



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2470545 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.02.24
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.10.09
(86)	Europeisk søknadsnr	10747619.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.08.25
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.07.04
(30)	Prioritet	2009.08.27, US, 237435 P
(84)	Utpekte stater	AL 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 SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME RS
(73)	Innehaver	NeRRe Therapeutics Limited, Stevenage Bioscience Catalyst Office F25 Incubator Building Gunnels Wood Road Stevenage Herts, SG1 2FX, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	CRAIG, Andrew, Simon, GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia ISMAIL, Salima, Zarah, GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia LAWRENCE, Ronnie, Maxwell, 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	ANHYDRATFORMER AV ET PYRIDINDERIVAT
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2007/028654 WO-A1-2010/015626

ANHYDRATFORMER AV ET PYRIDINDERIVAT

OPPFINNELSENS OMRÅDE

- 5 Den foreliggende oppfinnelse angår krystallinske anhydratformer av 2-[3,5-Bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-{4-(4-fluor-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroksymetyl)heksahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oksazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl}-*N*,2-dimetylpropanamid, farmasøytiske preparater som inneholder dem, deres anvendelse i terapi, og prosesser for fremstilling av samme. Denne forbindelse er en antagonist for NK1- og NK3-
- 10 reseptorene, og kan således komme til nytte i behandlingen av psykotiske lidelser, depresjon, stemningslidelser, angst, søvnforstyrrelser og substansrelaterte lidelser.

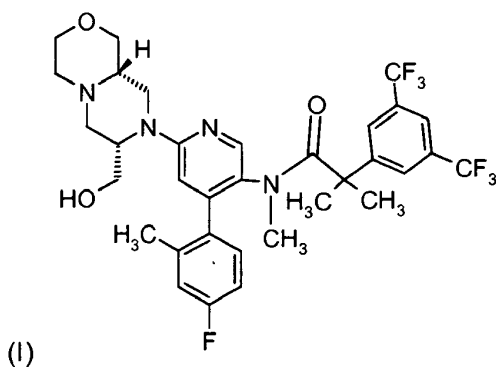
BAKGRUNNEN FOR OPPFINNELSEN

- 15 I WO07/028654 beskrives et antall pyridinderivater eller farmasøytisk akseptable salter derav som antagonister for NK1- og NK3-reseptorene, og kan således komme til nytte i behandlingen av psykotiske lidelser. Nærmere bestemt er forbindelsen 2-[3,5-Bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-{4-(4-fluor-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroksymetyl)heksahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oksazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl}-*N*,2-
- 20 dimetylpropanamid eller farmasøytisk akseptable salter derav, beskrevet i WO07/028654.

Hydrokloridsalt av 2-[3,5-Bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-{4-(4-fluor-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroksymetyl)heksahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oksazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl}-*N*,2-dimetylpropanamid er også beskrevet i WO07/028654.

25

Strukturen av 2-[3,5-Bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-{4-(4-fluor-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroksymetyl)heksahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oksazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl}-*N*,2-dimetylpropanamid er vist i formel (I) nedenfor.



Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsen ifølge formel (I) innbefatter

syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer slik som salt-, brom-, hydrogenjodid-, fosfor-, metafosfor-, salpeter- og svovelsyre, og med organiske syrer, slik som vin-, eddik-, trifluoreddik-, sitron-, eple-, melke-, fumar-, benzo-, maur-, propion-, glykol-, glykon-, malein-,
 5 rav-, kamfersvovel-, isotion-, mucin-, gentisin-, isonikotin-, sukker-, glukoron-, furan-, glutamin-, askorbin-, antranil-, salisyl-, fenyleddik-, mandel-, embon- (pamo-), metansulfo-, etansulfo-, pantoten-, stearin-, sulfin-, algin-, galakturon- og arysulfonsyre-, for eksempel benzensulfon- og 4-metylbenzensulfonsyre.

Forbindelsen ifølge formel (I) eller dens hydroklorid oppnås ifølge den i WO07/028654

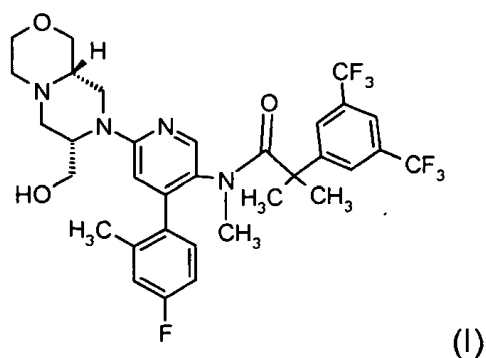
- 10 beskrevne prosedyre som delvis amorfe eller helt amorfe faststoffer, og den er hygroskopisk. Amorfe faststoffer og især hygroskopiske faststoffer er vanskelige å håndtere under farmasøytiske prosesseringsbetingelser typisk på grunn av lite håndterbare densiteter og utilfredsstillende flyteegenskaper.

Følgelig finnes det et behov for krystallinske former av forbindelsen ifølge formel (I) med

- 15 overlegne fysiokjemiske¹ egenskaper, som kan anvendes med fordel i farmasøytisk prosessering og farmasøytiske preparater.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

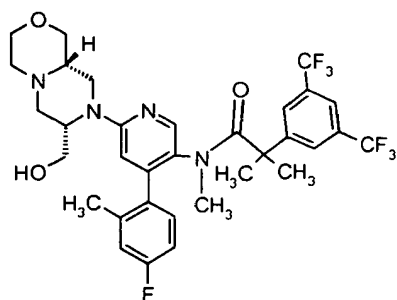
- 20 Vi har nå funnet en krystallinsk anhydratform av 2-[3,5-Bis(trifluormetyl)fenyl]-N-{4-(4-fluor-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroksymetyl)heksahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oksazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl}-N,2-dimetylpropanamid som har (formel (I))



25

I et første aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform.

¹ O.a. Oversatt i henhold til kildeteksten: «physiochemical». Skal muligvis være «physicochemical».



(I)

I et andre aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1.

5

I et tredje aspekt ifølge den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, hvor XRPD-mønsteret er uttrykt i form av 2-theta-vinkler og oppnådd med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling.

- 10 I et fjerde aspekt av den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, kjennetegnet ved i det vesentlige det samme røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) som i **figur 1**, hvor XRPD-mønsteret er uttrykt i form av 2-theta-vinkler og oppnådd med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling, hvor XRPD-mønsteret omfatter 2-theta-vinkel-topper ved i det
- 15 vesentlige de følgende posisjoner: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ grader, hvilket svarer til d-avstand ved henholdsvis 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 og 5,9 ångstrøm (Å).

- I et femte aspekt av den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes forbindelsen ifølge formel (I) i
- 20 krystallinsk anhydratform 1, kjennetegnet ved i det vesentlige det samme røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) som i **figur 1**, hvor XRPD-mønsteret er uttrykt i form av 2-theta-vinkler og oppnådd med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling, hvor XRPD-mønsteret omfatter 2-theta-vinkeltopper ved i det vesentlige de følgende posisjoner: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,1 \pm 0,1$,
- 25 $13,2 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$, $15,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $16,5 \pm 0,1$, $16,8 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $17,4 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $18,1 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $18,7 \pm 0,1$, $19,4 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$, $20,1 \pm 0,1$, $20,2 \pm 0,1$, $20,5 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $21,8 \pm 0,1$ grader, hvilket svarer til d-avstander ved henholdsvis 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,8, 6,7, 6,6, 6,3, 6,1, 5,9, 5,9, 5,6, 5,6, 5,4, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,1, 4,9, 4,9, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,4, 4,3, 4,3, 4,1 og 4,1
- 30 ångstrøm (Å).

Som et sjette aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, kjennetegnet ved i det vesentlige det samme ¹³C-fastfase

kjernemagnetiske resonansspekter (SSNMR-spekter) som i **figur 3**, hvor SSNMR-spekteret ble oppnådd på et spektrometer som arbeidet ved en frekvens på 100,56 MHz for ^{13}C -observasjon under anvendelse av en krysspolariserings-pulsrekke med en Bruker 4-mm triple resonance magisk vinkel-spinning-probe ved en rotorfrekvens på 8 kHz.

5

Som et sjuende aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, kjennetegnet ved SSNMR-spekter oppnådd på et spektrometer som arbeidet ved en frekvens på 100,56 MHz for ^{13}C -observasjon under anvendelse av en krysspolariserings-pulsrekke med en Bruker 4-mm triple resonance magisk vinkel-spinning-probe ved en rotorfrekvens på 8 kHz, hvor SSNMR-et omfatter kjemiske skift

10 ved 175,03±0,2, 163,30±0,2, 158,66±0,2, 156,50±0,2, 149,79±0,2, 148,17±0,2, 146,96±0,2, 139,56±0,2, 133,19±0,2, 132,32±0,2, 129,76±0,2, 126,5±0,2, 124,15±0,2, 120,37±0,2, 119,20±0,2, 118,16±0,2, 112,83±0,2, 70,62±0,2, 67,61±0,2, 64,96±0,2, 59,89±0,2, 57,08±0,2, 55,50±0,2, 52,41±0,2, 48,35±0,2, 40,79±0,2, 32,75 og 21,12±0,2. ppm.

15

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat som omfatter forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge den foreliggende oppfinnelse. Det farmasøytiske preparat kan ytterligere omfatte én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller fortynningsmidler.

20

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en effektiv mengde av forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge den foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandlingen eller profylaksen av psykotiske lidelser, depresjon, stemningslidelser, angst, søvnforstyrrelser og substansrelaterte lidelser.

25

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en effektiv mengde av forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge den foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandlingen eller profylaksen av schizofreni, depresjon og alkoholavhengighet.

30

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge den foreliggende oppfinnelse for anvendelse i terapi.

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av forbindelsen

35 ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge den foreliggende oppfinnelse i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller profylaksen av psykotiske lidelser, depresjon, stemningslidelser, angst, søvnforstyrrelser og substansrelaterte lidelser.

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge den foreliggende oppfinnelse for anvendelse i behandlingen eller profylaksen av psykotiske lidelser, depresjon, stemningslidelser, angst, søvnforstyrrelser og substansrelaterte lidelser.

5

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge den foreliggende oppfinnelse i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller profylaksen av schizofreni, depresjon og alkoholavhengighet.

10

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge den foreliggende oppfinnelse for anvendelse i behandlingen eller profylaksen av schizofreni, depresjon og alkoholavhengighet.

15 KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

I **figur 1** avbildes et røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønsteret) av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 ifølge den foreliggende oppfinnelse. XRPD-mønsteret er uttrykt i form av 2-theta-vinkler og oppnådd med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling, ifølge de heri beskrevne prosedyrer.

20

I **figur 2** avbildes et differensiell skanning-kalorimetri-termogram (DSC-termogram) av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1. DSC-et ble gjennomført på et TA Q1000 TA-system ved en skannehastighet på 10°C per minutt, idet en prøvestørrelse på mellom 1 og 2 mg av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 ifølge de heri beskrevne prosedyrer ble anvendt.

25

I **figur 3** avbildes fastfase-NMR-spekteret (SSNMR-spekteret) av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 ifølge den foreliggende oppfinnelse. Fastfase-NMR-spekteret ble oppnådd på et spektrometer som arbeidet ved en frekvens på 100,56 MHz for ^{13}C -observasjon, og en spinnehastighet på 8kHz, ifølge de heri beskrevne prosedyrer.

30

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Som anvendt heri betyr uttrykket «effektiv mengde» at mengden av et legemiddel eller farmasøytisk middel som vil utløse den biologiske eller medisinske respons som etterstrebes av f.eks. en forsker eller kliniker i et vev, et system, et dyr eller et menneske. Videre betyr uttrykket «terapeutisk effektiv mengde» en hvilken som helst mengde som, sammenlignet

35

med et tilsvarende subjekt som ikke har mottatt en slik mengde, resulterer i forbedret behandling, helbredelse, forebyggelse eller forbedring av en lidelse, forstyrrelse eller bivirkning, eller en nedgang i en lidelses eller forstyrrelses utviklingshastighet. Uttrykket innbefatter også mengder som er effektive for å forbedre normal fysiologisk funksjon.

