

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención presenta un método para la preparación de un compuesto de 1,2,4-triazolona 2,4,5-trisustituida, compuestos intermedios novedosos y su uso en los métodos para la preparación de dicho compuesto de 1,2,4-triazolona 2,4,5-trisustituida.

ANTECEDENTES

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más común en los seres humanos con una supervivencia de 5 años de solamente alrededor del 30%. El patrón de tratamiento con quimioterapia para la LMA no ha cambiado significativamente en las últimas décadas lo que resalta la necesidad de proporcionar terapias novedosas. Alrededor del 10% de LMA pertenecen a un subtipo de leucemia promielocítica aguda (LPA) que se trata con ATRA o trióxido de arsénico lo que conduce a un aumento drástico de la supervivencia del paciente, con tasas de supervivencia totales de más del 70%, desafortunadamente aún hace falta una terapia de diferenciación comparable para la incidencia más alta de LMA no LPA. Por lo tanto, existe un gran interés y una gran necesidad médica de nuevas terapias.

Existen diversos estudios preclínicos que indican el beneficio de los inhibidores de DHODH en indicaciones hematológicas y de cánceres sólidos. Leflunomida fue vinculada con la diferenciación de la leucemia y también Brequinar demostró eficacia in vivo en modelos de leucemia en ratones (CPEC induce la diferenciación eritroide de células de leucemia mieloide humana K562 a través del agotamiento de CTP y p38 MAP quinasa, Huang M. et al, Leukemia 2004, 18, 1857-1863; además Dexter D.L. et al, Cancer Research 1985, 45, 5563-5568).

La DHODH está situada en las mitocondrias y es la enzima responsable de la cuarta etapa y la etapa limitadora de la tasa en la síntesis de pirimidina de novo que convierte dihidroorotato en orotato (Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides, Löffler M. et al, Molecular and Cellular Biochemistry 1997, 174, 125-129).

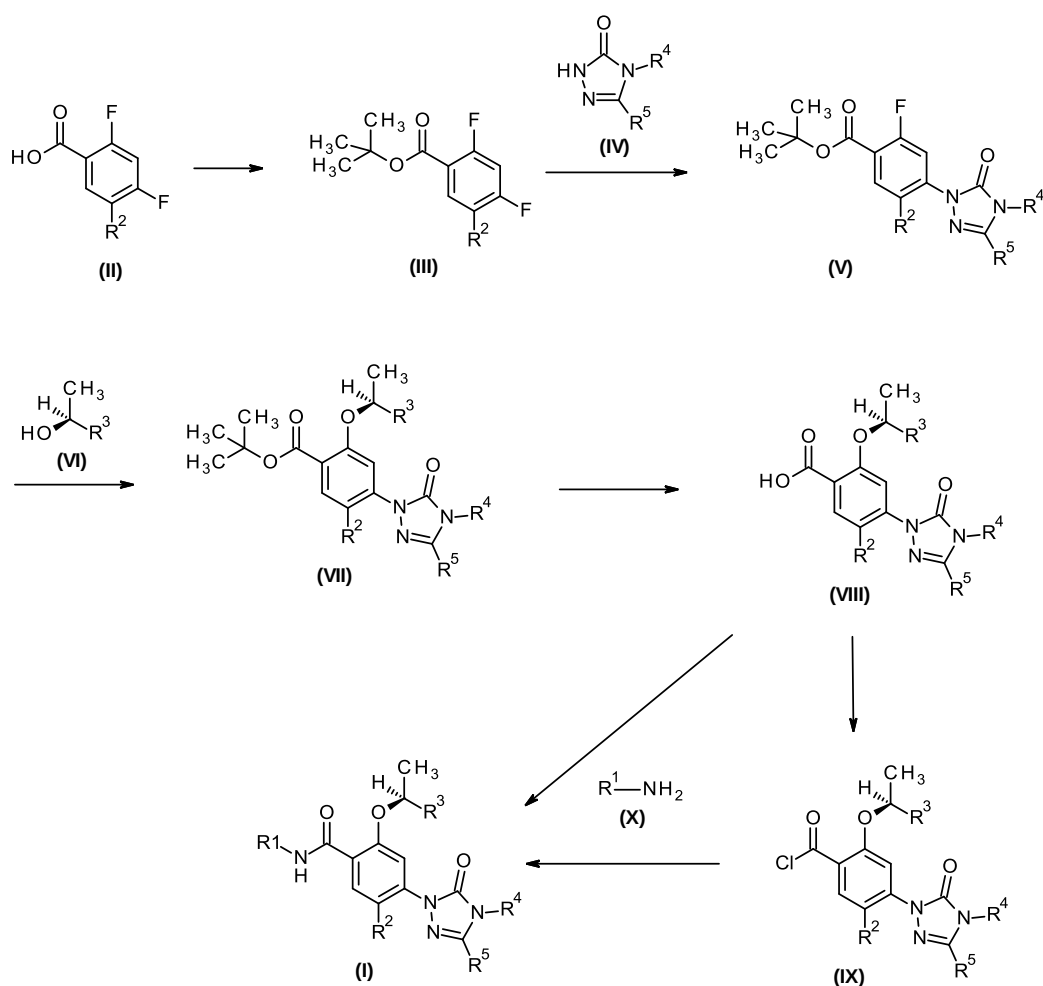
Como la producción de pirimidina es esencial para la síntesis de ADN y ARN, la DHODH es sumamente importante para la proliferación celular. Se considera que la enzima es un objetivo farmacológico atractivo para el cáncer, enfermedades inmunológicas, parasitarias y virales.

Algunos compuestos de 2,4,5-triazolona son conocidos de los documentos US 6444613 B1, WO199802422, US 2016/0251341, WO2010/077686, WO 2013/186692. Se ha

descubierto que el inhibidor de DHODH según lo descrito en la presente solicitud inhibe eficazmente DHODH y, por consiguiente, parece tener propiedades farmacológicas valiosas a ser desarrolladas para cubrir la falta de tratamiento para los pacientes con LMA no LPA mencionados anteriormente.

De los documentos WO 99/54315, WO 11/129133, WO 2013/186692, WO 2014/089140 y WO2018/077923 (PCT/EP2017/077252) se conocen métodos para la preparación de compuestos de triazolona, se describen las siguientes rutas, entre otras cosas:

Ruta sintética 1



Esquema 1

Los compuestos de las fórmulas generales (II), (IV), (VI) y (X) están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles para el dominio público.

Se pueden preparar benzoatos de terc-butilo de fórmula general (III) a partir de derivados del ácido benzoico de fórmula general (II) de acuerdo con procedimientos disponibles para el dominio público, según lo puede entender el experto en la técnica. Alternativamente, se pueden preparar los benzoatos terc-butílicos de fórmula general (III) a partir de derivados del ácido benzoico de fórmula general (II) mediante la formación in situ de los cloruros ácidos correspondientes y subsiguiente reacción con terc-butanol. La formación in situ de cloruros ácidos a partir de los ácidos benzoicos de fórmula general (II) se puede lograr, por ejemplo utilizando cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, ambos reactivos son utilizados en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida.

La formación de benzoatos terc-butílicos de fórmula general (V) se puede lograr mediante la reacción de triazolinonas de fórmula general (IV) con benzoatos terc-butílicos de fórmula general (III) en presencia de una base. El uso de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno como base orgánica en acetonitrilo a 80°C fue considerado preferido.

La formación de ácidos benzoicos de fórmula general (VIII) se puede lograr mediante reacción de benzoatos terc-butílicos de fórmula general (V) con alcoholes de fórmula general (VI) en presencia de una base, y posterior saponificación del éster resultante de fórmula general (VII).

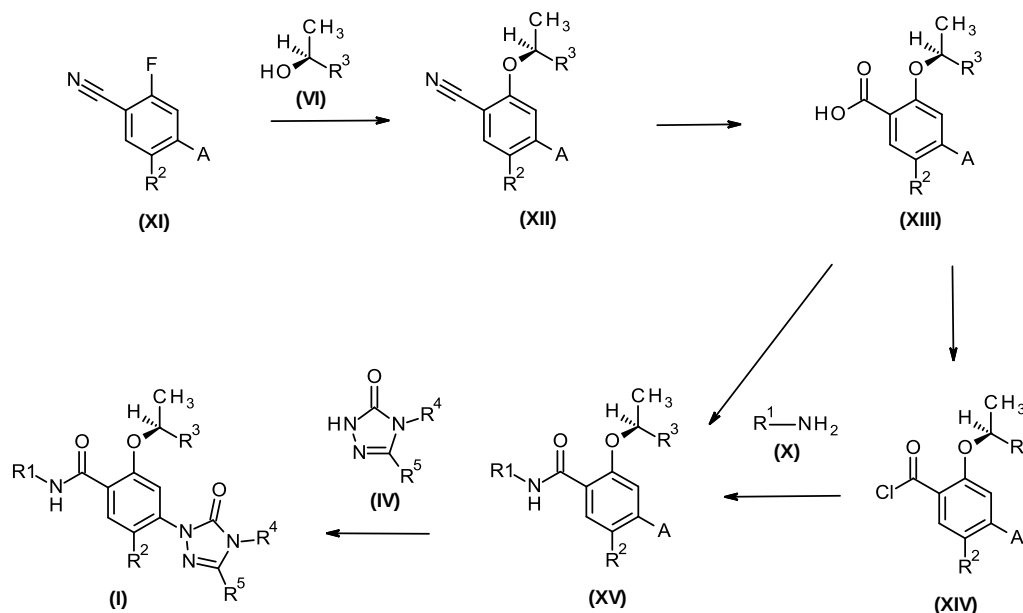
La reacción de benzoatos terc-butílicos de fórmula general (V) con alcoholes de fórmula general (VI) también puede dar como resultado la transesterificación, tal como el resto terc-butoxido de los benzoatos terc-butílicos de fórmula general (V) se puede reemplazar por el resto alcóxido $R^3CH(CH_3)O$ de los alcoholes de fórmula general (VI). A fin de obtener los ácidos benzoicos de fórmula general (VIII), se requiere la subsiguiente hidrólisis de ésteres. Se puede obtener la hidrólisis de ésteres mediante diversos métodos los cuales son bien conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo mediante tratamiento de los ésteres con hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en solventes, tales como, por ejemplo agua, 1,4-dioxano, etanol o tetrahidrofurano o las mezclas de los mismos.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante la reacción de los ácidos benzoicos de fórmula general (VIII) con aminas de fórmula general (X) ya sea mediante

- formación in situ de los cloruros ácidos correspondientes de fórmula general (IX) y subsiguiente reacción con aminas de fórmula general (X),
o mediante

- acoplamiento amídico de los ácidos benzoicos de fórmula general (VIII) con aminas de fórmula general (X).

