

**SALES DE 1-(4-(2-((1-(3,4-DIFLUOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-IL)METOXI)ETIL)
PIPERAZIN-1-IL)ETANONA**

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a sales de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il) metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona, específicamente a las sales de haluro de hidrógeno y sales de diácido carboxílico simples, a composiciones farmacéuticas que las comprenden y a su uso en terapia y/o profilaxis de enfermedades asociadas con el receptor sigma.

10

ANTECEDENTES

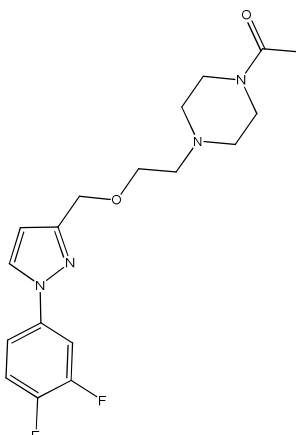
- La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto sumamente facilitada en los últimos años por una mayor comprensión de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas
- 15 proteínas es el receptor sigma (σ), un receptor de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opiáceos. A partir de estudios de la biología y de la función de los receptores sigma, se han aportado pruebas de que los
- ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y los
- 20 trastornos del movimiento tales como la distonía y la disquinesia tardía y las alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha publicado que el ligando conocido del receptor sigma, rimcazol, muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S.H., Largent,
- 25 B.L. J. *Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+) SKF 10047, (+) ciclazocina y (+) pentazocina y también por algunos narcolépticos, tales como el haloperidol.

- El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden distinguirse por los
- 30 isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el receptor sigma 1 (σ_1) y tiene afinidad micromolar

por la isoforma sigma 2 (σ_2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen los ligandos endógenos de sigma, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor del glutamato, la respuesta de los neurotransmisores, la neuroprotección, el comportamiento y la cognición (Quirion, R. y col., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Los fármacos que se ha descrito que son ligandos selectivos de sigma se han evaluado como antipsicóticos (Hanner, M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, los sistemas inmunológico y endocrino, ha sugerido una posibilidad de que pueda servir como un nexo entre los tres sistemas.

En vista de las potenciales aplicaciones terapéuticas de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, ha habido un gran esfuerzo por encontrar ligandos selectivos. Así, la técnica anterior describe diferentes ligandos del receptor sigma. La 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona es uno de los ligandos prometedores del receptor sigma. El compuesto y su síntesis se divulgan y reivindican en el documento WO 2011/147910.

La 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona es un antagonista del receptor sigma 1 (σ_1) sumamente selectivo. Exhibe una fuerte actividad analgésica en el tratamiento y prevención de dolor crónico y agudo, y particularmente, dolor neuropático. El compuesto tiene un peso molecular de 364.39 Da y una pKa de 6.37. La fórmula estructural del compuesto es:



Para llevar a cabo este desarrollo farmacéutico y llevar a la práctica su potencial, en la técnica se requieren formas adicionales de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona que facilitarán la preparación de mejores formulaciones de este ingrediente farmacéutico activo.

- 5 En este sentido, formas alternativas del compuesto pueden tener propiedades ampliamente diferentes tales como, por ejemplo, estabilidad termodinámica mejorada, mayor pureza o biodisponibilidad mejorada (por ejemplo mejor absorción, patrones de disolución). Formas específicas del compuesto también podrían facilitar la fabricación (por ejemplo fluidez mejorada), manipulación y almacenamiento (por ejemplo no
- 10 higroscópico, larga vida útil) de las formulaciones del compuesto o facilitar el uso de una dosis menor del agente terapéutico disminuyendo así sus potenciales efectos secundarios. Por lo tanto, es importante proporcionar dichas formas que tienen propiedades mejoradas para el uso farmacéutico.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

- En la presente invención, después de una amplia investigación acerca de las diferentes formas de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona, sorprendentemente se ha descubierto y demostrado que algunas de sus sales cristalinas y específicamente las sales de haluro de hidrógeno y sales de diácido
- 20 carboxílico simples proporcionan ventajas en cuanto a la producción, manipulación, almacenamiento y propiedades terapéuticas.

- De esta forma, en un primer aspecto la presente invención se refiere a una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, ácidos
- 25 sulfónicos y ácidos orgánicos.

En una realización preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

- En otra realización preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona se selecciona del grupo que consiste en ácido
- 30 maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido succínico.

En una realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona se selecciona del grupo que consiste en clorhidrato, maleato, fumarato, malonato, succinato, oxalato y/o bromhidrato.

- 5 En otra realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona se selecciona de clorhidrato y/o maleato.

Un aspecto adicional de la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona y al menos un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 En un aspecto adicional la invención se dirige a una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona para su uso como medicamento, preferiblemente como ligando de sigma, es decir, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por un receptor sigma.
- 15 Otro aspecto de esta invención se refiere a un método para tratar y/o prevenir una enfermedad mediada por el receptor sigma que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal como se define anteriormente o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 Estos aspectos y realizaciones preferidas del mismo se definen también adicionalmente en las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura nº 1: Difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 0.

- 25 **Figura nº 2:** Resonancia magnética nuclear ^1H del Ejemplo 0.

Figura nº 3: Difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 1.

Figura nº 4: Resonancia magnética nuclear ^1H del Ejemplo 1.

Figura nº 5: Calorimetría por barrido diferencial (DSC) del Ejemplo 1.

Figura nº 6: Resonancia magnética nuclear ^1H del Ejemplo 2.

- Figura nº 7:** Difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 2.
- Figura nº 8:** Calorimetría por barrido diferencial (DSC) del Ejemplo 2.
- Figura nº 9:** Resonancia magnética nuclear ^1H del Ejemplo 3.
- Figura nº 10:** Difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 3.
- 5 **Figura nº 11:** Calorimetría por barrido diferencial (DSC) del Ejemplo 3.
- Figura nº 12:** Resonancia magnética nuclear ^1H del Ejemplo 4.
- Figura nº 13:** Difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 4.
- Figura nº 14:** Calorimetría por barrido diferencial (DSC) del Ejemplo 4.
- Figura nº 15:** Resonancia magnética nuclear ^1H del Ejemplo 5.
- 10 **Figura nº 16:** Difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 5.
- Figura nº 17:** Calorimetría por barrido diferencial (DSC) del Ejemplo 5.
- Figura nº 18:** Resonancia magnética nuclear ^1H del Ejemplo 6.
- Figura nº 19:** Difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 6.
- Figura nº 20:** Calorimetría por barrido diferencial (DSC) del Ejemplo 6.
- 15 **Figura nº 21:** Resonancia magnética nuclear ^1H del Ejemplo 7.
- Figura nº 22:** Difracción de rayos X en polvo del Ejemplo 7.
- Figura nº 23:** Calorimetría por barrido diferencial (DSC) del Ejemplo 7.
- Figura nº 24:** Concentración en plasma después de la administración oral del Ejemplo 1.
- 20 **Figura nº 25:** Concentración en plasma después de la administración oral del Ejemplo 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- El compuesto 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona es difícil de cristalizar. Al intentarlo en diferentes condiciones, se obtuvo un
- 25 aceite en todos los casos, ya sea utilizando precipitación o evaporación a partir de varios disolventes. Este aceite se cristaliza con siembra muy lentamente, y solamente

después de varios días se obtiene una forma cristalina. La dificultad para lograr la cristalización proviene de su bajo punto de fusión (46°C). Por lo tanto, se ha vuelto necesario encontrar formas alternativas de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona con un punto de fusión más alto que 46°C que
5 tengan las ventajas, entre otras, de simplificar los procedimientos de aislamiento, purificación y manipulación.

Ciertamente, después de una exhaustiva investigación de sales, se ha observado que muchos ácidos (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido bencenosulfónico, ácido acético o L-ácido tartárico) no proporcionan un sólido cuando se mezclan con 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona, pero en su lugar siempre
10 se obtiene un aceite.

Adicionalmente, entre los ácidos adecuados para obtener una sal en forma sólida, sorprendentemente se ha descubierto que los monoácidos inorgánicos y los diácidos orgánicos fuertes fueron los que proporcionaban mejores resultados en cuanto a la
15 facilidad en la preparación, estabilidad física, aumento de escala, solubilidad, etc. Esto es particularmente cierto para el ácido clorhídrico y ácido maleico. Estos resultados se muestran mediante el incremento alcanzado en cuanto al punto de fusión y los valores para algunas propiedades específicas tales como la solubilidad termodinámica o parámetros farmacocinéticos como la Cmax o AUC para encontrar nuevas formas
20 alternativas que tengan propiedades deseables para uso farmacéutico.

De esta forma, en un aspecto preferido, la presente invención se dirige a una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona.

En otro aspecto preferido, la presente invención se dirige a una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada
25 del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos y ácidos orgánicos.

En otro aspecto preferido, la presente invención se dirige a una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

30 En otro aspecto preferido, la presente invención se dirige a una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada

del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido succínico.

En otro aspecto preferido, la presente invención se dirige a una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, maleato, fumarato, malonato, succinato, oxalato y/o bromhidrato.

En otro aspecto más preferido, la presente invención se dirige a 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona clorhidrato y 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona maleato.

10 Tal como se señala previamente, se ha informado que 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona es un antagonista del receptor sigma 1 (σ_1) sumamente selectivo, que exhibe una fuerte actividad analgésica en el tratamiento y prevención de dolor crónico y agudo, y particularmente, dolor neuropático (ver el documento WO 2011/147910).

15 Actualmente se ha encontrado que sales cristalinas de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona son particularmente adecuadas para su uso como medicamento.

También se ha encontrado que la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos y ácidos orgánicos es particularmente adecuada para su uso como medicamento.

También se ha encontrado que la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico es particularmente adecuada para su uso como medicamento.

También se ha encontrado que la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido succínico es particularmente adecuada para su uso como medicamento.

30 También se ha encontrado que la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en

clorhidrato, maleato, fumarato, malonato, succinato, oxalato y/o bromhidrato es particularmente adecuada para su uso como medicamento.

Actualmente se ha encontrado que la sal clorhidrato de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona o la sal maleato de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona son particularmente adecuadas para su uso como medicamento.

La presente invención, por lo tanto, proporciona adicionalmente medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi) etil)piperazin-1-il)etanona junto con al menos un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para administración a un paciente.

La presente invención, por lo tanto, proporciona adicionalmente medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi) etil)piperazin-1-il)etanona que se selecciona del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos y ácidos orgánicos junto con al menos un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para administración a un paciente.

La presente invención, por lo tanto, proporciona adicionalmente medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi) etil)piperazin-1-il)etanona que se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico junto con al menos un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para administración a un paciente.

La presente invención, por lo tanto, proporciona adicionalmente medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi) etil)piperazin-1-il)etanona que se selecciona del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido succínico junto con al menos un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para administración a un paciente.

La presente invención, por lo tanto, proporciona adicionalmente medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona se selecciona del grupo

que consiste en clorhidrato, maleato, fumarato, malonato, succinato, oxalato y/o bromhidrato junto con al menos un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para administración a un paciente.

La presente invención, por lo tanto, proporciona adicionalmente medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona clorhidrato o 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona maleato junto con al menos un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para administración a un paciente.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

En una realización preferida las composiciones farmacéuticas están en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes tales como laurilsulfato sódico farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de mezclado, relleno o preparación de comprimidos. Las operaciones de mezclado repetidas pueden usarse para distribuir el principio activo en aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Por ejemplo los comprimidos pueden prepararse mediante granulación en húmedo o en seco y recubrirse de forma opcional según procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, tal como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la

forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes voluminizadores, agentes tamponantes o tensioactivos.

La administración de los compuestos o las composiciones de la presente invención puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la comodidad para el paciente y al carácter crónico de las enfermedades que se van a tratar.

Los compuestos y las composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o administrarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en otro momento.

Los materiales auxiliares o aditivos de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención pueden seleccionarse entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, rellenos, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores de sabor tales como azúcares, antioxidantes, aglutinantes, adhesivos, desintegrantes, antiadherentes, fluidificantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, se requerirá ceras o éster de ácido graso o conservantes, emulsionantes y/o portadores para su aplicación. La selección de estos materiales auxiliares y/o aditivos y las cantidades a ser utilizadas dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

El medicamento o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a humanos y/o animales, preferiblemente humanos incluyendo bebés, niños y adultos y pueden producirse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por lo tanto, la formulación de acuerdo con la invención puede adaptarse para aplicación tópica o sistémica, particularmente dérmica, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravítrea, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracraneal, administración mediante agujas o catéteres o con dispositivos con o sin bomba u otras rutas de aplicación.

Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando métodos convencionales tales como los descritos o a los que se hace referencia en las farmacopeas española y estadounidense y textos de referencia similares.

5 En una realización de la invención la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona se utiliza en cantidades terapéuticamente efectivas.

En otra realización de la invención la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos y ácidos orgánicos se utiliza en cantidades
10 terapéuticamente efectivas.

En otra realización de la invención la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico se utiliza en cantidades terapéuticamente efectivas.

15 En otra realización de la invención la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido succínico se utiliza en cantidades terapéuticamente efectivas.

En una realización preferida de la invención la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo
20 que consiste en clorhidrato, maleato, fumarato, malonato, succinato, oxalato y/o bromhidrato se utiliza en cantidades terapéuticamente efectivas.

En una realización más preferida de la invención el 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona clorhidrato o el 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona maleato se utilizan en
25 cantidades terapéuticamente efectivas.

Generalmente una cantidad administrada eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, de la gravedad del trastorno que se está tratando y del peso del paciente. El médico determinará qué dosificación
30 de los presentes agentes terapéuticos será la más adecuada y la misma variará según la forma de administración y el compuesto particular elegido y, más aun, variará en

función del paciente en tratamiento, la edad del paciente y el tipo de enfermedad o afección que está siendo tratada. Cuando la composición se administra oralmente, se necesitan cantidades mayores del agente activo para proporcionar el mismo efecto que una cantidad menor administrada parenteralmente. El compuesto activo se
 5 administrará normalmente una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, estando las dosis diarias totales típicas en el intervalo de 0, 1 a 1000 mg/kg/día.

Particularmente, las sales cristalinas de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por un receptor sigma.

10 En una realización preferida las sales cristalinas de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona se utilizan en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos
 15 de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia, inflamación o enfermedades autoinmunes.

20 En otra realización más preferida las sales cristalinas de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona se utilizan en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, más preferiblemente de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

25 Particularmente, la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos y ácidos orgánicos es útil para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por un receptor sigma.

En una realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en
 30 ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos y ácidos orgánicos se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que se

selecciona del grupo que consiste en diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, 5 anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia, inflamación o enfermedades autoinmunes.

En otra realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H- 10 pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos y ácidos orgánicos se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, más preferiblemente de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

15 Particularmente, la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico es útil para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por un receptor sigma.

En una realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H- 20 pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, 25 enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia, inflamación o enfermedades autoinmunes.

30 En otra realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido clorhídrico y ácido bromhídrico se utiliza en la fabricación de un medicamento

para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, más preferiblemente de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Particularmente, la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido succínico es útil para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por un receptor sigma.

En una realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido succínico se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia, inflamación o enfermedades autoinmunes.

En otra realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido malónico y ácido succínico se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, más preferiblemente de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Particularmente, la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, maleato, fumarato, malonato, succinato, oxalato y/o bromhidrato es útil para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por un receptor sigma.

En una realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en

clorhidrato, maleato, fumarato, malonato, succinato, oxalato y/o bromhidrato se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia, inflamación o enfermedades autoinmunes.

En otra realización más preferida la sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona seleccionada del grupo que consiste en clorhidrato, maleato, fumarato, malonato, succinato, oxalato y/o bromhidrato se utiliza en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, más preferiblemente de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Más particularmente, 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona clorhidrato o 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona maleato son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por un receptor sigma.

En una realización más preferida el 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona clorhidrato o el 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona maleato se utilizan en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia, inflamación o enfermedades autoinmunes.

En otra realización más preferida el 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona clorhidrato o el 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona maleato se utilizan en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, más preferiblemente de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Los siguientes Ejemplos son meramente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención y no pueden considerarse como restrictivos en ninguna forma.

10 **EJEMPLOS**

Técnicas analíticas

Las siguientes técnicas han sido utilizadas en esta invención para identificar 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona o sus diferentes sales obtenidas:

- 15 - Resonancia magnética nuclear protónica (¹H-NMR)
 Los análisis por resonancia magnética nuclear protónica se registraron en metanol deuterado (CD₃OD) en un espectrómetro Varian Mercury 400, equipado con una sonda de banda ancha ATB ¹H/19F/X de 5 mm. Los espectros se adquirieron disolviendo 5-10 mg de muestra en 0.7 mL de disolvente deuterado.
- 20
- Caracterización de difracción de rayos X en polvo (XRPD)
 El análisis por XRPD se llevó a cabo utilizando un difractómetro X'Pert Phillips con radiación Cu K α en geometría de Bragg-Brentano. El sistema está equipado con un detector monodimensional en tiempo real de múltiples franjas. Los difractogramas se registraron de 3° a 40° (2 θ) a una tasa de escaneo de 17.6° por minuto.
- 25
- Análisis por calorimetría por barrido diferencial (DSC)
 Los análisis por DSC se registraron en un Mettler Toledo DSC822e. Las muestras de 1-2 mg se pesaron en crisoles de aluminio de 40 μ L con una tapa perforada y se calentaron en nitrógeno (50mL/min) de 30 a 300°C a una tasa
- 30

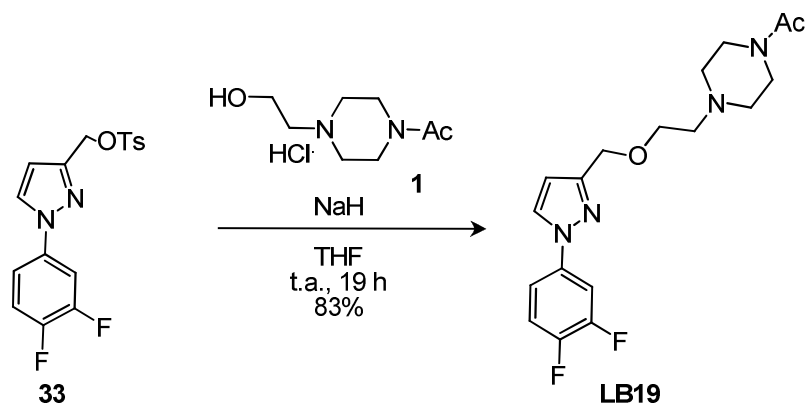
de calentamiento de 10°C/min. La recolección y evaluación de los datos se realizó con el software STARe.

5 Ejemplo 0: Caracterización de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona

El Ejemplo 0 puede prepararse como se divulga en la anterior solicitud de patente WO 2011/147910 y se caracterizó mediante difracción de rayos X en polvo (Figura 1) y mediante resonancia magnética nuclear ¹H (Figura 2).

10

De forma alternativa, el Ejemplo 0 puede obtenerse como se describe a continuación:



A una suspensión de 1-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)etanona (**1**) (16.98 g, 81.3 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) a 0°C, se agregó NaH (60% aceite mineral, 8.13 g, 203.4 mmol) durante 15 min. La mezcla se agitó durante 10 min y se agregó (1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metil 4-metilbencenosulfonato (**33**) (24.70 g, 67.8 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) durante 25 min. La suspensión se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó lentamente H₂O (15 mL). La suspensión se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Se agregaron acetato de etilo (350 mL) y solución de NH₄Cl acuosa saturada (300 mL) a la mezcla y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1x250 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO₃ acuosa saturada (2x400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El disolvente se eliminó y el aceite naranja bruto obtenido de

esta forma se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98:2:1-95:5:1), para proporcionar el compuesto del título (**LB19**) como un sólido naranja (20.50 g, 83 % de rendimiento).