5

Som anvendt heri skal det med uttrykket «i det vesentlige det samme røntgenpulverdiffraksjonsmønster» forstås at de røntgenpulverdiffraksjonsmønstre som har diffraksjonstopper med 2-theta-verdier innenfor pluss eller minus 0,1° av diffraksjonsmønsteret som det henvises til heri, er innenfor omfanget av diffraksjonsmønsteret som det henvises til. På en lignende måte skal uttrykket «i det minste i det vesentlige innbefatter topper ifølge tabell 1» forstås at de røntgenpulverdiffraksjonsmønstre som har diffraksjonstopper med 2-theta-verdier innenfor pluss eller minus 0,1° av den aktuelle tabell er innenfor omfanget av diffraksjonsmønsteret som det henvises til i tabell 1.

10

15 Innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelse er uttrykkene som beskriver de heri anvendte indikasjoner klassifisert i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, utgitt av American Psychiatric Association (DSM-IV) og/eller International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). De forskjellige underformene av der heri nevnte lidelser betraktes som værende del av den foreliggende oppfinnelse. Numre i parentes
20 etter de angitte lidelsene nedenfor viser til klassifikasjonskoden i DSM-IV.

25

30

Innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse innbefatter uttrykket «psykotisk lidelse»: Schizofreni, herunder underformene paranoid form (295.30), disorganisert form (295.10), kataton form (295.20), udifferensiert form (295.90) og residual form (295.60); schizofreniform lidelse (295.40); shizoaffektiv lidelse (295.70), herunder underformene bipolar form og depressiv form; vrangforestillingslidelse (297.1), herunder underformene erotoman form, grandios form, sjalusiform, forfølgelsesform, somatisk form, blandet form og uspesifisert form; kortvarig psykotisk lidelse (298.8); indusert psykotisk lidelse (297.3); psykotisk lidelse som følge av en generell medisinsk tilstand, herunder underformene med vrangforestillinger og med hallusinasjoner; substansbetinget psykotisk lidelse, herunder underformene med vrangforestillinger (293.81) og med hallusinasjoner (293.82); og psykotisk lidelse INA (298.9).

35

Uttrykkene depresjon og stemningslidelser innbefatter alvorlig depressiv episode, manisk episode, blandet episode og hypomanisk episode; depressive lidelser, herunder alvorlig depressiv lidelse, dystymi (300.4), depressiv lidelse INA (311); bipolare lidelser, herunder bipolar I lidelse, bipolar II lidelse (tilbakevendende alvorlige depressive episoder med hypomaniske episoder) (296.89), cyklotymi (301.13) og bipolar lidelse INA (296.80); andre stemningslidelser, herunder stemningslidelse som følge av en generell medisinsk tilstand

(293.83), som innbefatter underformene med depressive trekk, med alvorlig depressivlignende episode, med maniske trekk og med blandede trekk), substansbetinget stemningslidelse (herunder underformene med depressive trekk, med maniske trekk og med blandede trekk) og stemningslidelse INA (296.90):

5

Uttrykket angst innbefatter panikkanfall; panikklidelse, herunder panikklidelse uten agorafobi (300.01) og panikklidelse med agorafobi (300.21); agorafobi; agorafobi uten anamnese på panikklidelse (300.22), spesifikk fobi (300.29, tidligere enkel fobi), herunder underformene animalsk type, etter naturomgivelsene, blod-, injeksjons- og kroppsbeskadigelsestype, situasjonsbetinget type og annen type), sosial fobi (sosial angstlidelse, 300.23), obsessiv-kompulsiv lidelse (300.3), posttraumatisk stresslidelse (309.81), akutt stresslidelse (308.3), generalisert angstlidelse (300.02), angstlidelse som følge av en generell medisinsk tilstand (293.84), substansbetinget angstlidelse, separasjonsangstlidelse (309.21), tilpasningsforstyrrelse med angst (309.24) og angstlidelse INA (300.00):

15

Uttrykket søvnforstyrrelser innbefatter primære søvnforstyrrelser slik som dyssomnier slik som primær insomni (307.42), primær hypersomni (307.44), narkolepsi (347), pusterelatert søvnforstyrrelse (780.59), forstyrrelse av søvn-våkenhetsrytmen (307.45) og dyssomni INA (307.47); primære søvnforstyrrelser slik som parasomnier slik som marerittslidelse (307.47), natteskrekkslidelse (307.46), søvngjengeri (307.46) og parasomni INA (307.47); søvnforstyrrelser forbundet med en annen psykisk lidelse, slik som insomni forbundet med annen psykisk lidelse (307.42) og hypersomni forbundet med annen psykisk lidelse (307.44); søvnforstyrrelse som følge av en generell medisinsk tilstand, især søvnforstyrrelser forbundet med lidelser slik som nevrologiske forstyrrelser, nevropatisk smerte, restless leg-syndrom (RLS), hjerte- og lungelidelser; og substansbetinget søvnforstyrrelse, herunder underformene insomniform, hypersomniform, parasomniform og blandet form; søvnapné og jetlagsyndrom.

25

Uttrykket substansrelaterte lidelser innbefatter substansbruklidelser slik som substansavhengighet, substanstrang og substansmisbruk; substansbetingede lidelser slik som substansintoksikasjon, substansabstinens, substansbetinget delirium, substansbetinget vedvarende demens, substansbetinget vedvarende amnestisk lidelse, substansbetinget psykotisk lidelse, substansbetinget stemningslidelse, substansbetinget angstlidelse, substansbetinget seksuell dysfunksjon, substansbetinget søvnforstyrrelse og hallusinogenbetinget vedvarende persepsjonslidelse (flashback); alkoholrelaterte lidelser slik som alkoholavhengighet (303.90), alkoholmisbruk (305.00), alkoholintoksikasjon (303.00), alkoholabstinens (291.81), delir under alkoholintoksikasjon, delir under alkoholabstinens, alkoholbetinget vedvarende demens, alkoholbetinget vedvarende amnestisk lidelse, alkoholbetinget psykotisk lidelse, alkoholbetinget stemningslidelse, alkoholbetinget

30

35

angstlidelse, alkoholbetinget seksuell dysfunksjon, alkoholbetinget søvnforstyrrelse og alkoholrelatert lidelse INA (291.9); amfetamin- (eller amfetaminlignende)-relaterte lidelser slik som amfetaminavhengighet (304.40), amfetaminmisbruk (305.70), amfetaminintoksikasjon (292.89), amfetaminabstinens (292.0), delir under amfetaminintoksikasjon, amfetaminbetinget

5 psykotisk lidelse, amfetaminbetinget stemningslidelse, amfetaminbetinget angstlidelse, amfetaminbetinget seksuell dysfunksjon, amfetaminbetinget søvnforstyrrelse og amfetaminrelatert lidelse INA (292.9); kaffeинrelaterte lidelser slik som kaffeинintoksikasjon (305.90), kaffeинbetinget angstlidelse, kaffeинbetinget søvnforstyrrelse og kaffeинrelatert lidelse INA (292.9); cannabisrelaterte lidelser slik som cannabisavhengighet (304.30),

10 cannabismisbruk (305.20), cannabisintoksikasjon (292.89), delir under cannabisintoksikasjon, cannabisbetinget psykotisk lidelse, cannabisbetinget angstlidelse og cannabisrelatert lidelse INA (292.9); kokainrelaterte lidelser slik som kokainavhengighet (304.20), kokainmisbruk (305.60), kokainintoksikasjon (292.89), kokainabstinens (292.0), delir under kokainintoksikasjon, kokainbetinget psykotisk lidelse, kokainbetinget stemningslidelse,

15 kokainbetinget angstlidelse, kokainbetinget seksuell dysfunksjon, kokainbetinget søvnforstyrrelse og kokainrelaterte lidelser INA (292.9); hallusinogenrelaterte lidelser slik som hallusinogenavhengighet (304.50), hallusinogenmisbruk (305.30), hallusinogenintoksikasjon (292.89), hallusinogenbetinget vedvarende persepsjonslidelse (flashback) (292.89), delir under hallusinogenintoksikasjon, hallusinogenbetinget psykotisk lidelse, hallusinogenbetinget

20 stemningslidelse, hallusinogenbetinget angstlidelse og hallusinogenrelatert lidelse INA (292.9); innåndingssubstansrelaterte lidelser slik som innåndingssubstansavhengighet (304.60), innåndingssubstansmisbruk (305.90), innåndingssubstansintoksikasjon (292.89), delir under innåndingssubstansintoksikasjon, innåndingssubstansbetinget vedvarende demens, innåndingssubstansbetinget psykotisk lidelse, innåndingssubstansbetinget

25 stemningslidelse, innåndingssubstansbetinget angstlidelse og innåndingssubstansrelatert lidelse INA (292.9); nikotinrelaterte lidelser slik som nikotinalavhengighet (305.1), nikotinabstinens (292.0) og nikotinrelaterte lidelser INA (292.9); opiatrelaterte lidelser slik som opiatavhengighet (304.00), opiatmisbruk (305.50), opiatintoksikasjon (292.89), opiatabstinens (292.0), delir under opiatintoksikasjon, opiatbetinget psykotisk lidelse, opiatbetinget

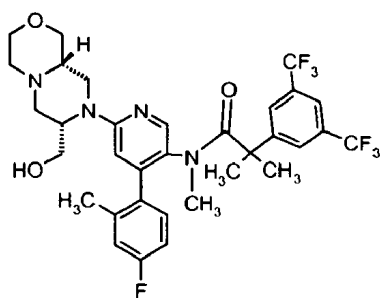
30 stemningslidelse, opiatbetinget seksuell dysfunksjon, opiatbetinget søvnforstyrrelse og opiatrelatert lidelse INA (292.9); fensyklidin- (eller fensyklidinlignende)-relaterte lidelser slik som fensyklidinavhengighet (304.60), fensyklidinmisbruk (305.90), fensyklidinintoksikasjon (292.89), delir under fensyklidinintoksikasjon, fensyklidinbetinget psykotisk lidelse, fensyklidinbetinget stemningslidelse, fensyklidinbetinget angstlidelse og fensyklidinrelatert

35 lidelse INA (292.9); sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikarelaterte lidelser slik som avhengighet av sedativa, hypnotika eller anxiolytika, (304.10), misbruk av sedativa, hypnotika eller anxiolytika (305.40), sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikaintoksikasjon (292.89), sedativa-, hypnotika- eller anxiolytika-abstinens (292.0), delir under sedativa-, hypnotika- eller

anxiolytikaintoksikasjon, sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikabetinget vedvarende demens, sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikabetinget vedvarende amnestisk lidelse, sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikabetinget psykotisk lidelse, sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikabetinget stemningslidelse, sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikabetinget angstlidelse, sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikabetinget seksuell dysfunksjon, sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikabetinget søvnforstyrrelse og sedativa-, hypnotika- eller anxiolytikarelatert lidelse INA (292.9); polysubstansrelaterte lidelser slik som blandingsavhengighet (304.80); og lidelser relatert til annen (eller ukjent) substans slik som anabole steroider, nitratinhalasjonsmidler og lystgass.

10

Det har nå vist seg at forbindelsen ifølge formel (I) kan oppnås i en krystallinsk anhydratform, som overraskende har vist seg å ha særlig gode farmasøytiske egenskaper.



(I)

15

Den kileformede bindingen indikerer at bindingen er over papirets plan. Den brutte binding indikerer at bindingen er under papirets plan.

De polymorfe former av forbindelsen ifølge formel (I) kan karakteriseres og differensieres under anvendelse av et antall konvensjonelle analytiske teknikker, herunder, men ikke begrenset til, røntgenpulverdiffraksjon (XRPD), differensiell skanning-kalorimetri (DSC) og fastfase-NMR (SSNMR).

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, forskjellig termisk stabilitet og/eller fotostabilitet, forskjellig lagringsbestandighet, forskjellige suspensjonsegenskaper og forskjellig fysiologisk absorpsjonshastighet. Innbefatning av et løsemiddel i det krystallinske faststoff fører til solvater, og i tilfelle av vann som et løsemiddel, hydrater.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer således forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform.

I én utførelsesform er den anhydrate krystallinske formen av forbindelsen ifølge formel (I)
5 form 1.

I en annen utførelsesform kjennetegnes forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 ved i det vesentlige det samme røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) som i **figur 1**, hvor XRPD-mønsteret er uttrykt i form av 2-theta-vinkler og oppnådd
10 med et diffraktometer under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling.

Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret (XRPD-mønsteret) av den krystallinske anhydratform 1 kan bestemmes under anvendelse av konvensjonelle teknikker og utstyr som er kjent for fagfolk innenfor analytisk kjemi og fysisk karakterisering. Diffraksjonsmønsteret i **figur 1** ble
15 fremskaffet på et PANalytical X'Pert Pro-pulverdiffraktometer, modell PW3050/60, under anvendelse av en X'Celerator-detektor. Innsamlingsbetingelsene var: stråling: Cu K α , generatorspenning: 45 kV, generatorstrøm: 40 mA, trinnstørrelse: 0,008 °2 θ , tid per trinn: 575 sekunder, type spredningsspalte: fast, størrelse på spredningsspalte: 0,4354 °, måletemperatur er i området på fra 20 til 25 °C, goniometerradius: 240 mm. Prøven ble
20 fremstilt ved pakking av prøve i et kapillarrør på 0,7 mm. Karakteristiske XRPD-vinkler og d-avstander er registrert i tabell 1. Feilmarginen er cirka $\pm 0,1^\circ 2\theta$ for hver av toppilordningene.

En pulverprøve av den krystallinske anhydratform 1 oppnådd fra eksempel 1 fremgangsmåte B, ble anvendt til å frembringe XRPD-mønsteret i **figur 1**. 2-Theta-vinkler i grader (x-akse) er
25 plottet mot toppintensitet når det gjelder tellehastigheten per sekund (y-akse). XRD-mønsteret er unikt for den bestemte form; utviser et unikt sett av diffraksjonstopper som kan uttrykkes i 2-theta-vinkler (°) eller d-avstander (Å).

2-Theta-diffraksjonsvinkler og tilsvarende d-avstandsverdier utgjør forskjellige toppers
30 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 relative toppintensiteter. Store variasjoner av relative toppintensiteter kan observeres på grunn av
35 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 krystallform bør primært være basert på observerte

2-theta-vinkler eller d-avstander.

For å identifisere forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 oppstår visse karakteristiske 2-theta-vinkler ved $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ grader, hvilket svarer til d-avstander ved henholdsvis 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 og 5,9 ångstrøm (Å).

Selv om en fagmann kan identifisere krystallinsk anhydratform 1 fra disse karakteristiske 2-theta-vinkeltopper eller d-avstander, kan det under noen omstendigheter være ønskelig å henholde seg til ytterligere 2-theta-vinkler eller d-avstander for identifisering av krystallinsk anhydratform 1.

Forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 fremviser således typisk 2-theta-vinkel-topper ved i all vesentlighet de følgende posisjoner: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,1 \pm 0,1$, $13,2 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$, $15,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $16,5 \pm 0,1$, $16,8 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $17,4 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $18,1 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $18,7 \pm 0,1$, $19,4 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$, $20,1 \pm 0,1$, $20,2 \pm 0,1$, $20,5 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $21,8 \pm 0,1$ grader, hvilket svarer til d-avstander ved henholdsvis 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,8, 6,7, 6,6, 6,3, 6,1, 5,9, 5,9, 5,6, 5,6, 5,4, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,1, 4,9, 4,9, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,4, 4,3, 4,3, 4,1 og 4,1 ångstrøm (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 øker 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 topptilordninger.

Siden noen feilmargin er mulig i tilordningen av 2-theta-vinkler og d-avstander, er den foretrukne fremgangsmåte for å sammenligne XRPD-mønstre for å identifisere den bestemte form av en prøve av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, å legge den ukjente prøves XRPD-mønster over en kjent forms XRPD-mønster. Eksempelvis kan en fagmann legge et XRPD-mønster av en ukjent prøve av forbindelsen ifølge formel (I), 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 XRPD-mønster i det vesentlige er det samme som XRPD-mønsteret til forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1.

Med tanke på 2-theta-vinkler ($^{\circ}$) og d-avstand (Å) fremviser forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 de følgende XRPD-mønster-karakteristika.

Tabell I	
°2-Theta	d-avstand [Å]
4,3	20,4
7,9	11,1
9,8	9,0
10,7	8,3
10,8	8,2
13,1	6,8
13,2	6,7
13,3	6,6
14,0	6,3
14,4	6,1
15,0	5,9
15,1	5,9
15,7	5,6
15,9	5,6
16,3	5,4
16,5	5,4
16,8	5,3
17,0	5,2
17,4	5,1
18,1	5,1
17,5	4,9
18,2	4,9
18,7	4,7
19,4	4,6
19,7	4,5
20,0	4,4
20,1	4,4
20,2	4,4
20,5	4,3
20,7	4,3
21,5	4,1
21,8	4,1

¹ Feilmargin = ca. $\pm 0,1$ grader.

Basert på de foregående karakteristiske trekk ved XRPD-mønsteret forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, kan en fagmann med letthet identifisere forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1. Det vil være klart for fagfolk at XRPD-mønsteret til en prøve av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 som er oppnådd under

anvendelse av de heri beskrevne fremgangsmåter, kan fremvise ytterligere topper. Den foregående tabell tilveiebringer de mest intense topper som er karakteristiske for den bestemte krystallinske form. Denne tabellen representerer ikke en uttømmende liste over topper som fremvises av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1.

- 5 Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret (XRPD-mønsteret) i eksempel 1 fremgangsmåte A er konsistent med det som er rapportert i fig. 1.

Fastfase kjernemagnetisk resonans (SSNMR) er en annen konvensjonell analytisk teknikk for å identifisere de fysiske karakteristika til forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1. SSNMR-spekteret av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 er unikt. Fasefase-NMR-spekteret av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 ifølge den foreliggende oppfinnelse, bestemmes under anvendelse av konvensjonelt utstyr og teknikker som er kjente for fagfolk innenfor analytisk kjemi og fysisk karakterisering.

- 15 ^{13}C -fastfase NMR-data i **figurer 3** ble fremskaffet under anvendelse av et Bruker Avance 400 triple-resonance-spektrometer ved en ^1H -frekvens på 399,87 MHz. De viste ^{13}C SSNMR-spektre ble oppnådd under anvendelse av en krysspolariserings-pulsrekke med en Bruker 4-mm triple resonance magisk vinkel-spinning-probe ved en rotorfrekvens på 8 kHz. En lineær strømrampe fra 75 til 90 kHz ble anvendt på ^1H -kanalen for å øke krysspolariseringseffektivitet. Spinnende sidebånd ble eliminert ved hjelp av en fem-pulset total sidebåndsundertrykkende pulssekvens. ^1H -avkopling ble oppnådd under anvendelse av Spinal-64-sekvensen, mens ^{19}F -avkopling ble oppnådd ved hjelp av π -puls-avkopling under anvendelse av én π -puls per rotorperiode. Karakteristiske ^{13}C -NMR-topposisjoner er rapportert i forhold til tetrametylsilan ved 0 ppm (deler per million) og er anført med en presisjon på $\pm 0,2$ ppm, på grunn av instrumentell variabilitet og kalibrering.

25 Visse karakteristiske kjemisk skift som er observert i fastfase-NMR-spekteret av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 under anvendelse av et spektrometer som arbeidet ved en frekvens på 100,56 MHz for ^{13}C observasjon ved en temperatur på 296K, en spinnehastighet på 8kHz, innbefatter følgende: 175,03 $\pm$ 0,2, 163,30 $\pm$ 0,2, 158,66 $\pm$ 0,2, 156,50 $\pm$ 0,2, 149,79 $\pm$ 0,2, 148,17 $\pm$ 0,2, 146,96 $\pm$ 0,2, 139,56 $\pm$ 0,2, 133,19 $\pm$ 0,2, 132,32 $\pm$ 0,2, 129,76 $\pm$ 0,2, 126,5 $\pm$ 0,2, 124,15 $\pm$ 0,2, 120,37 $\pm$ 0,2, 119,20 $\pm$ 0,2, 118,16 $\pm$ 0,2, 112,83 $\pm$ 0,2, 70,62 $\pm$ 0,2, 67,61 $\pm$ 0,2, 64,96 $\pm$ 0,2, 59,89 $\pm$ 0,2, 57,08 $\pm$ 0,2, 55,50 $\pm$ 0,2, 52,41 $\pm$ 0,2, 48,35 $\pm$ 0,2, 40,79 $\pm$ 0,2, 32,75 og 21,12 $\pm$ 0,2. ppm.

- 35 Svake variasjoner i observerte kjemiske skift er forventet basert på det spesifikke spektrometer som benyttes, og kjemikerens prøvefremstillingsteknikk. Noen feilmargin er til stede i hver av de ovenfor rapporterte kjemiske skift. Feilmarginen i de foregående kjemiske skift er cirka $\pm 0,2$ ppm.

- Siden en viss feilmargin er mulig i tilordningen av kjemisk skift, er den foretrukne fremgangsmåte for å bestemme hvorvidt en ukjent form av forbindelsen ifølge formel (I) er krystallinsk anhydratform 1, å legge prøvens SSNMR-spekter over SSNMR-spekteret som tilveiebringes i **figur 3**. En fagmann legge et NMR-spekter av en ukjent prøve av forbindelsen ifølge formel (I), 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 forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1.
- 10 De ^{13}C -fastfase-NMR-data i figur 3 svarer nærmere bestemt til prøve av eksempel 1 fremgangsmåte B ifølge den foreliggende patentsøknad.

- Hvilke som helst av de foregående analytiske teknikker kan anvendes alene eller i kombinasjon for å identifisere forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1. I tillegg kan andre fremgangsmåter for fysisk karakterisering også benyttes for å identifisere og karakterisere forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1. Eksempler på passende teknikker som er kjent blant fagfolk for å være nyttige i den fysiske karakterisering eller identifikasjon av en krystallinsk vannfri form, innbefatter, men er ikke begrenset til, differensiell skanningkalorimetri (DCS) og infrarød spektroskopi (IR-spektroskopi). Disse teknikker kan benyttes alene eller i kombinasjon med andre teknikker for å karakterisere en prøve av en ukjent form av forbindelsen ifølge formel (I).
- 15
- 20

- Forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform og farmasøytiske preparater omfattende den samme, er nyttige i terapi, nærmere bestemt i behandlingen eller profylaksen av psykotisk lidelser, depresjon, stemningslidelser, angst og søvnforstyrrelser hos et dyr, f.eks. et pattedyr slik som et menneske. De forskjellige terapeutiske anvendelser som beskrives i PCT-publikasjon nr. WO07/028654, som det hermed henvises til, og som i sin helhet skal betraktes som en del av nærværende søknad, finner likeledes anvendelse på forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform.
- 25

- 30 I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater som omfatter en effektiv mengde av forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform.

- I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater som omfatter en effektiv mengde av forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform 1 ifølge den foreliggende oppfinnelse. Det farmasøytiske preparat kan ytterligere omfatte én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller fortynningsmidler. Slike farmasøytiske preparater kan innbefatte én eller flere farmasøytisk akseptable bærere
- 35

eller fortynningsmidler. Eksempler på egnede farmasøytiske preparater og fremgangsmåter for deres fremstilling er beskrevet i PCT-publikasjon nr. WO07/028654, hvis innhold det hermed henvises til, og som i sin helhet skal betraktes som værende en del av nærværende søknad. Egnede farmasøytiske preparater kan passende fremstilles under anvendelse av

5 konvensjonelle teknikker og, når benyttet, bærere og fortynningsmidler. Farmasøytiske preparater for oral administrasjon, slik som tablett- og kapselformuleringer, er foretrukket.

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 ifølge den foreliggende oppfinnelse for anvendelse i terapi.

10

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 ifølge den foreliggende oppfinnelse i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller profylaksen av psykotiske lidelser, depresjon, stemningslidelser, angst, søvnforstyrrelser og substansrelaterte lidelser.

15

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform 1 ifølge den foreliggende oppfinnelse for anvendelse i fremstillingen av et medikament for behandlingen eller profylaksen av schizofreni, depresjon, stemningslidelser og alkoholavhengighet.

20

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse anvendelsen av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 ifølge den foreliggende oppfinnelse i behandlingen eller profylaksen av psykotiske lidelser, depresjon, stemningslidelser, angst, søvnforstyrrelser og substansrelaterte lidelser.

25

Som et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform 1 ifølge den foreliggende oppfinnelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller profylakse av schizofreni, depresjon, stemningslidelser og alkoholavhengighet.

30

Forbindelsen ifølge formel (I) som en amorf form kan fremstilles ifølge fremgangsmåten som er beskrevet i PCT-publikasjon nr. WO07/028654.

Spesifikke fremgangsmåter for fremstillingen av den spesifikke krystallinske anhydratform av forbindelsen ifølge formel (I) er tilveiebrakt i de følgende eksempler.