Ruta sintética 2



Esquema 2

Nuevamente, los compuestos materiales de partida de las fórmulas generales (XI), (IV), (VI) y (X) están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles para el dominio público, según lo puede entender el experto en la técnica.

Se pueden preparar los nitrilos de fórmula general (XII) a partir de los nitrilos de fórmula general (XI) y con alcoholes de fórmula general (VI) de acuerdo con procedimientos disponibles para el dominio público, según lo puede entender el experto en la técnica. Alternativamente, para los alcoholes de acidez suficientemente elevada, se prefirió el uso de carbonato de potasio.

La formación de benzoatos de fórmula general (XIII) se puede obtener mediante hidrólisis de los nitrilos de fórmula general XII utilizando ácidos o bases fuertes. Se indicó como preferido el hidróxido sódico en etanol at 90°C.

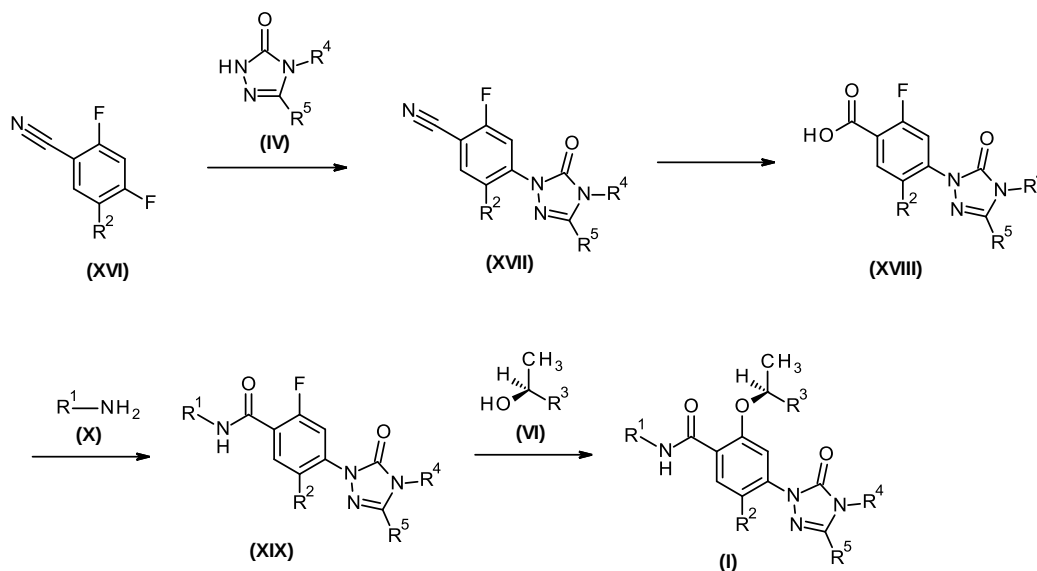
Los compuestos de fórmula general (XV) se puede preparar mediante la reacción de los ácidos benzoicos de fórmula general (XIII) con aminas de fórmula general (X) ya sea mediante

- formación in situ de los cloruros ácidos correspondientes de fórmula general (XIV) y subsiguiente reacción con aminas de fórmula general (X), o mediante
- acoplamiento amídico de los ácidos benzoicos de fórmula general (XV) con aminas de fórmula general (X).

Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general (I) se pueden preparar a partir de los haluros de fórmula general (XV) y de las triazolonas de fórmula general (IV) utilizando metales de transición como catalizadores.

Se pueden hacer reaccionar los compuestos intermedios de fórmula general (XV) con una triazolona adecuada de fórmula general (IV), tal como, por ejemplo 3-etil-4-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato de cesio, y un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenil-fosfina), en un sistema solvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, en un rango de temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del respectivo solvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100°C para proporcionar los compuestos de fórmula general (I). Alternativamente, pueden utilizarse catalizadores de paladio.

Ruta sintética 3:



Esquema 3

Los compuestos de las fórmulas generales (XVI), (IV), (VI) y (X) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles para el dominio público, según lo puede entender el experto en la técnica.

Se pueden preparar los nitrilos de fórmula general (XVII) a partir de los nitrilos de fórmula general (XVI) y de las triazolinonas de fórmula general (IV) en presencia de una base. Se consideró preferido el uso de carbonato de potasio como base en acetonitrilo a 80°C.

Se puede obtener la formación de benzoatos de fórmula general (XVIII) mediante hidrólisis de nitrilos de fórmula general XVII utilizando ácidos o bases fuertes. Se consideró preferido el uso de hidróxido sódico en etanol a 85 °C.

Los compuestos de fórmula general (XIX) se pueden preparar mediante la reacción de los ácidos benzoicos de fórmula general (XVIII) con aminas de fórmula general (X) mediante acoplamiento amídico. Se proponen los reactivos de acoplamiento adecuados.

Se puede lograr la formación de los compuestos de fórmula general (I) mediante reacción de amidas de fórmula general (XIX) y alcoholes de fórmula general (VI) en presencia de una base. Las bases que se pueden emplear para la reacción de amidas de fórmula general (XIX) con alcoholes de fórmula general (VI) son por ejemplo hidruro sódico, terc-butanolato sódico, terc-butanolato potásico o carbonato de cesio. Se consideró preferida la utilización del hidruro sódico como base orgánica.

Del documento WO2018/077923 (PCT/EP2017/077252) se conoce el compuesto (I) que se encuentra dentro del alcance de la fórmula (I).

El compuesto (I) puede ser sintetizado de acuerdo con una de las rutas mencionadas con anterioridad aunque todas estas rutas sintéticas sufren de desventajas significativas que generan especialmente problemas a mayor escala:

Para la implementación industrial y la producción de cantidades más grandes en kilogramos, los procesos preparativos y rutas descritos anteriormente son adecuados solo de manera limitada. Mediante el empleo de bloques de construcción adecuados para sintetizar el Compuesto (I), las desventajas más significativas pueden resumirse de la siguiente manera:

Ruta sintética 1:

- La sustitución con la triazolona hidrox-sustituída no protegida (IV) en la primera etapa proporcionó una mezcla de compuestos.
- La segunda etapa de sustitución nucleófila es muy lenta, incluso bajo más condiciones más convenientes para la sustitución con trifluoroisopropanol (VI) en

la segunda etapa (una reacción durante 24 h con fosfato potásico como base y DMSO como solvente a una temperatura de 90 °C). Sin embargo, esta reacción se logró mediante hidrólisis del éster terc-butílico en el material de partida (V) así como también en el producto de reacción (VII).

- Los reactivos convencionales para la formación de cloruro ácido, por ejemplo cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo forman fácilmente cloruro de hidrógeno lo cual conduce a la desprotección (parcial) de grupos protectores lábiles al ácido y potencialmente cloración del grupo hidroxilo libre. Adicionalmente, el uso de N,N-dimetilformamida como catalizador en combinación con estos reactivos conduce a la formación de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo, un carcinógeno conocido, que necesita ser controlada e incluso puede que no se pueda purgar en la medida necesaria para productos farmacéuticos de acuerdo con las directrices regulatorias apropiadas.
- Todos los compuestos intermedios sintéticos se obtuvieron como aceite. Por ende, solo se pudieron purgar las impurezas mediante esfuerzos de purificación exhaustiva tal como cromatografía. Esto conduce a un esfuerzo adicional, costo adicional y reducción significativa del rendimiento – especialmente a escala industrial.

Ruta sintética 2:

- El material de partida (XI) es comparativamente más costoso que un material de partida trifluoro-sustituido. En caso de trifluoroisopropanol quiral (xxx6), el material de partida (VI) es muy costoso aunque es introducido en las primeras etapas de síntesis. Esto conduce a un costo significativo debido a la pérdida de material en las etapas subsiguientes y por ende representa un proceso que no es económicamente favorable.
- Los reactivos estándares para la formación de cloruros ácidos, por ejemplo cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en combinación con el uso de N,N-dimetilformamida como catalizador conduce a la formación de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo, un carcinógeno conocido, que debe ser controlado e incluso puede que no se pueda purgar en la medida que es necesaria para productos farmacéuticos de acuerdo con las normativas regulatorias apropiadas.
- El acoplamiento mediado por paladio de (IV) y (XV) mediante el uso de un catalizador homogéneo costoso (ligando y metal precioso) conduce a una mezcla

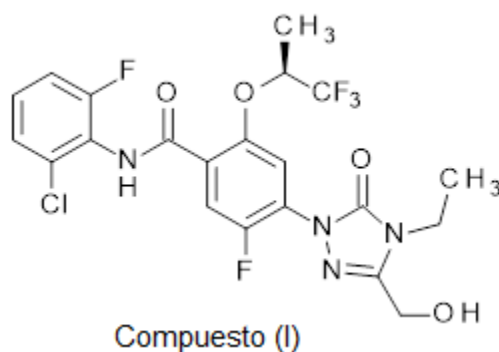
compleja de productos de la reacción en la etapa final. Por lo tanto, estas impurezas se pudieron purgar solamente mediante un esfuerzo exhaustivo de purificación tal como separación por HPLC en fase inversa preparativa. Esto conduce a un esfuerzo significativo, generación de residuos y costo significativo – especialmente a escala industrial. Adicionalmente, deben controlarse los niveles de paladio en el producto final e incluso puede que no se pueda purgar en la medida requerida para los productos farmacéuticos de acuerdo con las normativas regulatorias apropiadas.

Ruta sintética 3:

- La facilidad de uso de la ruta de síntesis 3 es de uso industrial limitado debido a una muy baja conversión de amida mono-sustituida (XIX) en el producto deseado (I) debido a una electrofilicidad comparativamente baja de la amida, lo cual conduce a la formación de subproductos y esfuerzos exhaustivos de purificación. Esto conduce a un esfuerzo adicional, costos adicionales y reducción muy significativa del rendimiento – especialmente a escala industrial.

Por consiguiente, se deseaba desarrollar una nueva síntesis, la cual sortee estas desventajas y que sea adecuada para la producción a gran escala.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un método para la preparación del Compuesto (I) el cual no fue proporcionado por el estado de la técnica y al mismo tiempo no tiene las desventajas expuestas anteriormente.