5 **Método general para obtener sales del Ejemplo 0**

Previamente se llevó a cabo un estudio de solubilidad con el compuesto del Ejemplo 0. Los resultados se muestran en la Tabla 1 en donde se muestra el número de volúmenes necesario para disolver el sólido en el correspondiente disolvente a temperatura ambiente. Cuando no se observó disolución a 50 volúmenes a temperatura ambiente, la mezcla se calentó hasta alcanzar temperatura de reflujo.

Tabla 1: Solubilidad del compuesto del Ejemplo 0

Producto	Ejemplo 0
H_2O	50 ^[1]
CH_3CN	15
EtOH	4
MIBK	17
THF	4
CH_2Cl_2	3

^[1] No se observó disolución a temperatura ambiente ni tampoco cuando la mezcla se calentó hasta alcanzar temperatura de reflujo.

Los ácidos utilizados para investigar las sales cristalizas del Ejemplo 0 se seleccionaron de acuerdo con el siguiente criterio:

- Ácidos con suficiente acidez como para protonar el Ejemplo 0
- Ácidos que son compuestos farmacéuticamente aceptables

La selección de los ácidos luego se llevó a cabo comenzando a partir de la lista en P.H. Stahl, C.G. Wemuth, *Handbook de Pharmaceutical Salts: Properties, Selection y the use* **2002**. Se seleccionaron ácidos con pKa suficientemente baja como para formar una sal con el Ejemplo 0 ($\text{pKa}(\text{base}) - \text{pKa}(\text{ácido}) > 3$) y se muestran en la Tabla 2

Tabla 2

Ácido	Pureza (%)	pKa ₁	pKa ₂	pKa ₃
Ácido fosfórico	-	2.15	7.20	12.35

Ácido maleico	99.3	1.92	6.23	-
Ácido bencenosulfónico	-	0.7	-	-
Ácido sulfúrico	-	Fuerte	1.99	-
Ácido acético	-	4.75	-	-
Ácido propanoico	-	4.87	-	-
Ácido metanosulfónico	-	-1.2	-	-
Ácido etanosulfónico	-	2.05	-	-
Ácido benzoico	-	4.2	-	-
Ácido cinámico	-	4.44	-	-
Ácido nicotínico	-	4.85	-	-
Ácido salicílico	-	2.97	-	-
Ácido cáprico	-	4.9	-	-
Ácido caproico	-	4.88	-	-
Ácido caprílico	-	4.89	-	-
Ácido cítrico	-	3.13	4.76	6.40
Ácido fumárico	100	3.03	4.38	-
Ácido malónico	100	2.83	5.70	-
Ácido oxálico	100	1.25	4.27	-
Ácido succínico	100	4.21	5.64	-
Ácido L-(+)-tartárico	-	3.02	4.36	-
Ácido bromhídrico	100	Fuerte	-	-
Ácido nítrico	-	Fuerte	-	-
Ácido clorhídrico	99.4	Fuerte	-	-

Aunque varios de los ácidos seleccionados tienen dos o hasta tres (ácido cítrico) posiciones ácidas, en principio, solamente el ácido sulfúrico tiene un segundo protón suficientemente ácido para formar la disal con el Ejemplo 0. En total existen

5 veinticuatro sales diferentes que podrían formarse.

Parte experimental:

Condiciones experimentales generales:

10 • Experimentos de molienda en húmedo:

Procedimiento general: en un microtubo de 2 mL, se agregaron el Ejemplo 0 y 1 eq. del correspondiente ácido. Se agregaron una gota de disolvente y dos bolas de acero a cada tubo y la mezcla resultante se trituró en un molino de bolas (15 min, 30 Hz, tres veces) y se secó. En el caso de ácidos líquidos, se preparó previamente una solución

15 de acetato de etilo y se agregó el volumen necesario para 1 eq de ácido al microtubo. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3

Tabla 3

Ácido	Disolvente	Observación	Resultado de XRPD
Ácido bencenosulfónico	H ₂ O	Aceite amarillo	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	CH ₃ CN	Aceite amarillo	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	THF	Aceite amarillo	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	EtOH	Aceite amarillo	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	Heptano	Sólido pastoso	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	Et ₂ O	Sólido pastoso	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	Ciclohexano	Sólido pastoso	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	EtOH-Et ₂ O	Sólido pastoso	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	CH ₂ Cl ₂	Sólido pastoso	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	MIBK	Sólido pastoso	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	Heptano	Sólido pastoso	Amorfo
Ácido bencenosulfónico	Tolueno	Sólido pastoso	Amorfo
Ácido maleico	MIBK	Aceite amarillo	Amorfo
Ácido maleico	CH ₂ Cl ₂	Aceite amarillo	Amorfo
Ácido maleico	EtOH	Sólido pastoso blancuzco	Ejemplo 2
Ácido maleico	Ciclohexano	Sólido blanco	Ejemplo 2
Ácido maleico	Heptano	Sólido blanco	Ejemplo 2
Ácido maleico	Et ₂ O	Sólido blanco	Ejemplo 2
Ácido maleico	MTBE	Sólido blanco	Ejemplo 2
Ácido maleico	MTBE	Sólido blanco	Ejemplo 2
Ácido maleico	MTBE	Sólido blanco	Ejemplo 2
Ácido maleico	H ₂ O	no cristalización	----
Ácido maleico	CH ₃ CN-Et ₂ O	Sólido pastoso	Amorfo
Ácido maleico	THF	Sólido blanco	Ejemplo 2
Ácido fumárico	THF	Sólido blanco	Ejemplo 3
Ácido fumárico	IPA	Sólido blanco	Ejemplo 3
Ácido fumárico	EtOH	Aceite amarillo	----
Ácido fumárico	IPA	Sólido blanco	Ejemplo 3

Ácido fumárico	IPA	Sólido blancuzco	Ejemplo 3
Ácido malónico	MIBK	Sólido blanco	Ejemplo 4
Ácido malónico	MTBE	Sólido blanco	Ejemplo 4 (baja cristalinidad)
Ácido malónico	Et ₂ O	Sólido blanco	Ejemplo 4 (baja cristalinidad)
Ácido malónico	Éter	Sólido blanco	Ejemplo 4
Ácido malónico	MIBK	Sólido blanco	Ejemplo 4
Ácido malónico	EtOH	Aceite amarillo	----
Ácido malónico	CHCl ₃	Pasta amarilla	----
Ácido cáprico	H ₂ O	Aceite amarillento	----
Ácido cáprico	CH ₃ CN	Aceite amarillento	----
Ácido cáprico	CHCl ₃	Aceite amarillento	----
Ácido cáprico	AcOEt	Aceite amarillento	----
Ácido cáprico	MTBE	pasta marrón	----
Ácido cáprico	Tolueno	aceite marrón	----
Ácido cáprico	CH ₃ CN	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido cáprico	EtOH	Aceite amarillo	----
Ácido cáprico	H ₂ O/AcO ^t Bu	Aceite amarillo	----
Ácido cáprico	CH ₃ CN /MIBK	Aceite amarillo	----
Ácido cáprico	CH ₂ Cl ₂	Aceite amarillo	----
Ácido sulfúrico	H ₂ O	aceite	---
Ácido sulfúrico	CH ₃ CN	aceite	---
Ácido sulfúrico	IPA	aceite	---
Ácido sulfúrico	H ₂ O	aceite	---
Ácido sulfúrico	Heptano	aceite	Amorfo
Ácido sulfúrico	Acetona	aceite	Amorfo

Ácido succínico	MIBK	Sólido blanco	Ejemplo 6
Ácido succínico	MIBK	Sólido blanco	Ejemplo 6
Ácido succínico	MTBE	Sólido blancuzco	Ejemplo 6
Ácido succínico	MIBK	Sólido blanco	Ejemplo 6
Ácido succínico	H ₂ O	Pasta	Ejemplo 6 (baja cristalinidad)
Ácido succínico	CH ₃ CN	Sólido blanco	Ejemplo 6
Ácido succínico	MTBE	Sólido blanco	Ejemplo 6
Ácido succínico	AcOEt	Sólido blanco	Ejemplo 6
Ácido succínico	EtOH	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo

Ácido succínico	EtOH	Aceite amarillo	----
Ácido succínico	MIBK	Sólido blanco	Ejemplo 6
Ácido caprílico	CH ₂ Cl ₂	aceite marrón	----
Ácido caprílico	Et ₂ O	aceite marrón	----
Ácido caprílico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido caprílico	Heptano	Solución incolora	----
Ácido caprílico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido caproico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido caproico	Tolueno	aceite marrón	----
Ácido caproico	/Heptano	Solución incolora	----
Ácido caproico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido caproico	Et ₂ O	aceite marrón	----
Ácido caproico	CH ₂ Cl ₂	aceite marrón	----
Ácido propiónico	CH ₂ Cl ₂	aceite marrón	----
Ácido propiónico	Et ₂ O	aceite marrón	----
Ácido propiónico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido propiónico	Tolueno	aceite marrón	----
Ácido propiónico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido propiónico	Heptano	Aceite marrón	----
Ácido fosfórico	Dioxano	aceite	Amorfo
Ácido fosfórico	EtOH	aceite	Amorfo
Ácido metanosulfónico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido metanosulfónico	CH ₂ Cl ₂	aceite marrón	----
Ácido metanosulfónico	Tolueno	Pasta verdosa	Amorfo
Ácido metanosulfónico	Et ₂ O	aceite marrón	----
Ácido metanosulfónico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido metanosulfónico	Tolueno	aceite amarillo	----
Ácido metanosulfónico	Heptano	Aceite marrón	----
Ácido metanosulfónico	Ciclohexano	Aceite amarillo	----
Ácido etanosulfónico	Ciclohexano	Aceite amarillo	----
Ácido etanosulfónico	Heptano	Aceite marrón	----
Ácido etanosulfónico	Et ₂ O	aceite marrón	----
Ácido etanosulfónico	CH ₂ Cl ₂	aceite marrón	----
Ácido etanosulfónico	Tolueno	Pasta verdosa	Amorfo

Ácido etanosulfónico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido etanosulfónico	Tolueno	aceite amarillo	----
Ácido etanosulfónico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido salicílico	H ₂ O	Aceite amarillento	----
Ácido salicílico	AcOEt	Aceite amarillento	----
Ácido salicílico	CH ₂ Cl ₂	Aceite amarillento	----
Ácido salicílico	CH ₂ Cl ₂	Aceite amarillo	----
Ácido salicílico	Tolueno	Aceite rojizo	----
Ácido salicílico	CH ₃ CN	Aceite amarillo	----
Ácido salicílico	MTBE	Sólido blancuzco	Amorfo
Ácido salicílico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido salicílico	CH ₂ Cl ₂	Aceite rojizo	----
Ácido salicílico	Tolueno	Aceite marrón	----
Ácido salicílico	EtOH	Aceite amarillo	----
Ácido salicílico	tolueno/ciclo hexano	Pasta amarilla	Amorfo
Ácido salicílico	MTBE/cicloh exano	Pasta amarilla	Ácido salicílico
Ácido salicílico	Ciclohexano	Pasta amarillenta	Amorfo
Ácido salicílico	Ciclohexano	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido salicílico	CH ₃ CN	Aceite amarillento	----
Ácido salicílico	MTBE	Aceite amarillento	----
Ácido nicotínico	H ₂ O	Pasta blanca	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	CH ₃ CN	Aceite amarillento	----
Ácido nicotínico	MTBE	Aceite amarillento	----
Ácido nicotínico	AcOEt	Aceite amarillento	----
Ácido nicotínico	CH ₂ Cl ₂	Aceite amarillento	----
Ácido nicotínico	MTBE	Sólido pastoso blancuzco	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	CH ₂ Cl ₂	Sólido blanco	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	IPA	Sólido blancuzco	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	CH ₃ CN	Sólido blancuzco	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	MTBE	Sólido blancuzco	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	AcOEt	Sólido blancuzco	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	CH ₂ Cl ₂	Sólido blancuzco	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	MTBE	Sólido blanco	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	EtOH	Sólido amarillo	Amorfo + ácido

			nicotínico
Ácido nicotínico	CH ₃ CN	Sólido blanco	Ácido nicotínico
Ácido nicotínico	IPA	Sólido blanco	Ácido nicotínico
Ácido cítrico	Tolueno	Aceite amarillo	----
Ácido cítrico	CH ₃ CN	Aceite amarillo	----
Ácido cítrico	MTBE	Sólido blancuzco	Amorfo
Ácido cítrico	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido cítrico	CH ₂ Cl ₂	Aceite amarillo	----
Ácido cítrico	CH ₃ CN	Aceite marrón	----
Ácido cítrico	MIBK	Sólido blancuzco	Ácido cítrico
Ácido cítrico	EtOH	Aceite amarillo	----
Ácido cítrico	Et ₂ O	Pasta amarillenta	Amorfo
Ácido cítrico	AcOEt	Sólido amarillo	Ácido cítrico
Ácido cítrico	CH ₃ CN /ciclohexano	Pasta blancuzca	Amorfo
Ácido cítrico	H ₂ O	Aceite amarillento	----
Ácido cítrico	CH ₃ CN	Aceite amarillento	----
Ácido cítrico	MTBE	Aceite amarillento	----
Ácido cítrico	AcOEt	Aceite amarillento	----
Ácido cítrico	CH ₂ Cl ₂	Aceite amarillento	----
Ácido cítrico	CH ₂ Cl ₂	Aceite amarillo	----
Ácido cítrico	Et ₂ O	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido benzoico	MTBE	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido benzoico	H ₂ O/AcO ⁱ Bu	Aceite amarillo	----
Ácido benzoico	CH ₃ CN /MIBK	Aceite amarillo	----
Ácido benzoico	CHCl ₃ /Tolueno	Sólido blancuzco	Ejemplo 1
Ácido benzoico	AcOEt/Heptano	Aceite/pasta amarilla	Amorfo
Ácido benzoico	Et ₂ O	Aceite/pasta amarilla	----
Ácido benzoico	CH ₂ Cl ₂	Aceite amarillo	----
Ácido benzoico	EtOH	Aceite marrón	----
Ácido benzoico	MTBE	aceite marrón	----
Ácido benzoico	H ₂ O	Aceite amarillento	----
Ácido benzoico	CH ₃ CN	Aceite amarillento	----
Ácido benzoico	CHCl ₃	Aceite amarillento	----

Ácido benzoico	AcOEt	Aceite amarillento	----
Ácido cinámico	MTBE	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido cinámico	MTBE	aceite marrón	----
Ácido cinámico	CH ₂ Cl ₂	Aceite marrón	----
Ácido cinámico	H ₂ O	Aceite amarillento	----
Ácido cinámico	CH ₃ CN	Aceite amarillento	----
Ácido cinámico	CHCl ₃	Aceite amarillento	----
Ácido cinámico	AcOEt	Aceite amarillento	----
Ácido cinámico	H ₂ O/AcO ⁱ Bu	Aceite amarillo	----
Ácido cinámico	CH ₃ CN /MIBK	Aceite marrón	----
Ácido cinámico	AcOEt/Heptano	Aceite/pasta amarilla	Amorfo
Ácido cinámico	Et ₂ O	Aceite/pasta amarilla	----
Ácido cinámico	EtOH	Aceite amarillo	----
Ácido oxálico	MTBE	Sólido blanco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	AcOiBu	Sólido blanco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	EtOH	Sólido blanco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	IPA	Sólido blanco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	MIBK	Sólido blanco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	AcOEt	Sólido blanco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	AcOEt	Sólido blanco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	AcOEt	Sólido blanco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	MIBK	Sólido blancuzco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	MIBK	Sólido blancuzco	Ejemplo 5
Ácido oxálico	MIBK	Sólido blancuzco	Ejemplo 5
Ácido bromhídrico	Ciclohexano	Aceite amarillo	----
Ácido bromhídrico	IPA	Pasta marrón	Amorfo
Ácido bromhídrico	CH ₃ CN	Pasta marrón	Amorfo
Ácido bromhídrico	Acetona	Pasta marrón	Amorfo
Ácido bromhídrico	IPA	Pasta marrón	Amorfo
Ácido bromhídrico	CH ₃ CN	Pasta marrón	Amorfo
Ácido bromhídrico	Acetona	Pasta marrón	Amorfo
Ácido bromhídrico	Tolueno	Sin evolución	----
Ácido bromhídrico	MIBK/IPA	Sólido blanco	Ejemplo 7
Ácido bromhídrico	THF/IPA	Sólido blanco	Ejemplo 7

Ácido bromhídrico	MTBE/IPA	Sólido blanco	Ejemplo 7
Ácido bromhídrico	Tolueno/IPA	Sólido blanco	Ejemplo 7
Ácido bromhídrico	MIBK/IPA	Sólido blanco	Ejemplo 7
Ácido bromhídrico	IPA	Líquido amarillo	----
Ácido bromhídrico	CH ₃ CN	Aceite amarillo	----
Ácido bromhídrico	Acetona	Aceite amarillo	----
Ácido bromhídrico	THF	aceite marrón	----
Ácido tartárico	AcO ^t Bu	Sólido blancuzco	Ácido tartárico
Ácido tartárico	MIBK	Sólido blancuzco	Ácido tartárico
Ácido tartárico	Et ₂ O	Sólido blancuzco	Ácido tartárico
Ácido tartárico	Tolueno	Sólido blancuzco	Ácido tartárico
Ácido tartárico	MIBK	Sólido blancuzco	Ácido tartárico
Ácido tartárico	CHCl ₃	Aceite amarillo	----
Ácido tartárico	CH ₃ CN	Aceite amarillo	----
Ácido tartárico	THF	Aceite amarillo	----
Ácido tartárico	Dioxano	Sólido blancuzco	Amorfo
Ácido tartárico	H ₂ O	aceite amarillo	----
Ácido tartárico	Acetona	Aceite amarillo	----
Ácido tartárico	CH ₃ CN	Aceite + disolvente	----
Ácido tartárico	EtOH	Aceite amarillo	----
Ácido tartárico	H ₂ O	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido tartárico	CH ₃ CN	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido tartárico	THF	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido tartárico	MTBE	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido tartárico	EtOH	Sólido pastoso blancuzco	Amorfo
Ácido tartárico	MIBK	Pasta amarillenta	Amorfo
Ácido nítrico	Tolueno	Sin evolución	----
Ácido nítrico	MTBE	Sin evolución	----
Ácido nítrico	AcOEt	Sin evolución	----
Ácido nítrico	Ciclohexano	Aceite amarillo	----
Ácido nítrico	IPA	Líquido amarillo	----
Ácido nítrico	CH ₃ CN	Aceite amarillo	----
Ácido nítrico	Acetona	Aceite amarillo	----
Ácido nítrico	THF	aceite amarillo	----

Ácido acético	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido acético	Et ₂ O	aceite marrón	----
Ácido acético	AcOEt	Aceite amarillo	----
Ácido acético	CH ₂ Cl ₂	aceite marrón	----
Ácido acético	Tolueno	aceite marrón	----
Ácido acético	MTBE	Sin evolución	----

Donde MIBK significa metil isobutil cetona, MTBE significa metil terc-butiléter, IPA significa isopropanol y THF significa tetrahidrofurano.

- A partir de los experimentos precedentes y los correspondientes datos de la DSC,
- 5 como se muestran en la Tabla 4, puede concluirse que se alcanza un punto de fusión mayor con respecto a 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona (Ejemplo 0) para encontrar nuevas formas alternativas que tengan propiedades deseables para uso farmacéutico.