35

Forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform til 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 forskjellige terapeutiske midler beskrevet i PCT-publikasjon nr. WO07/028654, som kan kombineres med forbindelsen ifølge formel (I) eller salter derav, finner likeledes anvendelse for forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Oppfinnelsen tilveiebringer således i et ytterligere aspekt anvendelsen av en kombinasjon som omfatter forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform med et ytterligere terapeutisk middel for å behandle eller forebygge psykotiske lidelser.

Oppfinnelsen tilveiebringer således i et ytterligere aspekt anvendelsen av en kombinasjon som omfatter forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform 1 med et ytterligere terapeutisk middel for å behandle eller forebygge psykotiske lidelser.

Når forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform anvendes i kombinasjon med andre terapeutiske midler, kan forbindelsene administreres enten sekvensielt eller simultant via en hvilken som helst passende vei.

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 kan formuleres for 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.

Når forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform anvendes i kombinasjon med et andre terapeutisk middel, kan dosen av hver forbindelse være forskjellige fra den som når forbindelsene anvendes alene. Fagfolk vil med letthet forstå hva som er passende doser.

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 fagkjemikeren. Utgangsmaterialet er ikke nødvendigvis fremstilt fra det batch som det vises til.

Som anvendt heri er de symboler og konvensjoner som anvendes i disse prosesser, skjemaer og eksempler, konsistente med de som anvendes i den nåtidige vitenskapslitteratur, for eksempel i *Journal of the American Chemical Society* eller *Journal of Biological Chemistry*.

Nærmere bestemt kan de følgende forkortelser anvendes i eksemplene og gjennom hele beskrivelsen:

g (gram);	mg (milligram);
L (liter);	mL (milliliter);
µL (mikroliter);	psi (pund per kvadrattomme);
M (molar);	mM (millimolar);
N (Normal)	kg (kilogram)
i. v. (intravenøs);	Hz (Hertz);
MHz (megahertz);	mol (mol);
MIBK (metylisobutylketon)	w/w (vekt/vekt)
mmol (millimol);	RT (romtemperatur);
min (minutter);	h eller hrs (time(r));
mp (smeltepunkt);	TLC (tynnsjiktskromatografi);
T _r (retensjonstid);	RP (omvendt fase);
THF (tetrahydrofuran);	DMSO (dimetylsulfoksid);
EtOAc (etylacetat);	DME (1,2-dimetoksyetan);
DCM (diklormetan);	DCE (dikloretan);
DMF (<i>N,N</i> -dimetylformamid);	HOAc (eddiksyre);
Psig (pund per kvadrattomme, målt)	MTBE (metyl- <i>tert</i> -butyleter)
IPAc (isopropylacetat)	Et ₃ N (trietylamin)
wt/vol (vekt/volum)	IPA (isopropylalkohol)
tap ved tørking (LOD)	barg (bar, måletrykk)
rpm (omdreininger per minutt)	q.s. (quantum sufficiat)
1-propanfosfonyreanhydrid (T3P)	
BH ₃ -THF (boran-tetrahydrofuran-kompleks)	
HPLC (væskekromatografi med høy ytelse).	

- 5 Med mindre annet er oppgitt, er alle temperaturer angitt i °C (celsiusgrader). Alle reaksjoner er utført under en inert atmosfære ved romtemperatur med mindre annet er angitt.

I eksemplene, med mindre annet er angitt:

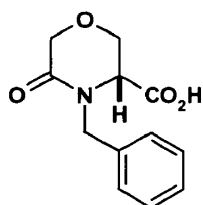
- Protonmagnetisk resonans (NMR)-spektra ble registrert på Bruker-instrumenter ved 400 eller
 10 700 MHz, kjemiske skift er rapportert i ppm (δ) under anvendelse av restløsemiddellinje som

intern standard. Oppsplittingsmønstre er betegnet som s, singlett; d, dobbel; t, trippel; q, kvartett; m, multiplett; b, broad. Differensiell skanningkalorimetri (DSC) ble utført på et TA Q1000-kalorimeter ved en skannehastighet på 10°C per minutt. Prøvestørrelse på mellom 1 og 2 mg veid inn i en aluminiumspanne, et pannelokk plassert på toppen og lett krympet uten
5 å tette pannen.

Mellomprodukt 1

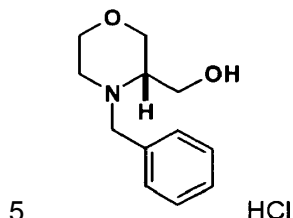
(3R)-4-benzyl-5-oksomorpholin-3-karboksytsyre.

10



En hastelloyreaktor på 300 gallon ble fylt med N-benzyl-D-serin (50,0 kg) etterfulgt av tilsetningen av tetrahydrofuran (THF, 271,2 kg). Denne løsningen ble deretter avkjølt til 0 °C, og en kaliumkarbonat (53,1 kg)-løsning i vann (152.5 L) ble tilsatt i én porsjon mens
15 temperaturen ble opprettholdt mellom -5 °C og 5 °C. Temperaturen ble justert tilbake til 0 °C, og deretter ble kloracetylklorid (40,2 kg) tilsatt porsjonsvis i 1 h idet temperaturen ble holdt under 4 °C. Blandingen ble omrørt i 30 min mellom 0-4 °C, og en annen porsjon kloracetylklorid (4,4 kg) ble tilsatt i én porsjon. Omrøring ble fortsatt i ytterligere 30 min ved 0-
20 4 °C. En 50% vandig natriumhydroksid (82,0 kg)-løsning ble tilsatt i 50 min, idet reaksjonstemperaturen ble holdt under 10 °C. Et endelig pH-sluttpunkt på 13-13,5 bør oppnås. Etter at tilsetningen er fullstendig, ble løsningen avkjølt til 3-5 °C og omrørt ved denne temperatur i 4h. Etter at det ble fastslått at reaksjonen var fullstendig (HPLC), ble den varmet opp til 20-22 °C, og heptan (75,0 kg) ble tilsatt og kraftig omrørt. Det basiske vandige
25 lag ble samlet opp, heptanet ble fjernet, og det vandige lag ble plassert tilbake i reaktoren. Den basiske vandige løsning ble vasket en gang til med heptan (107,8 kg) og plassert tilbake i reaktoren, hvor den ble avkjølt til 3 °C og deretter justert ned til < pH 2,0 ved porsjonsvis tilsetning av 12N HCl (193,8 kg) i 1-1,5h, idet temperaturen ble holdt ved < 6 °C. Etter at syreaddisjonen var fullstendig, ble den hvite faststoffsuspensjonen avkjølt til 3-5 °C, omrørt i
30 ytterligere 2h, og deretter filtrert. Massen ble deretter rensert med kaldt (3-5 °C) vann (50,0 L), tørket, og deretter plassert under vakuum ved 55-60 °C til LOD-et er < 0,6%, hvilket gir den i overskriften nevnte forbindelse (54,9 kg, 91,2% yield) som et hvitt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,37-7,24 (m, 5H), 5,25 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 16,8, 3,2 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H).

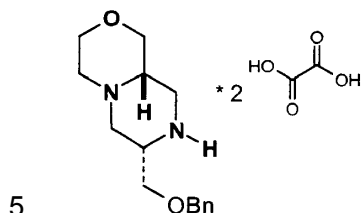
Mellomprodukt 2[(3S)-4-benzylmorfolin-3-yl]metanol hydrokloridsalt.

- En glassfôret reaktor på 500 gallon ble fylt med tetrahydrofuran (401,2 kg) etterfulgt av boran-
dimetylsulfidkompleks (10M, 93,1 kg). Løsningen ble varmet opp til 35 °C og deretter ble
mellomprodukt 1 (47,5 kg) oppløst i tetrahydrofuran (253,4 kg) tilsatt i 1h, idet temperaturen
ble holdt under 40 °C. Etter tilsetningen ble blandingen omrørt i ytterligere 4h ved 35 °C. Når
reaksjonen var fullstendig (HPLC), ble aceton (178,5 kg) tilsatt i 1 h, idet temperaturen ble
holdt mellom 35-45 °C. Løsningen ble deretter omrørt i ytterligere 1h ved 35 °C, og deretter
varmet opp til 40 °C og omrørt natten over. Den påfølgende morgen ble løsningen avkjølt til
35 °C, og vann (213,7 L) ble tilsatt på en kontrollert måte i 1 h. Etter at tilsetningen var
fullstendig, ble løsningen plassert under vakuum, og THF-et ble avdestillert for å nå et
sluttvolum på 238 L. Vann (83,1 L) og etylacetat (471,3 kg) ble tilsatt, løsningen ble varmet
opp til 40 °C, og deretter ble natriumhydroksid (2M, 462 L) tilsatt. Blandingens ble omrørt i 2
min og deretter latt bunnfelle. Det vandige² ble fjernet og vasket igjen med etylacetat (471,3
kg). De to etylacetatvaskene (942,6 kg) ble plassert tilbake i reaktoren og vasket med 20%
sattlakeløsning (199,9 L). Det nederste saltlakelaget ble fjernet og kassert.
Etylacetatløsningen ble plassert under vakuum og destillert ned til et sluttvolum på 333 L.
Løsningen ble avkjølt til 20 °C og overført til en ren reaktor gjennom et 30-mikroners Pall-
filter. Reaktoren ble rensert med etylacetat (85,7 kg), og deretter ble etylacetatet latt passere
gjennom overføringslinjene og Pall-filteret. Til den filtrerte etylacetatløsning ble det tilsatt
metanol (172,8 kg). Reaksjonen ble avkjølt til 10 °C og deretter ble klortrimetylsilan (22,2 kg)
tilsatt i 15 min, idet temperaturen ble holdt under 15 °C. Reaksjonen ble deretter avkjølt til 5
°C og omrørt i minst 2h. Slurryen ble fjernet fra reaktoren og filtrert. Den våte massen ble
vasket med kaldt etylacetat (64,3 kg), tørket og deretter plassert under vakuum ved 50-55 °C i
8h for å gi den i overskriften nevnte forbindelse (43,1 kg, 87,6% yield) som et hvitt faststoff.
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10,88 (br s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 5,72 (br s, 1H), 4,79 (dd,
J = 12,9, 2,6 Hz, 1 H), 4,19 (dd, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J = 15,4, 12,2, 3,2 Hz, 1 H),
3,94-3,81 (m, 3H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 1 H), 3,11-2,97 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 10,8
Hz, 1 H).

² O.a. Oversatt i henhold til kildeteksten: «The aqueous was removed ...».

Mellomprodukt 3

(7S,9aS)-7-[(benzyloksy)metyl]oktahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazindioksalsyresalt.

Trinn 3a

En høytrykks hastelloyreaktor på 200 gallon ble fylt med mellomprodukt 2 (42,7 kg) etterfulgt
 10 av 20% palladiumhydroksid (~ 50% vått) på karbon (4,3 kg). Reaktoren forsegles og luftes ut
 med nitrogen. Etanol (200 proof, 336,9 kg) ble deretter fylt på. Agitatoren ble satt til maksimal
 tillatt hastighet, reaksjonen ble varmet opp til mellom 20-30 °C, og reaktoren ble trykksatt til
 30 psig med hydrogengass. Hydrogenopptaket overvåkes for reaksjonens fullstendighet (~ 3
 hrs). Etter at reaksjonen var fullstendig (HPLC), ble etanolblandingen latt passere over et
 15 kiselgurpakket Pall-filter. Filteret ble deretter rensed med en ytterligere mengde etanol (101,1
 kg). Etanolløsningene ble kombinert og anvendt direkte for den neste reaksjonen. En
 analytisk prøve ble oppnådd ved inndamping av etanolløsningen til tørrhet for å oppnå (S)-1-
 Morfolin-3-yl-metanolhydrokloridsalt, som deretter ble analysert ved hjelp av NMR. ¹H-NMR
 (DMSO-d₆) δ 9,38 (br s, 1H), 5,43 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,87 (ddd, *J* = 15,5, 12,0, 3,4 Hz, 2H),
 20 3,66 (ddd, *J* = 13,3, 11,0, 2,7 Hz, 1H), 3,61-3,49 (m, 3H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,13 (dt, *J* =
 13,0, 2,5 Hz, 1H), 3,02 (ddd, *J* = 14,4, 10,7, 3,7 Hz, 1H).