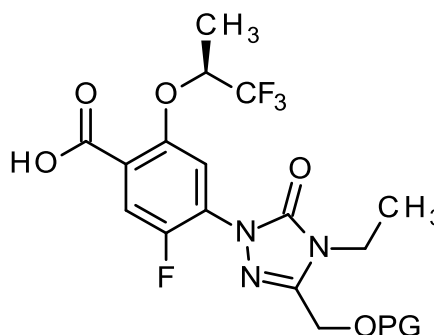


El proceso según se describe en forma más detallada más adelante no está cubierto ni tampoco se divulgan en el estado de la técnica los compuestos intermedios como se reivindican

Por lo tanto, se ha descubierto que los métodos para preparar el Compuesto (I) 1,2,4-triazolona 2,4,5-trisustituída, *N*-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[[*(2S)*-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]benzamida, según lo descrito en la presente invención no solo difieren de los métodos según lo descrito en el estado de la técnica sino que son inesperadamente ventajosos, se pueden reproducir bien y dan como resultado altos rendimientos y calidad elevada.

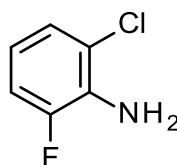
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona métodos para la preparación del Compuesto (I) inhibidor de DHODH, *N*-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[[*(2S)*-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]benzamida o un tautómero, un *N*-óxido, una sal, una sal de un tautómero o una sal de un *N*-óxido de la misma que comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



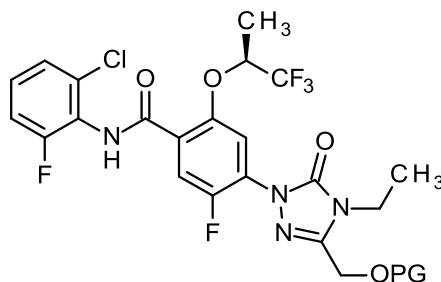
(A7.1),

donde PG es un grupo protector seleccionado entre Tetrahidropiranilo (THP), Tetrahidrofuranilo (THF), 1-Etoxietilo (EE), terc-Butilo (t-Bu), terc-Butoximetilo, Metoxietoximetilo (MEM),
reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



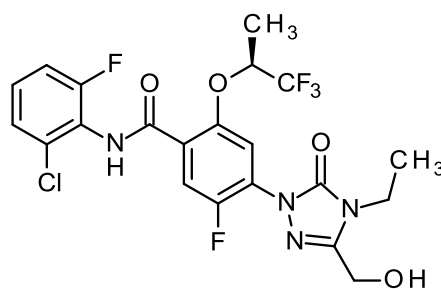
(xxx7),

opcionalmente en un solvente aprótico adecuado, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado, y ya sea el agregado de un reactivo para escindir el grupo protector o aislamiento del compuesto (A9)



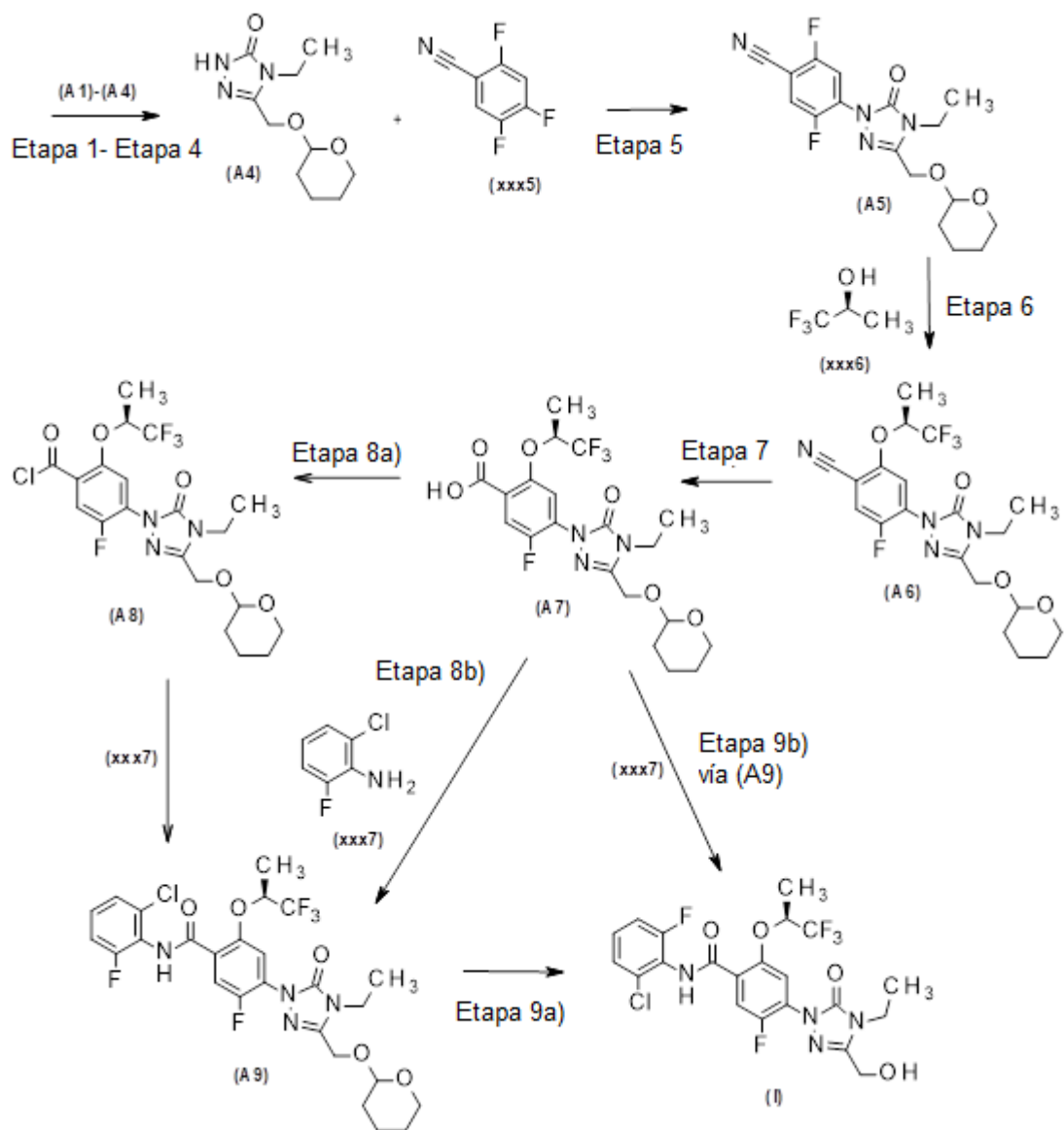
(A9.1)

y posteriormente agregar un reactivo para la escisión del grupo protector, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I).

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención proporciona métodos para la preparación del Compuesto (I) inhibidor de DHODH, de acuerdo con el siguiente Esquema 4:

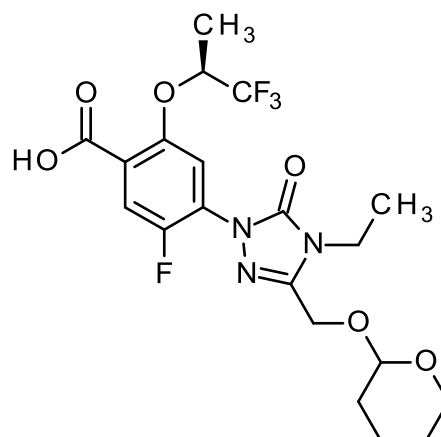


Esquema 4

opcionalmente convirtiendo adicionalmente el Compuesto (I) en un N-óxido, una sal o una sal de un N-óxido.

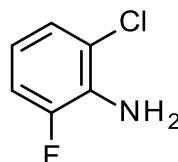
En una realización del segundo aspecto, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) de acuerdo con la descripción de los ejemplos.

De acuerdo con una realización del primer aspecto y del segundo aspecto, la presente invención proporciona métodos para la preparación del Compuesto (I) que comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



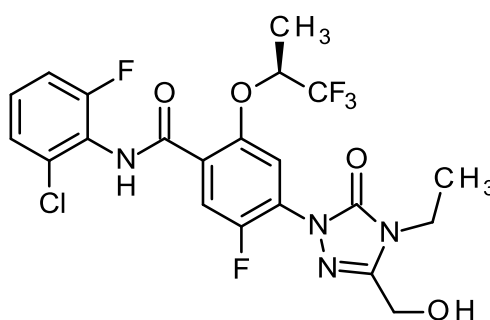
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

opcionalmente en un solvente adecuado, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, opcionalmente la escisión del grupo protector, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I).

En un tercer aspecto, la invención proporciona una forma cristalina del Compuesto (I), *N*-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[[*(2S)*-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]benzamida, la cual es la forma cristalina A, un

proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que comprenden dicha forma cristalina y su uso para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, especialmente cáncer.

DEFINICIONES

Cuando en la presente invención se utiliza la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se considera que incluye también un compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato único o similar.

Para cualquier rango definido en la presente invención, el propósito es incluir tanto el límite inferior como el límite superior dentro del rango.

El término “activación del grupo ácido carboxílico” significa la adición de cualquier reactivo que facilite el acoplamiento amídico que sea conocido por el experto en la técnica, tal como, por ejemplo, COMU[®] (hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio), HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HBTU (hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), carbonil diimidazol, carbodiimidas, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido propilfosfónico (T3P[®]) y se hace referencia a Montalbetti et al; Tetrahedron, 61(205), 10827-10852.

El término “cristalización” significa cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica para dejar que un producto obtenido inicialmente como un aceite o una mezcla que contiene productos secundarios cristalice, por ejemplo, mediante disolución, enfriamiento o adición de otro solvente en el cual el producto no es soluble, o el agregado de algunos cristales en bruto o evaporación de parte del solvente.

El término “recristalización” significa que ya se había obtenido un sólido pero que el sólido se redisolvió, por ejemplo, y se enfrió, mediante el agregado de otro solvente en el cual el producto no es soluble, o evaporación de parte del solvente.

El término “temperatura interna” significa la temperatura como se mide desde dentro de una mezcla de reacción.

El término “purificación” incluye la destilación, cristalización, recristalización y cromatografía.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al.* “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

El término “temperatura ambiente” quiere decir dentro de un rango de 20°-24°C.

El término “período de tiempo corto” en el contexto de una síntesis química significa 5-30 min, preferentemente 10-20 min.

El término “agentes adecuados” en el contexto de la preparación de un cloruro ácido intermedio (A8) incluye, entre otros, cloruro de fosforilo, reactivo de Ghosez (1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina).

