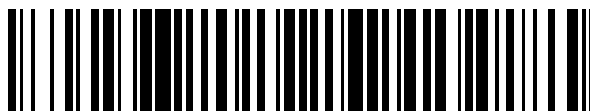


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 003**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6558

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2009 PCT/IN2009/000408**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010 WO10018595**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2009 E 09806538 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **09.05.2018 EP 2303901**

54 Título: **Producto intermedio de dimeglumina de fosaprepitant, fosaprepitant neutro y dimeglumina de fosaprepitant amorfa, y procesos para sus preparaciones**

30 Prioridad:

**17.07.2008 IN MU15102008
08.10.2008 IN MU21542008
24.03.2009 IN MU06902009**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
22.08.2018

73 Titular/es:

**GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
Glenmark Generics Limited, Glenmark House,
HDO-Corporate Bldg Wing-A, B.D. Sawant Marg
Chakala, Andheri (East), Mumbai 400 099 , IN**

72 Inventor/es:

**GANESHBHATT, NAVIN;
RASIKLALTRIVEDI, NIKHIL;
KHEDEKAR, MAHESH;
SINHA, SUKUMAR;
AHMED KHAN, MUBEEN y
YADAV, RAMJILAL**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 550 003 T5

DESCRIPCIÓN

Producto intermedio de dimeglumina de fosaprepitant, fosaprepitant neutro y dimeglumina de fosaprepitant amorfa, y procesos para sus preparaciones

Antecedentes de la invención

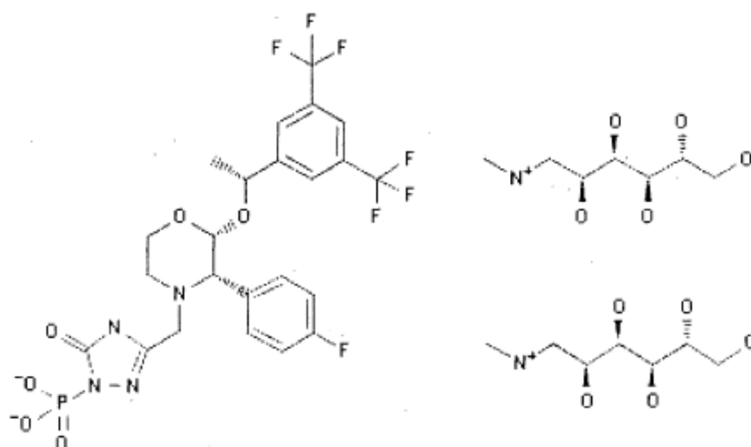
5 1. Campo técnico

La presente invención se refiere en términos generales a un proceso para la preparación de un producto intermedio de dimeglumina de fosaprepitant y a su uso en la preparación de dimeglumina de fosaprepitant; a una forma neutra de fosaprepitant, más específicamente en un estado sólido, y a procesos para la preparación de la misma; y a dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable y a un proceso para la preparación de la misma.

10 2. Descripción de la técnica relacionada

La dimeglumina de fosaprepitant está aprobada para el tratamiento de emesis, náusea, toxicidad de terapia cancerosa y se encuentra disponible en el mercado con el nombre de marca EMEND® en los Estados Unidos y el nombre de marca IVEMEND® en Europa, con dosis con potencia de 115 mg de base equivalente.

15 Dimeglumina de fosaprepitant se conoce químicamente como 1-desoxi-1-(metilamino)D-glucitol[3-[[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etoxi]-3-(4-fluorofenil)4-morfolinil]metil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfonato (2:1) (sal) y se representa estructuralmente tal como sigue:



20 La publicación de patente estadounidense 2007/0265442 describe el proceso para la preparación de dimeglumina de fosaprepitant usando éster monobencílico de fosaprepitant como un producto intermediario; pero no divulga ni caracteriza el polimorfo obtenido.

25 La patente estadounidense No. 5,691,336 (la patente '336) describe compuestos de morfolina que incluyen fosaprepitant y sus sales farmacéuticamente aceptables. La patente '336 ejemplifica el proceso para la preparación de dimeglumina de fosaprepitant como polvo amorfo mediante liofilización de una solución acuosa. Véase también J. Med.Chem., 2000, 43,1234-1241, EP0748320 B1 y WO2006/060110 A2 para la preparación de dimeglumina de fosaprepitant y sus intermedios.

Fosaprepitant en estado sólido, en forma aislada, no ha sido reportado en la bibliografía hasta la fecha. Los polimorfos de la forma neutra de fosaprepitant tampoco han sido reportados en la bibliografía.

30 La diferencia en las propiedades físicas de las diferentes formas de estado sólido resulta de la orientación y de las interacciones intermoleculares de moléculas adyacentes o complejos en el sólido. Por consiguiente, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular mientras tienen propiedades físicas distintas que pueden ser ventajosas en relación con otras formas de estado sólido del mismo compuesto o complejo.

35 El descubrimiento de fosaprepitant en estado sólido proporciona una nueva oportunidad para mejorar el desempeño del ingrediente farmacéutico activo (API), dimeglumina de fosaprepitant u otras sales, produciendo formas sólidas de fosaprepitant puro que tienen características mejoradas tales como la estabilidad, la fluidez y la solubilidad. La forma en estado sólido de un compuesto también puede afectar su comportamiento al compactar y la estabilidad durante el almacenamiento.

De esta manera, existe la necesidad en la técnica de proporcionar fosaprepitant en estado sólido y formas polimórficas posibles de fosaprepitant. La disponibilidad de fosaprepitant neutro en forma sólida sería una ventaja adicionada en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de fosaprepitant, tales como dimeglumina de fosaprepitant, que son útiles en la preparación de formulaciones farmacéuticas, particularmente parenterales, formas de dosificación para el tratamiento de emesis, náusea, toxicidad de terapia en cáncer.

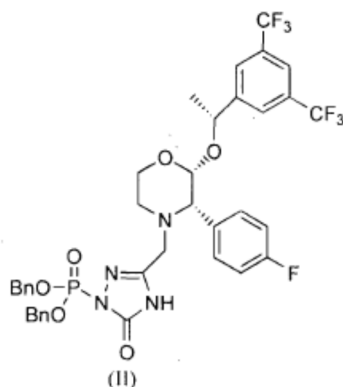
Resumen de la invención

La presente invención se refiere en términos generales a un proceso para la preparación de un producto intermedio de dimeglumina de fosaprepitant y a su uso en la preparación de dimeglumina de fosaprepitant.

En una primera modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de éster dibencílico de fosaprepitant, el cual comprende:

- a) proporcionar una solución de éster dibencílico en un solvente o una mezcla de solventes;
- b) adicionar un anti-solvente a la solución para precipitar el sólido;
- c) recobrar el éster dibencílico de fosaprepitant sólido precipitado y secar.

En una segunda modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un ácido dibencil {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-il]fosfónico estable de fórmula (II) (en lo sucesivo denominado éster dibencílico de fosaprepitant).



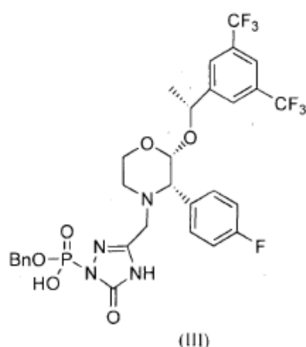
En una tercera modalidad, la presente invención proporciona un éster dibencílico de fosaprepitant aislado, sólido y estable.

En una cuarta modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de un éster dibencílico de fosaprepitant.

En una quinta modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de éster dibencílico de fosaprepitant la cual tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que se encuentra de conformidad con la figura 1.

En una sexta modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de éster dibencílico de fosaprepitant que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) el cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

En una séptima modalidad, la presente invención proporciona un éster dibencílico de fosaprepitant aislado que tiene menos de alrededor de 1.5% de área de ácido monobencil {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico de fórmula (III), tal como se mide mediante HPLC.



En una octava modalidad, la presente invención proporciona un éster dibencílico de fosaprepitant, que tiene menos de aproximadamente 0.5% de ácido monobencil {3-[2(R)-[(1R)-1[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazol-1-il]fosfónico de fórmula (111), tal como se mide mediante HPLC.

En una novena modalidad, la solicitud proporciona un proceso para la purificación de dimeglumina de fosaprepitant, el cual comprende:

- a) proporcionar una solución de éster dibencílico de fosaprepitant en un solvente o mezcla de solventes;
- b) someter la solución a hidrogenación en presencia de paladio-carbón y N-metil-D-glucamina; y
- c) recuperar la dimeglumina de fosaprepitant con la pureza deseada mediante recristalización.

En una décima modalidad, la solicitud proporciona dimeglumina de fosaprepitant, obtenida mediante el proceso descrito en la presente, que tiene al menos aproximadamente 99.7% de pureza con un contenido de aprepitant no mayor a (NMA) aproximadamente 0.15%, tal como se mide mediante HPLC.

En una undécima modalidad, la solicitud proporciona dimeglumina de fosaprepitant que tiene aproximadamente 99.7% de pureza con un contenido de aprepitant NMA 0.05%, tal como se mide mediante HPLC.

En una duodécima modalidad, la solicitud proporciona dimeglumina de fosaprepitant que tiene al menos aproximadamente 99.7% de pureza con un contenido de aprepitant NMA aproximadamente 0.15%, un contenido de éster dibencílico de fosaprepitant que está por debajo del límite de detección, tal como se mide mediante HPLC.

En una decimotercera modalidad, la solicitud se refiere a un proceso para la preparación de una forma neutra de fosaprepitant, el cual comprende a) proporcionar una solución de sal de fosaprepitant en una mezcla de agua y un solvente orgánico; b) adicionar un ácido a la solución en a) para un pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5; c) recuperar la forma neutra deseada de fosaprepitant.

En una decimocuarta modalidad, la solicitud se refiere a una forma neutra de fosaprepitant.

La solicitud proporciona una forma neutra de fosaprepitant caracterizada por su patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD), el cual está sustancialmente de conformidad con la figura 3.

La solicitud proporciona una forma neutra de fosaprepitant caracterizada por un termograma de acuerdo con la figura 4, con una endoterma aguda a 207 °C con inicio en aproximadamente 200.79 °C y finalización en aproximadamente 212.92 °C.

La solicitud proporciona la forma neutra, que está en forma de estado sólido, de fosaprepitant obtenida por el proceso descrito en la presente que puede convertirse opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable de fosaprepitant mediante cualquier método conocido por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Una sal farmacéuticamente aceptable y preferida es la dimeglumina de fosaprepitant. La sal de dimeglumina puede prepararse mediante un método que incluye, pero no se limita a, hacer reaccionar la forma neutra de fosaprepitant con N-metil-D-glucamina. De manera típica, el fosaprepitant se disuelve en un solvente orgánico y se combina con una solución de ácido o de base para obtener la sal deseada de fosaprepitant.

En una decimoquinta modalidad, la solicitud se refiere a dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable.

La solicitud se refiere a una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable que tiene una estabilidad a temperaturas de aproximadamente 2 °C hasta aproximadamente 8 °C y a una humedad relativa por debajo de al menos 60%.

En un aspecto, la solicitud proporciona una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable, caracterizada por un espectro de difracción de polvo de rayos X (XRPD), el cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 5.

En otro aspecto, la solicitud proporciona una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable que se caracteriza además por una curva de endoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC por differential scanning calorimetry) la cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 6.

- 5 En otro aspecto más, la solicitud proporciona una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable que se caracteriza además por datos de estabilidad, los cuales son una serie de espectros de XRPD que se encuentran sustancialmente de acuerdo con la figura 7.

La solicitud se refiere a un proceso para la preparación de una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable.

- 10 La solicitud se refiere a un proceso para la preparación de una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable que tienen estabilidad a temperaturas de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C y a una humedad relativa por debajo de al menos 60%.