Trinn 3b

25 En glassfôret reaktor på 300 gallon ble fylt med etanolløsningen fra trinn 3a inneholdende (S)-
 1-Morfolin-3-yl-metanolhydrokloridsalt (579,5 kg basert på 100% yield i trinn 3a). Løsningen
 ble destillert ned under vakuum til 339 L. Temperaturen ble justert til 25 °C, og deretter ble
 reaktoren fylt med *N,N*-diisopropyletylamin (69,2 kg) og omrørt i 10 min. En løsning av *N*-
 Boc-O-benzyl-D-serin (42,4 kg) i etanol (66,9 kg) ble deretter fylt på reaktoren og omrørt ved
 30 25 °C i 1h. Etter omrøring i 1h ble 1-T3P (~50% i etylacetat, 114,8 kg) tilsatt porsjonsvis over
 i det minste 30 min, idet temperaturen ble holdt under 30 °C. Etter tilsetningen ble reaksjonen
 omrørt ved 25 °C i 20 min. Når reaksjonen var fullstendig (HPLC), ble reaktoren fylt med
 natriumhydroksid (3N, 229,4 kg). Reaktoren ble deretter plassert under vakuum, og etanolen
 ble avdestillert for å oppnå et sluttvolum på 339 L. MTBE (470,6 kg) ble deretter tilsatt, og

blandingen ble omrørt i 10 min og latt bunnfelle i minst 15 min. Det nederste basiske vandige lag ble fjernet, og MTBE-et ble deretter vasket med henholdsvis 1 N HCl (256,6 L), 3N natriumhydroksid (256,6 L) og 20% saltlakeløsning (213,5 L). MTBE-laget ble fjernet fra reaktoren og anvendt direkte for den neste reaksjon.

5

Trinn 4.

En glassfôret reaktor på 300 gallon ble fylt med MTBE-løsningen (503,6 kg) fra trinn 3b, inneholdende [(R)-1-Benzylloksymetyl-2-((S)-3-hydroksymetyl-morfolin-4-yl)-2-okso-etyl] karbaminsyre *tert*-butylester (48,0 kg). Ved atmosfæretrykk avdestilleres MTBE-et for å oppnå et sluttvolum på 144 L. Etter justering av temperaturen til 25 °C ble THF (426,7 kg) tilsatt. Denne løsningen, ved atmosfæretrykk, ble destillert ned til et sluttvolum på 192 L. Igjen avkjøles løsningen til 25 °C og THF (426,7 kg) ble tilsatt. Denne løsningen ble destillert ned til 144 L under atmosfæretrykk, avkjølt til 25 °C, og mer THF (57,6 kg) ble tilsatt tilbake for å bringe det endelige løsningsvolum til 193 L. En Karl Fisher-analyse ble kjørt for å bestemme mengden av vann til stede i løsningen (ytterligere BH₃-THF ble tilsatt for å konsumere eventuelt vann som ble detektert i løsningen). En separat (ren, THF-renset) glassfôret reaktor på 500 gallon ble fylt med BH₃-THF (1,0M, 327,4 kg) og varmet opp til 35 °C. Under nitrogentrykk ble THF-løsningen inneholdende [(R)-1-Benzylloksymetyl-2-((S)-3-hydroksymetyl-morfolin-4-yl)-2-okso-etyl] karbaminsyre *tert*-butylester langsomt tilsatt (i det minste 2h) til BH₃-THF-løsningen, idet en temperatur på under 45 °C ble opprettholdt. En ytterligere mengde THF (10,7 kg) ble anvendt til å vaske ut linjene og tilsatt til reaktoren. Reaksjonen ble holdt ved 35 °C i 2,5 hrs og samlet for fullstendighet (HPLC). Etter at reaksjon var fullstendig, ble aceton (49,4 kg) langsomt fylt på i 1h, idet temperaturen ble holdt på under 45 °C. Reaksjonen ble deretter omrørt i i det minste 8h, etter hvilket metanol (113,9 kg) ble påfylt langsomt i 1,5h, idet temperaturen ble holdt på under 45 °C. Løsningen ble omrørt ved 35 °C i 3h og deretter, under vakuum, destillert ned til 216 L. Etter justering av temperaturen til 25 °C, ble MTBE (355,2 kg) tilsatt, etterfulgt av natriumhydroksid (3N, 259,6 kg) i 15 min. Løsningen ble kraftig omrørt i 10 min og deretter latt bunnfelle. Det basiske vandige lag ble fjernet, og MTBE-laget ble deretter vasket med 20% saltlakeløsning (240 L). Saltlakeløsningen ble fjernet og under vakuum ble MTBE-et destillert ned til 120 L, avkjølt til 25 °C og deretter ble isopropylacetat (502,3 kg) fylt på reaktoren. Under vakuum ble løsningen destillert ned til 384 L og deretter fjernet fra reaktoren gjennom et 10 mikron-filter og anvendt direkte i den følgende reaksjon.

35

Trinn 5a

En kappet, fôret reaktor på 20L ble fylt med en løsning av isopropylacetat (3,7L)

inneholdende [(S)-1-Benzylloksymetyl-2-((S)-3-hydroksymetyl-morfolin-4-yl)-etyl]-karbaminsyre-*tert*-butylester oppnådd fra trinn 4 (0,916 kg, idet det antas et teoretisk yield på 100% fra trinn 4). Til denne løsning ble det fylt DCM (9,2 L) og trietylamin (0,940 L). Løsningen ble avkjølt til 5 °C, og metansulfonylchlorid (0,690 kg) ble tilsatt ved en hastighet for

5 å holde temperaturen under 15 °C. Etter tilsetningen ble reaksjonen varmet opp til 20 °C og omrørt helt til den ble ansett for fullstendig ved HPLC (~20h). Reaksjonen ble quenched med vann (4,6 L), omrørt i 10 min og deretter latt bunnfelle. Det vandige lag ble kassert, og organisk lag ble deretter sekvensielt vasket med 1 N HCl (4,6 L) og 5% NaHCO₃ (4,6 L). Etter vaskene ble det organiske lag destillert ned, under vakuum, til 2.8 L. En ytterligere mengde

10 isopropylacetat (1,8 L) ble fylt i reaktoren, og løsningen ble anvendt direkte i den følgende reaksjon.

Trinn 5b.

15 En kappet, føret reaktor på 20L ble fylt med 6N HCl (4,58 L) og avkjølt til 10 °C. Til denne syreløsning ble [(S)-1-Benzylloksymetyl-2-((R)-3-klormetyl-morfolin-4-yl)-etyl]-karbaminsyre-*tert*-butylester-løsningen fra trinn 5a tilsatt ved en hastighet for å holde temperaturen på under 20 °C. Reaksjonen ble varmet opp til 25 °C og omrørt til fullstendig ved HPLC (~1 h). Omrøringen ble stoppet, og de to lagene ble tillatt å separere seg. Den nederste acidiske lag

20 ble fjernet, og det øverste organiske lag ble kassert. Det acidiske vandige lag ble plassert tilbake i reaktoren og vasket med IPAc (4,6 L). Igjen ble det vandige lag fjernet og det organiske lag ble kassert. Reaktoren ble deretter fylt med det vandige lag etterfulgt av IPAc (4,6 L). Blandingen ble avkjølt til 2 °C, og 50% NaOH (1,154 kg) ble tilsatt ved en hastighet for å holde temperaturen under 20 °C. Etter denne tilsetningen ble blandingen omrørt i 5 min, og

25 det vandige lags pH ble kontrollert (bør være ~ 7,0). Lagene ble separert, og det nederste vandige lag ble fjernet og kassert. Det øverste IPAc-lag ble deretter redusert ned til 3,0 L (3,27 vol) under vakuumdestillasjon. Acetonitril (10,0 L) ble fylt på reaktoren, og denne løsning ble redusert ned til 3,0 L under vakuumdestillasjon. Til slutt ble en ytterligere mengde acetonitril (4,5 L) påfylt, og denne løsning ble anvendt direkte i den følgende reaksjon.

30

Trinn 5c.

En kappet, føret reaktor på 20L ble fylt med acetonitril (10,8 L) og Et₃N (1,22 kg) og deretter varmet opp til 60 °C. (S)-1-Benzylloksymetyl-2-((R)-3-klormetyl-morfolin-4-yl)-etylamineacetonitril-løsningen fra trinn 5b ble tilsatt til reaktoren i 1h, idet reaksjonens

35 temperatur ble holdt ved ca. 60 °C. Blandingen ble deretter omrørt ved 60 °C til reaksjonen ble ansett som fullstendig ved hjelp av HPLC. Løsningen ble deretter konsentrert, under vakuum, til 3,0 L. Etter denne destillasjon ble etylacetat (2,0L) tilsatt, og slurryen (Et₃N·HCl)

avkjøles til 20 °C. Slurrien ble fjernet fra reaktoren og filtrert, mens produktløsningen ble innsamlet og lagret. Et₃N·HCl-massen ble vasket med etylacetat (2,8 L). Filtratene som inneholdt (7S,9aS)-7-[(benzyloksy)metyl]oktahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazin ble kombinert og anvendt direkte i trinn 5d. Mengden av (7S,9aS)-7-

- 5 [(benzyloksy)metyl]oktahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazin ble bestemt ved hjelp av et vekt/vekt-HPLC-assay.

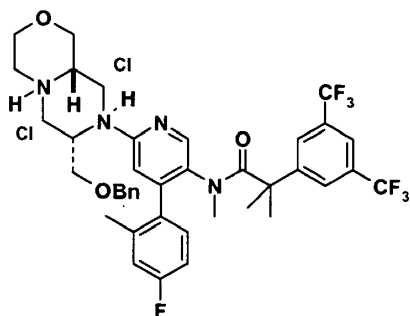
Trinn 5d

- 10 En kappet, fôret reaktor på 20L ble fylt med oksalsyre (0,304 kg, 1,0 eq, basert på wt/wt-HPLC-assay av (7S,9aS)-7-[(benzyloksy)metyl]oktahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazinløsning fra trinn 5c), etanol (200 proof, 2,75 L) og etylacetat (6,4 L). Blandingen ble varmet opp til 60 °C, og råetylacetatløsningen av (7S,9aS)-7-[(benzyloksy)metyl]oktahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazin fra trinn 5C ble tilsatt til reaktoren ved en hastighet for å holde temperaturen
- 15 over 50°C. Denne løsningen ble omrørt ved 60 °C i 30 min, avkjølt til 20 °C og deretter omrørt natten over ved 20 °C. Faststoffene ble fjernet, filtrert og deretter vasket med en etylacetat:etanol (6:1, 1,8 L)-løsning. Faststoffene ble deretter plassert i en ovn, under vakuum, ved 50 °C, til tørre, hvilket ga den i overskriften angitte forbindelse som et beige krystallinsk faststoff (0,306 kg). En andre mengde av den i overskriften angitte forbindelse ble
- 20 oppnådd fra moderluten (0,133 kg). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9,5-8,5 (br s, 4H) 7,41-7,36 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 4,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,76-3,61 (m, 4H), 3,45 (ddd, *J* = 13,9, 11,7, 2,2 Hz, 1H), 3,06 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 2,79 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,67 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 11,4, 1H), 2,43 (dd, *J* = 12,7, 3,4 Hz, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 14,9, 11,5, 3,2 Hz, 1H).

25

Mellomprodukt 4

2-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-N-{4-(4-fluor-2-metylfenyl)-6-[(7S,9aS)-7-
30 {[(fenylmetyl)oksy]metyl}heksahydropyrazino[2,1-c][1,4]oksazin-8(1H)-yl]-3-pyridinyl}-N,2-dimetylpropanamiddihydrokloridsalt.



