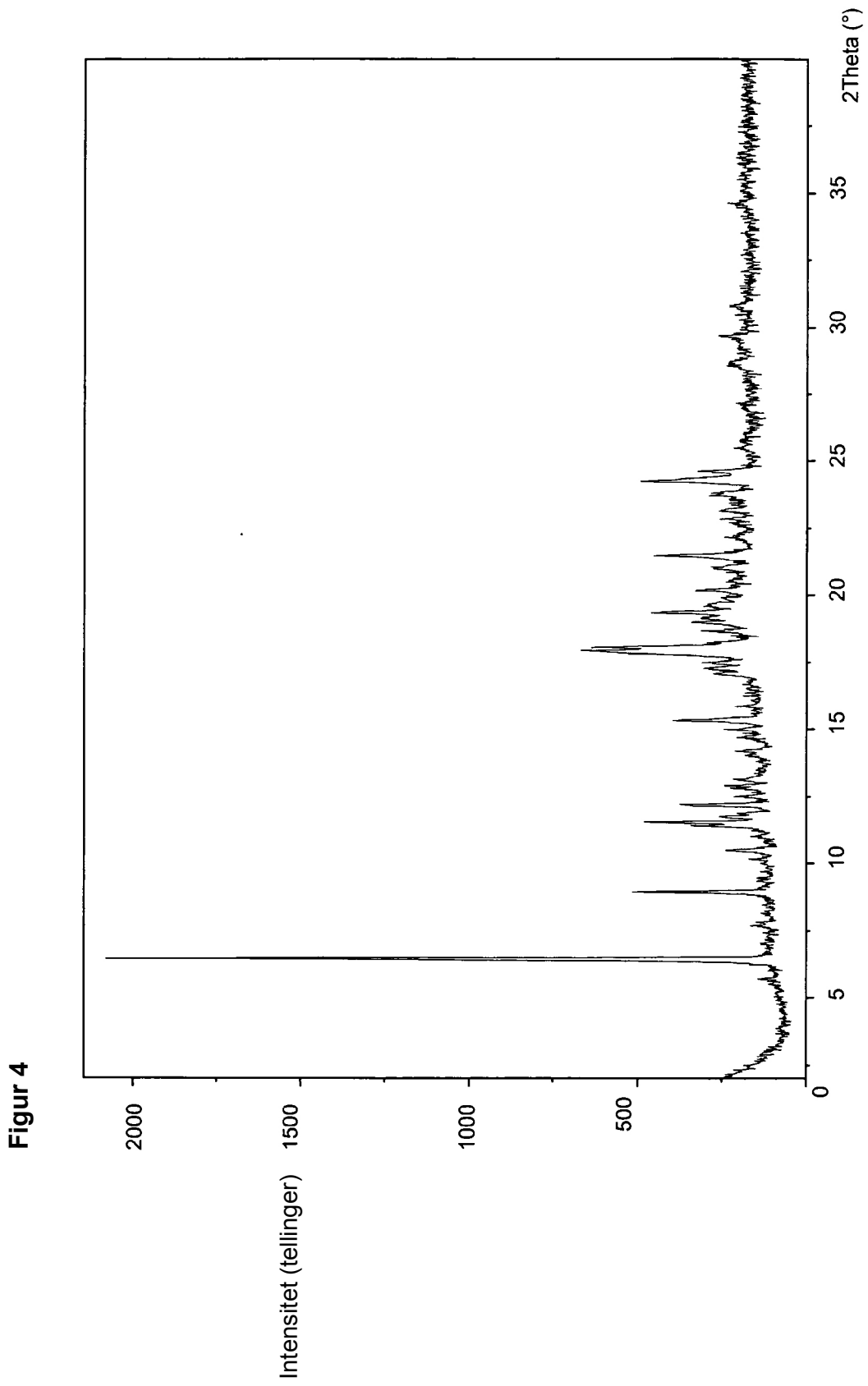
**Figur 2 – DSC for orvepitant-maleat form 1**