En otro aspecto, la solicitud proporciona un proceso para la preparación de una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable que tiene una estabilidad a temperaturas de aproximadamente 2 °C hasta aproximadamente 8 °C y a una humedad relativa por debajo de al menos 60%; el cual comprende:

- 15 a) preparar una solución de dimeglumina de fosaprepitant en uno o más solventes o sus mezclas acuosas de los mismos; y opcionalmente tratar con carbón activado;
b) precipitar un sólido adicionando un anti solvente a la solución en a); y
c) recuperar el sólido en b) para obtener la dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable.

En otro aspecto más, la solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable y al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

- 20 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: patrón de difracción de rayos X (XRPD) de éster dibencílico de fosaprepitant, tal como se prepara mediante el ejemplo 1.

Figura 2: termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de éster dibencílico de fosaprepitant, tal como se prepara mediante el ejemplo 1.

- 25 Figura 3: XRPD de la forma neutra de fosaprepitant, tal como se prepara mediante el ejemplo 4.

Figura 4: DSC de la forma neutra de fosaprepitant, tal como se preparan mediante el ejemplo 4.

Figura 5: patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable, tal como se prepara mediante el ejemplo 5.

- 30 Figura 6: curva de termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable, tal como se prepara mediante el ejemplo 5.

Figura 7: datos de estudios de estabilidad que son una serie de espectros de XRPD de una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable, tal como se prepara mediante el ejemplo 5.

Descripción detallada de la invención

- 35 Fosaprepitant en estado sólido, en forma aislada, no ha sido reportado en la literatura. Tampoco han sido reportados en la bibliografía polimorfos de la forma neutra de fosaprepitant.

La diferencia en las propiedades físicas de las formas diferentes de estado sólido resulta de la orientación y las interacciones intermoleculares de moléculas adyacentes o complejos en el sólido. Por consiguiente, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular mientras tienen propiedades físicas distintas que pueden ser ventajosas en relación con otras formas de estado sólido del mismo compuesto o complejo.

- 40 El descubrimiento de fosaprepitant en estado sólido proporciona una nueva oportunidad para mejorar el desempeño del ingrediente farmacéutico activo (API), dimeglumina de fosaprepitant u otras sales, produciendo formas sólidas de fosaprepitant puro que tienen características mejoradas tales como estabilidad, fluidez y solubilidad. La forma de estado sólido de un compuesto también puede afectar su conducta al compactarse y su estabilidad durante el almacenamiento.

- 45 La invención proporciona el uso de éster dibencílico de fosaprepitant en la preparación de dimeglumina de fosaprepitant.

El producto intermedio de dimeglumina de fosaprepitant de la presente invención es un éster dibencílico de fosaprepitant estable. El éster dibencílico de fosaprepitant estable está presente en una forma cristalina y puede usarse en el proceso para la purificación de dimeglumina de fosaprepitant de la fórmula (I).

La presente invención proporciona la preparación de éster dibencílico de fosaprepitant, la cual comprende:

- 5 a) proporcionar una solución de éster dibencílico de fosaprepitant en un solvente o una mezcla de solventes;
- b) adicionar un anti solvente a la solución para hacer precipitar el sólido;
- c) recuperar el sólido precipitado y secar para obtener éster dibencílico de fosaprepitant.

El o los solventes, que pueden usarse para disolución en a) del proceso directamente descrito antes, se seleccionan de acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de ter-
 10 butilo o mezclas de los mismos. Preferiblemente, de acetato de etilo.

La proporción en el proceso de arriba del éster dibencílico de fosaprepitant a un solvente es de alrededor de 1:2 1:10, preferiblemente de 1:3.

La temperatura para disolución puede variar desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C o se usan temperaturas de reflujo de los solventes preferiblemente aproximadamente 30 °C.

- 15 El período de tiempo para disolución puede variar desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas, preferiblemente alrededor de 1 hora.

La proporción de antisolvente usado en b) de arriba a la solución en a) es de aproximadamente 1:4 a 1:10, preferiblemente 1:5.

- 20 La solución obtenida se filtra opcionalmente usando técnicas convencionales de filtración conocidas en el arte, incluyendo filtración a través de celita o tierras diatomeas para separar la materia no pertinente, presente o formada en la solución.

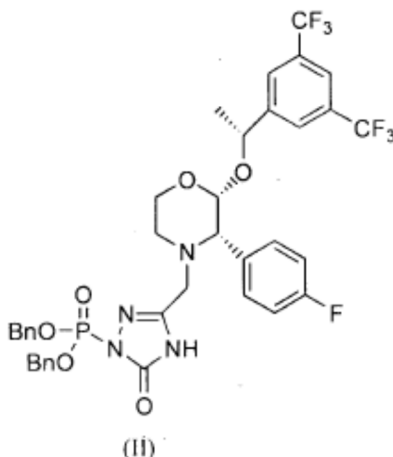
El o los antisolventes que pueden usarse para precipitar el sólido se seleccionan de solventes de hidrocarburo como n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano o mezclas de los mismos, preferiblemente ciclohexano.

- 25 El intervalo de temperatura para precipitación de sólido puede estar desde aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 35 °C, preferiblemente desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 30 °C.

El período de tiempo para la precipitación completa del sólido puede variar desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 5 horas, preferiblemente alrededor de 2 horas.

- 30 La presente invención provee que el éster dibencílico de fosaprepitant puede secarse en condiciones que impiden la degradación del producto a temperaturas que pueden estar desde aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C, preferiblemente desde alrededor de 25 °C a alrededor de 30 °C y a una presión reducida alrededor de 5 mbar hasta alrededor de 20 mbar, preferiblemente alrededor de 10 mbar, por un período de aproximadamente 1 hora hasta alrededor de 48 horas, preferiblemente alrededor de 12 horas.

La presente invención proporciona un éster dibencílico de fosaprepitant estable, el cual es ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]} fosfónico de
 35 fórmula (II).



La presente invención proporciona éster dibencílico de fosaprepitant cristalino.

La forma cristalina de éster dibencílico de fosaprepitant, que se prepara como en el ejemplo 1, se caracteriza por su patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD), que se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 1.

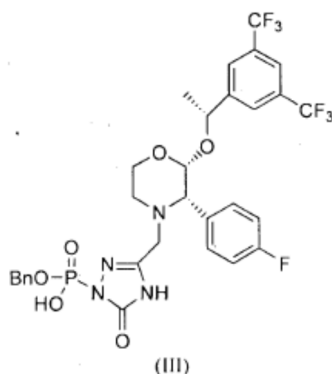
- 5 La presente invención proporciona una forma cristalina de éster dibencílico de fosaprepitant, caracterizada por un patrón de XRPD con picos en alrededor de: 3.8, 7.5, 15.0, 16.9, 17.3, 17.6, 19.3, 20.6, 21.2, 23.9, y $24.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$.

La medición de difracción de polvo de rayos X se realizó en un difractómetro Philips X'pert PRO usando radiación de Cu K α (Cu K α =1.54060 Å.). La fuente de rayos X es operada a 45 kV y 40 mA. Los espectros se registran a un ángulo inicial de 2° a $50^\circ 2\theta$, un tamaño de paso de 0.0167° con tiempos por paso de 50 segundos.

- 10 La presente invención provee que la forma cristalina de éster dibencílico de fosaprepitant, que se prepara como en el ejemplo 1, se caracteriza por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) con una endoterma aguda en 194.74°C con inicio en aproximadamente 56.09°C y finalización en alrededor de 209.59°C , la cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

- 15 La calorimetría de barrido diferencial (DSC) se mide tomando aproximadamente 1-5 mg de muestra, la cual se pesa de manera exacta en una bandeja de aluminio para DSC, con tapa. La muestra se coloca luego en una balanza Mettler Toledo DSC822 $^\circ$ equipada con una unidad de enfriamiento de nitrógeno líquido y se deja para equilibrarse a 30°C hasta que se vea una respuesta de flujo de calor estable. Para producir la atmósfera inerte e impedir oxidación de la muestra durante el calentamiento se usó un gas de purga de nitrógeno seco a una tasa de flujo de 50 ml/minuto. La muestra fue escaneada desde 30°C - 350°C a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ y la respuesta de flujo de calor resultante se midió frente a la temperatura.

- 20 La presente invención proporciona éster dibencílico de fosaprepitant que tiene menos de aproximadamente 1.5% de área de ácido monobencil {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil) fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico de fórmula (III).



- 25 La presente invención proporciona éster dibencílico de fosaprepitant que tiene menos de aproximadamente 1.5% de área de ácido monobencil {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil) morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il] fosfónico de fórmula (III).

La presente invención proporciona éster dibencílico de fosaprepitant que tiene menos de aproximadamente 0.5% de área de ácido monobencil {3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il] fosfónico de fórmula (III).

- 30 La solicitud proporciona un proceso para la purificación de dimeglumina de fosaprepitant, el cual comprende:

- a) proporcionar una solución de éster dibencílico de fosaprepitant, preparado mediante el proceso descrito previamente en la presente, en un solvente o mezcla de solventes;
 b) someter la solución de (a) a hidrogenación en presencia de paladio-carbono y N-metil-D-glucamina; y
 c) hacer precipitar la dimeglumina de fosaprepitant adicionando la solución de (b) a antisolvente(s);
 35 d) recuperar la dimeglumina de fosaprepitant con pureza deseada mediante re cristalización.

En a) del proceso descrito directamente antes, el volumen del solvente o de la mezcla de solventes en relación al éster dibencílico de fosaprepitant es de aproximadamente 9 volúmenes hasta aproximadamente 15 volúmenes. Preferiblemente, alrededor de 10 volúmenes.

- 40 El porcentaje de Pd en Pd-C usado para hidrogenación varía desde aproximadamente 5% peso/peso hasta aproximadamente 20% peso/peso, preferiblemente alrededor de 10% peso/peso.

La cantidad de N-metil-D-glucamina usada en relación con el éster dibencílico de fosaprepitant varía desde aproximadamente 1:0.55 peso/peso hasta 1:2 peso/peso. Preferiblemente, alrededor de 1:0.6 peso/peso.

En b) de arriba, el volumen de anti solvente en relación con el éster dibencílico de fosaprepitant es de alrededor de 9 volúmenes a aproximadamente 35 volúmenes. Preferiblemente, alrededor de 10 volúmenes.

- 5 La dimeglumina de fosaprepitant puede recuperarse mediante técnicas de re-cristalización conocidas en el arte, preferiblemente filtración.

La presente invención proporciona el éster dibencílico de fosaprepitant usado en hacer una solución de dimeglumina de fosaprepitant en un solvente o una mezcla de solventes; es el éster dibencílico de fosaprepitant cristalino obtenido mediante el proceso descrito en la presente.

- 10 El o los solventes que pueden usarse para disolución en (a) del proceso para la purificación de dimeglumina de fosaprepitant se seleccionan de alcoholes que incluyen metanol, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos; y solventes polares apróticos que incluyen pero no se limitan a N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos o sus mezclas acuosas. Preferiblemente, metanol.

- 15 Las temperaturas para disolución pueden variar desde aproximadamente 25 °C aproximadamente 100 °C o temperaturas de reflujo de los solventes usados. Preferiblemente, en alrededor de 30 °C.

La hidrogenación se lleva a cabo usando presión de hidrogenación de alrededor de 50 psi hasta alrededor de 150 psi, preferiblemente alrededor de 100 psi, a aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 75 °C, preferiblemente alrededor de 30 °C, por un período de aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 10 horas, preferiblemente 1 hora.

- 20 La hidrogenación se lleva a cabo usando presión de hidrogenación de alrededor de 50 psi hasta alrededor de 150 psi, preferiblemente alrededor de 100 psi, a alrededor de 25 °C hasta alrededor de 75 °C, preferiblemente a aproximadamente 30 °C, por un período de aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 10 horas, preferiblemente 1 hora.

- 25 El o los anti-solventes que pueden usarse para precipitación de sólido en c) del proceso directamente descrito antes se seleccionan de acetona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, metil-isopropil-cetona y metil-ter-butil-cetona o mezclas de los mismos o sus mezclas acuosas. Preferiblemente, acetona.