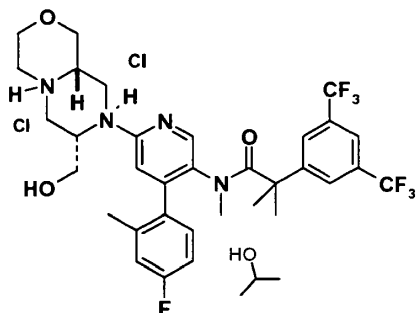
En glassfôret reaktor på 100 gallon ble fylt med mellomprodukt 3 (10,5 kg), toluen (173 kg) og 1 N NaOH (200 L). Denne tofaseblanding ble varmet opp til 75 °C og omrørt i 5 min. Omrøringen ble stoppet, og lagene ble latt bunnfelle i 30 min. Ved 75 °C ble det nederste basiske vandige lag fjernet. Etter avkjøling til 25 °C ble vann (100 L) tilsatt, og omrørt i 10 min. Blandingen ble latt bunnfelle i 15 min, og det nederste vandige lag ble fjernet. Toluenlaget ble konsentrert under vakuum til 40 L, og deretter ble 34,6 kg fersk toluen tilsatt. Denne løsningen ble testet for sitt vanninnhold ved Karl Fisher-analyse (< 0,05% wt/vol). Etter at løsningen er testet for vanninnhold, ble mer toluen (77,9 kg) tilsatt, hvilket ga et endelig løsningsvolum på 180 L. I en separat glassfôret reaktor på 100 gallon ble ((2-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-N-[6-klor-4-(4-fluor-2-metylphenyl)-3-pyridinyl]-N,2-dimetylpropanamid (10,0 kg) fylt på, etterfulgt av natrium-*t*-butoksid (3,2 kg) og palladium (0) bis-tri-*t*-butylfosfin (0,957 kg). Toluenløsningen av mellomprodukt 3 ble deretter tilsatt til disse faststoffer og varmet opp til 85 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 85 °C til reaksjonen var fullstendig ved HPLC (~2-4h). Løsningen ble avkjølt til 25 °C, og deretter ble en 20% aq. NaHSO₃ (100 L)-løsning fylt på reaktoren. Tofaseblandingen ble varmet opp til 60 °C, omrørt i 1 h og avkjølt tilbake til 25°C. Denne tofaseblanding ble fjernet fra reaktoren og filtrert over et kiselgurpakket Pall-filter. Filteret ble renset med toluen (8,7 kg), kombinert med det innledende filtrat og plassert tilbake inn i reaktoren for å bunnfelle i 30 min. Etter bunnfelling ble det nederste vandige lag fjernet og kassert. Reaktoren ble deretter fylt med 5% vandig cystein (100 L)-løsning. Blandingen ble varmet opp til 60 °C, omrørt i 1 h og deretter avkjølt til 25 °C. Igjen ble denne tofaseblandingen fjernet fra reaktoren og filtrert over et kiselgurpakket Pall-filter. Filteret ble renset med toluen (8,7 kg), og de kombinerte filtrater ble plassert tilbake i reaktoren, og 10% vandig natriumklorid (40 kg) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 15 min og latt bunnfelle i 30 min. Det nederste vandige lag ble fjernet og kassert. Reaktoren ble deretter fylt med 5% vandig cystein (100 L)-løsning. Blandingen ble varmet opp til 60 °C, omrørt i 1 h og deretter avkjølt til 25 °C. Denne tofaseblandingen fjernet fra reaktoren og filtrert over et kiselgurpakket Pall-filter. Filteret ble renset med toluen (8,7 kg), og de kombinerte filtrater ble plassert tilbake i reaktoren, og 10% vandig natriumklorid (40 kg) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 15 min og latt bunnfelle i 30 min. Det nederste vandige lag ble fjernet og kassert. En løsning av 5% vandig natriumbikarbonat (70 L) ble tilsatt til toluenlaget og omrørt i 10 min. Lagene ble latt bunnfelle i 30 min, og det nederste bikarbonatlaget ble fjernet og kassert. En løsning av 2% vandig natriumklorid (70 L) ble tilsatt og omrørt i 15 min. Blandingen ble latt bunnfelle i 30 min, og det nederste vandige laget ble fjernet og kassert. En andre løsning av 2% vandig natriumklorid (70 L) ble tilsatt og omrørt i 15 min. Blandingen ble latt bunnfelle i 30 min, og det nederste vandige laget ble fjernet og kassert. Det øverste toluenlaget ble konsentrert under vakuumdestillasjon til 40 L, og deretter ble en ytterligere mengde toluen (60,6 kg) tilsatt. Denne løsningens vanninnhold ble testet under anvendelse av Karl Fisher-analyse (< 1,0% wt/vol). Reaktoren ble deretter fylt med 4N HCl i dioksan (10,3 kg) og omrørt

ved 25 °C i 30 min. Etter at omrøring var ferdig, ble toluen (77,9 kg) tilsatt, og løsningen ble destillert, under vakuum, til et sluttvolum på 100 L. Mer toluen (77,9 kg) ble fylt på, og løsningen reduseres igjen under vakuum til et sluttvolum på 100 L. En prøve ble tatt for gasskromatografianalyse for å bestemme innholdet av 1,4-dioksan i løsning (< 0,55% 1,4-dioksan). Løsningens temperatur ble justert til 25 °C, og n-heptan (47,9 kg) ble langsomt tilsatt til reaktoren over i det minste 30 min. Slurrien ble omrørt ved 25 °C i i det minste 4h. Faststoffene ble fjernet fra reaktoren og filtrert. Filtermassen ble vasket med 27,4 kg n-heptan. Faststoffene ble deretter plassert i en vakuumovn ved 40 °C natten over for å gi den i overskriften angitte forbindelse (12,3 kg, 78,8% yield) som et mellombrunt faststoff.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (br s, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (br m, 6H), 4,64 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,31-4,14 (m, 2H), 4,05-3,76 (m, 4H), 3,60 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,35-3,12 (m, 2H), 3,12-3,0 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,36-1,96 (m, 4H), 1,56-1,15 (m, 4H).

Mellomprodukt 5

2-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-N-[4-(4-fluor-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroksymetyl)heksahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oksazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl]-N,2-dimetylpropanamid dihydrokloridsalt mono-isopropanolsolvat.



En kappet, fôret reaktor på 20L ble fylt med mellomprodukt 4 (1,12kg), 10% palladium på karbon, ~ 50% vått, (0,225kg), isopropanol (10,08L), vann (1,12L) og konsentrert saltsyre (0,140kg). Blandingen ble kraftig omrørt, varmet opp til 50 °C og plassert under 0,25 barg hydrogentrykk helt til reaksjon ble ansett som fullstendig ved hjelp av HPLC (~3,5-5 h). Etter at reaksjonen var fullstendig, ble reaktoren luftet ut med nitrogen og avkjølt til 25 °C. Reaksjonen ble tømt fra reaktoren og filtrert gjennom et kiselgurpakket Pall-filter for å fjerne palladiumkatalysatoren. Isopropanol (10,1 L) og vann (1,12 L) ble tilsatt til reaktoren og deretter latt passere gjennom Pall-filteret. Filtratene ble kombinert for å gi den i overskriften nevnte forbindelse i isopropanolløsning (~24,0 L). En annen reaksjon, idet ekvivalente

mengder ble anvendt, ble kjørt og kombinert for å gi den i overskriften nevnte forbindelse (2,16 kg) i isopropanolløsning (48,0 L). Disse kombinerte løsninger ble fylt på en kappet, føret reaktor på 50 L gjennom et filter på 0,45 mikron. Løsningen ble destillert ned, under vakuum, til 8,0 L og deretter ble ytterligere IPA (22,4 L) fylt på reaktoren. Denne løsningen ble igjen

5 destillert ned, under vakuum, til 8,0 L, og mer IPA (22,4 L) ble tilsatt. Igjen ble løsningen redusert ned til 8,0 L, og IPA (19,1 L) ble tilsatt. En prøve ble tatt og testet for vanninnhold under anvendelse av Karl Fisher-analyse (< 0,4% wt/vol). Løsningen ble justert til 25 °C, og 4N HCl i dioksan (1,35 L) ble tilsatt. Reaksjonen ble deretter varmet opp til 65 °C og omrørt i 30 min. Løsningen ble avkjølt til 25 °C, og 2,2,4-trimetylpentan (11,2 L) ble tilsatt, og slurryen

10 ble omrørt natten over. Faststoffene ble fjernet fra reaktoren og filtrert. Filtermassen ble vasket med en 1/1-løsning (5,0 L) av IPA og 2,2,4-trimetylpentan. Faststoffene ble blåst tørre og plassert i en vakuumovn ved 30 °C natten over, idet det ga den i overskriften nevnte forbindelse (1,914 kg, 88,6% yield) som et blekt hvitt faststoff. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11,42 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,73 (br s, 2H), 7,18 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,12 (br m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,78 (br s, 5H), 4,77-4,65 (m, 1H), 4,57-4,43 (m, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12,7, 1,2

15 Hz, 1H), 4,06-3,81 (m, 5H), 3,77 (sept, *J* = 6,1 Hz, IPA, 1H), 3,64 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,42 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,29 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,38-2,05 (m, 4H), 1,56-1,11 (m, 4H), 1,03 (d, *J* = 6,2 Hz, IPA, 6H).

20 Eksempel 1

Fremstilling av 2-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-(4-(4-fluor-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroksymetyl)heksahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oksazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl)-*N*,2-dimetylpropanamid i krystallinsk anhydratform 1.

25

Fremgangsmåte A

8g 2-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-(4-(4-fluor-2-metylphenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroksymetyl)heksahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oksazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl)-*N*,2-

30 dimetylpropanamid som amorf, fri base, ble dispensert inn i en foliebelagt beholder på 500mL. Faststoffet ble oppslemmet i 120ml isooktan, i en polyblokk med overomrøring ved 350rpm. Slurryen ble varmet opp til 70°C ved en hastighet på 5°C/min. Innenfor 15 minutter hadde den mobile slurryen endret farge fra lysegul til gulhvit. Etter 1 natt ved 70°C ble slurryen avkjølt til 25°C ved 1°C/min. Faststoff ble isolert ved filtrering under vakuum under

35 anvendelse av et porøsitet 3-filter. Et lysegult, fuktig pulver, filtertørket for å gi et gulhvitt pulver (faststoff 1).

Noe materiale kunne ikke filtreres siden det hadde dannet en agglomeratkule i beholderen. Det tidligere innsamlede filtrat ble gjendispensert inn i beholderen. Agglomeratmaterialet ble

latt dispergere til en slurry ved omrøring ved 70°C i 7 hrs. Forsøket ble deretter avkjølt til 25°C ved 1°C min og holdt der i 3 netter. Ved filtrering ble et gulhvitt pulver oppnådd (faststoff 2). Faststoffer 1 og 2 ble tørket ved 40°C under vakuum i 19hrs for å oppnå den i overskriften nevnte forbindelse (7,087g).

5

Fremgangsmåte B

En glassfôret reaktor på 100 gallon ble fylt med mellomprodukt 5 (10,1 kg) etterfulgt av MTBE (112,1 kg). Til denne blandingen ble det tilsatt 2,5N NaOH (50,5 L). Reaksjonen ble omrørt
10 helt til den nådde 40 °C, og deretter latt bunnfelle i 15 min ved 40 °C. Det nederste vandige lag ble fjernet og kassert. Reaktoren ble deretter fylt med en vandig løsning av 10% L-cystein (50,5 L). Denne tofaseblandingen ble varmet opp til 40 °C og omrørt i 1 h. Blandingen ble latt bunnfelle i 15 min, og det nederste vandige laget ble fjernet og kassert. Reaktoren ble deretter fylt med vann (50,5 L). Blandingen ble omrørt ved 40 °C i 15 min, latt bunnfelle i 60
15 min og det nederste vandige laget ble fjernet og kassert. Igjen ble vann (50,5 L) fylt på, og reaksjonen omrørt ved 40 °C i 15 min og deretter latt bunnfelle i 60 min. Det nederste lag ble fjernet og kassert. MTBE-laget ble destillert ned ved atmosfæretrykk til ~25 L. MTBE-løsningen ble varmet opp til 55 °C, og deretter ble 2,2,4-trimetylpentan (58,3 kg) tilsatt langsomt over 1h, mens temperaturen ble holdt mellom 50-55 °C, løsningen ble deretter
20 varmet opp, ved atmosfæretrykk, til sluttvolumet var cirka 40 L. Løsningen ble deretter avkjølt til 75 °C, og IPA (6,0 kg) ble tilsatt i reaktoren. Denne løsningen ble avkjølt til 55 °C, og deretter latt passere gjennom et patronfilter inn i en ren glassfôret reaktor på 100 gallon. Gjennom et patronfilter ble ytterligere 2,2,4-trimetylpentan (31,1 kg) tilsatt til reaktoren. Etter tilsetningen ble løsningen varmet opp til 70 °C, omrørt i 30 min, og deretter avkjølt tilbake til
25 50 °C. En kimslurry av 2-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-*N*-{4-(4-fluor-2-metylfenyl)-6-[(7*S*,9*aS*)-7-(hydroksymetyl)heksahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oksazin-8(1*H*)-yl]-3-pyridinyl}-*N*,2-dimetylpropanamid i krystallinsk anhydratform 1 (0,0838 kg) i IPA (0,0657 kg) og 2,2,4-trimetylpentan (0,5222 kg) ble fremstilt under anvendelse av solventer filtrert gjennom et patronfilter. Denne kimslurry ble deretter fylt på reaktoren ved 50 °C. Slurryen ble deretter
30 omrørt ved 50 °C i i det minste 3h. 2,2,4-trimetylpentan (29,2 kg) ble deretter tilsatt til reaktoren (gjennom et patronfilter) over 3h, via en doseringspumpe. Etter at denne tilsetning var fullstendig, ble slurryen deretter holdt ved 50 °C natten over, deretter avkjølt til 0 °C over 4,5h, og deretter holdt ved 0 °C i i det minste 3h. Slurryen ble deretter fjernet og filtrert via filtertørker. Filtermassen ble deretter vasket 2 ganger med kaldt (0 °C) 2,2,4-trimetylpentan (2
35 x 23,3 kg) som hadde blitt latt passere gjennom et patronfilter inn i reaktoren. Faststoffene ble tørket i filtertørkeren under vakuum ved 50 °C (LOD < 0,5%) i 15h. Faststoffene ble deretter fjernet fra tørkeren og siktet via en Quadro® Comil®, C-101 og samlet opp i en HDPE-trommel (polyetylen med høy tetthet) dobbelfôret med polyetylenposer for å gi den i

overskriften angitte forbindelse (6,1 kg, 72,6% yield) som et hvitt fast stoff.