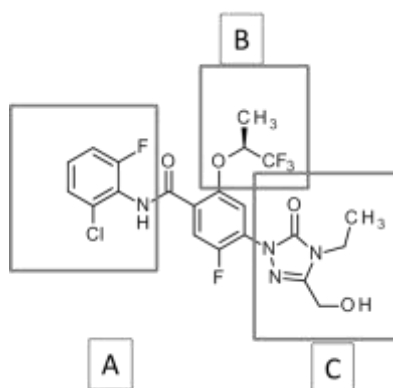
El término “ácidos sulfónicos” incluye, por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, resina Dowex.

El término “elaboración usual” o “aislamiento” significa aislar el producto de reacción de la mezcla de reacción mediante métodos de un experto en la técnica que comprenden, entre otras, etapas tales como, por ejemplo, separar la fase orgánica de la fase acuosa, secar la fase orgánica con, por ejemplo, sulfatos alcalinos, tales como, sulfato de sodio o sulfato de potasio, o sulfato de magnesio o sulfato de calcio, filtrar y evaporar el solvente para obtener el producto en bruto, redissolver el producto en bruto y enfriar hasta cristalizar y opcionalmente agregar otras etapas de purificación. Si se mencionan expresamente estas etapas, el método puede ser parte de la invención.

A menos que se indique lo contrario, los solventes apróticos generalmente aceptables para el proceso (cuando son necesarios) pueden ser, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, hexano o ciclohexano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros solventes tales como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, sulfóxido de dimetilo (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF) o N metilpirrolidinona (NMP). También es posible utilizar mezclas de estos solventes.

Descripción Detallada

En general, existen diversas posibilidades para el orden de posibles etapas de reacción para agregar los sustituyentes del resto del anillo de fenilo central que da como resultado el compuesto final de fórmula (I) ilustrado de la siguiente manera:



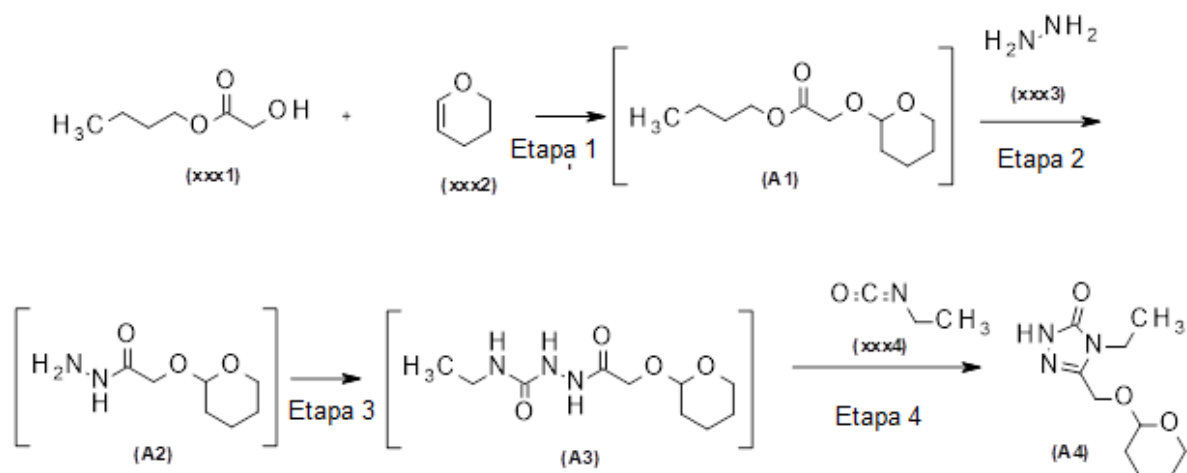
Se podría comenzar con el componente A hasta el resto fenilo central, luego la adición del componente B y posteriormente el componente C o comenzando con la adición del componente B, agregado del componente C y finalmente el componente A etc. Algunas rutas ya son conocidas como se expone anteriormente en la sección de antecedentes. La ruta según lo descrito en la invención aún no ha sido descrita en el estado de la técnica. El objetivo de la invención se logra mediante la provisión del siguiente método según lo descrito en la presente invención.

como una descripción muy general que ilustra el principio de la ruta de síntesis de la invención, se agrega un compuesto hidroxiprotegido adecuadamente (A4) (componente C) al anillo de fenilo tetra sustituido central, 3,4,5-trifluorobenzonitrilo, luego se agrega el sustituyente de alcohol (componente B) dando como resultado un compuesto intermedio de fórmula (A6) el cual se oxida para obtener el compuesto (A8) y posteriormente formar la amida con el segundo anillo de fenilo dihalogenado (componente A).

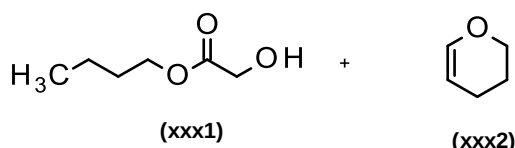
Descripción de la ruta de síntesis de acuerdo con el Esquema 4 en forma más detallada:

El compuesto intermedio A4 necesario para la primera etapa de la síntesis del Esquema 4 descrito con anterioridad se prepara mediante la ruta como se ilustra en el Esquema 5

1a). Síntesis del compuesto intermedio (A4):



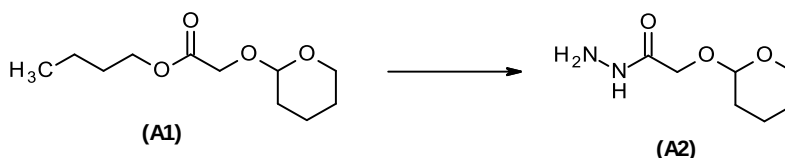
Etapa 1: (xxx1) a (A1):



Se hizo reaccionar butil-hidroxiacetato con 3,4-dihidro-2H-pirano en condiciones ácidas apropiadas, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico, p-toluensulfonato de piridinio (PPTS), ácido clorhídrico, preferentemente ácido p-toluensulfónico, (u otros agentes adecuados según lo descrito en: Protective Groups in Organic Synthesis ISBNs: 0-471-16019-9 (Versión con tapa dura); 0-471-22057-4 (Versión electrónica), pp. 49) en un solvente aprótico, por ejemplo, tolueno, diclorometano, preferentemente diclorometano en un rango de temperatura de 20°-41°C. Se puede purificar el producto en bruto (A1) como se obtiene mediante un proceso de secado usual y evaporación de la fase orgánica, mediante destilación al vacío (punto de ebullición 79°-85°C a cerca de 0,5 mbar) o puede utilizarse preferentemente como producto en bruto para la siguiente etapa de reacción.

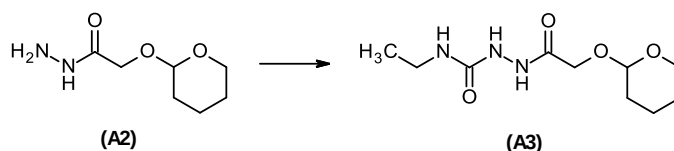
En una realización preferida, se carga un reactor con diclorometano, se agrega butil-hidroxiacetato a temperatura ambiente, posteriormente se agrega ácido 4-toluolsulfónico a temperatura ambiente y posteriormente se agrega 3,4-dihidro-2H-pirano y se agita la mezcla de reacción y se enfría hasta temperatura ambiente.

Etapla 2: (A1) a (A2)



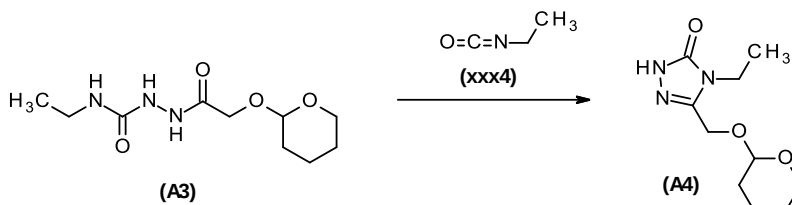
A1 se hace reaccionar con hidrazina hidratada en condiciones de reflujo ligero. Opcionalmente, la reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, por ejemplo, metanol, n-butanol. Posteriormente, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente y se introduce directamente, con preferencia, en la etapa siguiente. Opcionalmente, se puede obtener el producto (A2, véase también DE 2156472) mediante elaboración acuosa con un solvente adecuado, por ejemplo, tolueno, éter terc-butilmetílico.

Etapla 3: (A2) a (A3)



Se produce una mezcla acuosa del producto en bruto (A2) y agua y se enfría hasta aproximadamente 8°-15°C. Se agrega lentamente isocianato etílico. A continuación, la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y la mezcla resultante de ese modo se utiliza directamente para la siguiente etapa o se puede aislar mediante filtración.

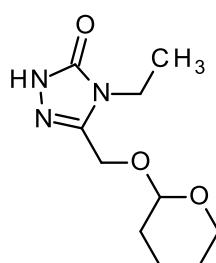
Etapla 4: (A3) a (A4)



A la mezcla de reacción en bruto como se obtiene en la Etapa 3, se le agrega lentamente una solución acuosa de hidróxido sódico, preferentemente una solución que contiene hidróxido sódico al 50%, manteniendo la temperatura de la mezcla a temperatura ambiente. Después de la adición completa, se calienta la mezcla de reacción, preferentemente hasta 75°-79°C, con máxima preferencia hasta 79°C (reflujo). Al finalizar el tiempo de reacción, se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente, se ajusta su pH a pH neutro (pH cerca de 6-8), preferentemente hasta pH=7,3 mediante la adición de un ácido prótico fuerte tal como HCl, HNO₃, ácidos sulfónicos, CH₃COOH y H₂SO₄,

preferentemente ácido clorhídrico 1N. Se agrega un solvente adecuado, preferentemente diclorometano, y se agita la suspensión durante un período de tiempo corto adicional y, posteriormente, se realiza una elaboración habitual. Se disuelve el residuo resultante en, por ejemplo, ciclohexano, éter diisopropílico, preferentemente éter diisopropílico y se enfría lentamente hasta 20°-25°C. Sorprendentemente, el producto cristaliza bien y se puede aislar mediante filtración, mientras que las impurezas relevantes permanecen en el licor madre y son separadas de ese modo.