- 30 La recuperación de dimeglumina de fosaprepitant puede lograrse mediante cualquier método convencional conocido en la técnica, por ejemplo mediante filtración. El proceso de la presente invención para la purificación de dimeglumina de fosaprepitant puede incluir opcionalmente, además, secado del producto obtenido de la solución mediante cualquier método conocido en la técnica.

La dimeglumina de fosaprepitant obtenida puede secarse en condiciones que impiden la degradación del producto y a temperaturas que pueden estar desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, preferiblemente a 30 °C y a una presión reducida de alrededor de 5 mbar hasta aproximadamente 20 mbar, preferiblemente 10 mbar, por un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 72 horas, preferiblemente alrededor de 48 horas.

- 35 La cristalización también puede inducirse reduciendo la solubilidad de dimeglumina de fosaprepitant, por ejemplo enfriando la mezcla o evaporando algunos de los solventes donde pueden hacerse los cristales de la dimeglumina de fosaprepitant aislada. La cristalización puede iniciar espontáneamente. Los cristales de la forma deseada de dimeglumina de fosaprepitant pueden usarse preferiblemente en inducir la cristalización.

- 40 La solicitud proporciona dimeglumina de fosaprepitant producida por el proceso de purificación de la presente invención; se caracteriza por una pureza de al menos aproximadamente 99% de área según se mide mediante HPLC, preferiblemente al menos alrededor de 99.5% de área, según se mide mediante HPLC.

La solicitud proporciona dimeglumina de fosaprepitant pura, caracterizada por pureza de HPLC de al menos aproximadamente 99.7% de área y que contiene apreipitant no mayor a (NMA) alrededor de 0.15%.

- 45 La solicitud proporciona dimeglumina de fosaprepitant caracterizada por pureza de HPLC de al menos alrededor de 99.7% de área y que contiene apreipitant NMA alrededor de 0.15% y cualquier otra impureza individual NMA alrededor de 0.05%.

La solicitud proporciona dimeglumina de fosaprepitant caracterizada por pureza de HPLC de al menos alrededor de 99.7% de área con apreipitant NMA alrededor de 0.15% y éster dibencílico de fosaprepitant por debajo del límite de detección; el éster monobencílico de fosaprepitant limitado por debajo de la detección.

- La solicitud proporciona una dimeglumina de fosaprepitant, obtenida mediante el proceso descrito antes, que tiene un solvente orgánico residual menor a aproximadamente la cantidad recomendada para productos farmacéuticos, según se describe por ejemplo en las guías de ICH y de la farmacopea estadounidense; es decir, menos de alrededor de 3000 partes por millón de acetona, menos de alrededor de 1000 partes por millón de acetato de etilo y alcohol isopropílico, metanol, ciclohexano, etanol, menos de aproximadamente 100 partes por millón de éter isopropílico, tetrahidrofurano y tolueno.
- El aislamiento de los productos intermedios de fosaprepitant en estado sólido y el descubrimiento de nuevos polimorfos estables proporciona una oportunidad para mejorar el desempeño del ingrediente farmacéutico activo (API), dimeglumina de fosaprepitant, produciendo formas sólidas de productos intermedios de fosaprepitant en forma pura que tienen características mejoradas tales como estabilidad y solubilidad. El uso de una forma sólida aislada de compuestos intermedios proporcionaría una manera de alcanzar la dimeglumina de fosaprepitant final con pureza farmacéuticamente aceptable y la proporcionaría en una forma conveniente para usar, por ejemplo adecuada para compactación y con buena estabilidad durante el almacenamiento.
- La publicación de patente estadounidense No. 2007/0265442 describe un proceso para la preparación de dimeglumina de fosaprepitant usando éster monobencílico de fosaprepitant como un producto intermedio; sin embargo, esta ruta conduce a la formación de un éster dibencílico de fosaprepitant amorfo inestable.
- De esta manera, existe una necesidad en la técnica de proporcionar productos intermedios de fosaprepitant en estado sólido. La disponibilidad de productos intermedios de fosaprepitant en forma sólida sería una ventaja adicionada en la preparación de fosaprepitant o de sus sales farmacéuticamente aceptables tales como dimeglumina de fosaprepitant, útiles en la preparación de formulaciones farmacéuticas, particularmente en posología parenteral para el tratamiento de emesis, náusea, toxicidad de terapia anticancerosa.
- La solicitud proporciona una forma neutra de fosaprepitant caracterizada por su patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD), el cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 3.
- La solicitud proporciona una forma neutra de fosaprepitant caracterizada por el termograma de DSC de conformidad con la figura 4 y tiene una endoterma aguda en 207 °C con inicio en aproximadamente 200.79 °C y finalización en aproximadamente 212.92 °C.
- El termograma (DSC) se mide a la velocidad de 10 °C/minuto en el rango de aproximadamente 30 °C a 350 °C usando un instrumento Mettler Toledo.
- La presente invención se refiere a un proceso para preparar una forma neutra de fosaprepitant y el proceso comprende:
- proporcionar una solución de sal de fosaprepitant en una mezcla de agua y un solvente orgánico;
 - adicionar un ácido a la solución en a) para un pH de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5;
 - recuperar la forma neutra deseada de fosaprepitant en b);
- en cuyo caso el solvente orgánico comprende alcoholes seleccionados de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y alcohol butílico terciario; preferiblemente metanol; y el ácido comprende ácidos minerales seleccionados de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico.
- La solución de la sal de fosaprepitant de obtenerse disolviendo una sal de fosaprepitant en una mezcla de agua y solvente(s) orgánico(s) adecuado(s). El o los solventes que pueden usarse en combinación con agua incluyen pero no se limitan a alcoholes, cetonas, nitrilos, solventes polares apróticos o mezclas de los mismos; en cuyo caso los alcoholes incluyen pero no se limitan a metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y alcohol butílico terciario y similares, preferiblemente metanol; la cetonas incluyen pero no se limitan a acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, 2-butanona y similares, preferiblemente acetona; nitrilos incluyen pero no se limitan a acetonitrilo, propionitrilo y similares, preferiblemente acetonitrilo; solventes polares apróticos pueden incluir N,N-dimetilformamida (OMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilacetamida (OMA) y similares; o mezclas de los mismos en diversas proporciones sin limitación.
- El o los solventes orgánicos son más preferiblemente solvente(s) miscible(s) con agua tales como acetona, acetonitrilo o un alcohol alquílico inferior.
- La sal de fosaprepitant puede seleccionarse de sales de base tales como sales de amonio, sales de metal alcalino como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de aluminio, calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitlohexilamina, N-metil-D-glucamina o mezclas de las mismas.
- El material de partida del proceso, tal como se describe antes, es preferiblemente una sal hidrosoluble de fosaprepitant, por ejemplo una sal básica, particularmente una sal de dimeglumina. El material de partida usado en el proceso descrito en la presente puede ser una sal de fosaprepitant de cualquier forma polimórfica conocida en la técnica.

La temperatura para obtener solución clara y homogénea en a) puede variar desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 75 °C o alrededor del punto de ebullición o de la temperatura de reflujo del o de los solventes usados.

5 La proporción de la sal de fosaprepitant al agua al solvente orgánico es desde 1:10:10 a aproximadamente 1:60:60, preferiblemente, 1:20:20.

La solución obtenida en a) se filtra opcionalmente a través de tierras diatomeas para separar la materia no pertinente que está presente o que se forma en la solución, o usando técnicas de filtración convencionales, conocidas en el arte.

10 El ácido adicionado a la solución pueden ser ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico acuoso. El pH de la solución final puede ser desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5, preferiblemente un pH de alrededor de 1.

La recuperación de la forma neutra deseada de fosaprepitant puede lograrse mediante cualquier método convencional conocido en la técnica, incluida filtración. El proceso puede incluir opcionalmente, además, secar el producto obtenido de la solución mediante cualquier método conocido en la técnica.

15 Es deseable cristalizar el compuesto objetivo. La cristalización puede inducirse disminuyendo la solubilidad de fosaprepitant, por ejemplo enfriando la solución o evaporando algunos de los solventes o adicionando un solvente de precipitación o anti-solvente.

La cristalización también puede inducirse adicionando una solución de un ácido para un pH alrededor de 1 a pH alrededor de 5 que no degrade el compuesto objetivo, preferiblemente a un pH de alrededor de 3 hasta alrededor de 4, en cuyo caso el producto se somete a una degradación mínima.

20 El precipitado resultante de fosaprepitant neutro generalmente se encuentra en forma sólida, sustancialmente de acuerdo con XRPD (figura 3) y DSC (figura 4).

Cuando el fosaprepitant neutro se cristaliza, los cristales pueden separarse de la solución mediante filtración o centrifugación, por ejemplo, lavando a continuación con un líquido de lavado, preferiblemente un solvente o una mezcla en la cual la forma particular de fosaprepitant neutro tiene una solubilidad muy baja, un anti-solvente por ejemplo.

25 Los cristales de la forma deseada de un fosaprepitant neutro, los cuales están aislados tal como se describió antes, pueden usarse como semillas en el proceso de cristalización. Los pasos subsiguientes de cristalización pueden iniciarse de modo espontáneo pero se prefiere, cuando es posible, adicionar semillas de la forma deseada de fosaprepitant neutro.

La proporción usada para lavar de solvente(s) a producto es desde 1:1 hasta 5:1 en peso, preferiblemente 4:1.

30 El fosaprepitant neutro obtenido puede secarse en condiciones que impiden la degradación del producto, pueden ser desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 35 °C, preferiblemente a 25 °C a aproximadamente 30 °C y una presión reducida de alrededor de 5 mbar a aproximadamente 20 mbar, preferiblemente a aproximadamente 10 mbar, durante alrededor de 1 hora hasta 48 horas, preferiblemente durante alrededor de 24 horas.

35 La solicitud provee que la forma neutra de fosaprepitant que se encuentra en la forma de estado sólido, que se obtiene mediante el proceso descrito en la presente, puede convertirse opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable de fosaprepitant mediante cualquier método conocido por aquellos con habilidades ordinarias en la técnica. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es la dimeglumina de fosaprepitant. La sal de dimeglumina puede prepararse mediante un método que incluye, pero no se limita a, hacer reaccionar la forma neutra de fosaprepitant con N-metil-D-glucamina. De manera típica, el fosaprepitant se disuelve en un solvente orgánico y se combina con una solución de ácido o base usada para obtener la sal deseada de fosaprepitant.

40 El fosaprepitant en estado sólido, en su forma aislada, no ha sido reportado en la bibliografía a la fecha. Además, los polimorfos de la forma neutra de fosaprepitant no han sido reportados en la bibliografía.

45 La diferencia en las propiedades físicas de las diferentes formas de estado sólido resulta de la orientación y de las interacciones intermoleculares de moléculas adyacentes o complejos en el sólido. Por consiguiente, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular aunque tienen distintas propiedades físicas ventajosas en comparación con otras formas de estado sólido del mismo compuesto o complejo.

50 La forma de estado sólido de un compuesto puede afectar su conducta al compactar y su estabilidad durante el almacenamiento. El fosaprepitant en estado sólido proporciona una oportunidad para mejorar el desempeño de una formulación de ingrediente farmacéutico activo (API), dimeglumina de fosaprepitant u otras sales con respecto a la estabilidad, la fluidez y solubilidad.

El fosaprepitant en estado sólido sería una ventaja adicionada en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de fosaprepitant tales como dimeglumina de fosaprepitant, la cual es útil en la preparación de formulaciones farmacéuticas, particularmente formas de posología parenteral para el tratamiento de emesis, náusea, vómito y náusea inducidos por cáncer.

- 5 El proceso de la presente invención es simple, eficiente, económico, ecológico, robusto, reproducible, viable comercialmente, factible industrialmente para producir la forma amorfa o la forma cristalina deseadas de fosaprepitant.