Begynnende smelting kombinert med nedbrytning = 162 °C ved DSC.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (br s, 2H), 7,15 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,11 (br m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 6,4, 1,7 Hz, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,16-4,0 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 3H), 3,55 (dd, *J* = 11,7, 2,0 Hz, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,15 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,02 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,32-2,01 (m, 8H), 1,57-1,12 (m, 6H).

Røntgenpulverdiffraksjon. (XRPD)

10

XRPD-mønsteret ble fremskaffet på et PANalytical X'-Pert Pro-pulverdiffraktometer, modell PW3050/60, under anvendelse av en X'Celerator-detektor utstyrt med en monokromator under anvendelse av kobber-K α -røntgenstråling. Innsamlingsbetingelsene var: stråling: Cu K α , generatorspenning: 45 kV, generatorstrøm: 40 mA, trinnstørrelse: 0,008 °2 θ , tid per trinn: 575 sekunder, type spredningsspalte: fast, størrelse på spredningsspalte: 0,4354 °, måletemperatur er i området på fra 20 til 25 °C, goniometerradius: 240 mm. Prøven ble fremstilt ved å pakke få milligram av eksempel 1 fremgangsmåte B i et kapillarrør på 0,7 mm. Mønsteret er tilveiebrakt i **figur 1**.

15

Røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret (XRPD-mønsteret) i eksempler 1 fremgangsmåte A er konsistent med det som er rapportert i fig. 1.

20

Termisk analyse.

25

Differensiell skanningkalorimetri (DSC) ble utført på et TA Q1000-kalorimeter. Prøven i eksempel 1 fremgangsmåte B ble veid inn i en aluminiumspanne, et pannelokk plassert på toppen, og lett krympet uten å forsegle pannen. Skannehastighet på 10°C i minuttet. Prøvestørrelse på mellom 1 og 2 mg. Termogrammet av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 er tilveiebrakt ved **figur 2**.

30

Differensiell skanningkalorimetri (DSC)-termogram av eksempler 1 fremgangsmåte A er konsistent med det som er rapportert i fig. 2.

35

Ved rapportering av DSC-data kan en hendelses innledende temperatur eller topptemperatur 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 162°C kombinert med dekomposisjonen.

Når smeltingen kombineres med nedbrytningen, vil fagmannen forstå at liten variasjon i den

innledende smeltetemperatur kan observeres i forskjellige batcher av det samme materiale.

Fastfase kjernemagnetisk resonans.

- 5 ^{13}C -fastfase-NMR-spekter av eksempel 1 fremgangsmåte B er tilveiebrakt i **figurer 3**. Data ble fremskaffet under anvendelse av et Bruker Avance 400 triple-resonance-spektrometer som arbeidet ved en ^1H -frekvens på 399,87 MHz. De viste ^{13}C SSNMR-spektre ble oppnådd under anvendelse av en krysspolariserings-pulsrekke med en Bruker 4-mm triple resonance magisk vinkel-spinning-probe ved en rotorfrekvens på 8 kHz. En lineær strømrampe fra 75 til
- 10 90 kHz ble anvendt på ^1H -kanalen for å øke krysspolariseringseffektivitet. Spinnende sidebånd ble eliminert ved hjelp av en fem-pulset total sidebåndsundertrykkende pulssekvens. ^1H -avkopling ble oppnådd under anvendelse av Spinal-64-sekvensen, mens ^{19}F -avkopling ble oppnådd ved hjelp av π -puls-avkopling under anvendelse av én π -puls per rotorperiode. Karakteristiske ^{13}C -NMR-topposisjoner er rapportert i forhold til tetrametylsilan
- 15 ved 0 ppm (deler per million) og er anført med en presisjon på $\pm 0,2$ ppm, på grunn av instrumentell variabilitet og kalibrering.

Farmasøytiske preparater

- 20 Forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 vil normalt, men ikke nødvendigvis, bli formulert i farmasøytiske preparater forut for administrasjon til en pasient. I ett aspekt er oppfinnelsen rettet mot farmasøytiske preparater som omfatter forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1.

- Tabletter av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1 har blitt formulert som
- 25 brunaktig gule, filmovertukne, runde (eller avlange for styrken på 200 mg) tabletter inneholdende 20 mg, 25 mg, 45 mg, 100 mg og 200 mg av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, som tilveiebringer en umiddelbar frigjøring av det aktive stoff for oral administrasjon.

Listen over eksipienser og kvantitativ sammensetning av tabletter er rapportert i tabell 2 under.

30

Tabell 2 Sammensetning av tabletter av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1

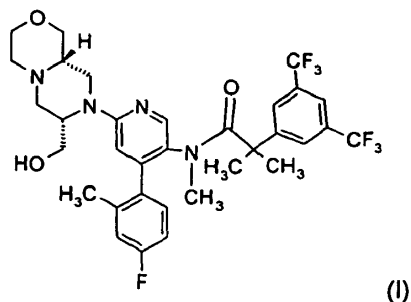
Komponent	Mengde (mg/tablett)						Funksjon
Tablettstyrke	20	25	45	100	150	200	
<u>Tablettkjerne</u>							
Forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1	20,00	25,00	45,00	100,00	150,00	200,00	Aktivt stoff
Mikrokrystallinsk cellulose	100,00	81,11	100,00	114,45	196,67	218,89	Fyllstoff
Laktose	257,50	226,28	232,50	107,11	255,67	176,22	Fyllstoff
Kroskarmellosenatrium	13,50	11,33	13,50	13,83	24,50	26,17	Desintegrant
Hypromellose	5,00	2,78	5,00	11,11	16,67	22,22	Bindemiddel
Magnesiumstearat	4,00	3,50	4,00	3,50	6,50	6,50	Smøremiddel
Renset vann ¹	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Granulerende fluid
<u>Filmovertrekk</u>							
Opadry® Yellow 03B22133	12,00	10,5	12,00	10,5	19,50	19,50	Belegningsmiddel
Renset vann ¹	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Suspenderingsmiddel

1. Fjernet under prosessering. Forekommer ikke i sluttproduktet.

- Forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1-tabletter, 20 mg, 25 mg, 45 mg, 100 mg og 200 mg, ble fremstilt under anvendelse av våtgranulering, tørrblanding,
- 5 tablettkomprimering og filmbelegningsprosess.
- Legemiddelsubstans, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose og kroskarmellosenatrium ble siktet og tørrblandet inn i blandegranulatoren med høy skjærkraft i cirka 5 minutter. Granulasjonsvannet ble sprøytet på legemiddelsubstansen, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose og kroskarmellosenatrium-tørrblanding. Det
- 10 våte granulat ble tørket ved omtrent 65°C inn i en fluid bed-tørker i cirka 40 minutter (< 2% LOD), malt under anvendelse av en konisk kvern (siktestørrelse 813 µm) og blandet inn i en beholdertankblander med laktose, mikrokrystallinsk cellulose og kroskarmellosenatrium i cirka 20 minutter. Magnesiumstearat ble tilsatt for smøring inn i beholdertankblanderen, og blandingen ble blandet i cirka 3 minutter.
- 15 Blandingen ble komprimert under anvendelse av en egnet alternativ (monopunch) tablettkomprimeringsmaskin for å oppnå ubelagte tabletter. Opadry® Yellow 03B22133 ble fylt inn i en blandebeholder med renset vann, og filmbelegningssuspensjonen fremstilt med omrøring. Tablettene ble filmovertrukket inn i en egnet pan-beleggingsenhet (cirka 3% vektøkning).