Tabla 4

Ejemplo n°	Estructura del ácido	Nombre del ácido	PF (°C) DSC
1	HCl	Ácido clorhídrico	155-157
2	<i>Cis</i> -HOOC-CH=CH-COOH	Ácido maleico	160-162
3	<i>Trans</i> -HOOC-CH=CH-COOH	Ácido fumárico	132-133
4	HOOC-CH ₂ -COOH	Ácido malónico	101-103
5	HOOC-COOH	Ácido oxálico	160-162
6	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -COOH	Ácido succínico	102-104
7	HBr	Ácido bromhídrico	170-171

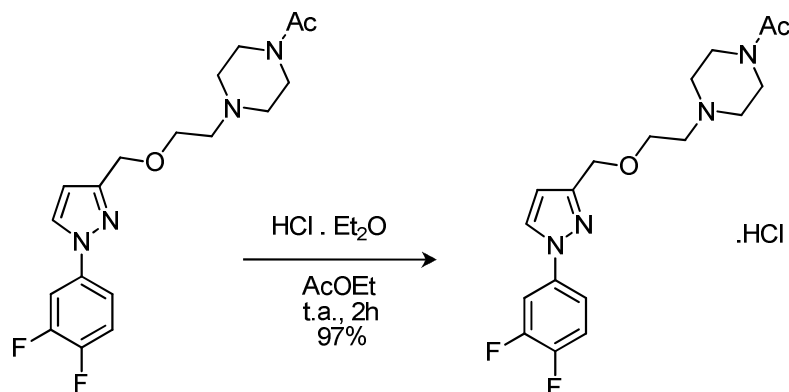
10

PF del Ejemplo 0: 46°C

Los Ejemplos 1 a 7 anteriormente mencionados pueden obtenerse específicamente de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Ejemplo 1: Síntesis de 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)metil)piperazina clorhidrato

15



A una solución de 1-acetil-4-({[1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi}etil)piperazina (57.41 g, 157.55 mmol) en acetato de etilo (900 mL), se agregó HCl·Et₂O (2.0 M, 86.7 mL, 173.30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta secarse, se agregó etil éter (300 mL) y se evaporó nuevamente. Este proceso se repitió dos veces con CH₂Cl₂ y etil éter. El sólido obtenido de esta forma se trituroó con hexano (400 mL) y se filtró, se lavó con hexano (200 mL) y con etil éter/hexano (1:1, 100 mL). El sólido se secó para proporcionar el compuesto del título (61.2 g, 97% de rendimiento).

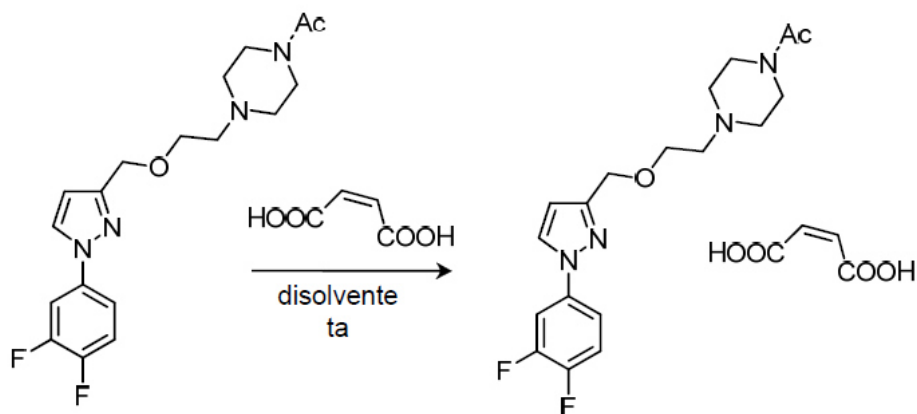
RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, □): 8.24 (d, *J* = 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.76 (ddd, *J* = 11.7, 7.0, 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.61-7.55 (m, ¹H, ArH); 7.47-7.37 (m, ¹H, ArH); 6.58 (d, *J* = 2.5 Hz, ¹H, ArH); 4.71 (s, 2H, CH₂); 4.59 (sa, ¹H, CH₂); 4.20-4.05 (m, ¹H, CH₂); 3.96-3.85 (m, 2H, CH₂); 3.69-3.39 (m, 4 H, CH₂); 3.24-2.99 (m, 2H, CH₂); 2.14 (s, 3H, CH₃). (Figura 4)

EM-ESI+ *m/z*: 365 (M+1-HCl).

El Ejemplo 1 se caracterizó adicionalmente mediante difracción de rayos X en polvo (Figura 3) y mediante DSC (Figura 5).

20

Ejemplo 2: Síntesis de 1-acetil-4-({[1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi}etil)piperazina maleato



A un tubo Eppendorf de 2 mL que contenía 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina (19 mg, 0.052 mmol) y ácido maleico (6 mg, 0.052 mmol), se agregaron 1 gota de etanol y dos bolas de molido de acero inoxidable antes de molerse durante 45 minutos a una tasa de 30 Hz (3 x 15 minutos) con un molino de bolas Retsch MM400. Después de secarse al vacío a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto del título como un sólido pastoso blancuzco al que se agregó etil éter (0.2 mL) antes de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se aisló mediante centrifugación (TA, 14000 rpm, 10 min). Después de secarse al vacío a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto del título como un sólido con buena cristalinidad (17 mg, 82% de rendimiento).

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, □): 8.23 (d, *J* = 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.76 (ddd, *J* = 11.1, 7.0, 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.62-7.55 (m, ¹H, ArH); 7.46-7.36 (m, ¹H, ArH); 6.57 (d, *J* = 2.7 Hz, ¹H, ArH); 6.26 (s, 2 H, CH=); 4.69 (s, 2 H, CH₂); 3.92-3.84 (m, 2 H, CH₂); 3.84-3.70 (m, 4 H, CH₂); 3.39-3.15 (m, 6 H, CH₂); 2.13 (s, 3H, CH₃). (Figura 6)

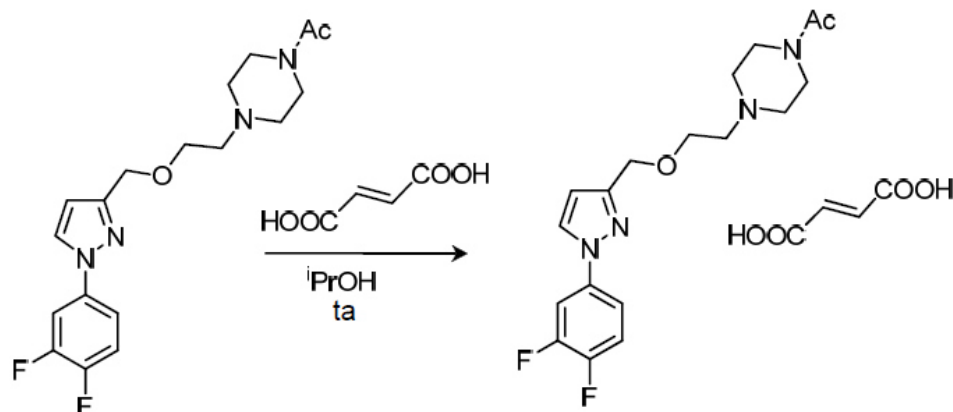
El Ejemplo 2 se caracterizó adicionalmente mediante difracción de rayos X en polvo (Figura 7) y mediante DSC (Figura 8).

De forma alternativa, el compuesto de Ejemplo 2 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía una solución turbia de 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina (109.1

mg, 0.2994 mmol) en *terc*-butil metil éter (1.1 mL) a 45°C, se agregó ácido maleico (35.2 mg, 0.303 mmol). La pasta resultante se agitó vigorosamente 1 h a 45°C proporcionando una suspensión de un sólido cristalino. Luego la suspensión resultante se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El sólido se filtró con un embudo sinterizado (porosidad 3) y se lavó con *terc*-butil metil éter (1x2 vol.). Después de secarse al vacío a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino (109 mg, 76% de rendimiento).

Ejemplo 3: Síntesis de 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina fumarato



A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina (35 mg, 0.1 mmol) y ácido fumárico (11.7 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), se agregó isopropanol (0.35 mL) a temperatura ambiente. Después de 3 h de agitar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró y se lavó con isopropanol (1x1.5 vol.). Después de secarse al vacío a temperatura ambiente, se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino (33 mg, 68 % de rendimiento).

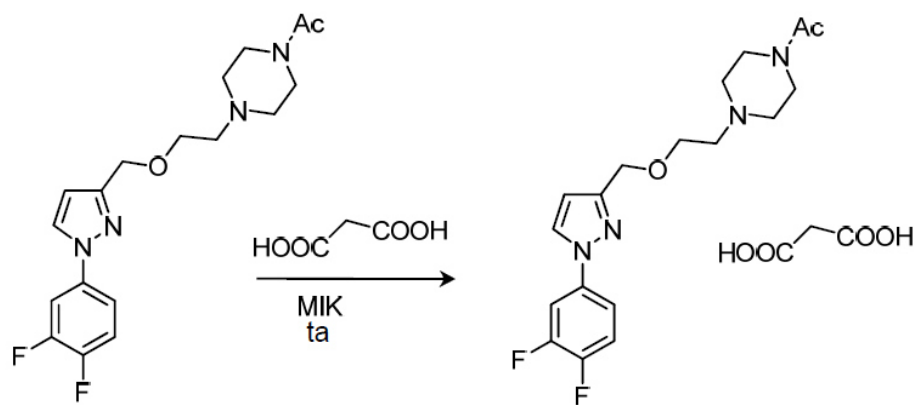
20

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, □): 8.21 (d, *J* = 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.75 (ddd, *J* = 11.1, 7.0, 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.61-7.54 (m, ¹H, ArH); 7.45-7.35 (m, ¹H, ArH); 6.73 (s, 2 H, CH=); 6.55 (d, *J* = 2.7 Hz, ¹H, ArH); 4.64 (s, 2 H, CH₂); 3.81-3.74 (m, 2 H, CH₂); 3.73-3.61 (m,

4 H, CH₂); 3.01-2.94 (m, 2 H, CH₂); 2.94-2.87 (m, 2 H, CH₂); 2.87-2.79 (m, 2 H, CH₂); 2.11 (s, 3H, CH₃). (Figura 9)

El Ejemplo 3 se caracterizó adicionalmente mediante difracción de rayos X en polvo
5 (Figura 10) y mediante DSC (Figura 11).

Ejemplo 4: Síntesis de 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)metil)piperazina malonato



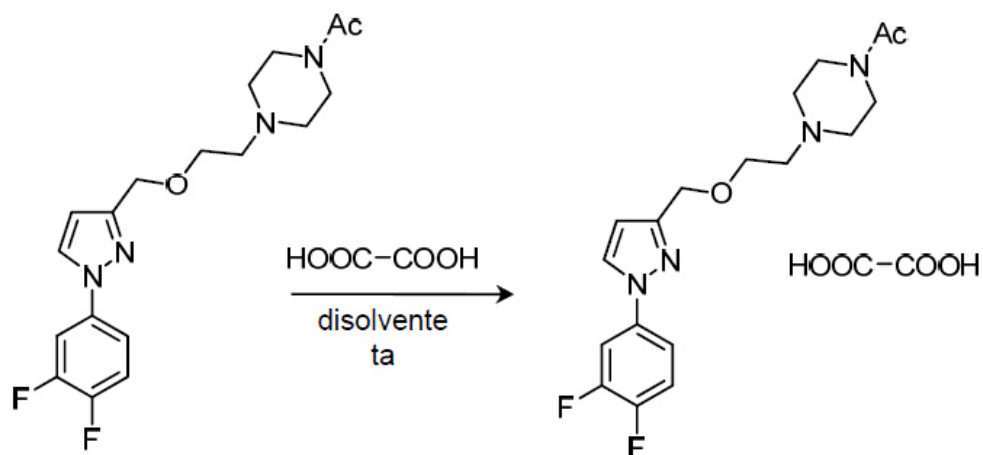
10

A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina (35 mg, 0.1 mmol) y ácido
fumárico (10 mg, 0.1 mmol) se agregó metil isobutil cetona (0.3 mL) a temperatura
ambiente. Después de 3 h la suspensión resultante se filtró y se lavó con metil isobutil
cetona (1x1.5 vol.). Después de secarse al vacío a temperatura ambiente, se obtuvo el
15 compuesto del título como un sólido (35 mg, 75 % de rendimiento).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz, □): 7.84 (d, *J* = 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.57 (ddd, *J* = 11.1, 7.0,
2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.41-7.34 (m, ¹H, ArH); 7.30-7.21 (m, ¹H, ArH); 6.45 (d, *J* = 2.7 Hz,
20 ¹H, ArH); 4.61 (s, 2 H, CH₂); 3.96-3.83 (m, 4 H, CH₂); 3.81-3.73 (m, 2 H, CH₂); 3.29-
3.17 (m, 6 H, CH₂); 3.17-3.09 (m, 2 H, CH₂); 2.11 (s, 3H, CH₃). (Figura 12)

El Ejemplo 4 se caracterizó adicionalmente mediante difracción de rayos X en polvo
(Figura 13) y mediante DSC (Figura 14).

Ejemplo 5: Síntesis de 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina oxalato



5

A un tubo Eppendorf de 2 mL que contenía 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina (25 mg, 0.068 mmol) y ácido oxálico (6.9 mg, 0.077 mmol), se agregaron 1 gota de *terc*-butil metil éter y dos bolas de molido de acero inoxidable antes de molerse durante 45 minutos a una tasa de 30 Hz (3 x 15 minutos) con un molino de bolas Retsch MM400. Después de secarse al vacío a temperatura ambiente, se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino en un rendimiento cuantitativo.

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, □): 8.22 (d, *J* = 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.76 (ddd, *J* = 11.7, 7.0, 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.61-7.55 (m, ¹H, ArH); 7.45-7.36 (m, ¹H, ArH); 6.57 (d, *J* = 2.7 Hz, ¹H, ArH); 4.67 (s, 2H, CH₂); 3.92-3.85 (m, 2H, CH₂); 3.82-3.75 (m, 4H, CH₂); 3.38-3.29 (m, 4H, CH₂); 3.29-3.21 (m, 2H, CH₂); 2.13 (s, 3H, CH₃). (Figura 15)

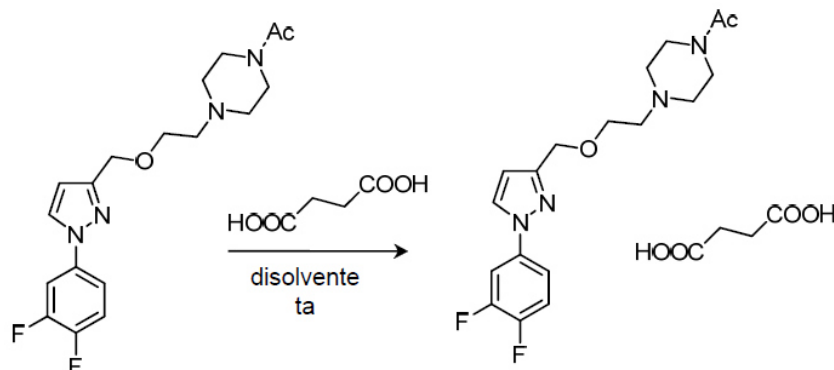
El Ejemplo 5 se caracterizó adicionalmente mediante difracción de rayos X en polvo (Figura 16) y mediante DSC (Figura 17).

De forma alternativa, el compuesto de Ejemplo 5 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

A un tubo Eppendorf equipado con agitador magnético que contenía una solución de 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina (30 mg, 0.082 mmol) en acetato de etilo (0.3 mL), se agregó ácido oxálico (7.5 mg, 0.083 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 h de agitar se observó un precipitado y la suspensión resultante se centrifugó para aislar el sólido. Se agregó acetato de etilo (0.2 mL) al sólido y se centrifugó nuevamente. El sólido recuperado se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino (37 mg, 99 % de rendimiento).

10

Ejemplo 6: Síntesis de 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina succinato



A un tubo Eppendorf de 2 mL que contenía 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina (24.6 mg, 0.067 mmol) y ácido succínico (10 mg, 0.084 mmol), se agregaron 1 gota de *tert*-butil metil éter y dos bolas de molido de acero inoxidable antes de molerse 45 minutos a una tasa de 30 Hz (3 x 15 minutos) con un molino de bolas Retsch MM400. El sólido resultante se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar un sólido amorfo (25 mg) al cual se agregó isobutil metil cetona (0.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y la suspensión resultante se centrifugó. El sólido obtenido de esta forma se secó a temperatura ambiente al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido (15 mg, 46 % de rendimiento).

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz, □): 8.20 (d, *J* = 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.75 (ddd, *J* = 11.7, 7.0, 2.7 Hz, ¹H, ArH); 7.60-7.54 (m, ¹H, ArH); 7.44-7.35 (m, ¹H, ArH); 6.55 (d, *J* = 2.7 Hz,

25

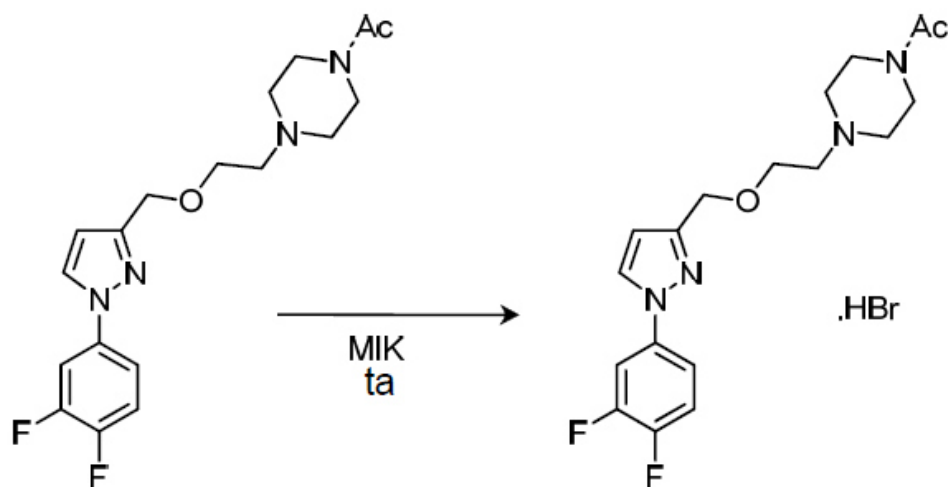
^1H , ArH); 4.61 (s, 2H, CH_2); 3.72 (t, $J = 5.5$, 2H, CH_2); 3.67-3.53 (m, 4H, CH_2); 2.84-2.73 (m, 2H, CH_2); 2.73-2.65 (m, 2H, CH_2); 2.65-2.58 (m, 2H, CH_2); 2.56 (s, 4H); 2.0.9 (s, 3H, CH_3). (Figura 18).

- 5 El Ejemplo 6 se caracterizó adicionalmente mediante difracción de rayos X en polvo (Figura 19) y mediante DSC (Figura 20).

De forma alternativa, el compuesto de Ejemplo 6 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

- A un tubo Eppendorf equipado con agitador magnético que contenía una solución de
- 10 1-acetil-4-({[1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi}etil)piperazina (30 mg, 0.082 mmol) en acetato de etilo (0.3 mL), se agregó ácido succínico (10 mg, 0.084 mmol) a temperatura ambiente. Después de una noche de agitar a temperatura ambiente se observó un precipitado. La suspensión resultante se centrifugó (25°C, 14000 rpm, 10 min) para aislar el sólido. Se agregó *terc*-butil metil éter (0.2 mL) y la mezcla se
- 15 centrifugó nuevamente (25°C, 14000 rpm, 10 min). El sólido recuperado se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un sólido (36 mg, 91 % de rendimiento).