La dimeglumina de fosaprepitant, por naturaleza, es un compuesto higroscópico y sensible al calor, lo cual conduce a problemas de inestabilidad. La dimeglumina de fosaprepitant amorfa obtenida por liofilización de una solución acuosa, tal como se divulga en la patente '336 sufre de inestabilidad. La dimeglumina de fosaprepitant amorfa pierde su estabilidad al exponerse a temperatura ambiente normal, así como también a alrededor de 2 °C-8 °C. La dimeglumina de fosaprepitant amorfa pierde su naturaleza amorfa y se transforma en forma cristalina. De esta manera, se requieren estabilizantes o soportes adicionales para hacer estable la dimeglumina de fosaprepitant amorfa inmediatamente después de aislarla de la solución acuosa. Luego, esto representaría dificultad en el manejo y la haría inadecuada para formulaciones farmacéuticas deseadas.

- 10
- 15 Cuando está en la forma amorfa, es deseable que un producto farmacéutico activo retenga su forma desde el momento de manufactura hasta el momento que se formula y se consume por el paciente que lo necesita. Por lo tanto, es esencial suministrar una forma amorfa estable de dimeglumina de fosaprepitant.

20 Tal como se discutió antes, la presente invención proporciona una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable que tiene estabilidad a temperaturas de aproximadamente 2 °C hasta aproximadamente 8 °C y una humedad relativa por debajo de al menos 60%; y un proceso para la preparación del mismo.

La dimeglumina de fosaprepitant, por naturaleza, es un compuesto sensible al calor y a la humedad ofrece de problemas de inestabilidad, en cuyo caso se degrada rápidamente a temperatura ambiente normal, perdiendo su morfismo.

25 Polimorfismo es la ocurrencia de diferentes formas cristalinas de un sólo compuesto y es una propiedad de algunos compuestos y complejos. De esta manera, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma forma molecular aunque cada polimorfo puede tener distintas propiedades físicas. Por lo tanto, un sólo compuesto puede dar lugar a una variedad de formas polimórficas en cuyo caso cada forma tiene propiedades físicas diferentes y distintas, tales como diferentes perfiles de solubilidad, diferentes temperaturas de punto de fusión y/o diferentes picos de difracción de rayos X. Puesto que la solubilidad de cada polimorfo puede variar, identificar la existencia de

30 polimorfos farmacéuticos es esencial para proporcionar productos farmacéuticos con perfiles de solubilidad predicables. Es deseable investigar todas las formas de estado sólido de un medicamento, incluyendo todas las formas polimórficas y determinar las propiedades de estabilidad, disolución y flujo de cada forma polimórficas. Las formas polimórficas de un compuesto pueden distinguirse en un laboratorio mediante espectroscopia de difracción de rayos X y mediante otros métodos tales como espectrometría infrarroja.

- 35 Adicionalmente, las formas polimórficas de la misma sustancia medicamentosa o ingrediente farmacéutico activo pueden administrarse por sí mismas o formuladas como un producto medicamentoso (también conocido como forma de posología final o terminada) y son bien conocidas en la técnica farmacéutica para afectar, por ejemplo, la solubilidad, estabilidad, fluidez, ductilidad y compresibilidad de sustancias medicamentosas y la seguridad y eficacia de productos medicamentosos.

40 Para este fin, el empeño de los científicos farmacéuticos ha estado en proporcionar formas amorfas de sustancias medicamentosas cristalinas, más específicamente formas estables termodinámicamente de sustancias medicamentosas que tendrían las fortalezas de las formas cristalinas, concretamente estabilidad termodinámica, y aquellas de la forma amorfa, concretamente solubilidad mejorada, rápido inicio de la acción y una biodisponibilidad mejorada.

- 45 Por consiguiente, permanece una necesidad de suministrar forma amorfa de dimeglumina de fosaprepitant en forma sustancialmente estable para usarse en una preparación farmacéutica.

La disponibilidad de una forma amorfa sustancialmente estable de dimeglumina de fosaprepitant, que tenga una estabilidad a temperaturas de alrededor de 2 °C a alrededor de 8 °C y a una humedad relativa por debajo de al menos 60% brindaría una herramienta poderosa en el tratamiento de emesis, náusea, náusea y vómito inducidos por cáncer.

- 50 La presente invención proporciona una forma amorfa estable de dimeglumina de fosaprepitant caracterizada por el espectro de un patrón de difracción de polvo de rayos X (XPRD), el cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 5. La forma amorfa estable de dimeglumina de fosaprepitant también puede caracterizarse por una curva de endoterma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) la cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 6.

El difractograma fue obtenido usando un difractómetro de rayos X de polvo (Philips X'Pert Pro, PANalytical®) con una radiación de $\lambda = 1.540598 \text{ \AA}$. Las mediciones se llevaron a cabo desde 2 grados hasta 50 grados con tiempos por paso de 50 segundos.

- 5 La dimeglumina de fosaprepitant obtenida mediante el proceso de la presente invención se caracteriza además mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC) que es sustancialmente como la representada en la figura 6.

10 Las curvas de DSC presentadas en la presente fueron obtenidas usando el método que es tal como sigue: aproximadamente 1-5 mg de muestra se pesaron con exactitud en una bandeja de aluminio para DSC, la cual tenía tapa. La muestra se colocó luego en una Mettler Toledo DSC822^o equipada con una unidad de enfriamiento de nitrógeno líquido y se dejó que se equilibrara a 30 °C hasta que se vio una respuesta de flujo térmico estable. Se usó un gas de purga de nitrógeno seco a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto para producir la atmósfera inerte y prevenir la oxidación de la muestra durante el calentamiento. La muestra fue escaneada desde 30 °C a velocidad de 10 °C/minuto y se midió la respuesta de flujo térmico resultante frente a la temperatura.

La solicitud proporciona una dimeglumina de fosaprepitant amorfa estable caracterizada además por estudios de estabilidad que son una serie de espectros de XRPD, sustancialmente de acuerdo con la figura 5.

- 15 La estabilidad es una característica clave de una composición farmacéutica aceptable. Una composición farmacéutica estable no exhibe descomposición sustancial de su ingrediente farmacéutico activo (API) durante el tiempo entre la fabricación de la composición y su uso por parte de un paciente.

20 Cuando una composición farmacéutica comprende un API sensible al calor y a la humedad, esta se refiere a un compuesto que se degrada rápidamente en presencia de calor y de humedad. La estabilidad de dicho API puede mejorarse incorporando estos compuestos a inyecciones liofilizadas.

25 Para mejorar la estabilidad de tales medicamentos, estos compuestos pueden incorporarse a inyecciones liofilizadas. El ingrediente farmacéutico activo, sensible al calor y a la humedad, se refiere a un ingrediente farmacéutico activo que se degrada rápidamente en presencia de calor y humedad. Para entender el término "ingrediente farmacéutico activo sensible la humedad", es útil estudiar cómo la dimeglumina de fosaprepitant obtenida mediante el proceso de la técnica anterior se comporta durante el almacenamiento. La dimeglumina de fosaprepitant obtenida mediante la liofilización de soluciones acuosas se degrada a temperaturas ambientes normales y se almacena a -20 °C para evitar la degradación, *Journal of medicinal chemistry*, 2000, vol. 43, No.6, 1234-4,1 la cual se incorpora la presente por referencia.

30 La "dimeglumina de fosaprepitant amorfa sustancialmente estable", preparada mediante el proceso descrito en la presente, se caracteriza por un perfil de estabilidad tomado a temperaturas desde aproximadamente 2 °C hasta aproximadamente 8 °C y humedad relativa menor a aproximadamente 60% por un período desde alrededor de 7 días hasta alrededor de 2 meses. Los datos de estabilidad mostrados como serie de escaneo de XRPD, se encuentran sustancialmente de acuerdo con la figura 7. Los datos muestran que la dimeglumina de fosaprepitant amorfa, preparada mediante el proceso descrito en la presente, es sustancialmente estable; es decir, exhibe la misma forma polimórfica desde el estado amorfo inicial en el intervalo de tiempo de aproximadamente dos meses.

35 La "dimeglumina de fosaprepitant estable amorfa", tal como se usa en la presente, retiene su forma amorfa; es decir, no muestra conversión en otra forma de dimeglumina de fosaprepitant, que sea mayor de 5% en peso cuando a) se expone a temperaturas desde alrededor de 2 °C hasta alrededor de 8 °C y humedad relativa menor de aproximadamente 60% por un período desde aproximadamente 7 días a aproximadamente 2 meses; o más.

40 Es deseable que el producto farmacéutico activo esté en forma amorfa para tener solubilidad y biodisponibilidad desde el momento que se formula hasta que se consume por parte del paciente que lo necesita. Por lo tanto, es esencial proporcionar una forma amorfa estable de dimeglumina de fosaprepitant.

45 La dimeglumina de fosaprepitant amorfa es sustancialmente estable desde aproximadamente 2 °C hasta aproximadamente 8 °C durante cualquier período dado de tiempo, mientras retiene su naturaleza amorfa. La dimeglumina de fosaprepitant amorfa sustancialmente estable, preparada de la manera descrita en la presente, hace simple y fácil preparar formulaciones farmacéuticas adecuadas. Preferiblemente, inyecciones liofilizadas.

El proceso para preparar la forma amorfa sustancialmente estable de dimeglumina de fosaprepitant de la presente invención, la cual tiene una estabilidad a temperaturas de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C y a una humedad relativa por debajo de al menos 60%, comprende:

- 50 a) preparar una solución de dimeglumina de fosaprepitant en uno o más solventes o en sus mezclas acuosas de los mismos; y opcionalmente tratar con carbón activado;
- b) hacer precipitar el sólido adicionando un antisolvente a la solución en a); y
- c) recuperar el sólido en b) para obtener la dimeglumina de fosaprepitant amorfa sustancialmente estable.

- El o los solventes orgánicos adecuados en a) del proceso, descritos directamente antes, pueden seleccionarse de alcoholes hidrosolubles tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y t-butanol y similares; solventes halogenados tales como diclorometano, dicloruro de etileno, cloroformo y similares; solventes polares apróticos tales como N, N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N, N-dimetilacetamida (DMA) y similares; o mezclas de los mismos en diversas proporciones sin limitación. Preferiblemente, el solvente es un alcohol; más preferiblemente, metanol.
- Cualquier solvente es aceptable para la práctica de este invención en tanto la dimeglumina de fosaprepitant tenga una solubilidad suficientemente alta en el solvente o mezcla de solventes usados. El sistema solvente usado no debe causar reacciones químicas indeseables con la dimeglumina de fosaprepitant, tal como la degradación en las condiciones de procesamiento que se van a utilizar en la práctica de la invención.
- Tal como se usa en la presente, un “solvente” es cualquier sustancia líquida capaz de disolver dimeglumina de fosaprepitant.
- Tal como se usa en la presente, una “mezcla de solventes” se refiere a una composición que comprende más de un solvente.
- Cualquier temperatura para disolución en a) de arriba es aceptable, siempre que se obtenga una solución clara de los materiales concernidos en los solventes elegidos y que permita seguir procesando la solución para obtener el producto amorfo. Se entenderá que las temperaturas requeridas también serán determinadas por las condiciones de procesamiento para la recuperación del producto deseado final, tal como la temperatura de secado, el punto de ebullición del solvente, la homogeneidad de la solución como se requiere después de mezclar los solventes, la viscosidad de la solución, la estabilidad de la dimeglumina de fosaprepitant, lo cual está todo dentro del alcance de entendimiento de una persona con habilidad en la técnica. Tales variaciones se incluyen todas en la presente sin ninguna limitación.
- La temperatura para disolución de dimeglumina de fosaprepitant puede variar desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 40 °C o temperaturas de reflujo de los solventes usados. Preferiblemente, desde alrededor de 25 °C a alrededor de 30 °C.
- La solución clara obtenida se filtra opcionalmente para retirar cualquier materia no pertinente que esté presente en la solución, usando cualquier técnica de filtración estándar conocida en el arte.
- Opcionalmente, el o los solventes pueden retirarse de la solución mediante cualquier técnica conocida en el arte que incluye, por ejemplo, destilación, evaporación, secado en estufa, secado en bandeja, secado giratorio (tal como el Rotavapor de Buchi®), liofilización, secado por aspersión, secado por congelamiento, secado en lecho fluido, secado por destello, secado por destello giratorio, secador vertical de película delgada agitada (ATFO-V) de ultrapelícula y similares.
- El volumen del solvente usado para solubilizar dimeglumina de fosaprepitant en a) del proceso descrito antes puede variar desde aproximadamente 2 volúmenes hasta aproximadamente 20 volúmenes con relación al peso de la dimeglumina de fosaprepitant. Preferiblemente desde alrededor de 9 volúmenes hasta alrededor de 15 volúmenes en relación con el peso de la dimeglumina de fosaprepitant.
- Los antisolventes que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y similares; hidrocarburos tales como n-hexanol, n-heptano, ciclohexano y similares; éteres tales como éter dimetílico, éter dietílico, éter diisopropílico y similares. También se contemplan mezclas de cualquiera de estos antisolventes. Preferiblemente, el antisolvente es una cetona, más preferiblemente acetona.
- Tal como se usa en la presente, el término “antisolvente” significa un líquido en el cual un compuesto es poco soluble. La adición de un antisolvente a un solvente reduce la solubilidad de un compuesto.
- Ventajosamente, el volumen de antisolvente usado para precipitar el sólido puede variar desde alrededor de 4 volúmenes a 20 volúmenes con referencia al volumen del solvente usado para solubilizar dimeglumina de fosaprepitant. Preferiblemente, desde aproximadamente 4 volúmenes a aproximadamente 10 volúmenes del volumen del solvente solubilizante.
- El orden de adición, es decir la dimeglumina de fosaprepitant solubilizada al antisolvente o el antisolvente a la dimeglumina de fosaprepitant solubilizada, para efectuar la precipitación del producto, puede variar; en cuyo caso la solución de dimeglumina de fosaprepitant puede adicionarse al antisolvente o viceversa a fin de hacer precipitar la dimeglumina de fosaprepitant.
- La dimeglumina de fosaprepitant usada como material de partida en a) del proceso de arriba puede ser de cualquier morfología (es decir, cristalina o amorfa o mezcla de las mismas) o puede ser dimeglumina de fosaprepitant cruda resultante de síntesis conocidas en la técnica. De modo ilustrativo, la patente estadounidense No. 5,691,336 o la