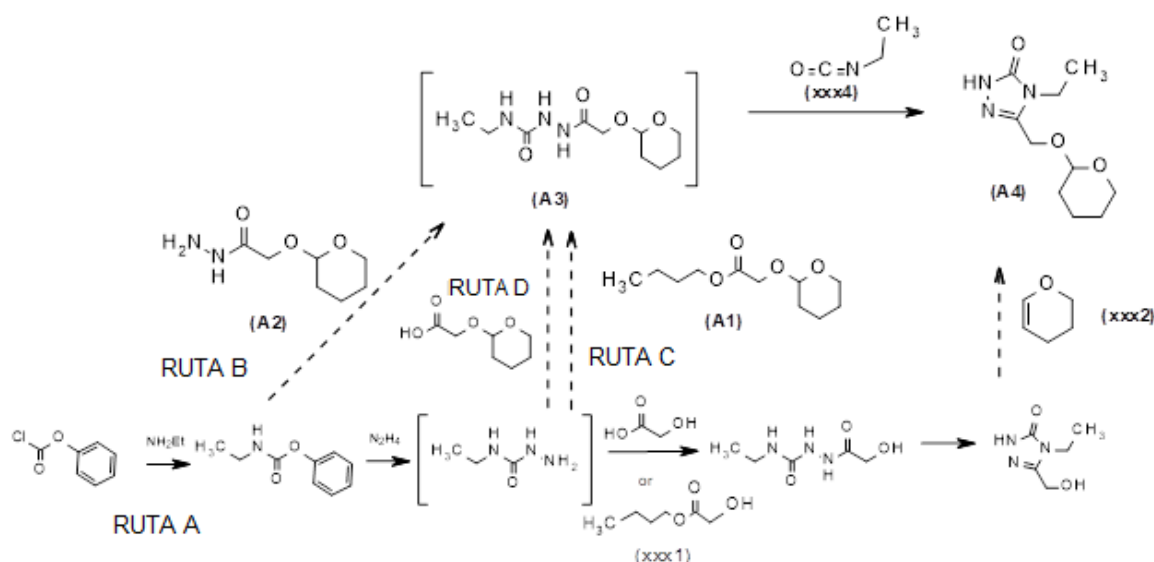
El compuesto intermedio (A4) es nuevo y, por lo tanto, un aspecto de la invención es el compuesto intermedio (A4) así como también su uso para la preparación del Compuesto (I).



(A4).

Ib) Opciones de rutas alternativas hacia el compuesto intermedio (A4):

Alternativamente, se puede preparar el compuesto intermedio de fórmula A4 siguiendo el Esquema 6:



Esquema 6

Los esquemas y procedimientos descritos con anterioridad ilustran las rutas sintéticas alternativas hasta el compuesto intermedio (A4), el material de partida en la ruta de síntesis del esquema 4 para la preparación del Compuesto (I).

A:

Se hace reaccionar cloroformiato de fenilo con etilamina en un solvente adecuado, por ejemplo, agua a fin de producir feniletilcarbamato el cual, posteriormente, se hace reaccionar con hidrazina a fin de obtener N-etilhidrazinacarboxamida. Este producto de reacción en bruto puede hacerse reaccionar ya sea con ácido hidroxiacético o con un éster del ácido hidroxiacético, tal como por ejemplo, éster metílico del ácido hidroxiacético, éster etílico del ácido hidroxiacético, éster propílico del ácido hidroxiacético, éster butílico del ácido hidroxiacético, en un solvente adecuado, por ejemplo, 2-propanol para obtener N-etil-2-glicolilhidrazinacarboxamida la cual se puede ciclar hasta obtener 4-etil-5-(hidroximetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (hidróxido sódico, agua). Mediante la posterior reacción con 3,4-dihidro-2H-pirano en las condiciones como se describen en lo que antecede (por ejemplo, diclorometano (DCM), HCl) se obtiene el compuesto (A4).

B:

Puede hacerse reaccionar feniletilcarbamato con 2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acetohidrazida (A2) la cual se obtiene mediante la Etapa 2 según lo descrito anteriormente para obtener el compuesto (A3) el cual, a su vez, puede hacerse reaccionar con isocianato de etilo como se describe en la etapa 3 para producir el compuesto (A4).

C:

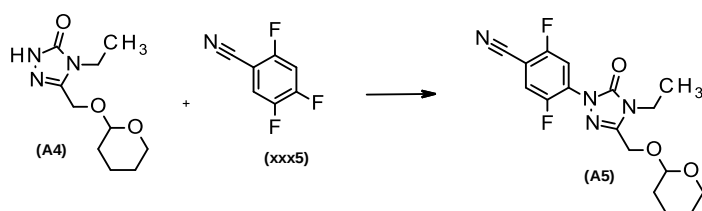
Puede hacerse reaccionar la N-etilhidrazinacarboxamida como se puede obtener mediante la ruta A con (tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acetato de butilo (A1) como se obtiene mediante la etapa 1 para obtener el compuesto (A3) el cual, a su vez, puede hacerse reaccionar con isocianato de etilo como se describe en la etapa 3 para producir el compuesto (A4).

D:

Se puede hacer reaccionar la N-etilhidrazinacarboxamida como se puede obtener mediante la ruta A con ácido (tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)acético para obtener el compuesto (A3) el cual, a su vez, puede hacerse reaccionar con isocianato de etilo como se describe en la etapa 3 para producir el compuesto (A4).

II. Síntesis del Compuesto (I) utilizando el compuesto intermedio (A4)

Etapas 5: (A4) a (A5)



Se dejó reaccionar 4-etil-5-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (A4) con 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (CAS no. 98349-22-5, Sigma-Aldrich) en un solvente aprótico polar tal como por ejemplo, THF, DMSO, DMF, acetonitrilo, preferentemente acetonitrilo y una base adecuada tal como por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de potasio, hidruro sódico, fosfato de potasio, preferentemente se agregó fosfato de potasio. Se agitó la mezcla a 60°-82°C, preferentemente a 70°-73°C durante un período de tiempo de 18-28h, preferentemente 20h, y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó agua y se agitó la mezcla nuevamente durante 10-20 min, preferentemente durante 15 min. Se llevó a cabo una elaboración como el experto en la técnica conoce. Se disolvió el residuo obtenido en etanol, se agregó agua y se agitó la solución durante un período de tiempo de 18-32h, preferentemente 21h, se aislaron los sólidos, se secaron para obtener 4-{4-etil-5-oxo-3-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}-2,5-difluorobenzonitrilo, opcionalmente se puede lograr una purificación utilizando cromatografía preparativa.

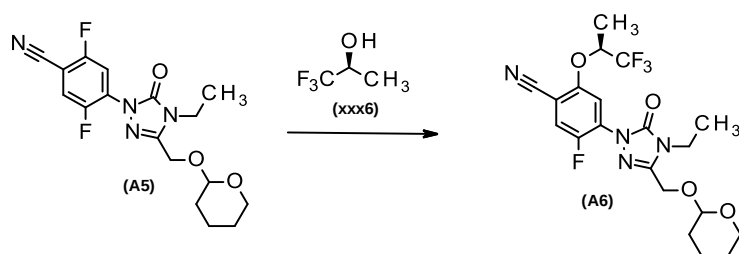
La búsqueda de reactivos adecuados y condiciones de reacción adecuadas (base, solvente, temperatura) para esta reacción fue crucial y tuvieron que aceptarse una gran cantidad de fracasos, tales como

- la reactividad de (xxx5) hacia la sustitución aromática nucleófila tuvo que equilibrarse hacia un recambio elevado a la selectividad óptima para la formación de (A5).
- La sustitución con una triazolona hidroxi-sustituida apropiadamente protegida fue necesaria para poder proporcionar una conversión limpia en el compuesto intermedio (A5) con buena pureza. THP fue identificada después de la experimentación sustancial para servir como grupo protector hidroxi apropiado a lo largo de toda la síntesis (según lo descrito adicionalmente más adelante).

- Fue extraordinariamente crucial para obtener el producto A5 como un sólido y para poder eliminar las impurezas relevantes, tales como, material de partida sin reaccionar (xxx5) y las impurezas que son el resultado de reacciones no deseadas de (A5) que permanecen en el licor madre y que de otro modo darían como resultado perfiles complejos de impurezas en las etapas subsiguientes.

El trabajo a fin de encontrar las condiciones para esta etapa descritas en la presente invención fue más que la experimentación normal que lleva a cabo un experto en la técnica.

Etapas 6:(A5) a (A6)

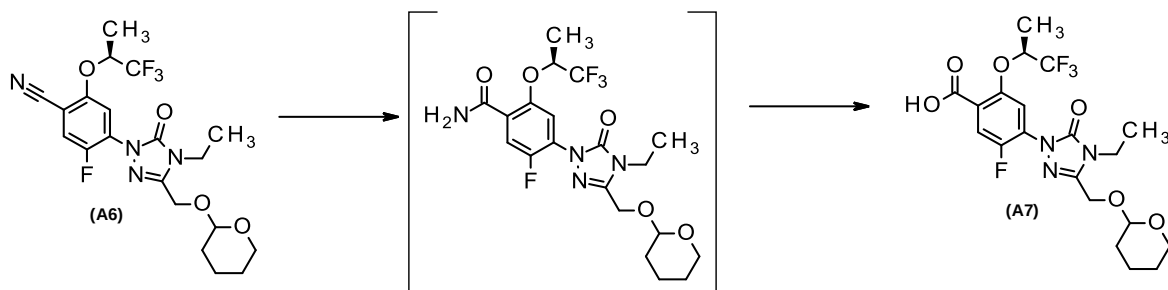


Se disolvió el compuesto intermedio (A5) en un solvente aprótico polar, por ejemplo, DMSO, acetonitrilo, preferentemente en acetonitrilo, (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol y se agregó fosfato de potasio. Se calentó la mezcla hasta 70°-90°C, preferentemente hasta 73°C y se agitó durante un período de tiempo de 16h-32h, preferentemente durante 24h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó agua y se agitó la mezcla durante un período de tiempo corto adicional. Se llevó a cabo la elaboración normal. Se utilizó el producto en bruto para la siguiente etapa de reacción sin más purificación, opcionalmente se puede lograr la purificación utilizando cromatografía preparativa.