Ejemplo 7: Síntesis de 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina bromhidrato



A un tubo Eppendorf equipado con agitador magnético que contenía una solución de
 5 1-acetil-4-([1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)etil)piperazina (15 mg, 0.041
 mmol) en isobutil metil cetona (0.3 mL), se agregó una solución de HBr en IPA (50 μ l
 de una solución preparada a partir de 50 μ l 48% HBr acuoso y 0.5 mL IPA, 0.04 mmol)
 a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitar se observó un precipitado. La
 suspensión resultante se centrifugó y el sólido obtenido de esta forma se secó al vacío
 10 a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un sólido
 cristalino (14 mg, 79% de rendimiento).

RMN- ^1H (CD_3OD , 400 MHz, $\square$): 8.24 (d, $J = 2.7$ Hz, ^1H , ArH); 7.76 (ddd, $J = 11.7$, 7.0,
 2.7 Hz, ^1H , ArH); 7.62-7.55 (m, ^1H , ArH); 7.47-7.37 (m, ^1H , ArH); 6.58 (d, $J = 2.5$ Hz, ^1H ,
 ArH); 4.70 (s, 2H, CH_2); 4.59 (sa, ^1H , CH_2); 4.11 (sa, ^1H , CH_2); 3.96-3.85 (m, 2H, CH_2);
 15 3.74-3.49 (m, 2 H, CH_2); 3.49-3.41 (m, 2H, CH_2); 3.26-2.98 (m, 2H, CH_2); 2.14 (s, 3H,
 CH_3). (Figura 21).

El Ejemplo 7 se caracterizó adicionalmente mediante difracción de rayos X en polvo
 (Figura 22) y mediante DSC (Figura 23).

De forma alternativa, el compuesto de Ejemplo 7 puede prepararse utilizando el siguiente procedimiento:

- A un tubo de ensayo equipado con agitador magnético que contenía una solución de 1-acetil-4-({[1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi}etil)piperazina (47 mg, 0.129 mmol) en isobutil metil cetona(0.7 mL), se agregó una solución de HBr en isopropanol (140 µl de una solución preparada a partir de 150 µl 48% HBr acuoso y 1.5 mL isopropanol, 0.13 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 h de agitar no se observó precipitación. Por lo tanto la solución se sembró con el compuesto previo y apareció un precipitado. Después de 2 h de agitar a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró y se lavó con isobutil metil cetona(0.5 mL). Después de secarse al vacío a temperatura ambiente, se obtuvo el compuesto del título como un sólido cristalino (37 mg, 65% de rendimiento).

Ejemplo 8: Solubilidad termodinámica

- Se describen protocolos generales para solubilidad termodinámica a pH 7.4 y pH 2.

○ A) Solubilidad termodinámica a pH 7.4

Solución amortiguadora

Se preparó solución amortiguadora de fosfato a pH 7.4 (25 mM) como se describe a continuación:

- Se preparó una solución de 25 mM de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (para 1 L de agua, peso 8.96 g).
Se preparó una solución de 25 mM de KH_2PO_4 (para 1 L de agua peso 3.4 g).
Se mezclaron solución de fosfato disódico (812 mL) y fosfato de potasio (182 mL) y se comprobó que el pH era 7.4.

Equipo

- Balanza de precisión analítica Mettler Toledo AT20.
- Balanza analítica Mettler Toledo PJ300.
- Cromatógrafo líquido Waters Alliance 2695.
- Agitador Thermomixer Control de Eppendorf a 25°C y 1250 rpm
- medidor de pH con semi-micro electrodo combinado.

Procedimiento

Sustancia de prueba

- Se disolvieron aproximadamente 4 mg del compuesto en un vial de HPLC (por duplicado) en 1 mL de solución amortiguadora. Después de agitar en un sistema Thermomixer Comfort durante 24 horas a 25°C, para alcanzar un equilibrio
- 5 termodinámico, la solución se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos.

La capa superior resultante se recogió con una pipeta de vidrio y se transfirió a los viales de HPLC para inyectarlos (10 µL) directamente en el instrumento de la HPLC.

Estándares

- 10 Los estándares se hicieron en metanol para asegurar la solubilidad del compuesto en su totalidad. A continuación se ilustra la preparación de calibradores de estándares:

Sol.A: 4 mg en 1 mL metanol (4000 µg/mL)

Sol.B: 0.5 mL de Sol. A a 5mL con metanol (400 µg/mL)

Sol.C: 1 mL de Sol. B a 10 mL con metanol (40 µg/mL)

- 15 Sol.D: 5 mL de Sol. C a 50 mL con metanol (4 µg/mL)

Sol.E: 4 mL de Sol. D a 10 mL con metanol (1.6 µg/mL)

- Se creó una curva de calibración mediante inyección de 10 µL de estándares, comenzando con el estándar más diluido. También se inyectaron blancos para verificar
- 20 la ausencia de contaminación.

Se inyectaron, por duplicado, 10 µL de sustancia de prueba, y el área pico promedio se interpoló en la curva de calibración (ver Tablas Ejemplos más adelante).

- 25 Condiciones cromatográficas

. Columna: XBridge C18 (o similar) 2.5 µm 4.6 x 50 mm

. Temperatura: 35°C

. Fase móvil: ACN / bicarbonato de amonio 10 mM.

Gradiente: 0-3.5 min: desde 15% CAN hasta 95% CAN

- 30 3.5 – 5 min: 95% ACN

5 – 6 min: 95 a 15% ACN

6 – 8 min: 15% ACN

. Flujo: 1.5 mL/min

. Detección: cercana a la longitud de onda UV máxima.

- B) Solubilidad termodinámica a pH 2

El mismo procedimiento precedente se llevó a cabo con HCl 0.01N, en lugar de solución amortiguadora.

5

8.1 Solubilidad termodinámica para el Ejemplo 1

De acuerdo con el protocolo descrito el Ejemplo 1 se disolvió completamente de forma que la solubilidad fue mayor que 4000 $\mu\text{g/mL}$ (pH=7.4). (Ver Tabla 5 y Tabla 6).

Tabla 5

MUESTRAS										
	Muestra	Condición	Vial	TA	Fecha Adquirido	Dilución	Vol de iny.	Detección	Área	Altura
1	Ejemplo 1 PROB pH 7.4 (1)	pH7.4	44	2.2	21/04/2012 6:01	1	10	PDA 290.0 nm	4351307	1096492
2	Ejemplo 1 PROB pH 7.4 (1)	pH7.4	44	2.2	21/04/2012 6:10	1	10	PDA 290.0 nm	4230788	1078515
3	Ejemplo 1 PROB pH 7.4 (2)	pH7.4	45	2.2	21/04/2012 6:19	1	10	PDA 290.0 nm	4757240	1203806
4	Ejemplo 1 PROB pH 7.4 (2)	pH7.4	45	2.2	21/04/2012 6:28	1	10	PDA 290.0 nm	4804788	1214183

Tabla 6

	Conc.	Unidades	Id Res	Id Cal	Peso de la muestra
1	3928	µg/ml	13370	13347	1
2	3817.1	µg/ml	13371	13347	1
3	4301.5	µg/ml	13372	13347	1
4	4345.3	µg/ml	13373	13347	1
Medio	4097.976				
% RSD	6.5				

8.2 Solubilidad termodinámica para el Ejemplo 2

De acuerdo con el protocolo descrito, el Ejemplo 2 se disolvió completamente de forma que la solubilidad fue mayor que 4000 µg/mL (pH=7.4). (Ver Tabla 7 y Tabla 8).

Tabla 7

MUESTRAS										
	Muestra	Condición	Vial	TA	Fecha Adquirido	Dilución	Vol de iny.	Detección	Área	Altura
1	Ejemplo 1 PROB pH 7.4 (1)	pH7.4	11	2.8	15/04/2015 13:33	1	10	PDA 290.0 nm	4533277	1173198
2	Ejemplo 1 PROB pH 7.4 (1)	pH7.4	11	2.8	15/04/2015 13:42	1	10	PDA 290.0 nm	4355437	1154617
3	Ejemplo 1 PROB pH 7.4 (2)	pH7.4	12	2.8	15/04/2015 13:51	1	10	PDA 290.0 nm	4288239	1131879
4	Ejemplo 1 PROB pH 7.4 (2)	pH7.4	12	2.8	15/04/2015 14:00	1	10	PDA 290.0 nm	4475398	1174356

Tabla 8

	Conc.	Unidades	Id Res	Id Cal	Peso de la muestra
1	4593.8	µg/ml	2800	2784	1
2	4408.7	µg/ml	2801	2784	1
3	4338.8	µg/ml	2802	2784	1
4	4533.6	µg/ml	2803	2784	1
Medio	4468.706				
% RSD	2.6				

Ejemplo 9: Parámetros farmacocinéticos C_{max} y AUC

Los farmacocinéticos del Ejemplo 1 y 2 se evaluaron utilizando el siguiente protocolo:

Animales

Se utilizaron ratas Wistar macho con un peso de 250 a 300 g ($\pm$ 20) proporcionadas por Harlan. Se pusieron a disposición agua y alimento durante todo el estudio.

Materiales

	Proveedor	Referencia
(Hidroxipropil)metilcelulosa	Sigma-Aldrich	H9262
Suero fisiológico Vitulia (isotónico)	ERN	999789.2
Fluorano - isoflurano	Abbot	880393H0
Etanol	Sharlau	ET0010
Dimetilsulfóxido anhidro (DMSO)	Carlo Erba	445131
Acetonitrilo	Sigma-Aldrich	34967
Ácido fórmico (98-100% pureza)	Riedel de Haën	33015
Tubos heparinizados (Microvette®)	Sarstedt	CB300

Administración y recolección de muestras

Se utilizaron dos ratas (R1 y R2) en los estudios de farmacocinéticos orales.

Se administró una sola dosis del compuesto evaluado mediante sonda oral [10 mg/kg como base libre (Ejemplo 0)] en 0.5% hidroxipropil metilcelulosa (1 mg/ml). Se recogieron muestras de sangre seriadas de cada rata a 15 y 30 min, 1, 2, 3, 5, 7 y 24 h.

Se recogió sangre de las venas safenas en tubos heparinizados. Se obtuvo plasma mediante centrifugación de la sangre a 4°C y 2280 x g durante 10 min y se mantuvo a -80°C hasta el análisis.

Procesamiento de las muestras

Se determinó la concentración del compuesto evaluado en las muestras de plasma mediante regresión lineal de mínimos cuadrados utilizando una curva de calibración de diez puntos. La curva de calibración se preparó en plasma blanco de una solución de trabajo de 1 mg/ml en DMSO.

Las muestras se descongelaron a temperatura ambiente el día del análisis. Después de la precipitación de proteína en plasma de muestras y estándares de calibración con acetonitrilo (1:4.3; v/v), la mezcla se agitó vorticialmente y se centrifugó (4°C y 16090 x g durante 10 min). Finalmente, se diluyó una alícuota del sobrenadante resultante 1/10 con agua (0.1% ácido fórmico) antes del análisis.

Método analítico

Las concentraciones en plasma del compuesto evaluado se determinaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas triple cuadrupolo (HPLC-MS/MS) mediante el siguiente método:

Columna: columna Atlantis® T3 (2.1x 100 mm, 3 µm) (Waters).

Fase móvil: A: 0.0155% agua fórmica

B: 0.0155% acetonitrilo fórmico

Lavado de muestreador automático: Disolvente 1: acetonitrilo

Disolvente 2: 5% acetonitrilo + 95% Agua

Análisis farmacocinéticos

Los parámetros farmacocinéticos de los estándares, tales como área bajo la curva (AUC), concentración en plasma pico (C_{max}), tiempo hasta la concentración pico (t_{max}), biodisponibilidad oral (F), eliminación total del plasma (Cl), volumen de distribución en estado estacionario (V_s), tiempo de residencia medio (MRT) y semivida terminal ($t_{1/2}$), se determinaron mediante análisis no compartimental de las curvas de concentración en plasma-tiempo (Phoenix v. 6.2.1.51, Pharsight, CA).

9.1 Parámetros farmacocinéticos para el Ejemplo 1

Tabla 9. Concentración en plasma después de una sola administración oral de 10 mg/kg a una rata Wistar macho (Figura 25)

Tabla 9

tiempo (h)	Concentración en plasma (ng/ml)	
	R1	R2
24	< lloq	< lloq
7	12.8	11.5
5	49.6	46.9
3	323.1	233.1
2	722.8	673.9
1	1066.8	1045.9
0.5	1301.9	741.6
0.25	1310.9	534.9

LLOQ: 2 ng/ml

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos después de una sola administración oral de 10 mg/kg a ratas Wistar macho

Tabla 10

Animal	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC (ng·h/ml)	F (%) ^a
1	0.9	1311	0.25	2950	66
2	0.9	1046	1.00	2340	53
Media	0.9	1178	0.63	2645	60
SD	0.0	187	0.53	432	9

^a Se utilizó una AUC media después de la administración i.v. para calcular F

De esta forma puede concluirse que:

- Después de la administración oral a la rata de 10 mg/kg, el Ejemplo 1 alcanza una concentración en plasma pico de aproximadamente 1000 ng/ml a 0.6 h luego de la administración (Tabla 9) y muestra una buena biodisponibilidad oral (60 %) (Tabla 10).

- La semivida terminal es muy corta (< 1 h). Esta semivida terminal se relaciona con un alto grado de eliminación del plasma (70% flujo de sangre hepática).
- El Ejemplo 1 muestra un volumen de distribución mayor que el volumen de agua corporal total (1.2 vs. 0.6 l/kg). Este resultado sugiere que el Ejemplo 1 es capaz de atravesar membranas celulares y/o tiene afinidad por componentes tisulares.

Cuando el volumen de distribución es mayor que el agua corporal total se considera que el compuesto está distribuido ampliamente y podría esperarse una buena exposición terapéutica del objetivo.

9.2 Parámetros farmacocinéticos para el Ejemplo 2

Tabla 11. Concentración en plasma después de una sola administración oral de 10 mg/kg a una rata Wistar macho (Figura 26)

Tabla 11

tiempo (h)	Concentración en plasma (ng/ml)	
	R1	R2
24	<lloq	<lloq
7	41	13
5	45	75
3	157	95
2	289	317
1	907	639
0.5	1251	1039
0.25	1386	1002

Lloq: 2 ng/ml

Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos después de una sola administración oral de 10 mg/kg a ratas Wistar macho

Tabla 12

Animal	t_{1/2} (h)	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC (ng·h/ml)	F (%)^a
1	1.7	1386	0.25	2227	50
2	1.2	1039	0.50	1768	40
Medio	1.5	1213	0.38	1997	45
SD	0.3	246	0.18	325	7

^a Se utilizó una AUC media después de la administración i.v. para calcular F

De esta forma puede concluirse que:

- Después de la administración oral a la rata de 10 mg/kg, el Ejemplo 2 alcanza una concentración en plasma pico de aproximadamente 1213 ng/ml a 0.4 h luego de la administración (Tabla 11).
- La semivida terminal es moderada (1.5 h) (Tabla 12).

La concentración en plasma pico se alcanza a 0.63 (Ejemplo 1) y 0.38 h luego de la administración (Ejemplo 2) lo que sugiere una absorción rápida y, por lo tanto, podría esperarse un inicio rápido de la acción.

Se prefiere la alta exposición para asegurar la actividad deseada para el compuesto. Después de administrar 10 mg/kg, el área bajo la curva (AUC) proporciona una exposición oral cercana a 2600 (ejemplo 1) y 2000 ng·h/ml (Ejemplo 2), valores que podrían ser considerados suficientemente altos.

La biodisponibilidad (F) es la fracción de la dosis que alcanza una circulación sistémica sin modificaciones. Se considera que el buen valor encontrado (60% para el Ejemplo 1 y 45% para el Ejemplo 2) provoca una exposición suficientemente alta y también válida para evitar el riesgo de una alta variabilidad entre pacientes de las concentraciones en sangre de un compuesto con baja biodisponibilidad.

REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona.
2. La sal cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal se selecciona del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos y ácidos orgánicos.
3. La sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha sal se selecciona de clorhidrato, maleato, fumarato, malonato, succinato, oxalato y/o bromhidrato.
4. La sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal es la sal clorhidrato de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona.
5. La sal cristalina de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal es la sal de maleato de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona.
6. Una composición farmacéutica que comprende al menos una sal cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. La sal cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como medicamento.
8. La sal cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o afección mediada por un receptor sigma.
9. La sal cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en diarrea, trastornos lipoproteicos, migraña, obesidad, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas que incluyen

cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; disquinesia tardía, accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, accidente cerebrovascular, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia, inflamación o enfermedades autoinmunes.

- 10.** La sal cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad, en donde la enfermedad es dolor, preferiblemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.
- 11.** La sal clorhidrato de acuerdo con la reivindicación 4 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad en donde la enfermedad es dolor, preferiblemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.
- 12.** La sal maleato de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad en donde la enfermedad es dolor, preferiblemente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

RESUMEN**SALES DE 1-(4-(2-((1-(3,4-DIFLUOROFENIL)-1H-PIRAZOL-3-IL)METOXI)ETIL)PIPERAZIN-1-IL)ETANONA**

La presente invención se refiere a sales de 1-(4-(2-((1-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)etil)piperazin-1-il)etanona, específicamente a las clorhidrato y maleato, a composiciones farmacéuticas que las comprenden y a su uso en terapia y/o profilaxis de enfermedades asociadas con el receptor sigma.