patente estadounidense 20070265442, que se incorporan a la presente por referencia en su integridad, divulgaron estos procesos.

Si se desea, puede retirarse cualquier materia insoluble suspendida mediante filtración o decantación.

- 5 Opcionalmente, se adiciona semilla mediante el uso del polimorfo deseado a la solución de dimeglumina de fosaprepitant para lograr el polimorfo deseado de dimeglumina de fosaprepitant.

El enfriamiento de la reacción de precipitación puede realizarse reduciendo la temperatura a alrededor de -20 °C hasta alrededor de la temperatura ambiente.

- 10 En c) del proceso de arriba, la recuperación de dimeglumina de fosaprepitant obtenida puede realizarse mediante cualquier método convencional conocido en la técnica tal como filtración, decantación y centrifugación. Preferiblemente, la recuperación comprende filtrar, lavar y secar el sólido. El lavado se hace habitualmente con el mismo solvente usado para precipitación (es decir, el antisolvente).

Opcionalmente, el producto puede secarse aún más. El secado puede llevarse a cabo adecuadamente en un secador de bandeja, horno de vacío, horno de aire, secador de lecho fluidizado, secador de destello giratorio, secador de destello y similares.

- 15 Las temperaturas para secar pueden variar desde aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C; preferiblemente desde aproximadamente 25 °C hasta aproximadamente 30 °C.

El secado puede llevarse a cabo durante cualquier tiempo deseado desde aproximadamente 1 hora hasta 80 horas, lo cual es suficiente con frecuencia. Preferiblemente, alrededor de 72 horas.

- 20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una forma amorfa estable de dimeglumina de fosaprepitant y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

La mezcla resultante puede fabricarse en forma de una formulación de dosis unitaria (es decir, una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad específica de ingrediente activo) tal como una tableta o una cápsula. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones, inyecciones liofilizadas.

- 25 Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, materiales de carga, aglutinantes, lubricantes, diluyentes inertes, agentes con actividad superficial/dispersantes, saborizantes, antioxidantes, agentes de engrosamiento y de granulación, adsorbentes, preservantes, emulsionantes, agentes de suspensión y de humectación, agentes para mejorar la fluidez de sólidos, desintegrantes, reguladores de pH y agentes para preajuste y colorantes. Ejemplos de vehículos incluyen celulosas, celulosas modificadas, ciclodextrinas, almidones, aceites, polioles, alcoholes de azúcar y azúcares, y otros.

- 30 Otros excipientes contemplados por la presente invención incluyen aglutinantes tales como goma acacia, almidón pre-gelatinizado, alginato de sodio, glucosa y otros aglutinantes usados en granulación húmeda y seca y procesos de compresión directa de tabletas; desintegrantes tales como glicolato de almidón de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa bajo-sustituida y otros; lubricantes como estearato de magnesio y de calcio y fumarato estearilo de sodio; saborizantes; endulzantes; preservantes; tintes farmacéuticamente aceptables y mejoradores de fluidez de sólidos tales como dióxido de silicio.

El proceso de la presente invención es simple, eficiente, económico, ecológico, robusto, reproducible, viable comercialmente y factible industrialmente para producir la dimeglumina de fosaprepitant en forma amorfa estable.

Ejemplos

Ejemplo 1: preparación de éster dibencílico de fosaprepitant

- 40 250 ml de tetrahidrofurano (THF), 10 g de aprepitant y 14 g de pirofosfato de tetrabencilo se cargaron a un matraz de fondo redondo, de 4 cuellos, limpio y seco. La mezcla de reacción fue enfriada a aproximadamente -20 °C. Se adicionaron 47 ml de bis(trimetilsilil)amida en THF a aproximadamente -20 °C durante alrededor de 3 horas. La mezcla de reacción resultante fue agitada durante aproximadamente 30 minutos. Después de completar la reacción, la masa de reacción fue neutralizada adicionando 250 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se cargaron 250 ml de éter isopropílico y se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Se separaron las capas orgánica y acuosa y se lavó la capa orgánica con 250 ml de solución de hidrosulfato de potasio de 0.5 M. Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa orgánica se lavó con 250 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa orgánica se lavó con 250 ml de agua purificada. Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se destiló completamente al vacío para obtener el residuo. Al residuo se cargaron 30 ml de acetato de etilo y se agitó la suspensión durante aproximadamente 30 minutos para obtener una solución clara. Se cargaron 100 ml de ciclohexano y se agitó durante alrededor de 2

horas. El sólido separado se filtró y el sólido se lavó con ciclohexano. El sólido (fórmula (II)) obtenido se secó a aproximadamente 30 °C al vacío durante alrededor de 1 hora para producir 10 g del compuesto del título. Pureza mediante HPLC: 93.74% con monobencilo fosaprepitant (III): 1.39% y apreipitant: 1.0%. Otras impurezas desconocidas: 3.83%.

5 Ejemplo 2: reparación de dimeglumina de fosaprepitant

200 ml de metanol, 10 g de éster dibencílico de fosaprepitant de fórmula II obtenido en el ejemplo 1 y 6.0 g de N-metil-D-glucamina se cargaron en un matraz de fondo redondo, de cuatro cuellos, limpio y seco. Se cargaron 2.0 g de paladio-carbón (10%) y se pasó una presión de hidrógeno anhidro de 100 psi durante alrededor de 60 minutos mientras se agitaba. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante HPLC. La impureza de monobencilo de fórmula (III) debe ser menor a 0.1%. Después de completar la reacción, la suspensión de reacción fue filtrada sobre celita y la celita se lavó con 20 ml de metanol. El filtrado se destiló completamente a alrededor de 65 °C al vacío y se cargaron 100 ml de metanol. La suspensión residual resultante fue agitada durante alrededor de 15 minutos y la solución obtenida fue adicionada a 200 ml de alcohol isopropílico durante alrededor de 10 minutos. La suspensión de reacción resultante fue agitada durante alrededor de 30 minutos. El sólido separado se filtró y se secó (fórmula (I)) a aproximadamente 30 °C al vacío durante alrededor de 1 hora para producir 8.2 g del compuesto de título en forma cruda.

Pureza mediante HPLC: 94.5% con dibencilo fosaprepitant (II): no detectado, monobencilo fosaprepitant (III): no detectado, apreipitant: 0.2%, desfluoroapreipitant: 0.08%.

Ejemplo 3: purificación de dimeglumina de fosaprepitant

20 Se cargaron 10 g de dimeglumina de fosaprepitant cruda, tal como se obtuvo en el ejemplo 2, y 100 ml de metanol a un matraz de fondo redondo, de 4 cuellos, limpio y seco, bajo nitrógeno, seguido de agitación a aproximadamente 30 °C durante alrededor de 10 minutos. Se cargaron 300 ml de acetona (prefiltrada) en otro matraz de fondo redondo, de 4 cuellos, seco y limpio. La solución de arriba de dimeglumina de fosaprepitant en metanol fue adicionada a acetona a alrededor de 25 °C durante alrededor de 15 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión de reacción resultante fue agitada durante alrededor de 30 minutos. El sólido separado se filtró en una atmósfera de nitrógeno y el sólido se lavó con 50 ml de acetona. El sólido (fórmula (I)) se secó a alrededor de 30 °C al vacío durante aproximadamente 1 hora para producir 8 g del compuesto de título en forma pura.

25 Pureza mediante HPLC quiral: 99.76% con apreipitant: 0.05%; desfluoro fosaprepitant: 0.06%, monobencil fosaprepitant (III): por debajo del límite de detección, desfluoro apreipitant: por debajo del límite de detección, diastereómero de fosaprepitant: por debajo del límite de detección.

Todas las otras impurezas individuales por debajo de 0.05%.

Ensayo (en base anhidra): 100.5% peso/peso

Contenido de paladio: por debajo del límite de detección.

Contenido de N-metil-D-glucamina (en base anhidra): 39.7% peso/peso.

35 Contenido de agua mediante KF: 3.2% peso/peso; metales pesados: menos de 20 ppm.

Ejemplo 4: fosaprepitant, forma neutra

A). Preparación de dimeglumina de fosaprepitant

En un matraz de fondo redondo, seco y limpio, se cargaron 250 ml de tetrahidrofurano y 10 g de apreipitant, a continuación se cargaron 14 g de pirofosfato de tetrabencilo. La mezcla de reacción resultante se enfrió a -10 °C y a continuación se adicionaron 47 ml de la solución de bis-(trimetilsilil) amida de sodio en tetrahidrofurano (THF) en alrededor de 3 a 4 horas. La mezcla de reacción resultante fue agitada durante alrededor de 30 minutos. Después de completar la reacción, la masa de reacción fue neutralizada adicionando 250 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se cargaron 250 ml de IPE. La masa de reacción se agitó durante alrededor de 15 minutos. Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa orgánica se lavó con 2 x 250 ml de solución de hidrosulfato de potasio de 0.5 M. Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa orgánica se lavó con 250 ml de solución de cloruro de sodio al 20%. Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, seguido por la destilación del solvente al vacío. Al residuo se cargaron 125 ml de metanol y 7.0 g de N-metil-D-glucamina y 2.0 g del Pd/C al 10%, a continuación se pasó una presión de hidrógeno de 80 psi durante aproximadamente 120 minutos. La reacción fue monitoreada mediante HPLC. Después de completar la reacción, la suspensión de reacción se filtró en un lecho de filtro hyflo, el lecho de filtro hyflo se lavó con 45 ml de metanol. El filtrado fue destilado completamente al vacío y a continuación se cargaron 100 ml de metanol. La masa residual resultante fue agitada durante alrededor de 10-15 minutos, seguido de la adición de 200 ml de alcohol isopropílico en

alrededor de 5-10 minutos. Los contenidos de reacción se agitaron durante alrededor de 30 minutos, seguido por la filtración del sólido separado para obtener 11 g de sal de dimeglumina de fosaprepitant en forma cruda.