PATENTKRAV

1. Forbindelse ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform.

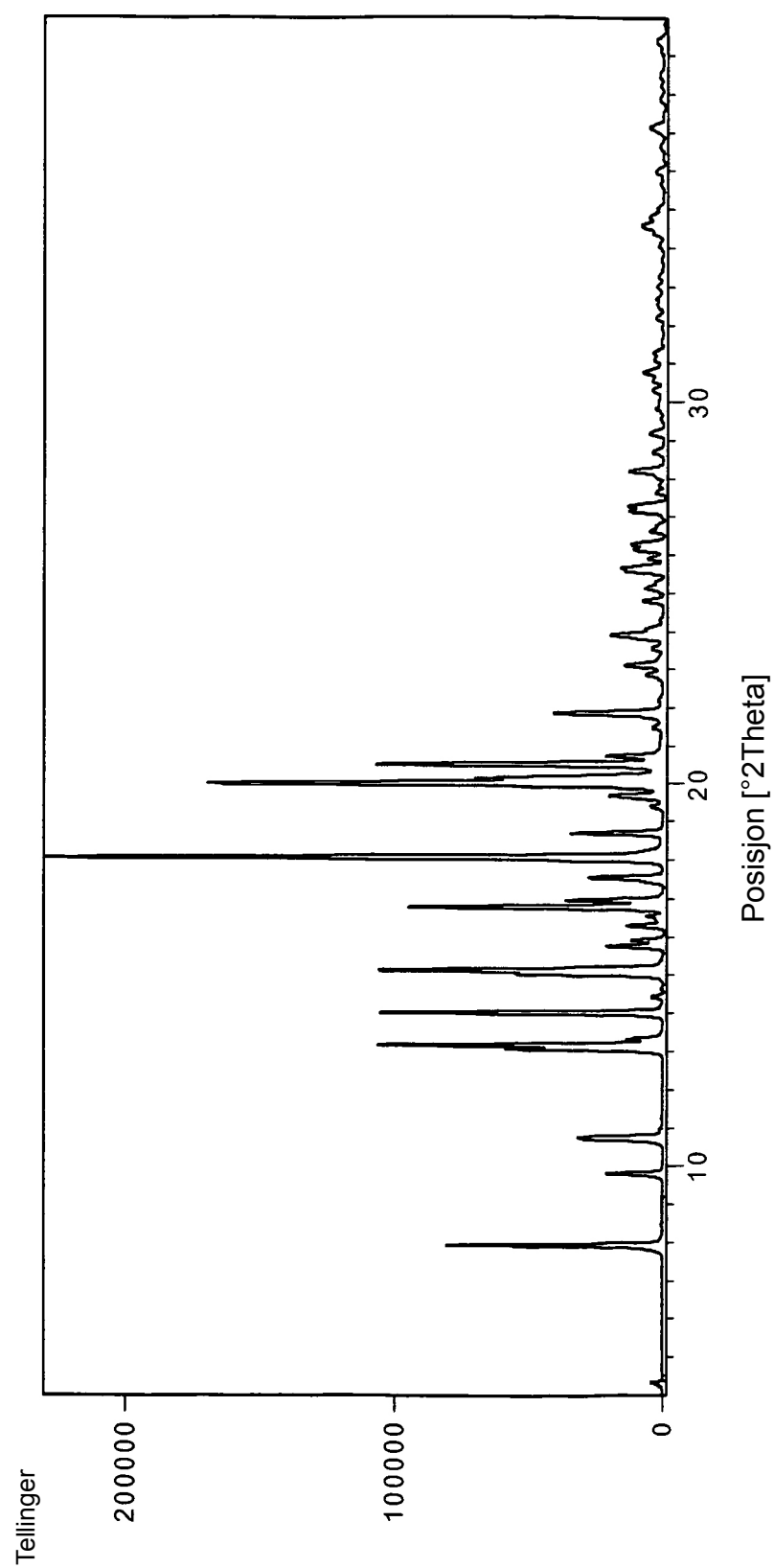


2. Forbindelse ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge krav 1, hvor den krystallinske anhydratform er form 1.
3. Forbindelse ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, ifølge krav 2, kjennetegnet ved i det vesentlige det samme røntgenpulverdiffraksjonsmønster (XRPD-mønster) som i figur 1.
4. Forbindelse ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, ifølge krav 2 eller 3, hvor XRPD-mønsteret omfatter 2-theta-vinkel-topper ved i det vesentlige de følgende posisjoner: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$ grader, hvilket svarer til d-avstand ved henholdsvis 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 og 5,9 ångstrøm (Å).
5. Forbindelse ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, ifølge krav 2 eller 3, hvor XRPD-mønsteret omfatter 2-theta-vinkel-topper ved i det vesentlige de følgende posisjoner: $4,3 \pm 0,1$, $7,9 \pm 0,1$, $9,8 \pm 0,1$, $10,7 \pm 0,1$, $10,8 \pm 0,1$, $13,1 \pm 0,1$, $13,2 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $14,0 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $15,1 \pm 0,1$, $15,7 \pm 0,1$, $15,9 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $16,5 \pm 0,1$, $16,8 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $17,4 \pm 0,1$, $17,5 \pm 0,1$, $18,1 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $18,7 \pm 0,1$, $19,4 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$, $20,1 \pm 0,1$, $20,2 \pm 0,1$, $20,5 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $21,8 \pm 0,1$ grader, hvilket svarer til d-avstander ved henholdsvis 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,8, 6,7, 6,6, 6,3, 6,1, 5,9, 5,9, 5,6, 5,6, 5,4, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,1, 4,9, 4,9, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,4, 4,4, 4,3, 4,3, 4,1 og 4,1 ångstrøm (Å).
6. Forbindelse ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, ifølge krav 2, kjennetegnet ved i det vesentlige det samme ^{13}C -fastfase-kjernemagnetiske resonansspekter (SSNMR-spekter) som i **figur 3**, hvor det faste SSNMR-spekter ble oppnådd på et spektrometer som arbeidet ved en frekvens på 100,56 MHz for ^{13}C -observasjon under anvendelse av en krysspolariserings-pulsrekke med en Bruker 4-mm triple resonance

magisk vinkel-spinning-probe ved en rotorfrekvens på 8 kHz.

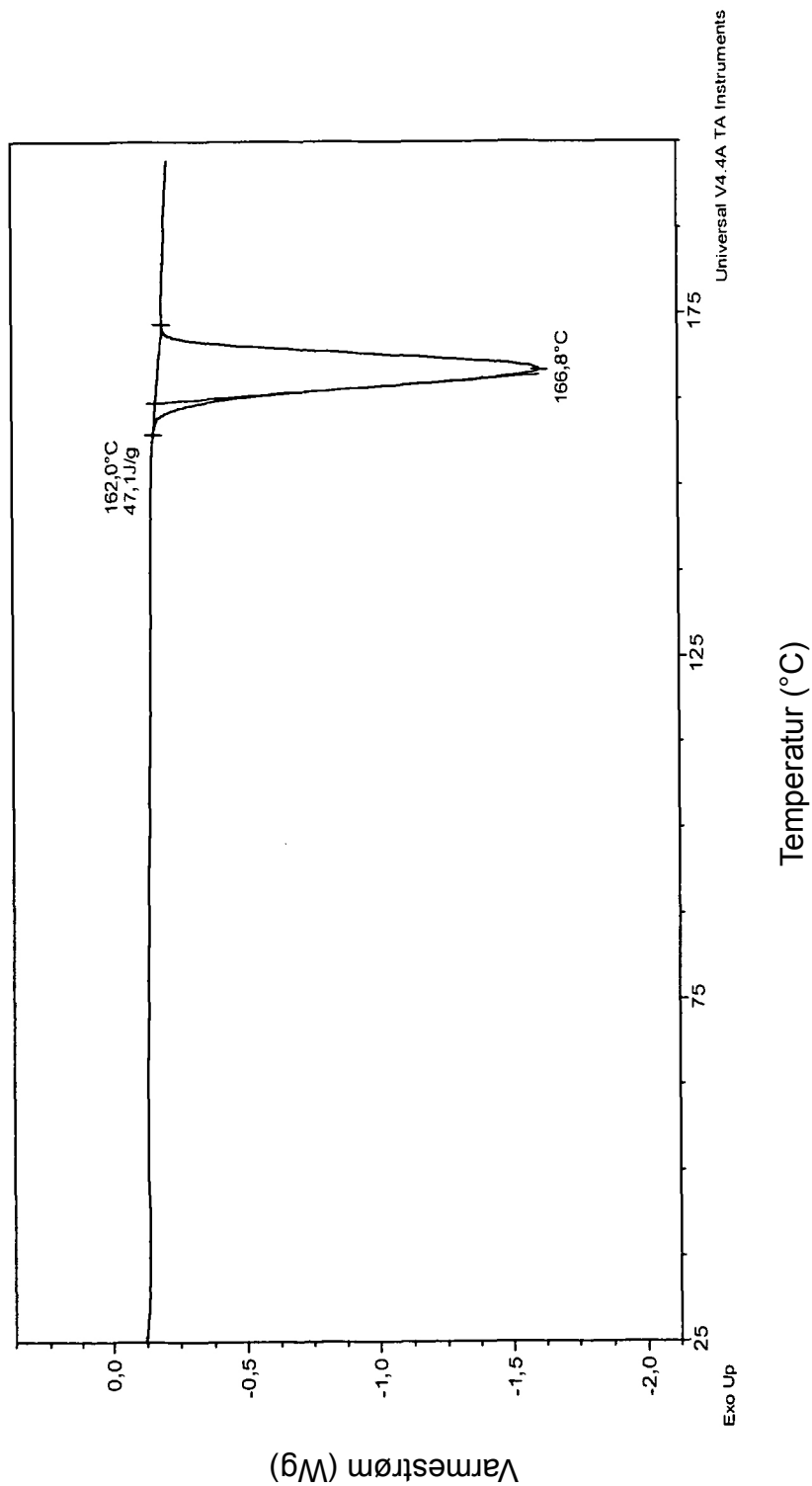
7. Forbindelse ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1, ifølge krav 2 eller 6, hvor
SSNMR-et omfatter kjemiske skift ved $175,03 \pm 0,2$, $163,30 \pm 0,2$, $158,66 \pm 0,2$,
5 $156,50 \pm 0,2$, $149,79 \pm 0,2$, $148,17 \pm 0,2$, $146,96 \pm 0,2$, $139,56 \pm 0,2$, $133,19 \pm 0,2$, $132,32 \pm 0,2$,
 $129,76 \pm 0,2$, $126,5 \pm 0,2$, $124,15 \pm 0,2$, $120,37 \pm 0,2$, $119,20 \pm 0,2$, $118,16 \pm 0,2$, $112,83 \pm 0,2$,
 $70,62 \pm 0,2$, $67,61 \pm 0,2$, $64,96 \pm 0,2$, $59,89 \pm 0,2$, $57,08 \pm 0,2$, $55,50 \pm 0,2$, $52,41 \pm 0,2$,
 $48,35 \pm 0,2$, $40,79 \pm 0,2$, $32,75$ og $21,12 \pm 0,2$. ppm.
- 10 8. Farmasøytisk preparat som omfatter forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk
anhydratform ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7.
9. Farmasøytisk preparat ifølge krav 8, som ytterligere omfatter én eller flere farmasøytisk
akseptable bærere eller fortynningsmidler.
- 15 10. Forbindelse ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge et hvilket som helst av
kravene 1-7 for anvendelse i terapi.
11. Anvendelse av forbindelsen ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge et
20 hvilket som helst av kravene 1-7 i fremstillingen av et medikament for behandlingen
eller profylaksen av psykotiske lidelser, depresjon, stemningslidelser, angst,
søvnforstyrrelser og substansrelaterte lidelser.
12. Forbindelse ifølge formel (I) i en krystallinsk anhydratform ifølge et hvilket som helst av
25 kravene 1-7, i behandlingen eller profylaksen av psykotiske lidelser, depresjon,
stemningslidelser, angst, søvnforstyrrelser og substansrelaterte lidelser.

1/3



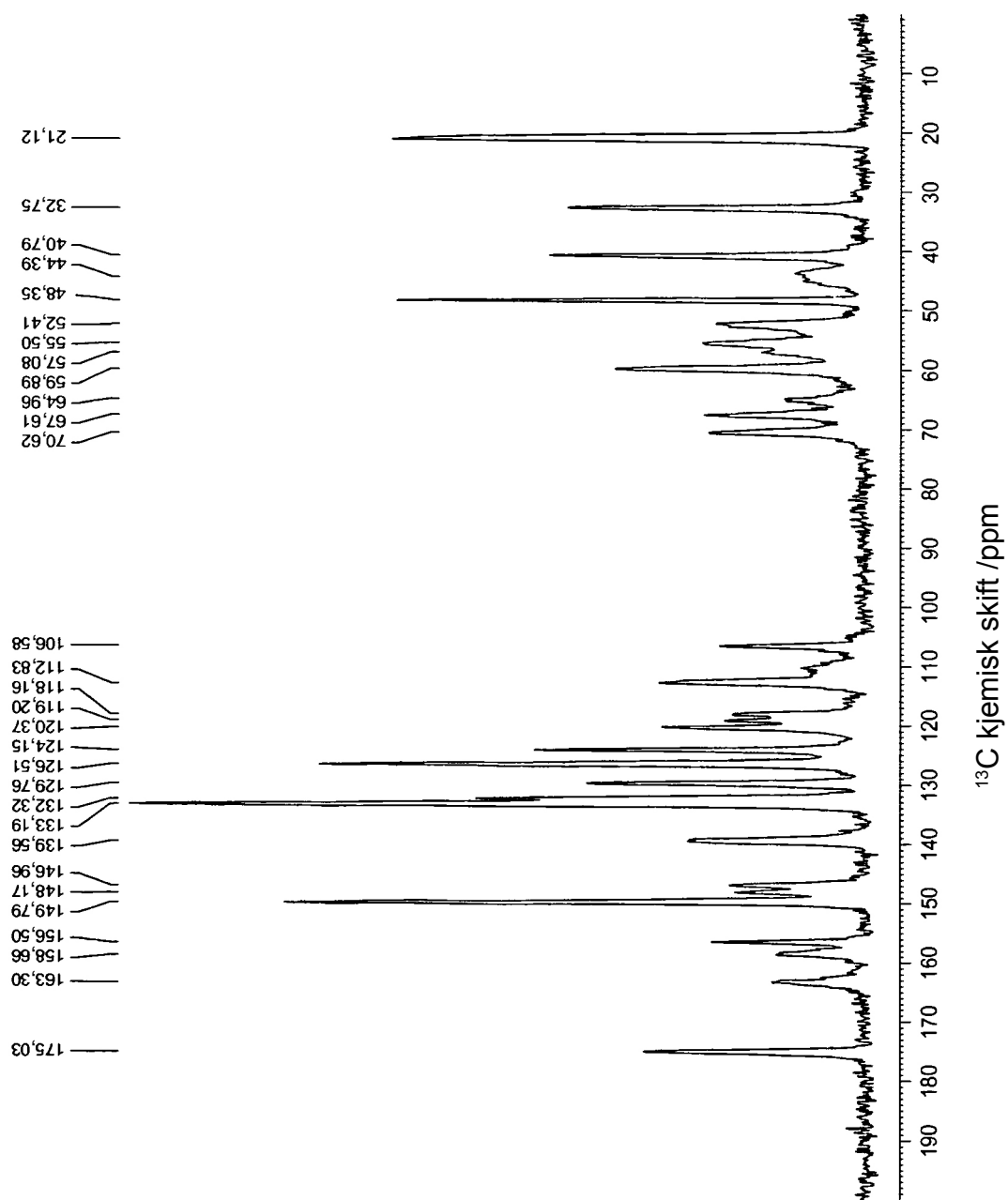
Figur 1 – XRPD-mønster av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1

2/3



Figur 2 - DSC-termogram av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1

3/3



Figur 3 - SSNMR-spekter av forbindelsen ifølge formel (I) i krystallinsk anhydratform 1