FIGURA 1

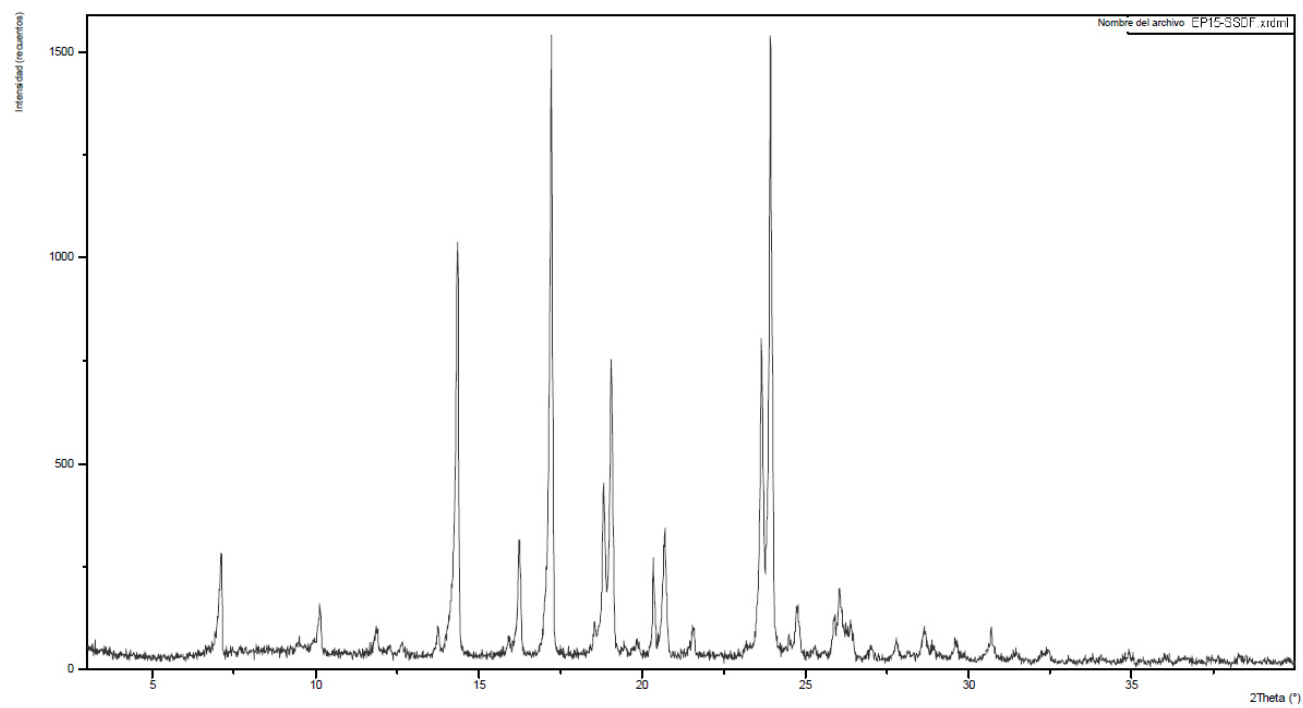


FIGURA 2

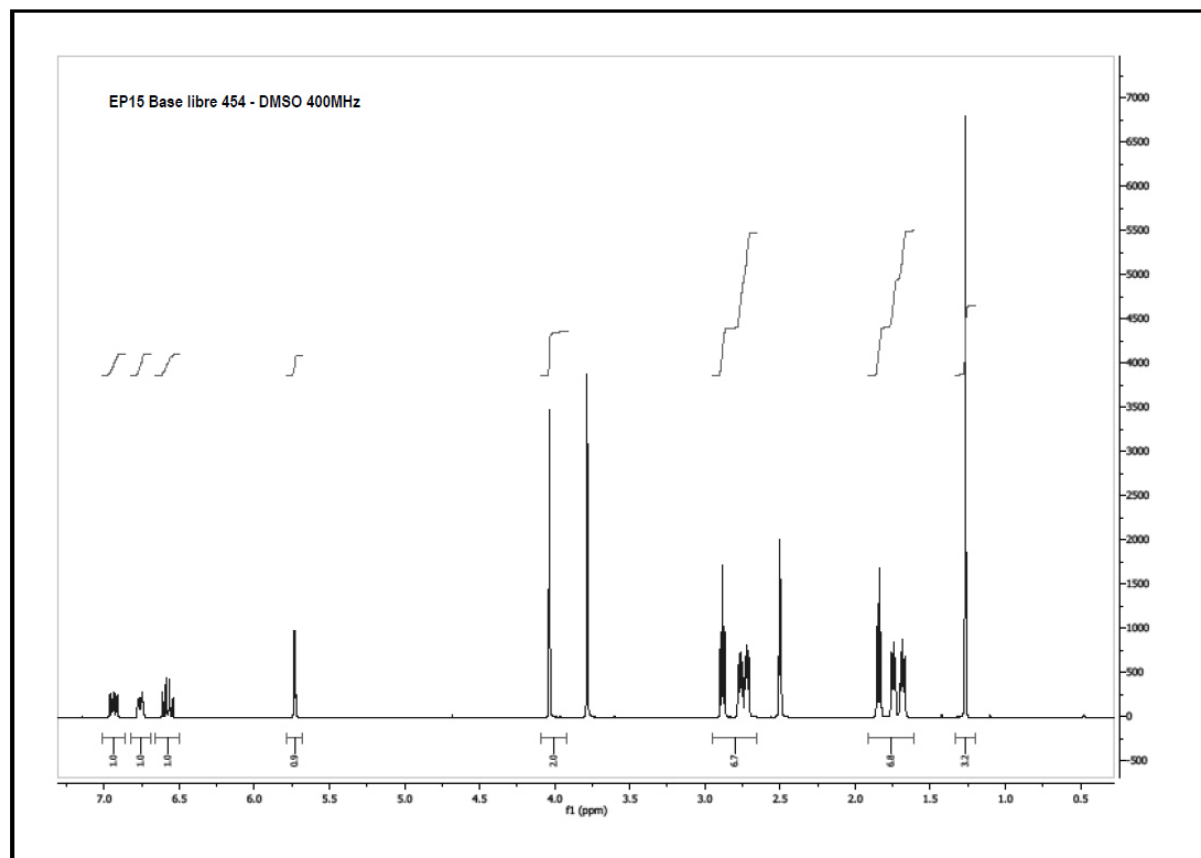


FIGURA 3

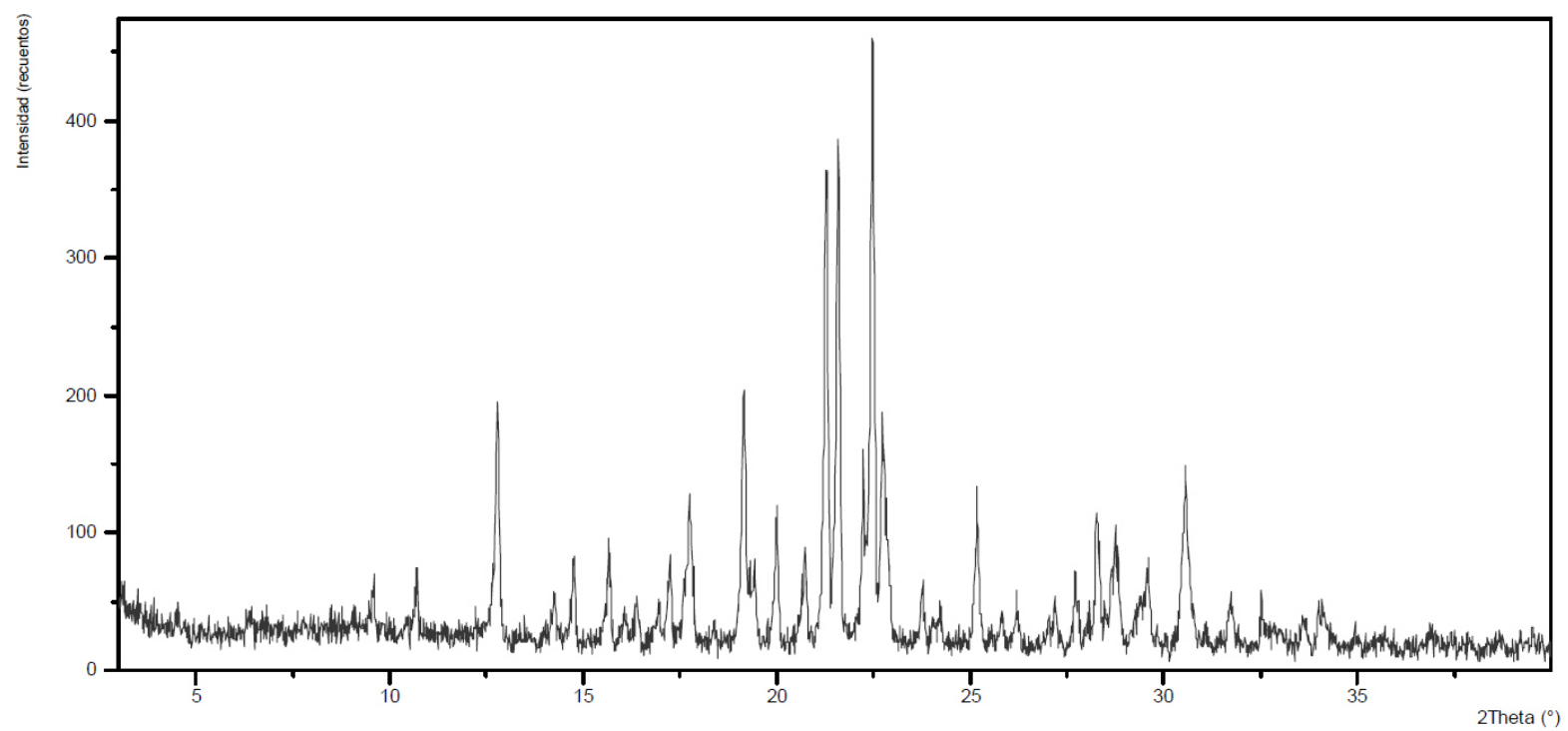


FIGURA 4

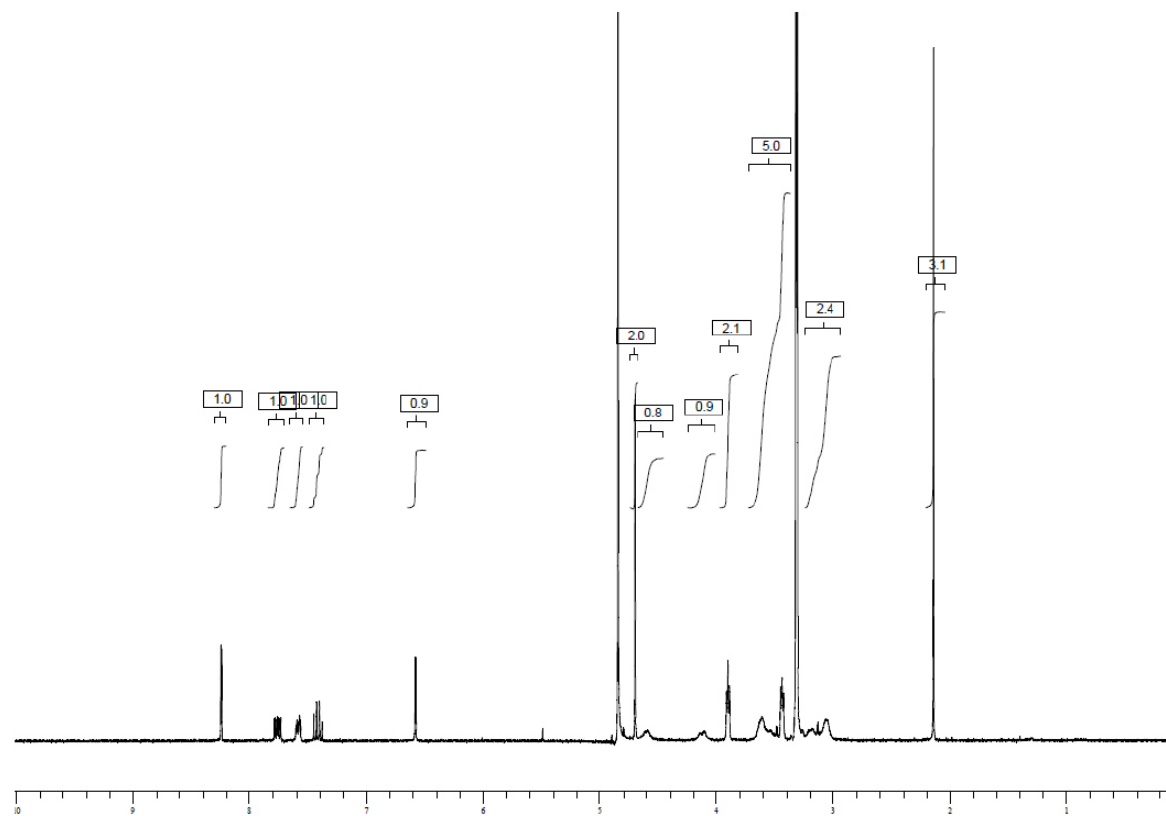
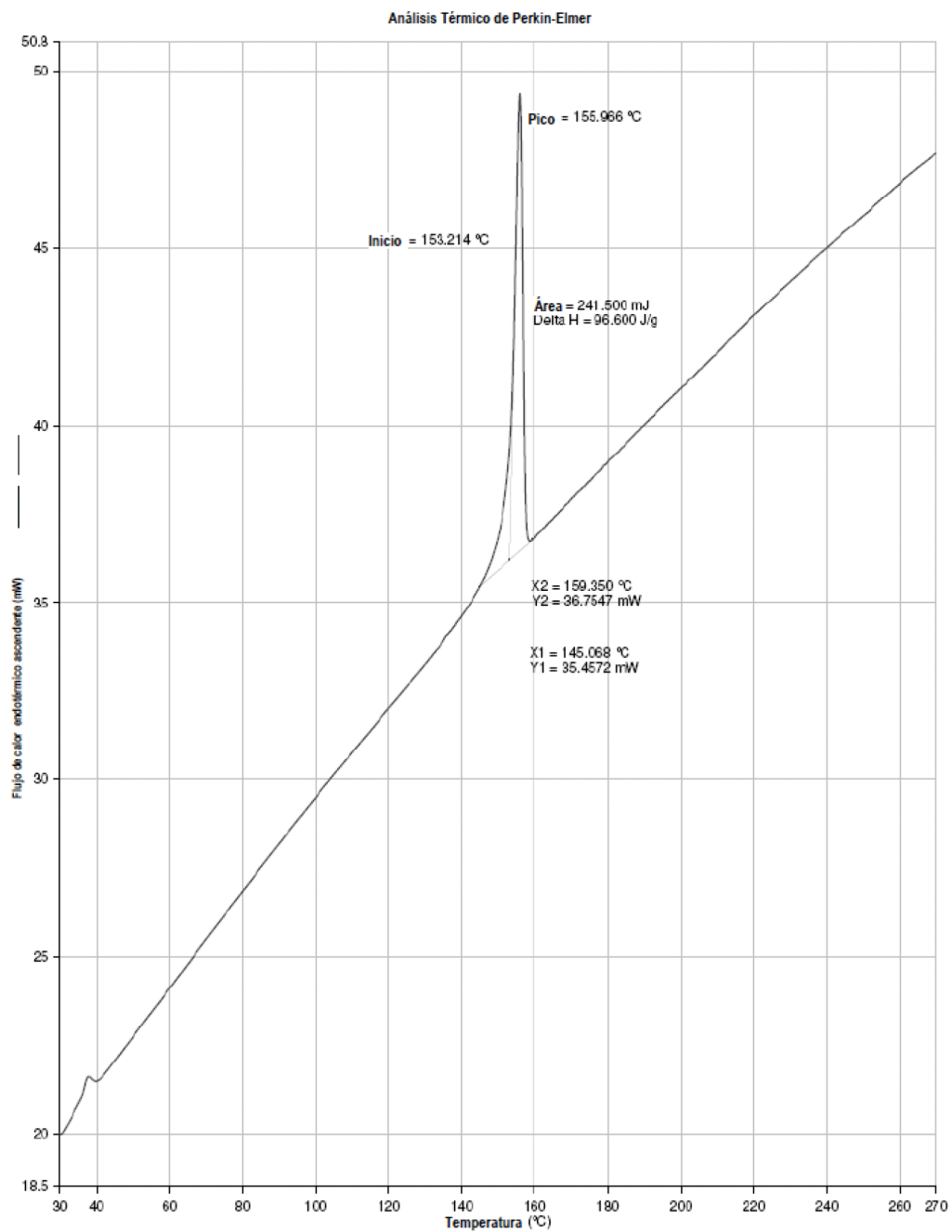