- Entre los equivalentes sintéticos ensayados para los sustituyentes del ácido carboxílico, tales como ésteres del ácido carboxílico, solamente el benzonitrilo (A5) exhibe suficiente reactividad y selectividad de reacción en combinación con elevada conversión hacia (A6).
- La búsqueda de reactivos adecuados y condiciones de reacción adecuadas (base, solvente, temperatura) para esta reacción resultó crucial y se tuvieron que aceptar una gran cantidad de fracasos, ya que la reactividad de (A5) y (xxx6) hacia la sustitución aromática nucleófila es baja, y se deseaba un elevado recambio y selectividad. Nuevamente, el trabajo a fin de encontrar las condiciones para esta

etapa descrita en la presente invención fue más que la experimentación normal llevada a cabo por un experto en la técnica

Etapa 7: (A6) a (A7)



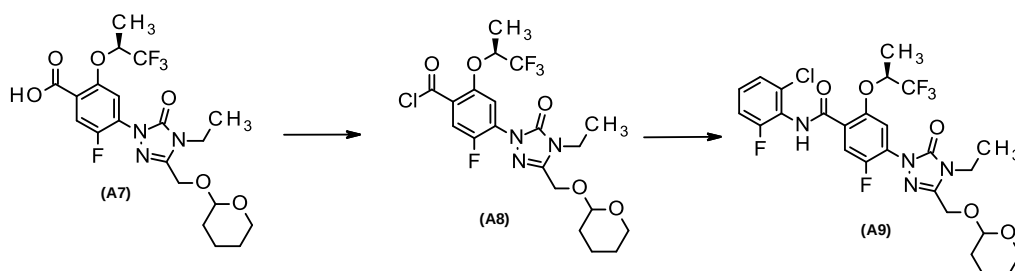
Se disolvió (A6) en bruto en un solvente prótico polar, tal como metanol, etanol, propanol, preferentemente etanol, se agregó una solución acuosa de hidróxido formada mediante una base fuerte, tal como, por ejemplo, hidróxidos alcalinos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, u otro hidróxido tal como por ejemplo, hidróxidos alcalinotérreos, tal como hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio, preferentemente hidróxido de sodio, en una concentración de 1N-4N, preferentemente 2N, y la mezcla se agitó a 65°-80°C, preferentemente a 70°C, durante un período de tiempo de 24h-40h, preferentemente durante 28h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se acidificó la mezcla hasta pH3-6, preferentemente pH4 utilizando un ácido prótico fuerte tal como HNO₃, ácidos sulfónicos, CH₃COOH, ácido acético, ácido cítrico y H₂SO₄, ácido clorhídrico, preferentemente ácido clorhídrico, en cualquier concentración adecuada, específicamente en una concentración igual a la concentración de la solución de hidróxido utilizada, preferentemente un ácido clorhídrico 2N, y se agregó un solvente adecuado inmisible en agua, por ejemplo, acetato de etilo, éter *terc*-butilmetílico, preferentemente éter *terc*-butilmetílico, y se agitó la mezcla durante un corto período de tiempo. Se llevó a cabo la elaboración normal. Se disolvió el residuo en éter diisopropílico a 55°-65°C, preferentemente 60°C, se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14-18h, preferentemente durante 16h. Se agregó tetrahidrofurano (THF) y se enfrió la suspensión hasta 0°-5°C y se agitó durante otro período de tiempo de 50-70 min, preferentemente 1h. Se aislaron los sólidos de (A7) y se secaron.

La búsqueda de una reacción y condiciones de elaboración adecuadas para esta reacción fue crucial, y se aceptó una gran cantidad de fracasos:

- Se necesita un tiempo de reacción suficiente para convertir completamente el compuesto intermedio benzamida en el producto deseado
- La elaboración acuosa eficaz es posible solamente a pH ácido, debido a la solubilidad acuosa sustancial de (A7) a pH>6. Sorprendentemente, el producto (A7) es estable en las condiciones preferidas de elaboración (pH4), mientras que el grupo protector THP se sabe que es inestable en condiciones ácidas
- Resultó extraordinariamente crucial para obtener el producto (A7) como un sólido disminuir las impurezas remanentes de las etapas previas del proceso para alcanzar una calidad suficiente de este compuesto intermedio clave en la medida necesaria para lograr una calidad final del producto en línea con las normativas regulatorias farmacéuticas. El uso de una mezcla de solventes para la cristalización no usual (éter diisopropílico, THF) proporcionó, sorprendentemente, un producto sólido de calidad apropiada evitando al mismo tiempo residuos pegajosos según lo observado para el éter diisopropílico sin co-solvente.

Etapas 8a): (A7) a (A8) a (A9)

Método A



En un primer recipiente, se disolvió el compuesto intermedio (A7) en un solvente aprótico adecuado, tal como tolueno, diclorometano, preferentemente diclorometano, a 0-25°C, preferentemente a temperatura ambiente. Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina y se agitó la mezcla durante 30 min hasta 2h, preferentemente 30min. Se combinó la solución del producto en bruto así obtenida de (A8) con una solución del segundo recipiente descrito más adelante.

En un segundo recipiente, se disolvió 2-cloro-6-fluoroanilina (1,2 a 10 equivalentes molares hasta obtener (A7), preferentemente 1,5 equivalentes) en un solvente aprótico adecuado, tal como diclorometano, tolueno, preferentemente diclorometano. Se agregó piridina y se enfrió la mezcla hasta 0°-5°C.

Se agregó lentamente el contenido del primer recipiente al segundo recipiente preparado

como se describe y se agitó la mezcla completa resultante durante aproximadamente una hora, posteriormente se calentó hasta temperatura ambiente, opcionalmente mediante calentamiento. A esta mezcla se le agregó agua, se agitó la mezcla nuevamente durante un corto período de tiempo y se llevó a cabo una elaboración normal. Se diluyó el producto en bruto así obtenido con diclorometano y [a] se filtró a través de gel de sílice. Se evaporó el líquido filtrado y se utilizó el producto en bruto (A9) para la siguiente etapa. Opcionalmente, se purificó adicionalmente el producto en bruto [b] mediante cromatografía sobre gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo como eluyente. Se evaporaron las fracciones que contenían producto combinadas para obtener el producto purificado (A9).

La búsqueda de una reacción adecuada y condiciones para la elaboración a fin de encontrar las condiciones para esta etapa descritas en la presente invención fue extraordinariamente difícil y fue más de lo que lleva a cabo un experto en la técnica en la experimentación normal:

- Solamente un conjunto muy limitado de solventes es adecuado para facilitar eficazmente ambas transformaciones deseadas evitando al mismo tiempo la formación de cantidades sustanciales de subproductos no deseados.
- Dentro del rango de reactivos ensayados, se descubrió que solamente el reactivo bastante inusual 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina promueve eficazmente la transformación deseada al (A8) preservando al mismo tiempo el grupo protector THP lábil al ácido luego del aumento de escala.
- La adición de una cantidad sobre-estequiométrica de 2-cloro-6-fluoroanilina y la reacción a baja temperatura fue crucial para evitar la formación de una impureza de imida formada mediante una segunda acetilación no deseada de (A9) por (A8)

Etapas 8b): (A7) a (A9)

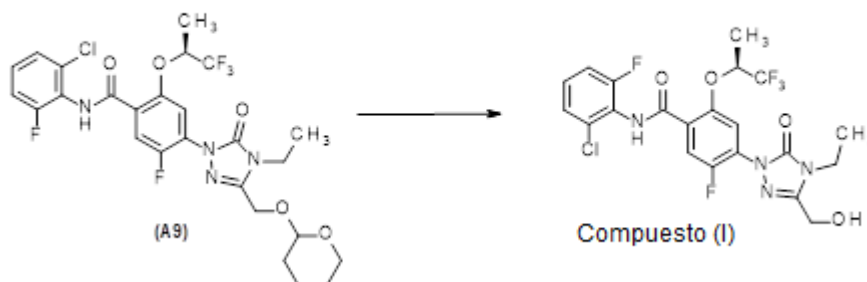
Método B

Se disolvió (A7) en un solvente aprótico adecuado, tal como por ejemplo, acetonitrilo, tolueno/acetonitrilo, diclorometano, preferentemente diclorometano, y se agregaron piridina y 2-cloro-6-fluoroanilina a temperatura ambiente. Se agregó un agente de acoplamiento adecuado (agente activador de ácido carboxílico), por ejemplo COMU®, anhídrido propilfosfónico (T3P®), tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etil-piridinio, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, preferentemente se agregó COMU®, se calentó la mezcla (30-

40°C), preferentemente 40°C y se agitó durante 1-4 días, preferentemente durante 4 días. Después del enfriamiento se llevó a cabo la elaboración normal y se obtuvo el (A9) en bruto.

- Sorprendentemente, solamente un conjunto limitado de solventes es adecuado para facilitar eficazmente tanto la activación del ácido carboxílico como el acoplamiento a 2-cloro-fluoroanilina para formar (A9) evitando al mismo tiempo la formación de cantidades sustanciales de subproductos no deseados, ya que una compatibilidad general de estos reactivos de acoplamiento con un amplio rango de solventes apróticos es tolerada como es sabido por un experto en la técnica.
- Sorprendentemente, la transformación deseada es facilitada eficazmente mediante la adición del agente acoplador de amida como último componente a la mezcla de reacción de ácido carboxílico (A7), 2-cloro-fluoroanilina y base, ya que la preactivación generalmente sería preferida por un experto en la técnica, tal como la adición de COMU al ácido carboxílico (A7) y base, luego la adición de 2-cloro-fluoroanilina.
- Sorprendentemente, dentro del rango de bases ensayadas, se descubrió que solamente la piridina promovía de manera eficaz la transformación deseada a (A9). Normalmente, las reacciones de acoplamiento amídico proceden más bien rápido, dentro de minutos a horas de duración a temperatura ambiente. en el caso del nucleófilo 2-cloro-fluoroanilina, tiempos de reacción extraordinariamente largos a 40°C o por debajo de dicha temperatura promovieron la reacción deseada, mientras que la reacción en tiempos de reacción estándares cortos y en condiciones estándares no indicó un recambio significativo hacia el producto.