B). Purificación de dimeglumina de fosaprepitant

5 Se cargaron 10 g de sal de dimeglumina de fosaprepitant cruda preparada según la parte A en un matraz de fondo redondo, limpio y seco, en una atmósfera de nitrógeno, y a continuación se cargaron 100 ml de metanol. Los contenidos de reacción resultante se agitaron durante alrededor de 10-15 minutos. Se cargaron 200 ml de alcohol isopropílico en otro matraz de fondo redondo, seguido por la adición de la solución de arriba de la sal de dimeglumina de fosaprepitant a alrededor de 25 °C-30 °C durante alrededor de 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a alrededor de 25 °C-30 °C durante aproximadamente 30 minutos. El sólido separado fue filtrado en atmósfera de nitrógeno y el sólido fue lavado con 50 ml de alcohol isopropílico y finalmente con 50 ml de éter isopropílico. El sólido fue secado a aproximadamente 30 °C en atmósfera de nitrógeno y al vacío para obtener 7.5 g de dimeglumina de fosaprepitant en forma amorfa.

C). Conversión de dimeglumina de fosaprepitant en fosaprepitant

15 Se cargaron 6.0 g de sal de dimeglumina de fosaprepitant, preparada según la parte B, 120 ml de agua y 120 ml de metanol en un matraz de fondo redondo, limpio y seco, y a continuación se enfrió a aproximadamente 0 °C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a alrededor de 1 mediante la adición de solución de ácido clorhídrico de 1 N a aproximadamente 0 °C-5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante alrededor de 5 minutos. El sólido separado se filtró y el sólido se lavó con cantidad copiosa de agua hasta pH neutro. Finalmente, el sólido se lavó con 12 ml de metanol y a continuación se secó el sólido obtenido a aproximadamente 35 °C-40 °C al vacío para obtener 2.9 g de fosaprepitant, forma neutra, que tiene el patrón de XRPD el cual se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 3; y un termograma de DSC que se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 4.

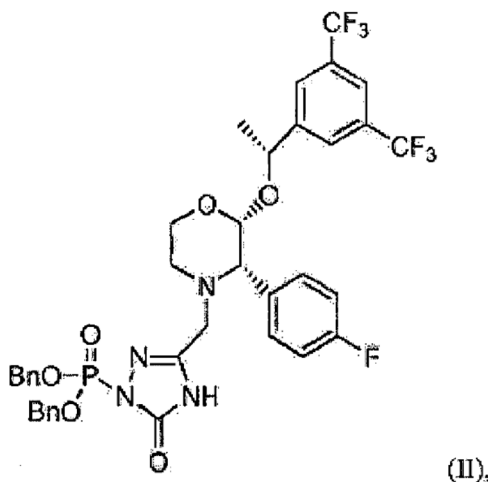
Ejemplo 5: preparación de forma amorfa de dimeglumina de fosaprepitant sustancialmente estable

25 Se cargaron 10 g de dimeglumina de fosaprepitant cruda y 90 ml de metanol en un matraz de fondo redondo (RBF), de 4 cuellos, limpio y seco, en atmósfera de nitrógeno. La suspensión de reacción resultante se agitó a alrededor de 25 °C-30 °C durante alrededor de 15 minutos para obtener una solución clara y homogénea. Se cargó 1.0 g de carbón NORIT® de pH neutro y la suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La suspensión se filtró a través de Celite® y la Celite® se lavó con 10 ml de metanol. El filtrado se cargó en un RBF de 4 cuellos, limpio y seco y se adicionaron 350 ml de acetona a alrededor de 25 °C-30 °C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a aproximadamente 25 °C-30 °C durante alrededor de 30 minutos. El sólido separado se filtró en atmósfera de nitrógeno y el sólido se lavó con 50 ml de acetona. El sólido obtenido se secó a alrededor de 30 °C al vacío durante 72 horas para obtener los ~7.5 a 8.0 g del compuesto de título.

35 El texto precedente describe diversos aspectos de la invención y cómo puede practicarse la invención. La descripción de la invención no pretende proporcionar una descripción exhaustiva de las muchas modalidades diferentes de la invención. Todas las publicaciones y solicitudes de patente citadas antes se incorporan a la presente por referencia como si cada publicación o solicitud de patente individual fueran indicadas específicamente y de manera individual para que se incorporen por referencia. De esta manera, aunque la invención precedente ha sido descrita en cierto detalle por medio de ilustración y ejemplo para propósitos de claridad de entendimiento, será fácilmente obvio para aquellos con habilidad ordinaria en la técnica, a la luz de las enseñanzas de esta invención, que pueden hacerse determinados cambios y modificaciones a la misma sin apartarse del espíritu o del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una forma cristalina de ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico de fórmula (II),



5

comprendiendo el proceso:

- (a) proporcionar una solución de ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazolil]fosfónico en un solvente o una mezcla de solventes;
- (b) adicionar un anti-solvente a la solución del paso (a) para hacer precipitar un sólido; y
- (c) recuperar la forma cristalina de ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico como un precipitado y secado, en cuyo caso la precipitación se lleva a cabo a un rango de temperaturas desde -10 °C a 35 °C.

10

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el solvente o la mezcla de solventes se seleccionan del grupo consistente en un acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de butilo terciario y mezclas de los mismos.

15

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el cual la proporción del ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazolil]fosfónico al solvente es de alrededor de 1:2 hasta 1:10.

4. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el cual el anti-solvente se selecciona del grupo que consiste en n-pentano, n-hexanol, n-heptano, ciclohexano o mezclas de los mismos.

20

5. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, en el cual la proporción del anti-solvente a la solución del paso (a) es de alrededor de 1:4 a 1:10.

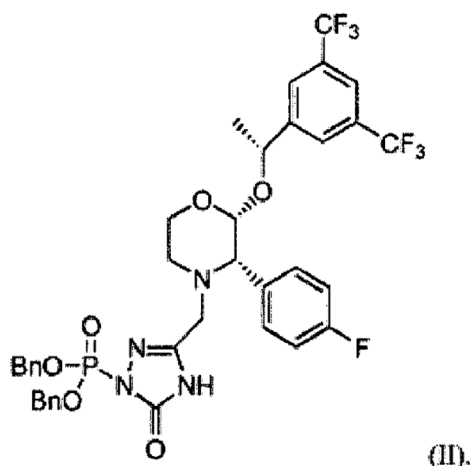
6. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en el cual la forma cristalina del precipitado de ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico está caracterizada por un patrón de XRPD con picos en aproximadamente: 3.8, 7.5, 15.0, 16.9, 17.3, 17.6, 19.3, 20.6, 21.2, 23.9 y 24.8 ± 0.2 grados 2 theta.

25

7. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en el cual la forma cristalina del precipitado del ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico está caracterizada por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que se encuentra sustancialmente de acuerdo con la figura 1.

30

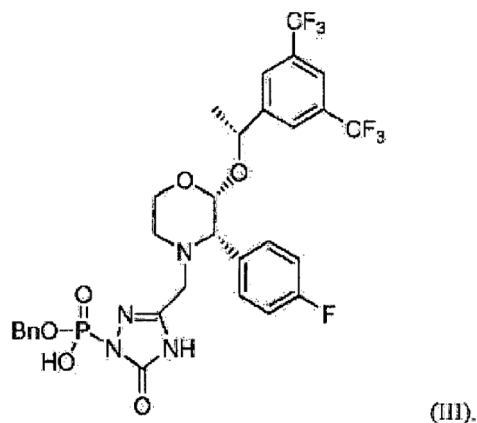
8. Una forma cristalina aislada de ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico de fórmula (II)



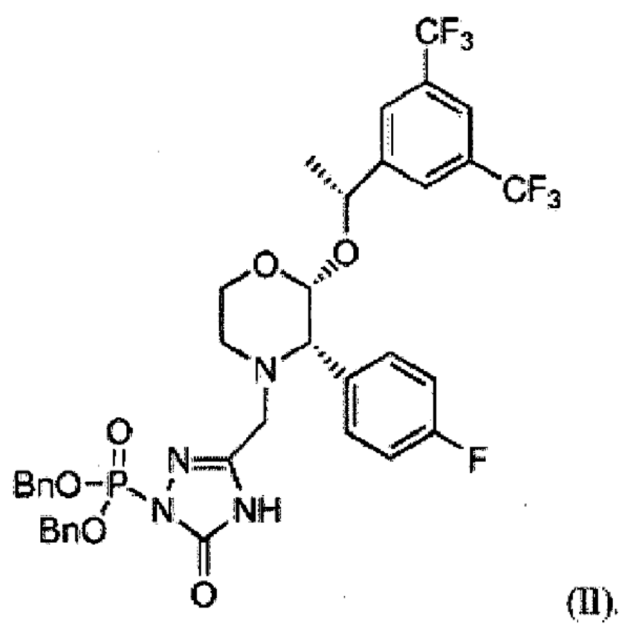
9. La forma cristalina aislada de ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico de acuerdo con la reivindicación 8, la cual está caracterizada por un patrón de XRPD con picos en: 3.8, 7.5, 15.0, 16.9, 17.3, 17.6, 19.3, 20.6, 21.2, 23.9, y 24.8 ± 0.2 grados 2 theta.

10. La forma cristalina aislada de ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, la cual está caracterizada por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que se encuentra de acuerdo con la figura 1.

11. La forma cristalina aislada de ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico de acuerdo con las reivindicaciones 8-10, la cual tienen menos de 0.5% de área de ácido monobencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico de fórmula (III), tal como se mide mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.



12. Uso de una forma cristalina aislada de ácido dibencil{3-[2(R)-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il]fosfónico de fórmula (II), para la preparación de dimeglumina de fosaprepitant.