FIGURA 5

FIGURA 5



1) Retención durante 1.0 min a 30.00 °C

2) Calor de 30.00 °C a 270.00 °C a 10.00 °C/min

14 / 9 / 2012 12:53:38 PM

FIGURA 6

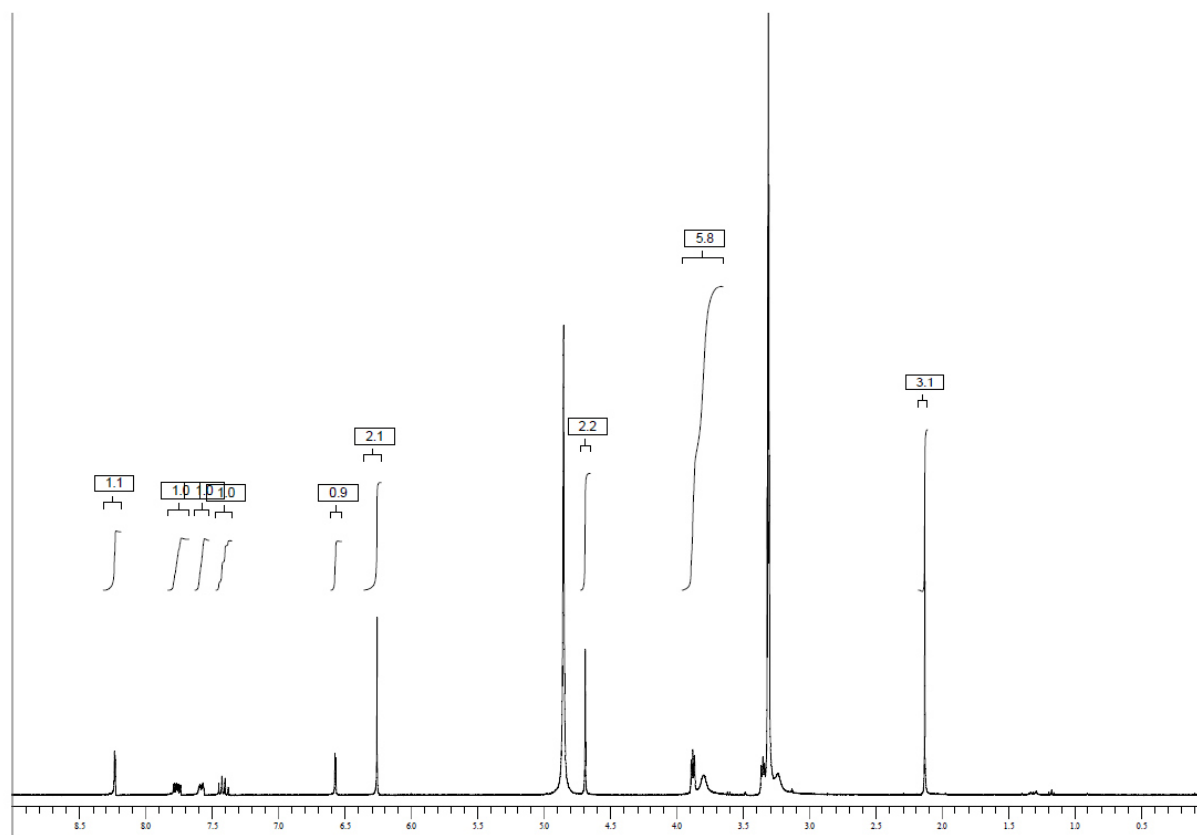


FIGURA 7

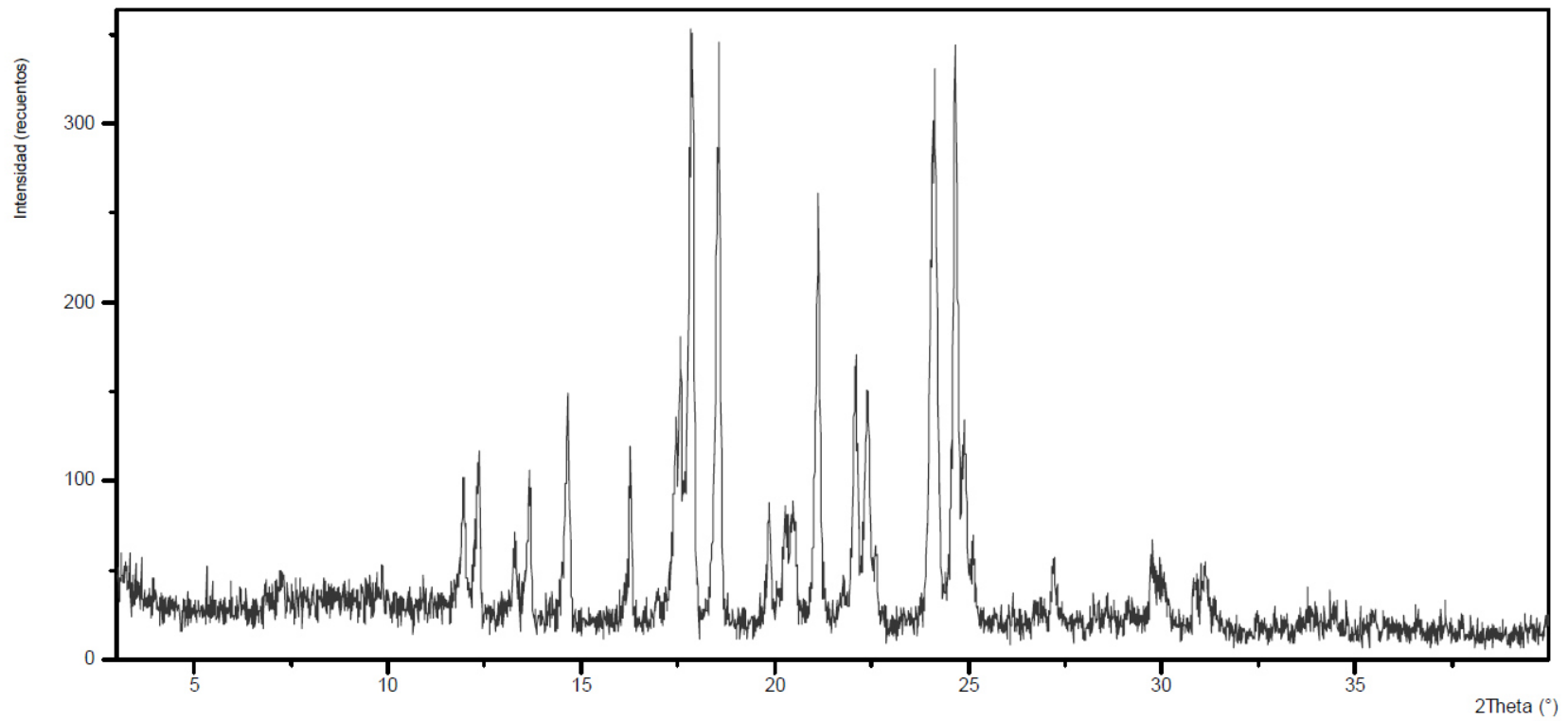


FIGURA 8

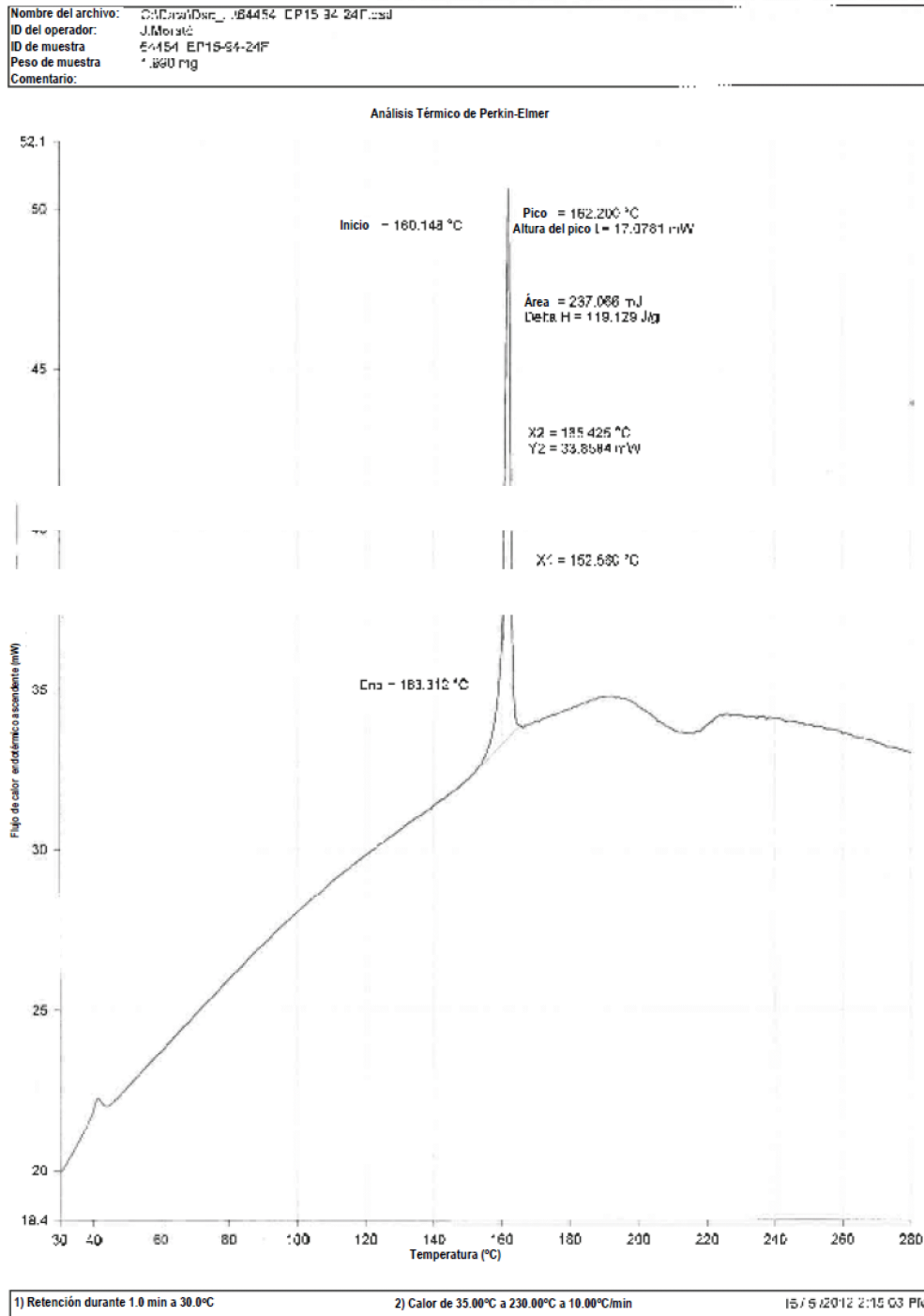


Figura 9

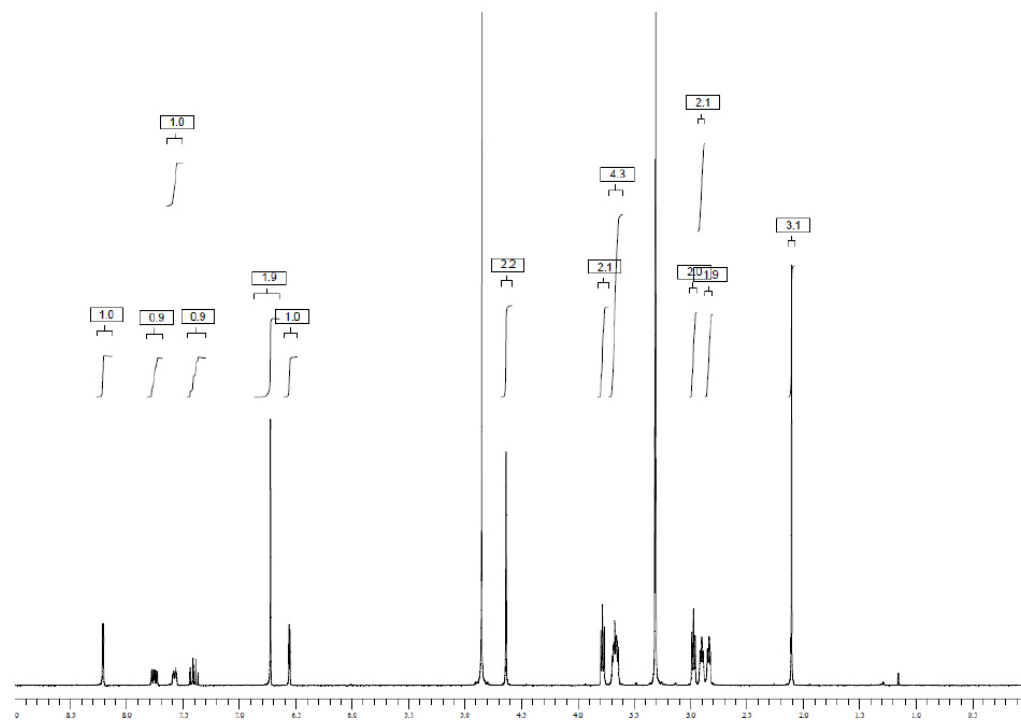


Figura 10

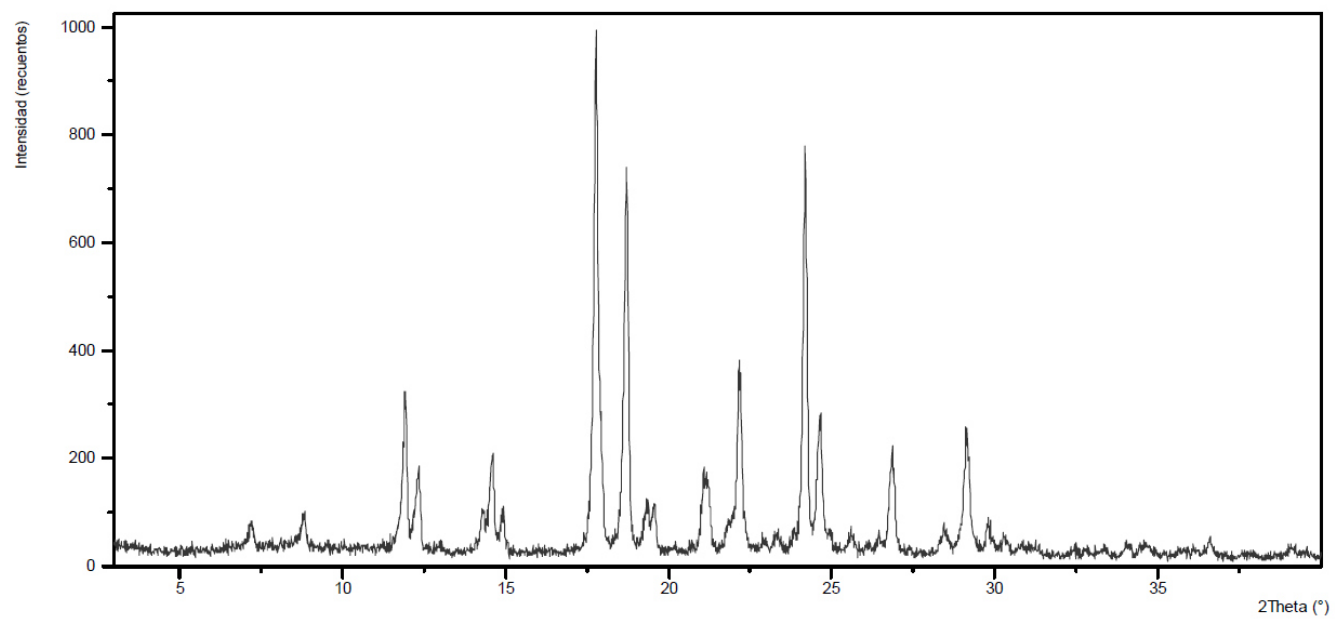


Figura 11

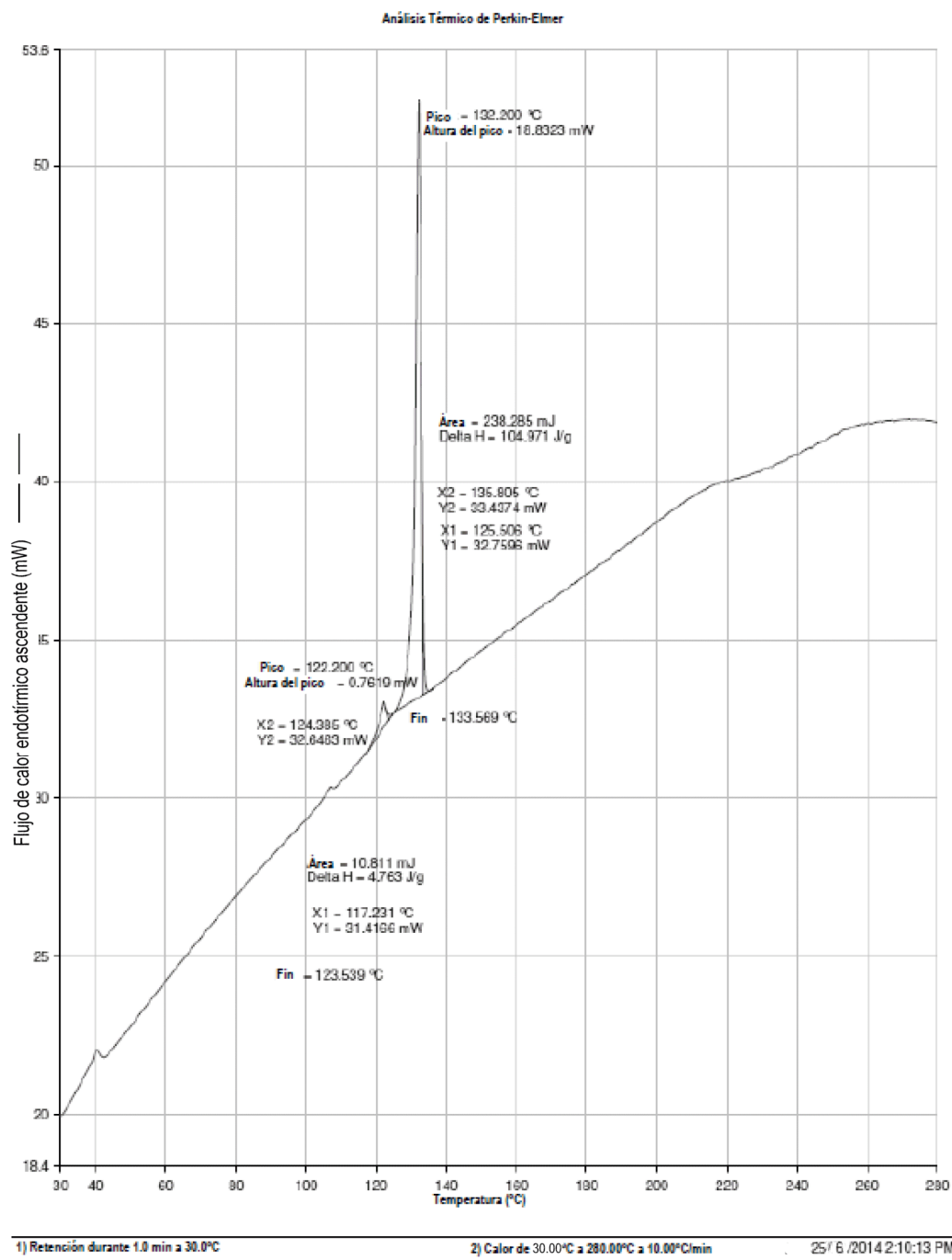


FIGURA 12

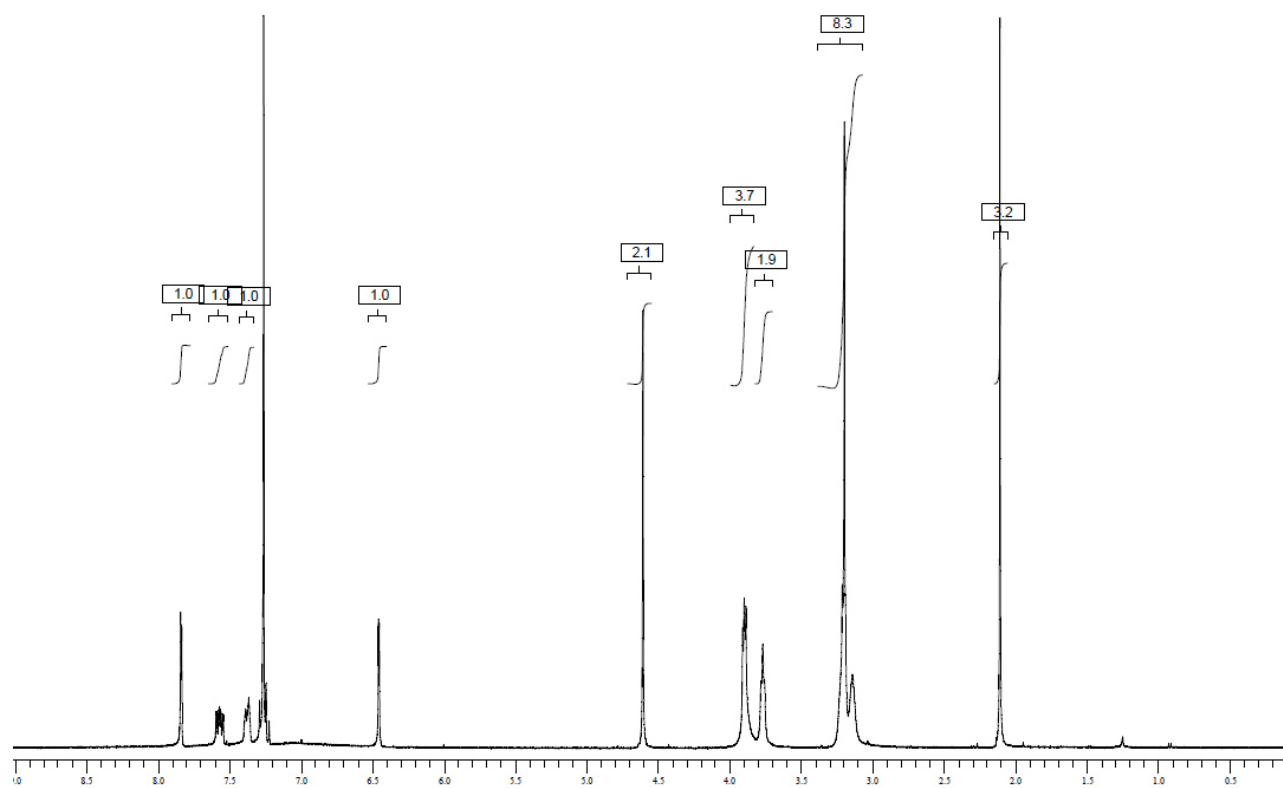


FIGURA 13

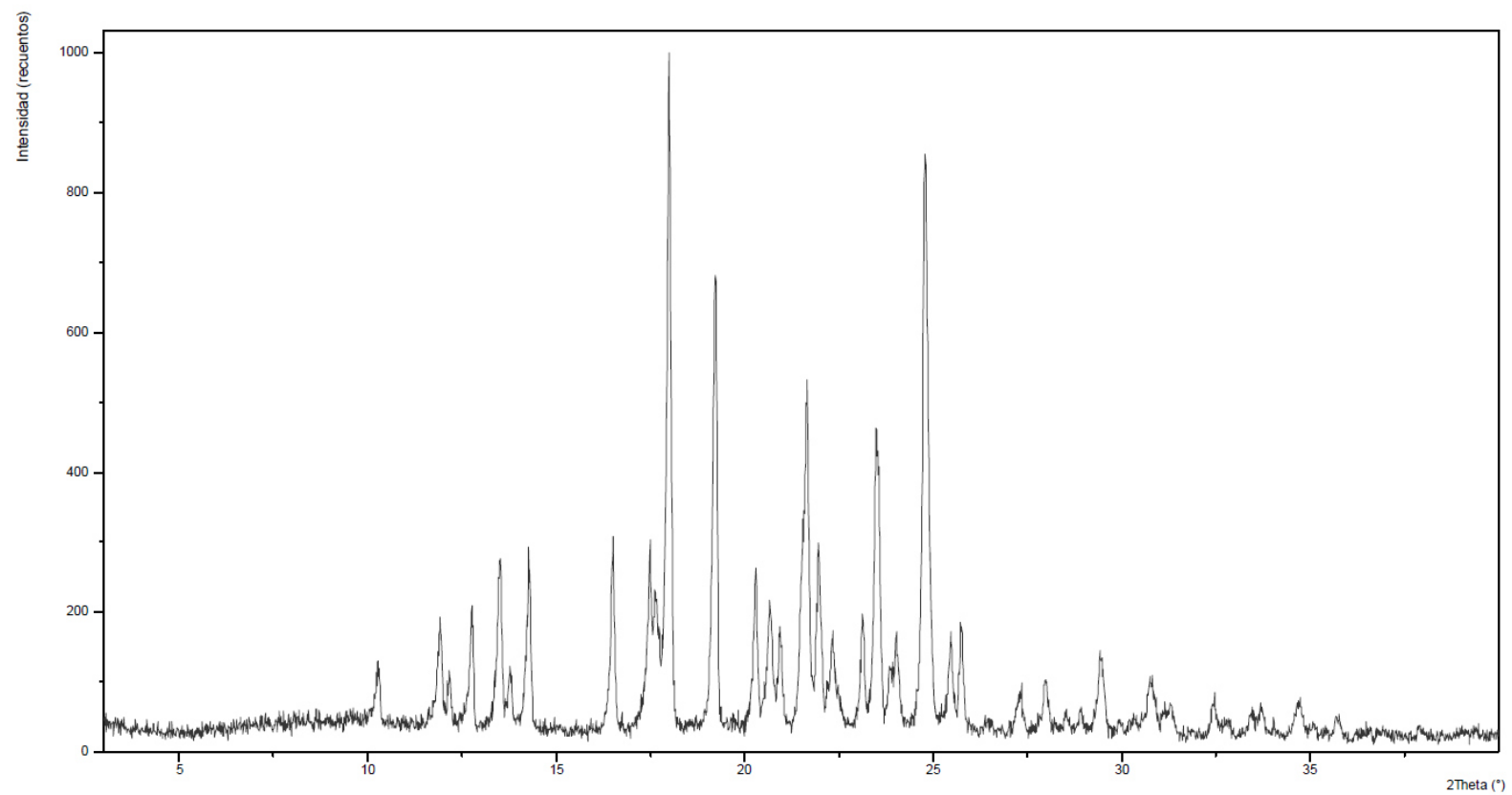
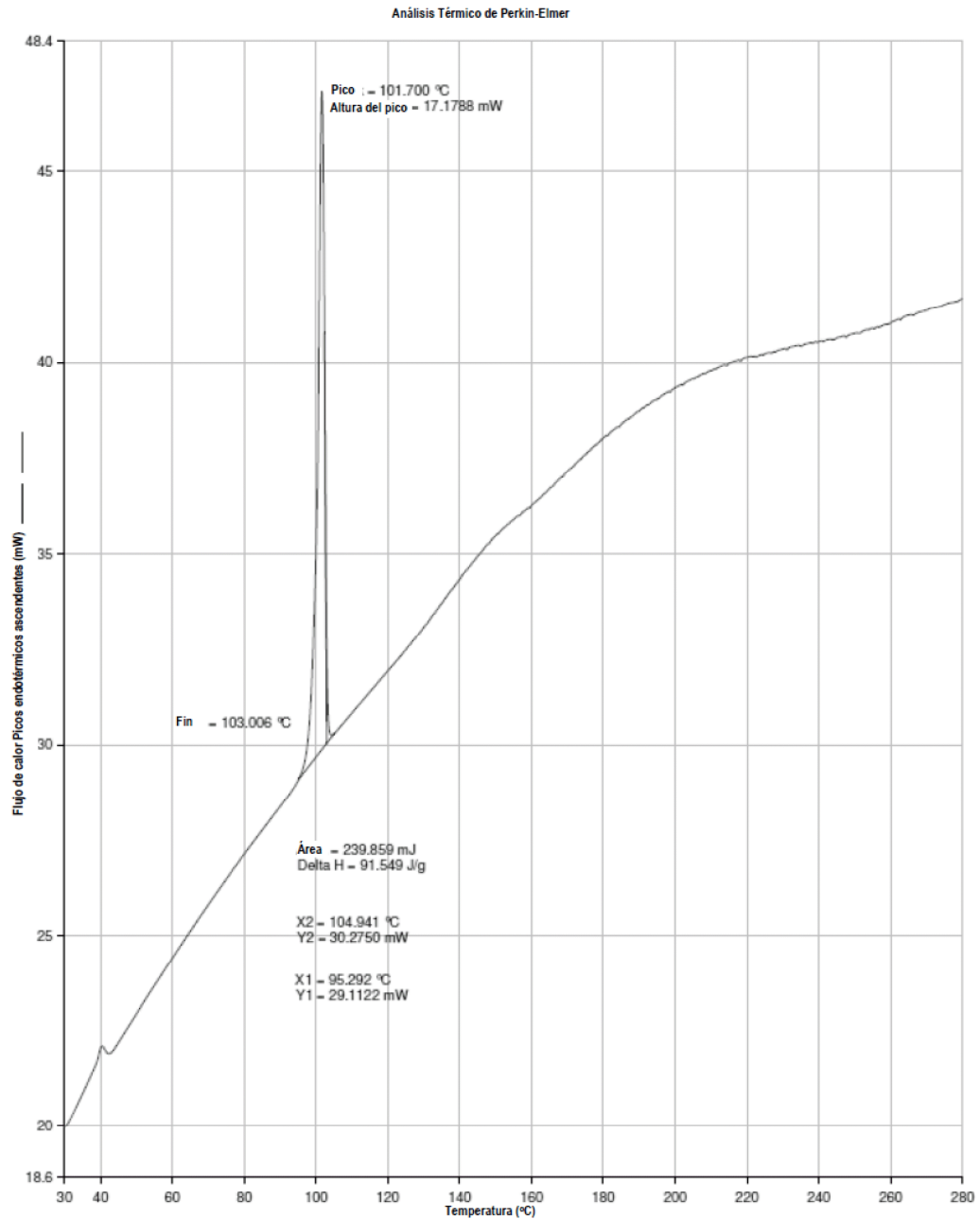