Etapas 9a) (A9) al Compuesto (I)

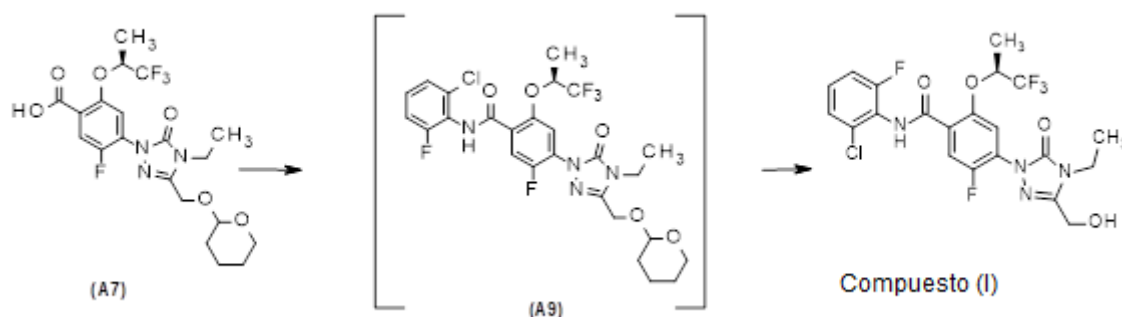


Método A

Se colocó el compuesto intermedio (A9) como se obtiene en la Etapa 8a) en un solvente prótico polar, tal como metanol, etanol, propanol, preferentemente etanol, (alternativamente puede utilizarse (A9) obtenido de 8b)), se agregó un ácido prótico fuerte, por ejemplo, ácido toluensulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosforoso, preferentemente se agregó ácido fosforoso al 85% y se calentó la mezcla a 50°-60°C, preferentemente a 57°-60°C durante 1-24h, más específicamente durante 16-21h, preferentemente durante toda la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se agregó un ácido prótico fuerte tal como ácidos sulfónicos, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, preferentemente ácido clorhídrico, en cualquier concentración adecuada, opcionalmente se agregó un solvente no polar tal como éter diisopropílico así como también cloruro sódico acuoso. Se agitó nuevamente la mezcla resultante durante un corto período de tiempo. Se llevó a cabo la elaboración normal por un experto en la técnica. Se suspendió el sólido en bruto aislado [a] en un solvente adecuado tal como etanol, n-butanol, acetona, éter diisopropílico, 2-butanona, preferentemente 2-butanona, se calentó hasta 55°-60°C, preferentemente hasta 60°C y nuevamente se filtró, se lavó la torta de filtro y se evaporaron los líquidos filtrados combinados para proporcionar el Compuesto (I).

Opcionalmente, se purificó adicionalmente el producto en bruto [b] mediante cromatografía sobre gel de sílice con n-heptano/5-50% acetona como eluyente. Se evaporaron las fracciones que contenían producto combinadas para obtener el Compuesto (I) purificado.

Etapa 9b) (A7) hasta el Compuesto (I)



Método B

Se suspende el compuesto (A7) como se obtuvo anteriormente de la etapa 7 en un solvente aprótico adecuado tal como por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano preferentemente acetonitrilo, y se agregaron piridina (3 o más equivalentes molares hasta (A7), preferentemente 3,5 equivalentes) y 2-cloro-6-fluoroanilina (1,2 a 10 equivalentes molares hasta (A7), preferentemente 1,5 equivalentes a temperatura ambiente. Se enfrió la solución hasta 0°-5°C y se agregó cloruro de fosforilo (1 o más equivalentes molares hasta (A7), preferentemente 1,1 equivalentes) durante un período corto de tiempo. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 60 min, se agregaron metanol y ácido fosfórico al 85% y se calentó la mezcla resultante hasta aproximadamente 60°C y se agitó nuevamente, esa vez durante aproximadamente 2h. Posteriormente se eliminó el solvente, se enfrió el residuo remanente hasta temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 16h. Se enfrió adicionalmente la mezcla resultante hasta 0°-5°C, se agitó durante 2h adicionales y se aisló el sólido, se lavó opcionalmente una o varias veces y se secó. Opcionalmente, se pudo lograr la purificación adicional suspendiendo el sólido en etanol anhidro, calentando hasta 60°C, filtrando, opcionalmente lavando la torta de filtro, combinando los líquidos filtrados, eliminando parte del solvente por destilación, enfriando la mezcla, opcionalmente sembrando la mezcla y enfriando adicionalmente hasta alrededor de 0°-5°C. Se obtuvo el Compuesto (I) como un sólido.

- Sorprendentemente, la transformación deseada es facilitada eficazmente solamente mediante la adición del agente de acoplamiento amídico al ácido carboxílico (A7) y a 2-cloro-fluoroanilina, ya que generalmente el experto en la técnica preferiría la preactivación al cloruro ácido (A8) para evitar reacciones no deseadas. En este caso, este orden generalmente preferido de adición proporciona resultados inferiores.
- Sorprendentemente, solamente el reactivo más bien exótico de acoplamiento amídico cloruro de fosforilo es adecuado para facilitar de manera eficaz tanto la activación del ácido carboxílico como el acoplamiento a 2-cloro-fluoroanilina para formar (A9) evitando al mismo tiempo la formación de cantidades sustanciales de subproductos no deseados. Por ejemplo, los reactivos activadores comunes cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo promueven la reacción deseada solamente hasta un grado limitado (9-16% de área de compuesto intermedio (A8) mediante HPLC método 1). En comparación con los reactivos de acoplamiento amídico

convencionales según lo ejemplificado en la Etapa 8b), método B, el cloruro de fosforilo es más activo, más económico y es fácilmente disponible.

- Sorprendentemente, dentro del rango de las bases ensayadas, se descubrió que solamente la piridina promueve eficazmente la transformación deseada a (A9).
- Sorprendentemente, solamente un conjunto limitado de solventes es adecuado para facilitar eficazmente tanto la activación del ácido carboxílico como el acoplamiento a 2-cloro-fluoroanilina para formar (A9) evitando al mismo tiempo la formación de cantidades sustanciales de subproductos no deseados
- Se descubrió que la conversión directa de la solución de compuesto intermedio protegido con THP en bruto (A9) era crucial ya que el grupo de protección de THP es lábil en una cantidad de condiciones de elaboración acuosas, y (A9) no se pudo aislar eficazmente como sólido a pesar de la investigación muy intensiva.
- Se aisló fácilmente el Compuesto (I) en bruto con alto rendimiento en una reacción de un recipiente luego de la concentración de la mezcla de reacción, y no es necesaria una elaboración acuosa con separaciones de fases. Sorprendentemente, no se necesita la elaboración acuosa para eliminar subproductos inorgánicos. Como el Compuesto (I) precipita de un rango de mezclas de elaboración bifásicas en concentraciones industrialmente útiles, el evitar el uso de agua fue crucial para el diseño de un proceso eficaz de producción.
- Se tuvo que llevar a cabo una cantidad elevada inusual de experimentos para la cristalización final, ya que el Compuesto (I) sólido se pudo obtener de un rango de solventes, aunque solamente un conjunto muy limitado de solventes/ condiciones es adecuado para la purga eficaz de impurezas del proceso estructuralmente relacionadas.

Etapa 10 Micronización

El Compuesto (I) según se obtiene mediante el método A o el método B en la etapa 9a) o 9b) antes mencionadas es micronizado.

En una realización de la invención, la micronización se lleva a cabo de acuerdo con las condiciones según lo descrito en el ejemplo 9, más específicamente de acuerdo con el ejemplo 9-1 o 9-2.

Una realización de la invención proporciona un proceso para la preparación del Compuesto (I) según lo descrito *infra* que comprende una etapa en la cual el Compuesto (I) es micronizado.

Una realización de la invención es el Compuesto (I) en su forma micronizada.

Una realización adicional de la invención es el Compuesto (I) en su forma micronizada que tiene un tamaño de partícula de 0,1 μm -100 μm (X10-X90).

Una realización adicional de la invención es el Compuesto (I) en su forma micronizada que tiene un tamaño de partícula de 0,3 μm -100 μm (X10-X90).

Una realización adicional de la invención es el Compuesto (I) en su forma micronizada que tiene un tamaño de partícula de 0,3 μm -20 μm (X10-X90).

Una realización adicional de la invención es el Compuesto (I) en su forma micronizada que tiene un tamaño de partícula de 0,3 μm - 5 μm (X10-X90).

Una realización adicional de la invención es el Compuesto (I) en su forma micronizada que tiene un tamaño de partícula de 0,6 μm - 4 μm (X10-X90).

Una realización adicional de la invención es el Compuesto (I) en su forma micronizada que tiene un tamaño de partícula de 0,6 μm – 3,8 μm (X10-X90).

Una realización adicional de la invención es el Compuesto (I) en su forma micronizada que tiene un tamaño de partícula de 0,6 μm – 3 μm (X10-X90).

THP como grupo protector de hidroxilo muestra un rendimiento superior a lo largo de todo el proceso. El mismo respalda los resultados, transformaciones bien reproducibles y da lugar a que se aislen fácilmente los compuestos intermedios clave sólidos con alto rendimiento y excelente pureza.

La elección de THP como grupo protector de hidroxilo clara para un experto en la técnica. La implementación de este grupo protector en el proceso determinado requirió experimentación sustancial debido a la inestabilidad intrínseca en condiciones ácidas. En particular, se esperaba que la desprotección parcial de hidroxilo conduzca a la dehidrocloración tras la formación de cloruro ácido, subproductos de cloruro de alquilo indeseables como impurezas del proceso y pérdida de rendimiento.

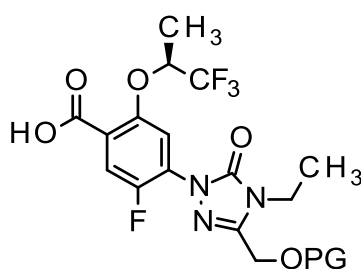
Con anterioridad a la selección de THP, se consideraron los siguientes grupos protectores:

- Bencilo (Bn): funciona de manera comparable a lo largo de toda la ruta sintética hasta el compuesto intermedio final, aunque todos los intentos de desprotección en la etapa final fallaron debido a la pérdida sustancial del cloruro luego de los

intentos de hidrogenólisis (por ejemplo, Pd/C, H₂ o en condiciones de hidrogenación por transferencia) o descomposición en condiciones fuertemente ácidas.

- pueden emplearse, en principio, terc-butil-difenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo (Piv) en las condiciones de acoplamiento amídico y se pueden desproteger en condiciones suaves (por ejemplo, carbonato de potasio en metanol), pero estos grupos protectores no son estable hacia las condiciones de sustitución nucleófila en etapas previas. Adicionalmente, se consideró el benzoilo (Bz), aunque se anticiparon problemas similares a los de Piv y Ac sobre la base de reacciones modelo.
- El uso de éteres de terc-butilo (t-Bu), terc-butoximetilo, metoxietoximetilo (MEM) conduciría, en principio, a compuestos intermedios más estables al ácido, aunque se considera que la síntesis y/o la cristalización de estos compuestos intermedios lipófilos y las condiciones de desprotección mucho más duras necesarias son inferiores al proceso actual.
- Tetrahidrofurano (THF) y 1-Etoxietilo (EE) como grupo protector con reactividad similar a THP, aunque labilidad ligeramente superior en condiciones ácidas.