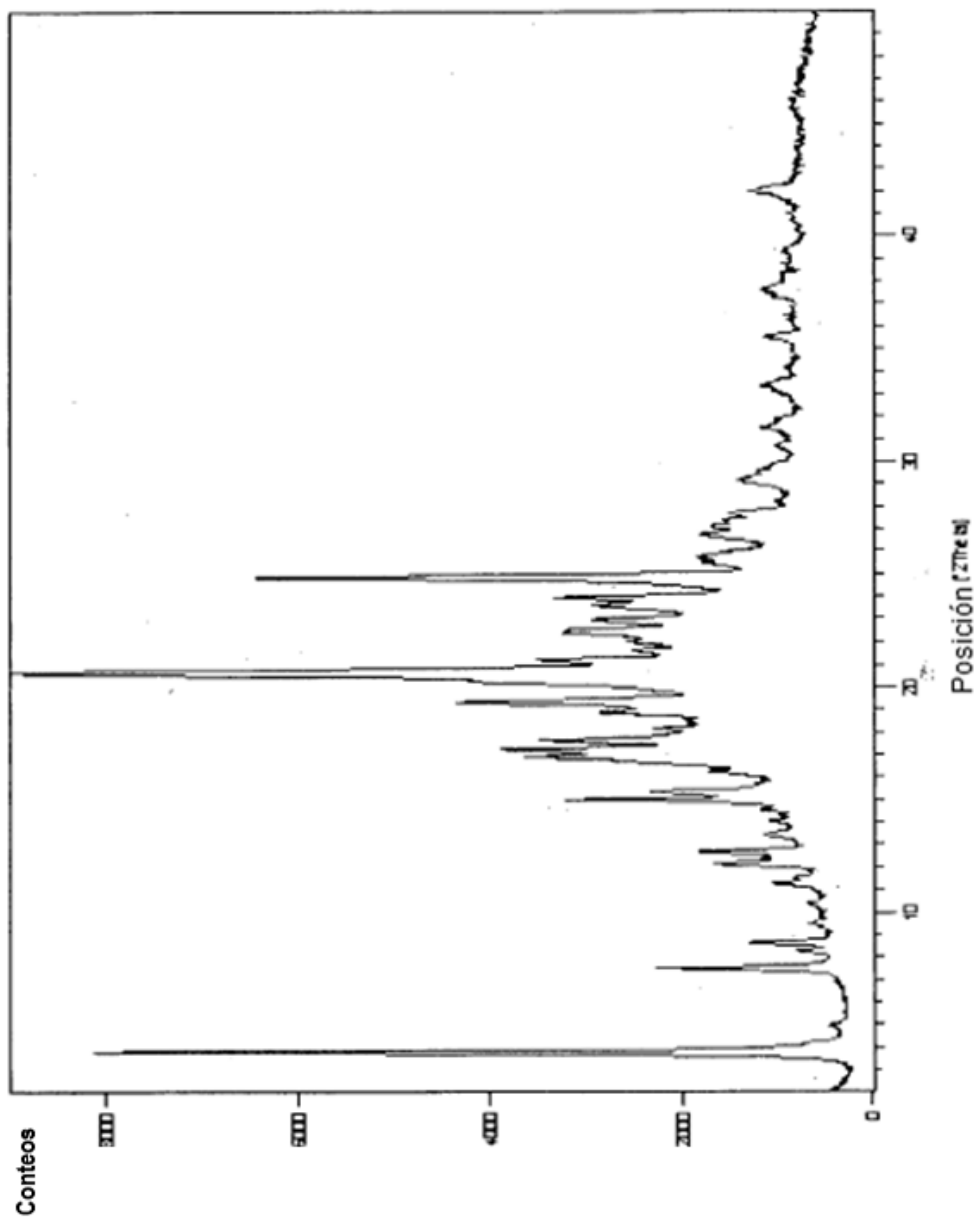


Figura 1

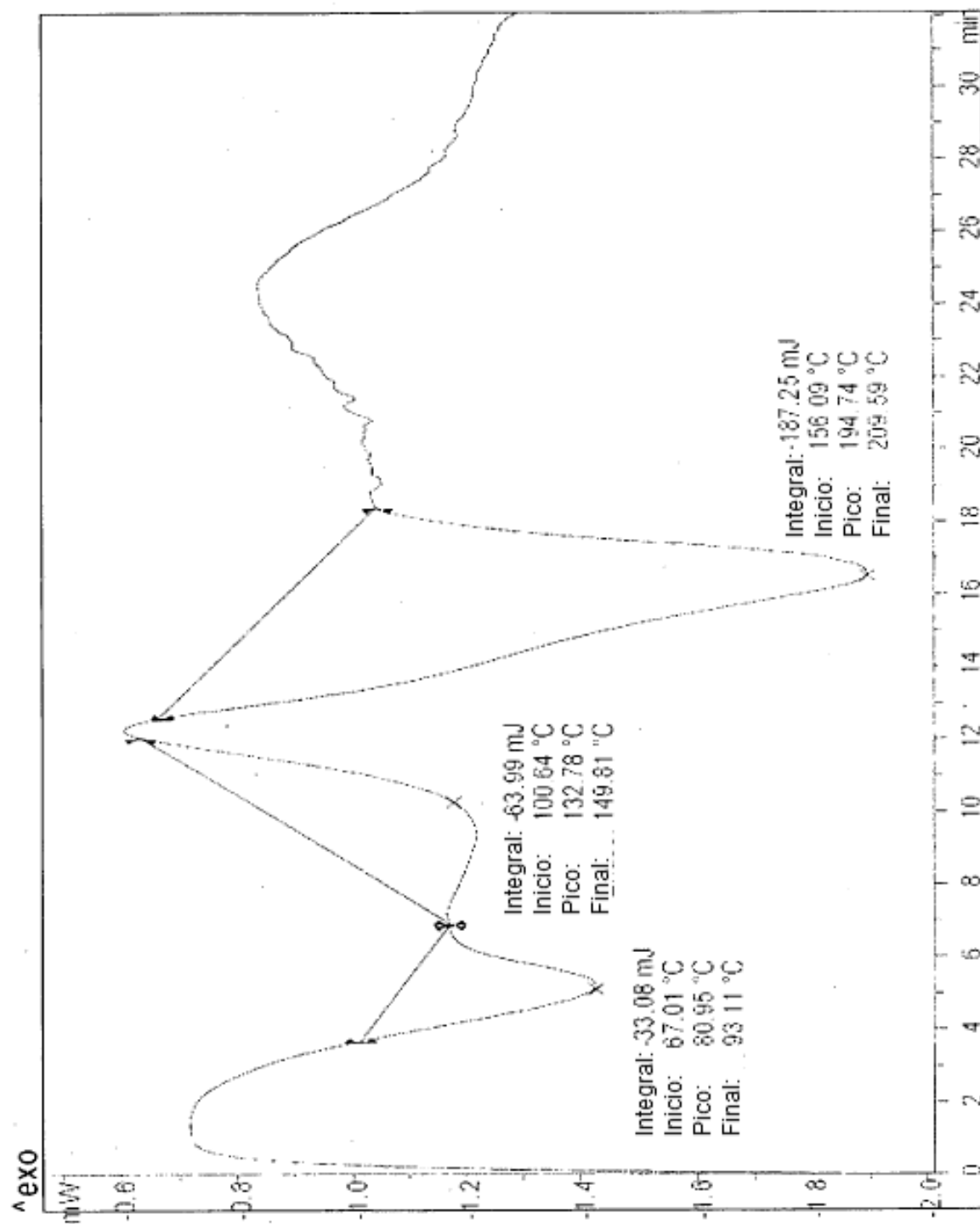


Figura 2

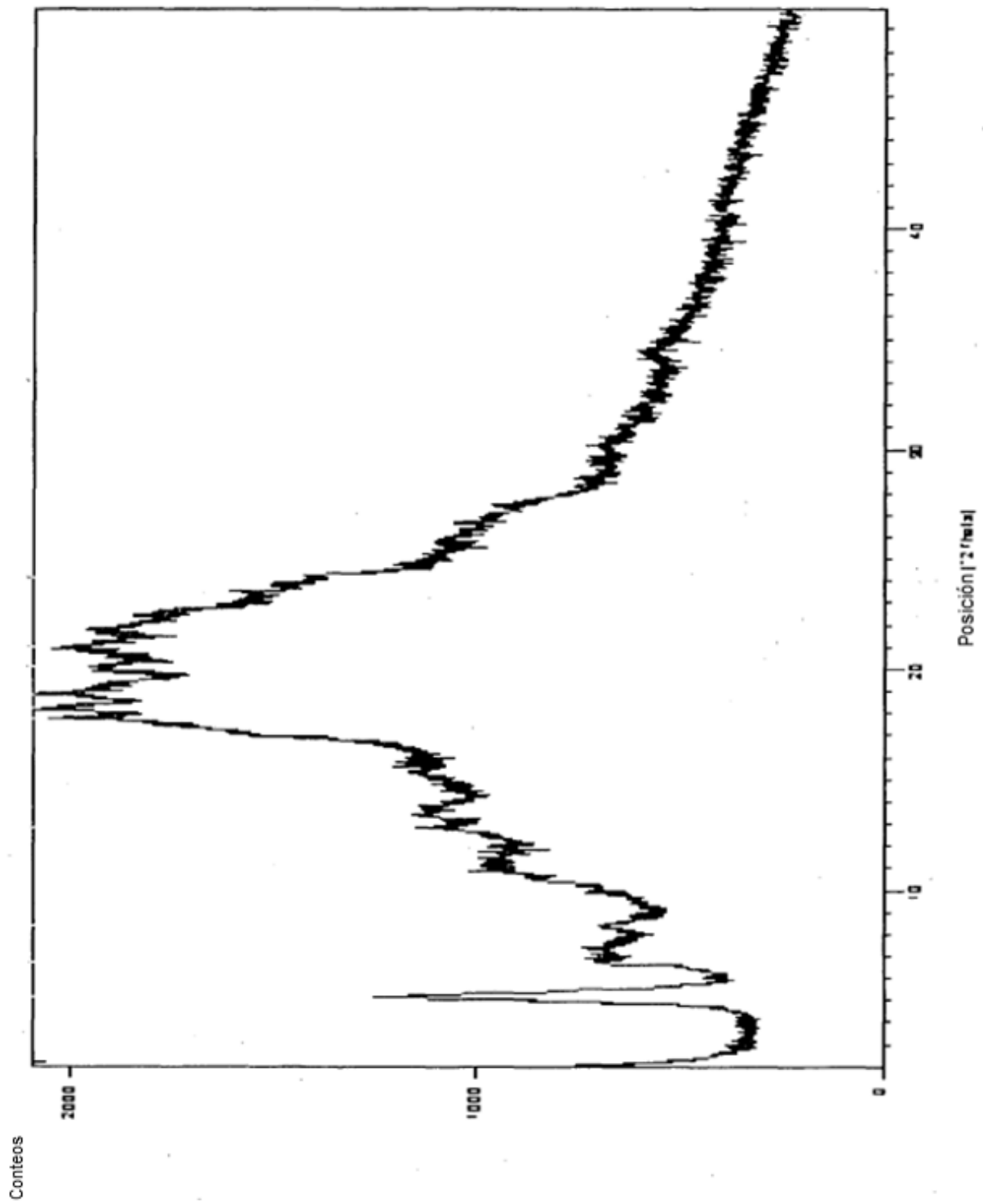


Figura 3

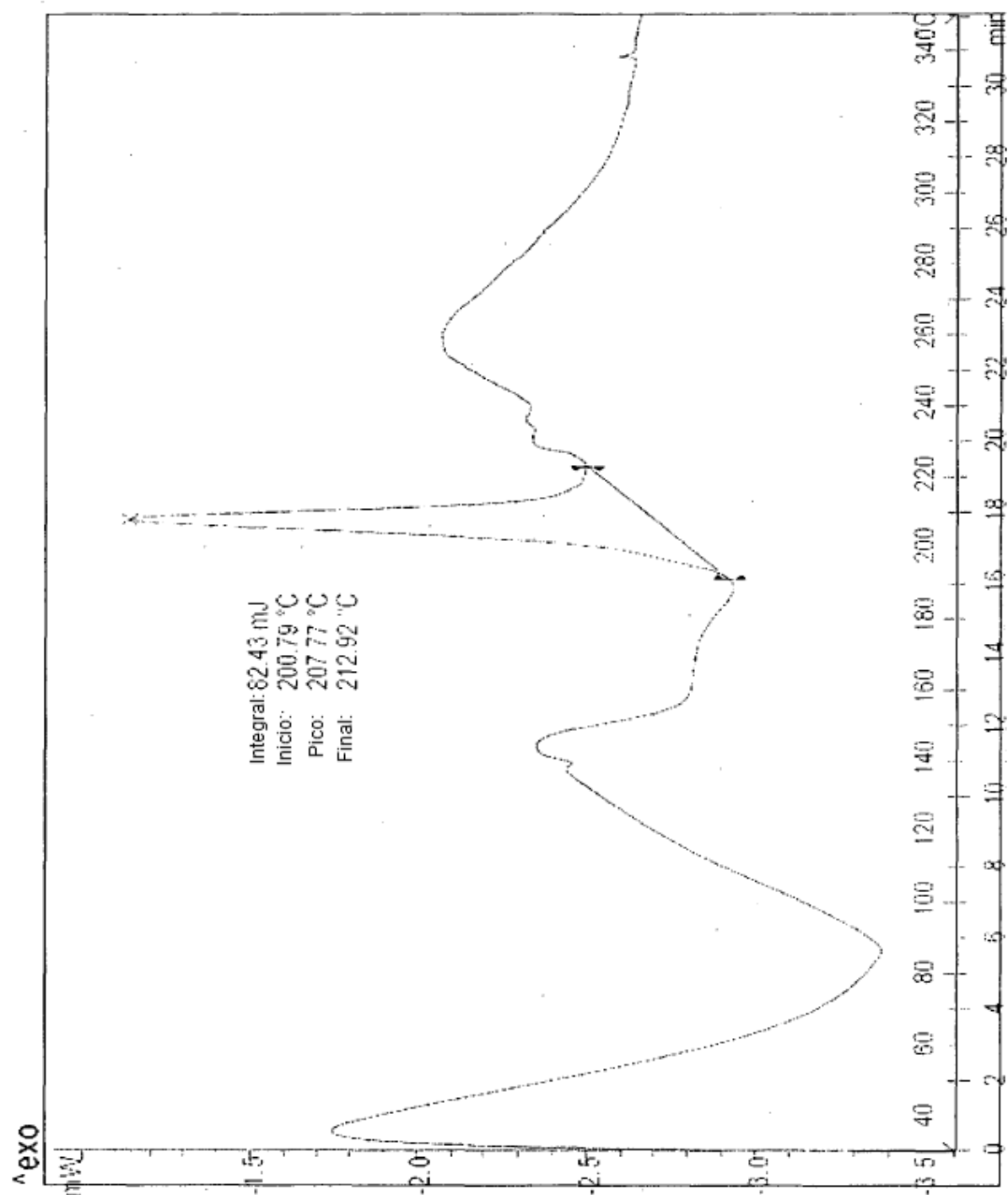