FIGURA 14



1) Retención durante 1.0 min a 30.0°C

2) Calor de 30.00°C a 280.00°C a 10.00°C/min

26 / 6 / 2014 12:35:02 PM

FIGURA 15

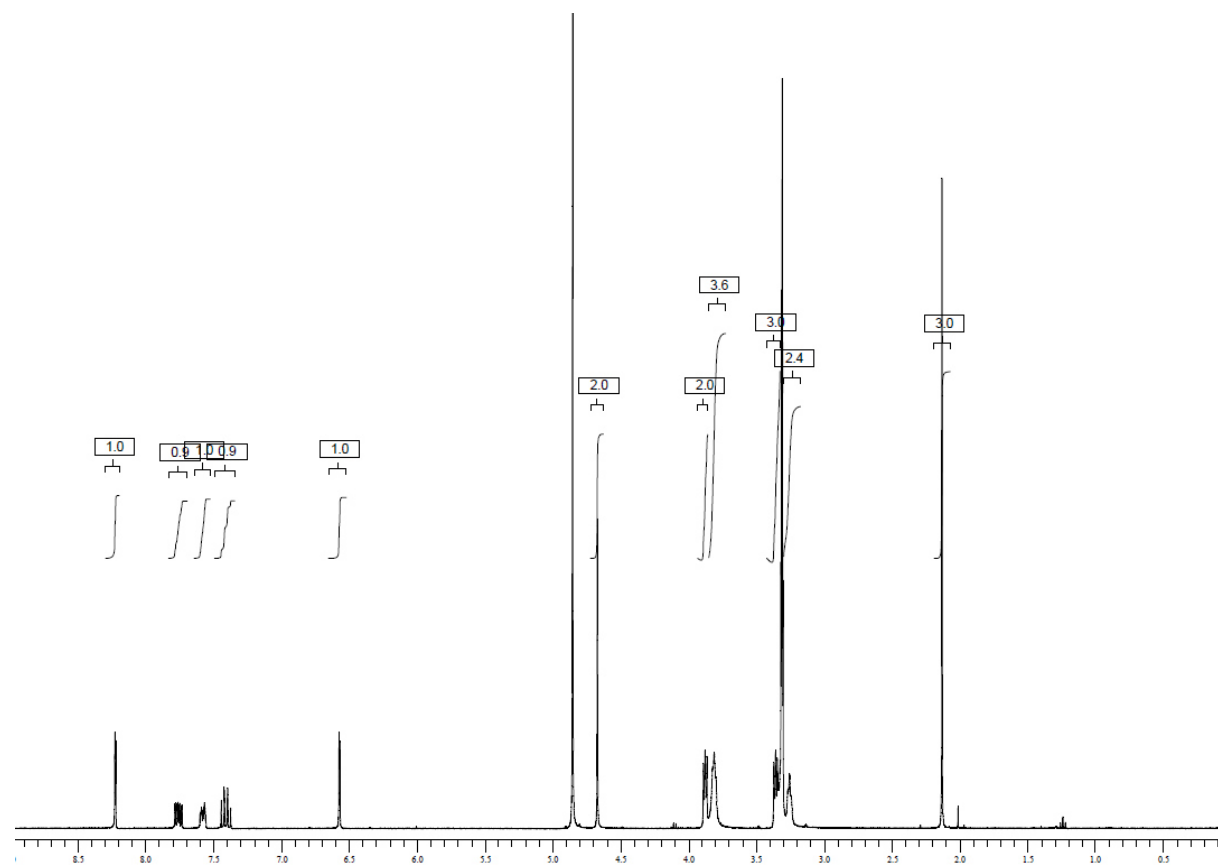


FIGURA 16

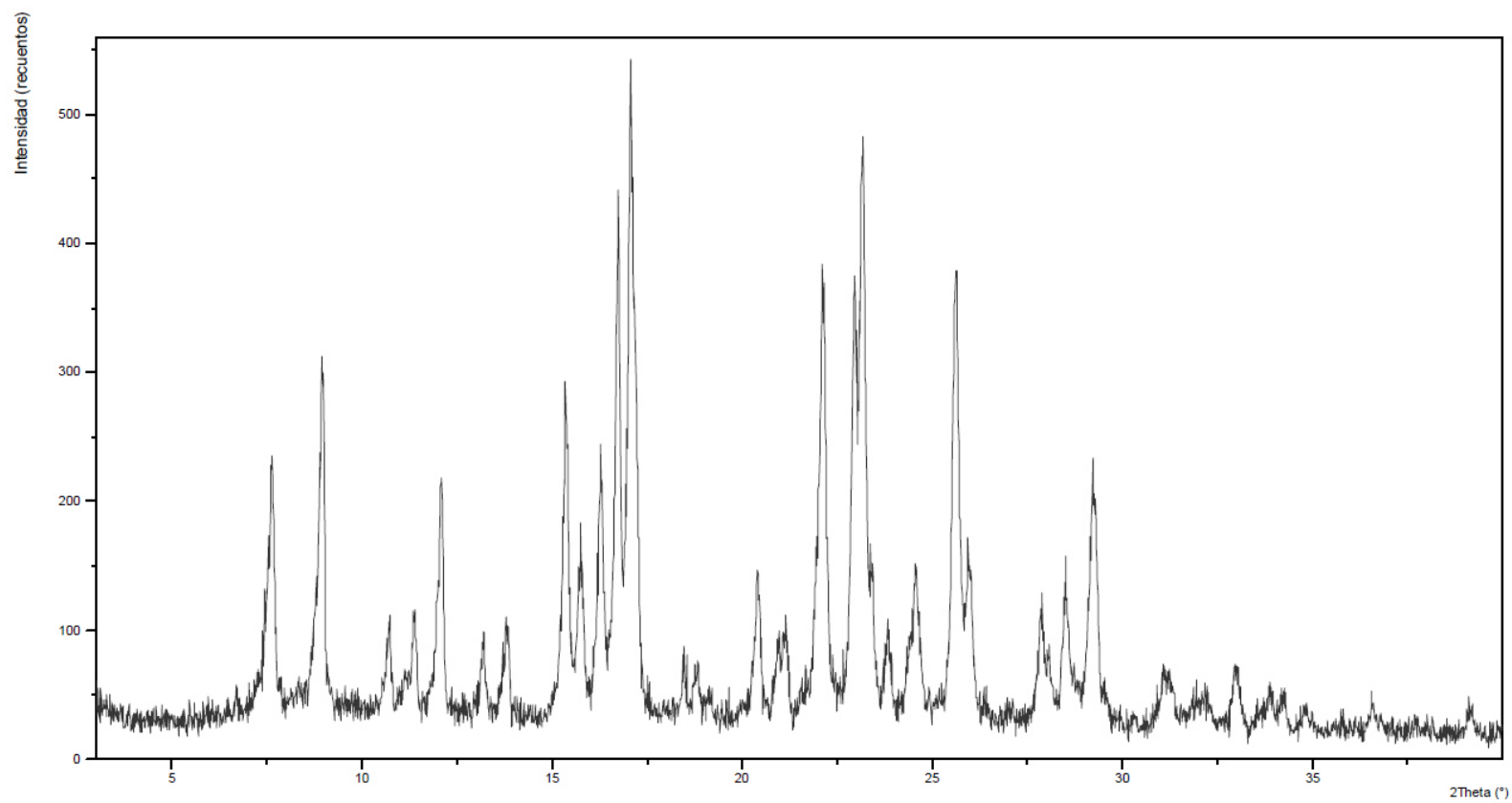


FIGURA 17

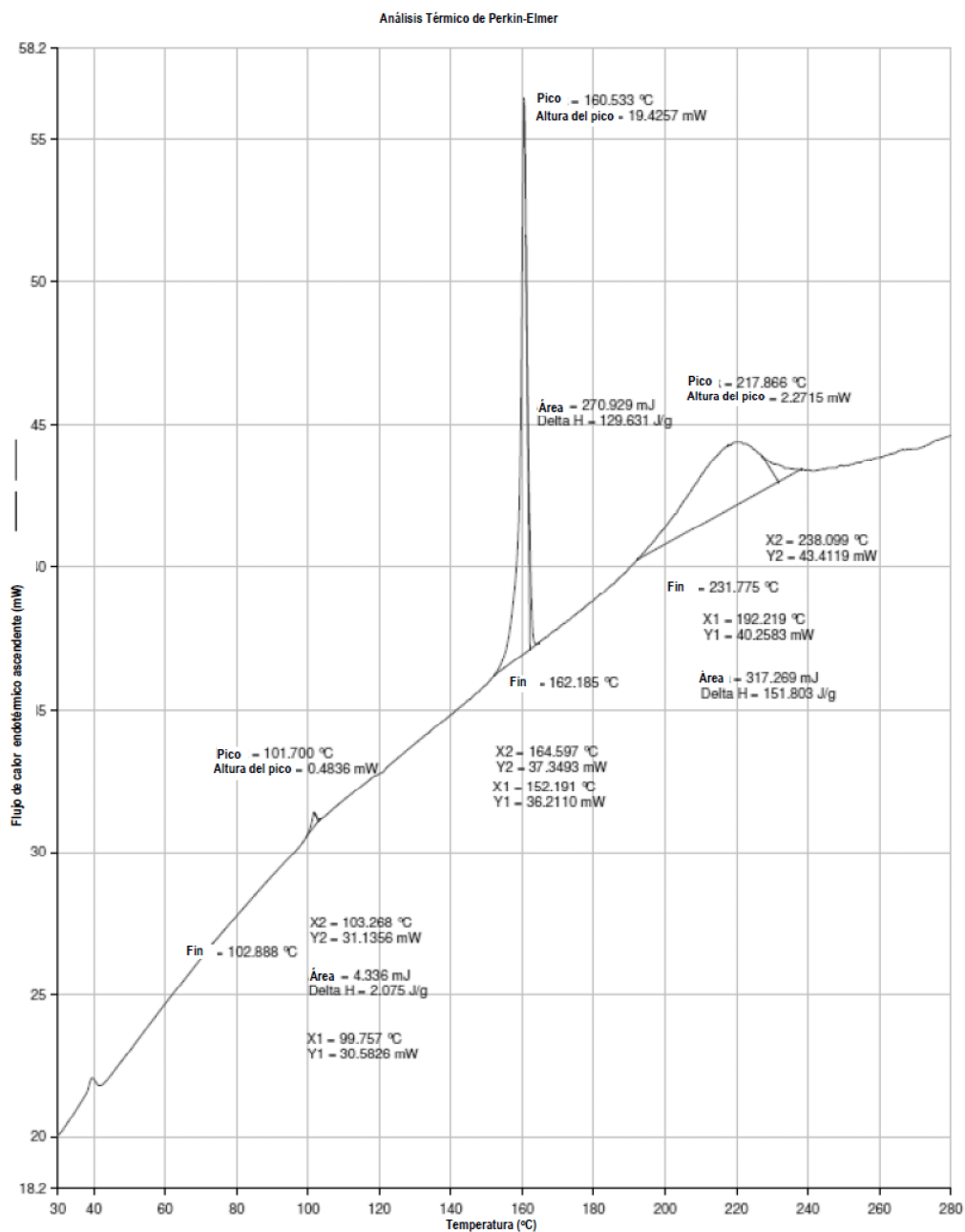


FIGURE 18

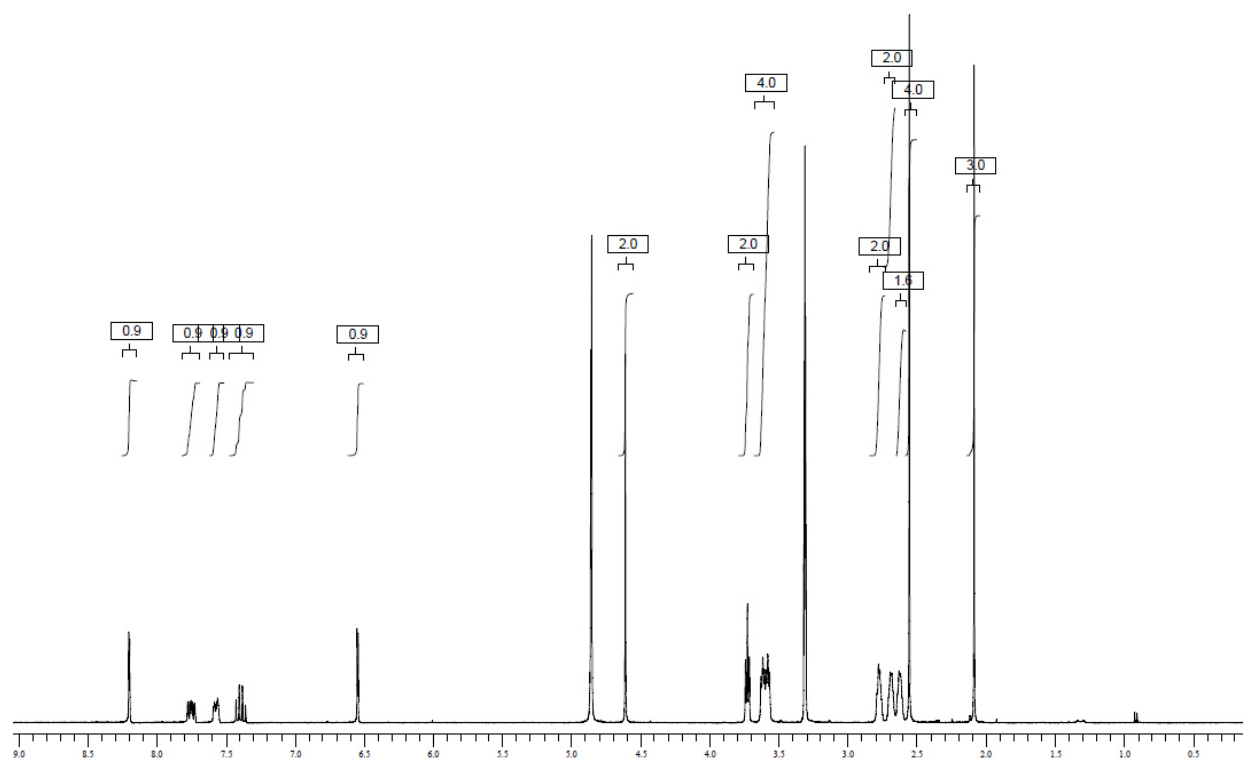


FIGURA 19

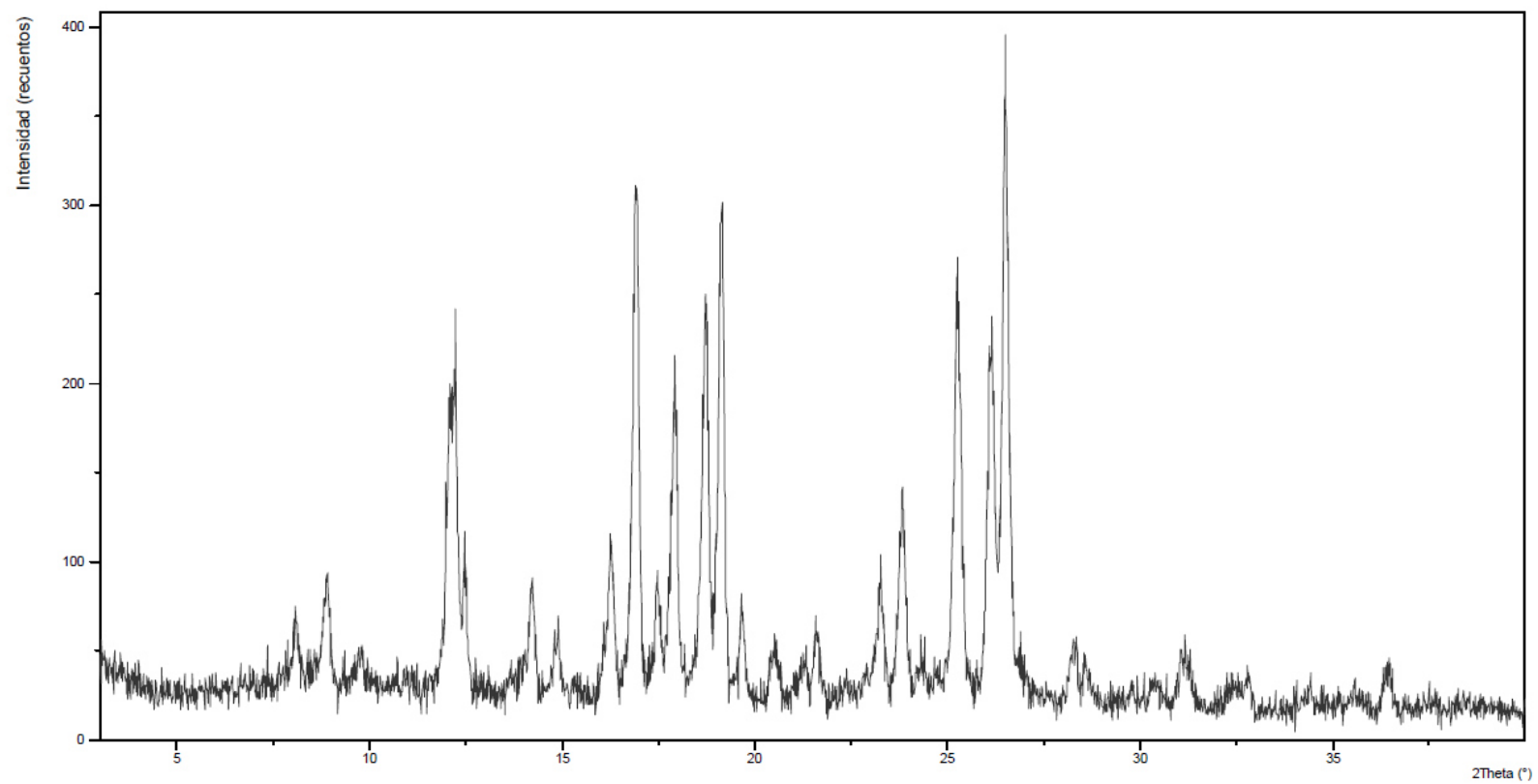