3/5



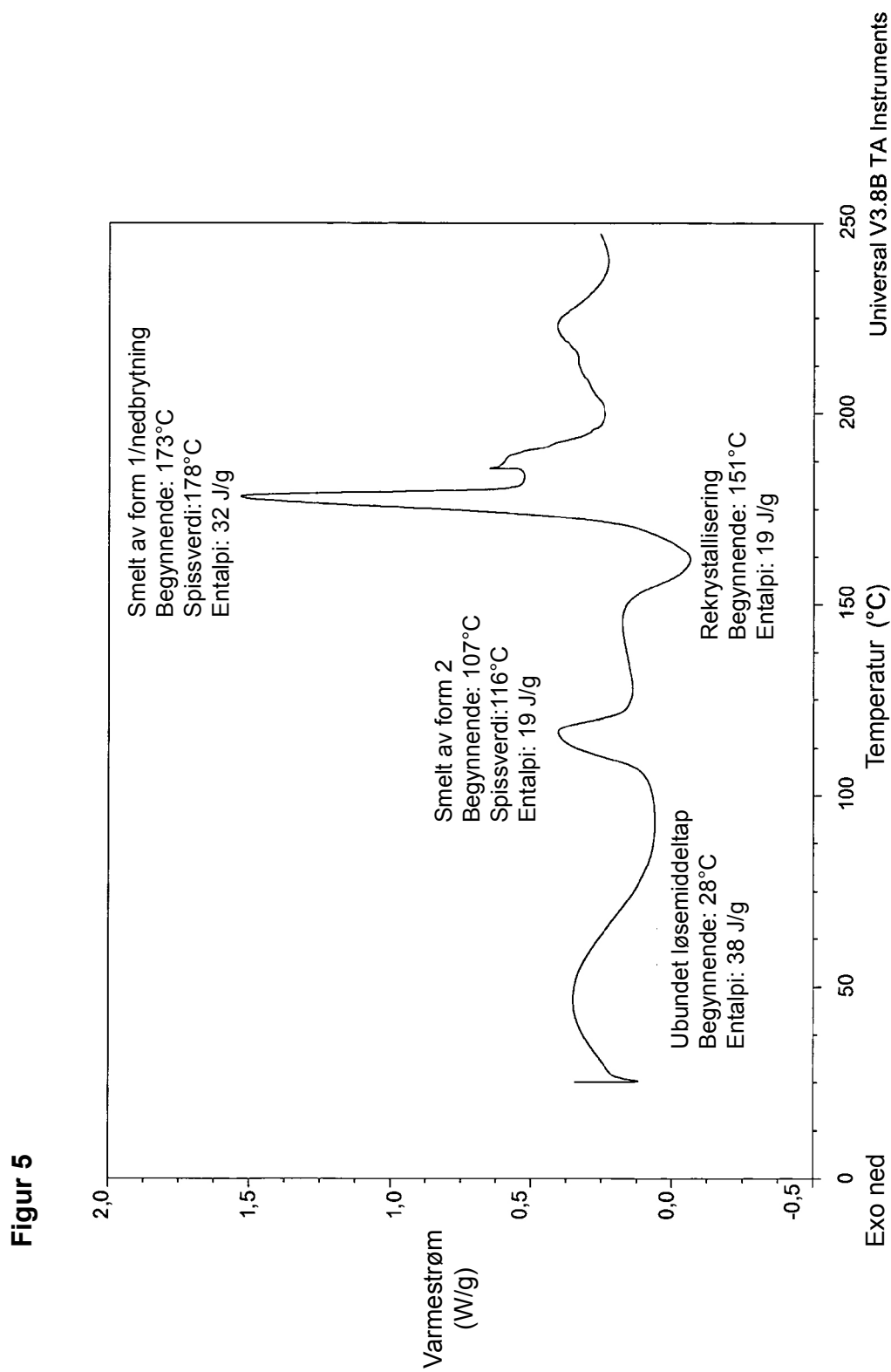
Figur 3 – NMR-spektrum av orvepitant-maleat form 1

4/5



Figur 4 – XRD-mønster av orvepitant-maleat form 2

5/5

**Figur 5 – DSC for orvepitant-maleat form 2**