Figura 4

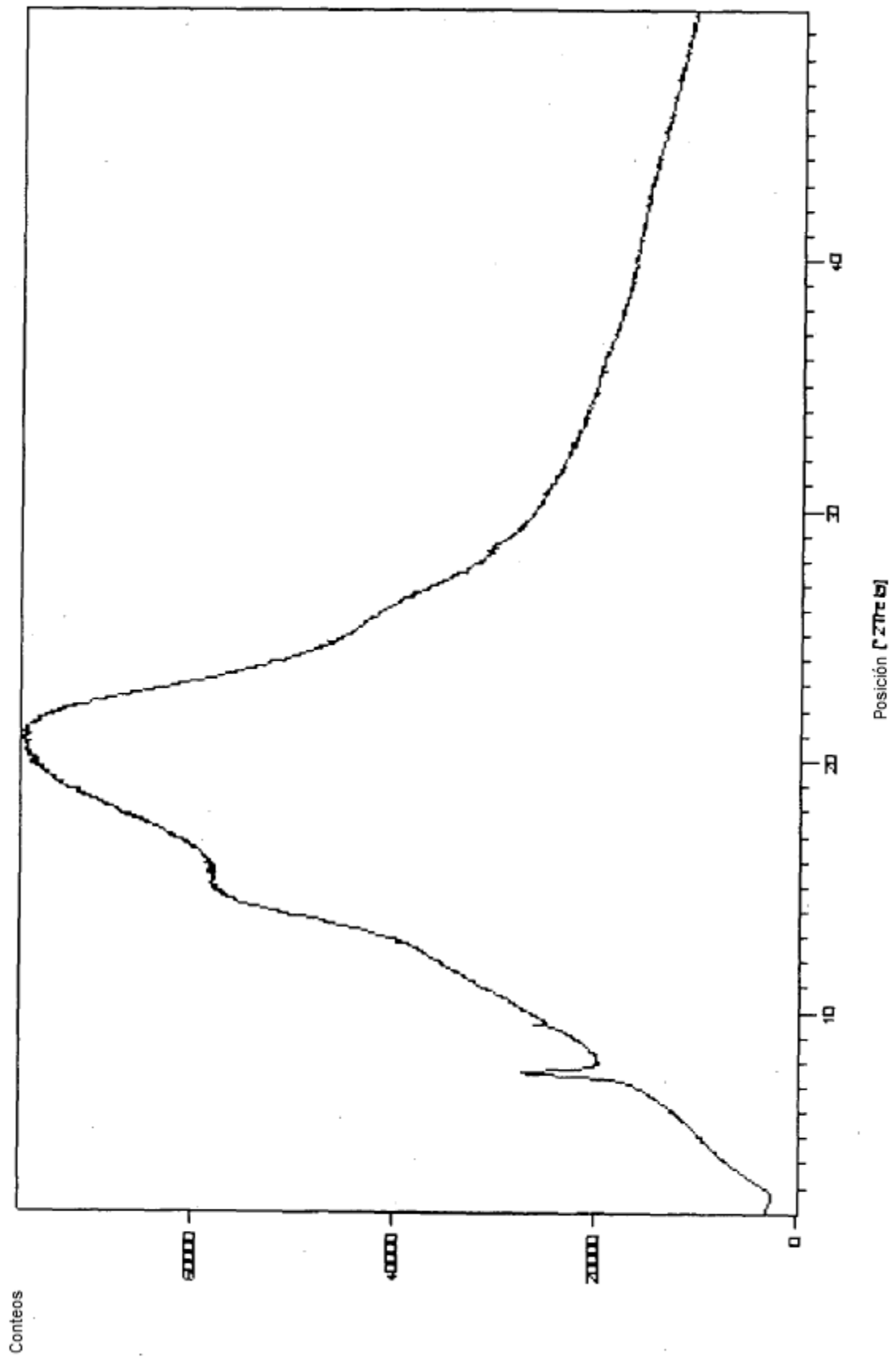


Figura 5

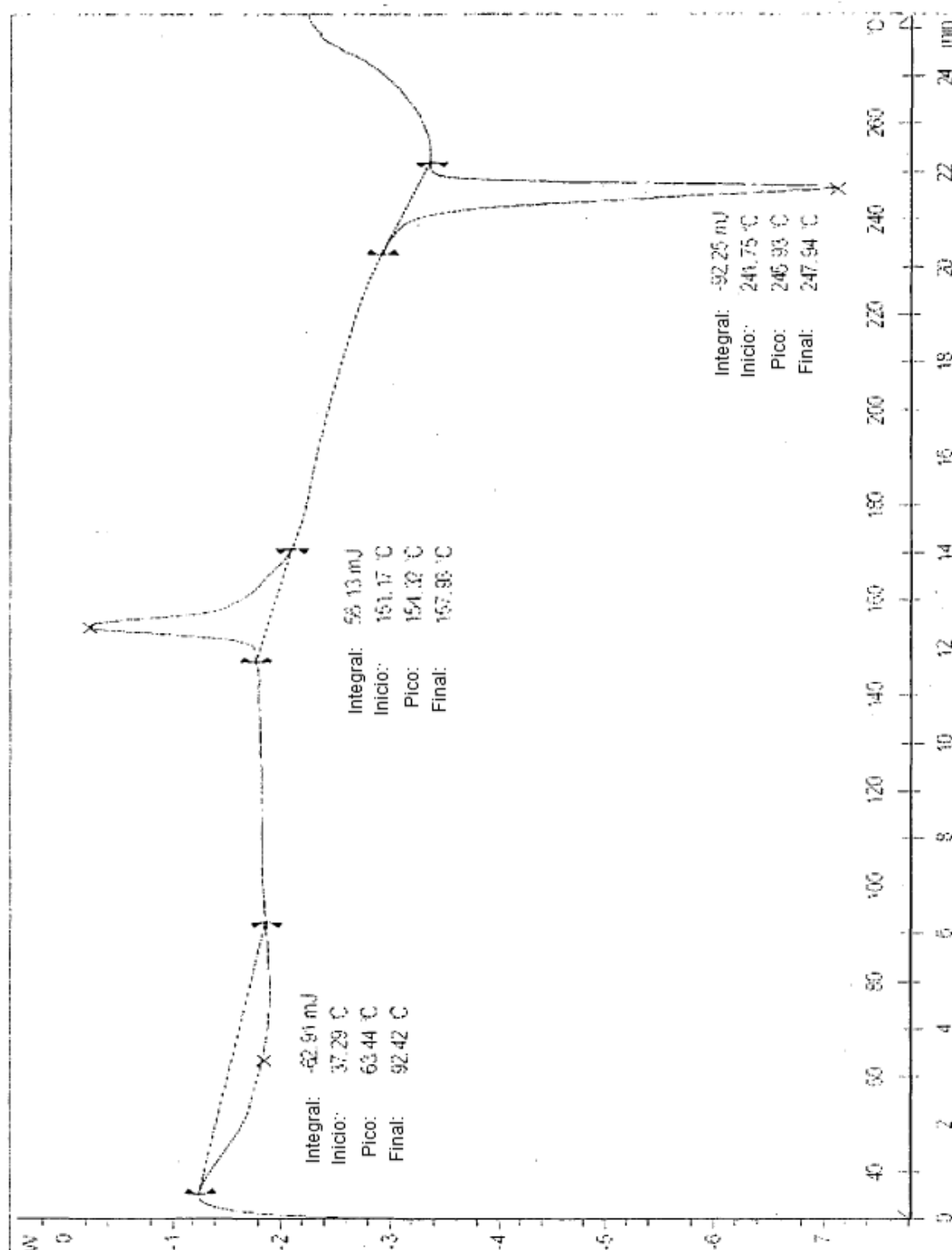


Figura 6

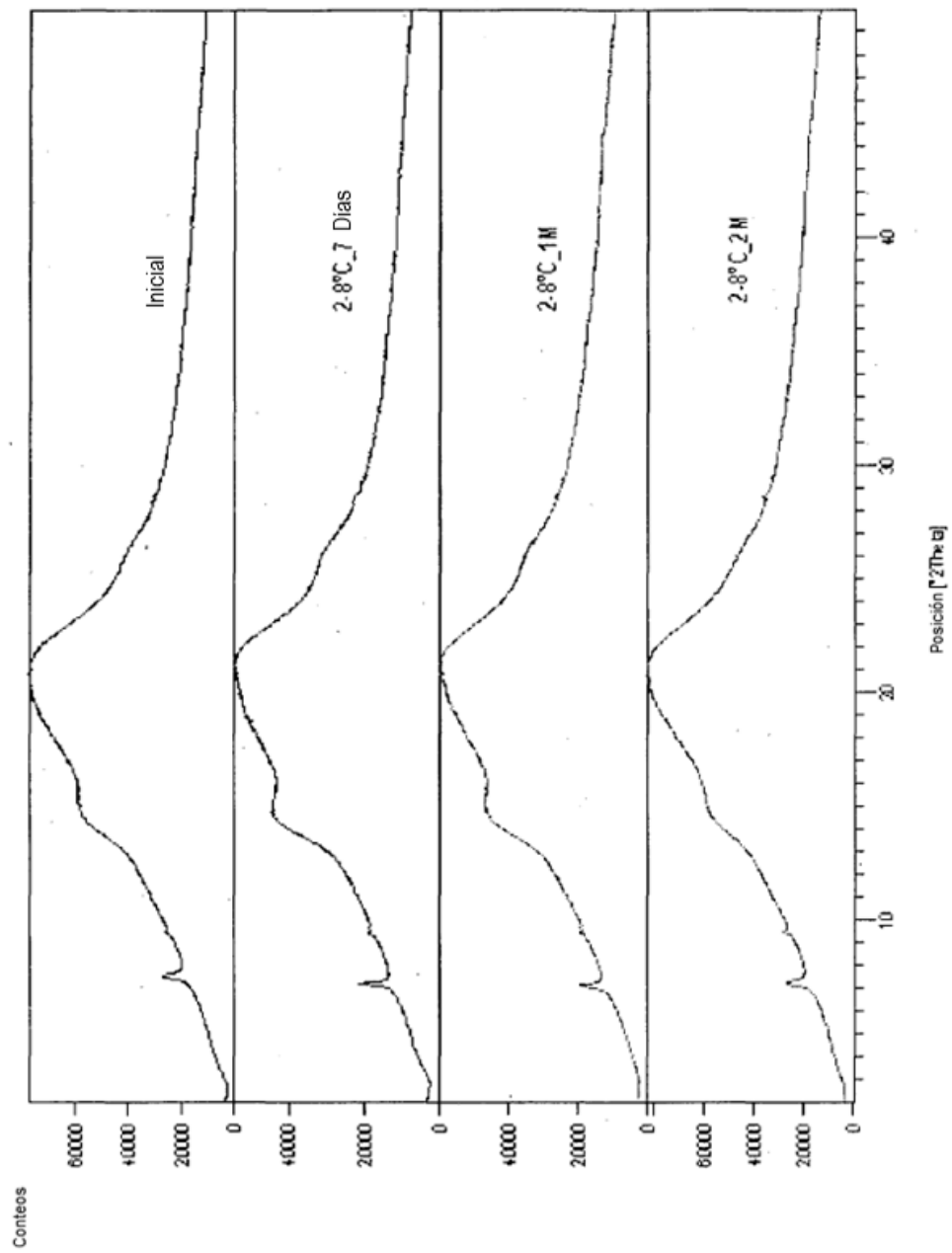


Figura 7