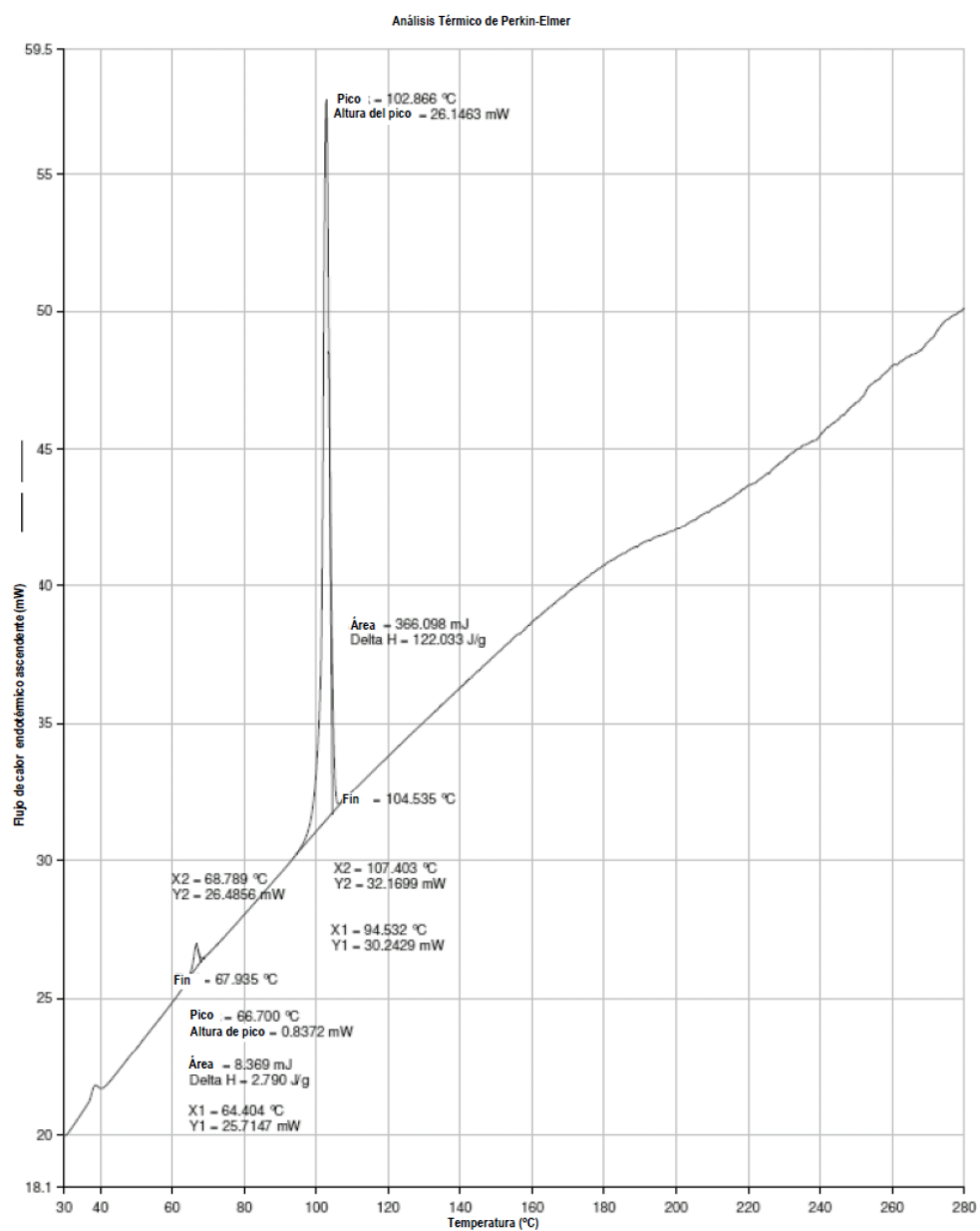


FIGURA 20



1) Retención durante 1.0 min a 30.0°C

2) Calor de 30.00°C a 280.00°C a 10.00°C/min

26 / 6 / 2014 3:05:16 PM

FIGURA 21

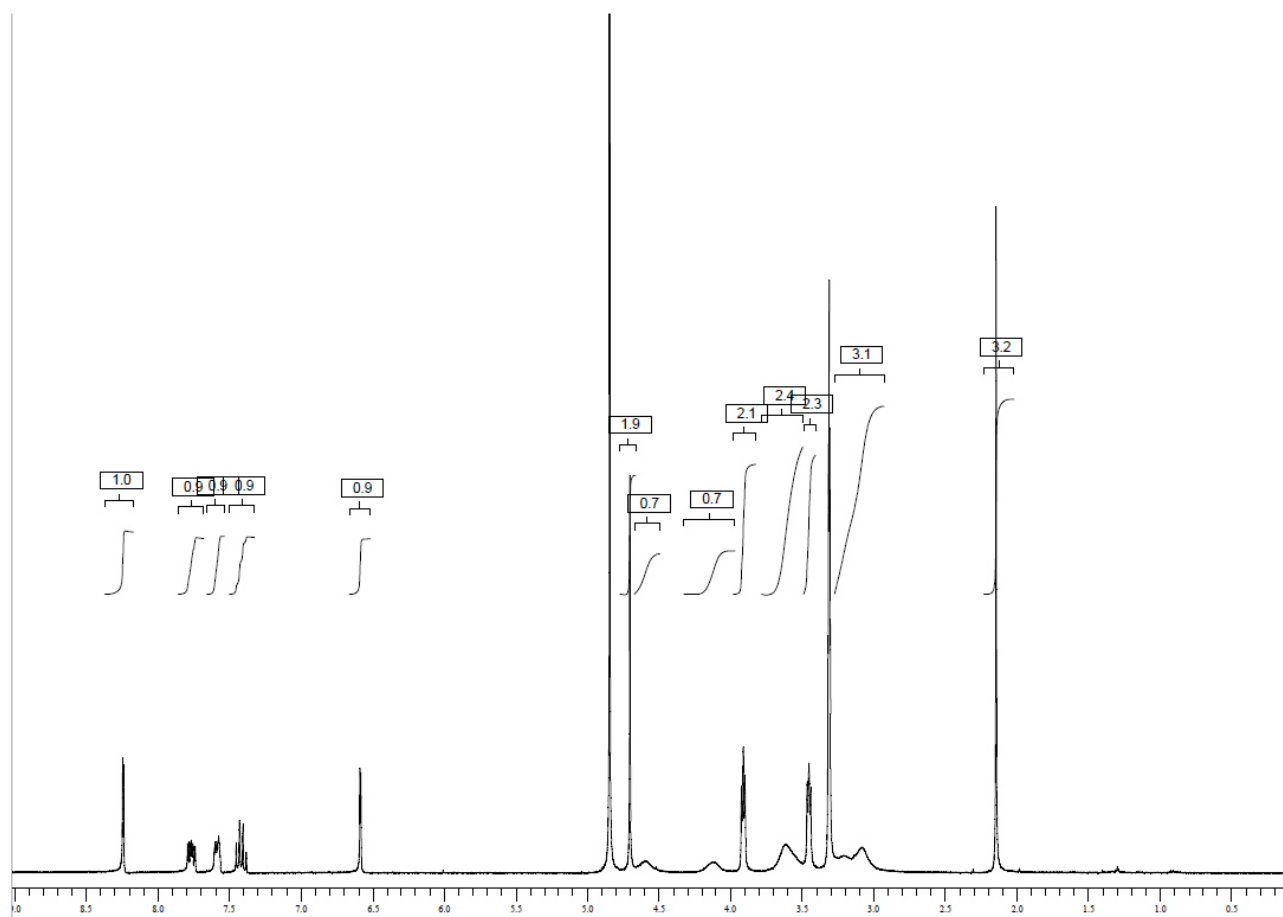


FIGURA 22

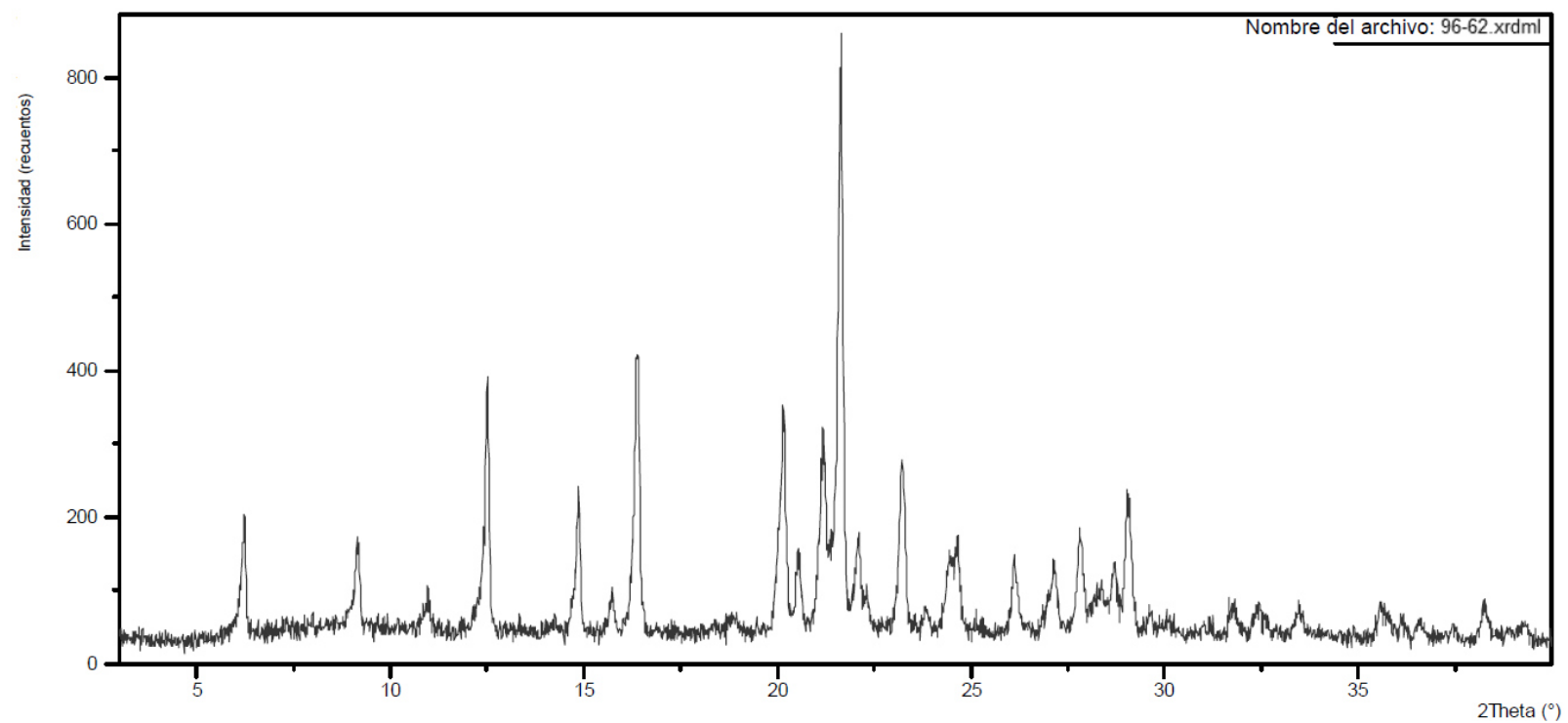


FIGURA 23

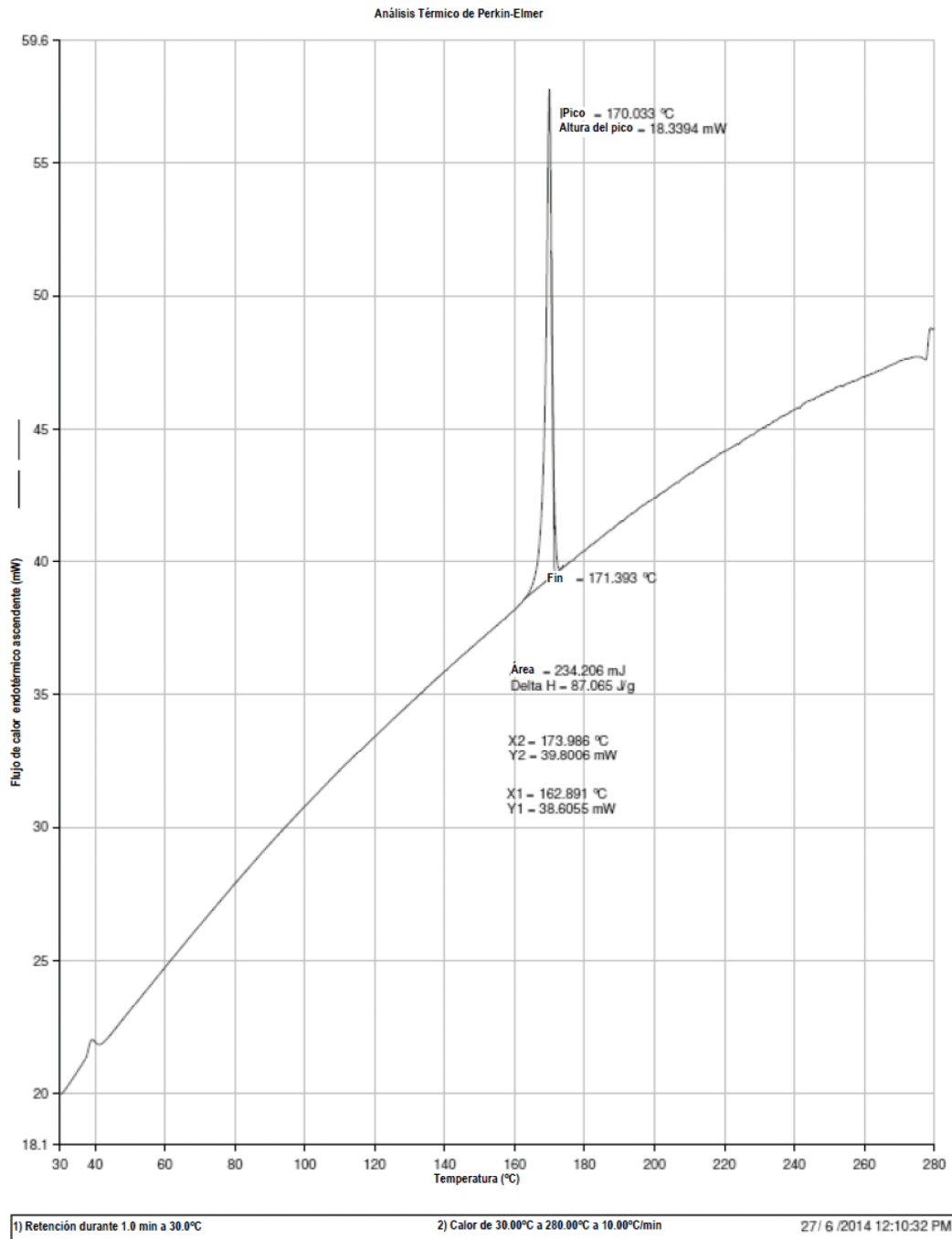


FIGURA 24

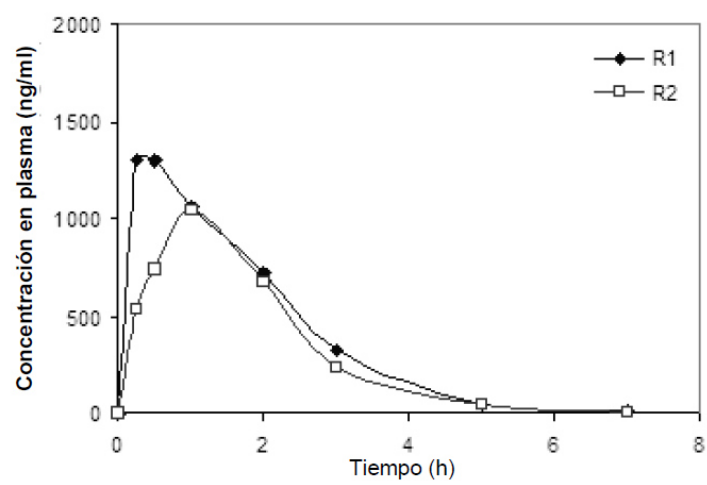


Figura 25