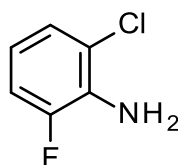
De acuerdo con un primer aspecto, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7.1),

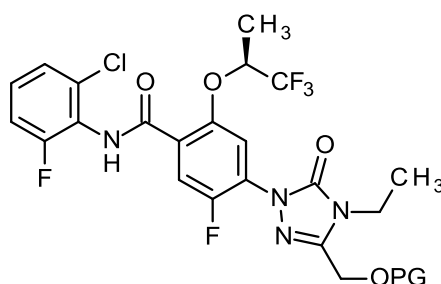
en la cual PG es un grupo protector seleccionado entre Tetrahidropirano (THP), Tetrahidrofurano (THF), 1-Etoxietilo (EE), terc-Butilo (t-Bu), terc-Butoximetilo, Metoxietoximetilo (MEM).

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



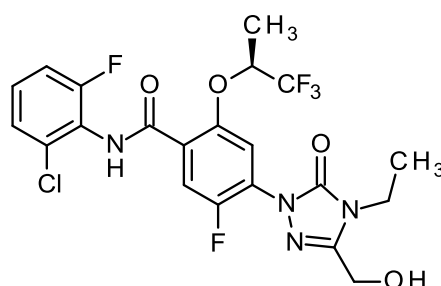
(xxx7),

opcionalmente en un solvente aprótico adecuado, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado, y ya sea el agregado de un reactivo para escindir el grupo protector o aislamiento del compuesto (A9.1)



(A9.1)

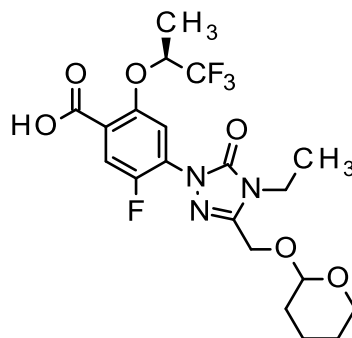
y posteriormente agregar un reactivo para la escisión del grupo protector, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I).

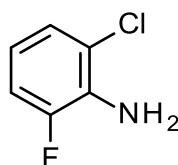
De acuerdo con un segundo aspecto, la invención proporciona métodos para preparar el Compuesto (I) de acuerdo con el Esquema 4 según lo descrito *supra*.

De acuerdo con una realización del primer aspecto y del segundo aspecto, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



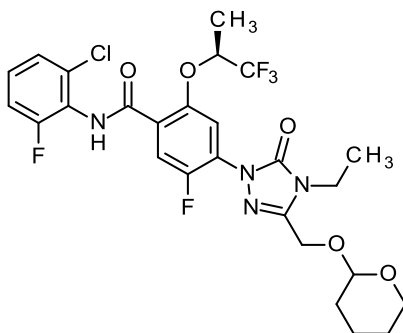
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



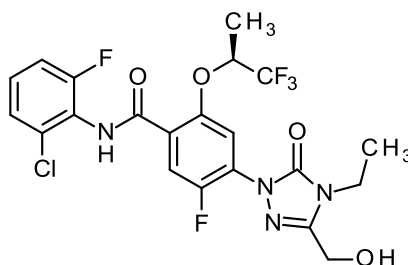
(xxx7),

opcionalmente en un solvente aprótico adecuado, tal como acetonitrilo, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido utilizando un reactivo adecuado, y ya sea agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector o aislando el compuesto (A9)



(A9)

y posteriormente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I).

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) donde PG es un tetrahidropiranil éter y adicionalmente que comprende condiciones ácidas como reactivos para la escisión del grupo protector tetrahidropiranil éter.

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), donde las condiciones ácidas para escindir el THP éter se logran mediante la adición de ácido fosfórico y un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol o 2-propanol.

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), donde las condiciones ácidas para la escisión del THP éter se logran mediante la adición de ácido fosfórico y metanol.

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), que comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) proporcionando un compuesto de fórmula (A9) donde la base adecuada es piridina.

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) proporcionando un

compuesto de fórmula (A9), que comprende además la activación del ácido carboxílico o la generación de un cloruro ácido de fórmula (A8).

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) proporcionando un compuesto de fórmula (A9), que comprende adicionalmente la generación de un cloruro ácido de fórmula (A8).

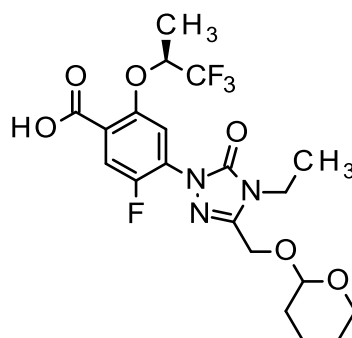
De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) donde el reactivo para la activación de A7 es cloruro de fosforilo.

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) donde el cloruro ácido o un ácido activado se genera in situ.

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende aislar el compuesto (A9) y posteriormente escindir el grupo protector.

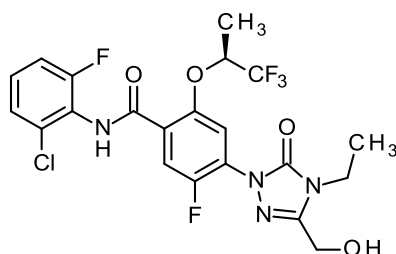
De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) proporcionando el Compuesto (I), por lo cual la reacción se lleva a cabo como una reacción de un recipiente.

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende una reacción de un recipiente comenzando a partir del compuesto (A7)



(A7)

a



Compuesto (I).

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende adicionalmente una etapa de aislamiento del Compuesto (I).

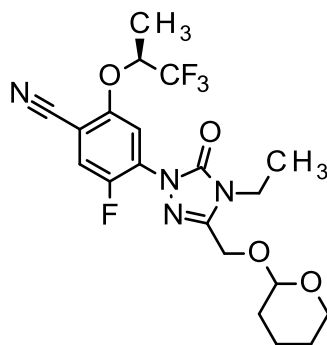
De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende adicionalmente una etapa de purificación del Compuesto (I).

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), que comprende adicionalmente una etapa de micronización.

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el

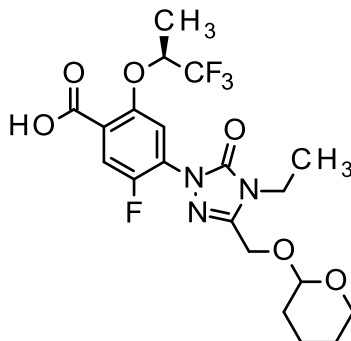
Compuesto (I) que comprende adicionalmente una etapa de aislamiento y purificación del Compuesto (I).

En una realización adicional, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), que comprende una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (A6)



(A6)

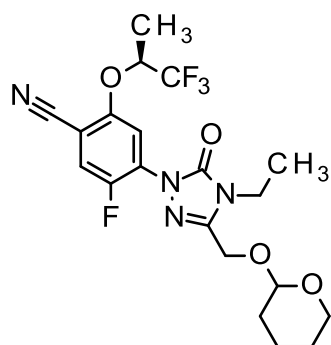
en un compuesto de fórmula (A7)



(A7)

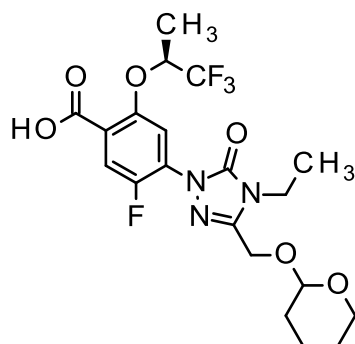
opcionalmente en un solvente prótico polar tal como un alcohol y mediante la adición adicional de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo y opcionalmente el aislamiento del compuesto (A7).

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), que comprende adicionalmente una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (A6)



(A6)

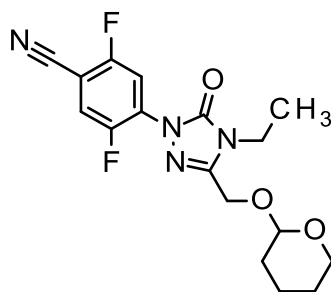
en un compuesto de fórmula (A7)



(A7)

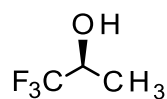
opcionalmente en un solvente prótico polar tal como un alcohol y mediante la adición adicional de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo y opcionalmente el aislamiento del compuesto (A7).

En otra realización, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto (A5)



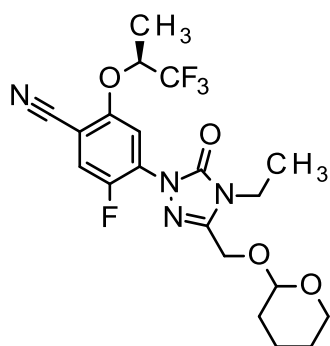
(A5)

con un compuesto (xxx6)



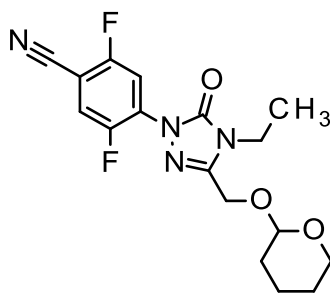
(xxx6)

opcionalmente en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, y mediante la adición de un fosfato de metal alcalino, tal como fosfato de potasio, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A6)



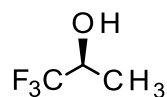
(A6).

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), que comprende adicionalmente una etapa de hacer reaccionar un compuesto (A5)



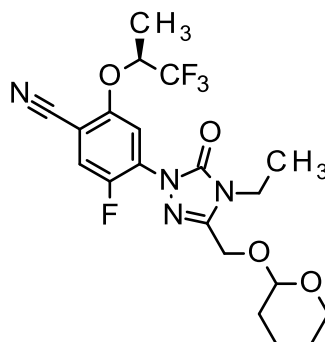
(A5)

con un compuesto (xxx6)



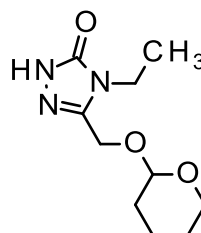
(xxx6)

opcionalmente en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, y mediante la adición de un fosfato de metal alcalino, tal como fosfato de potasio, proporcionando así un compuesto de fórmula (A6)



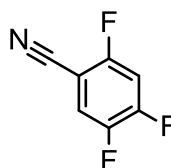
(A6).

En una realización adicional, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), que comprende una etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A4)



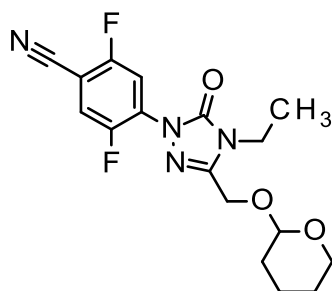
(A4)

opcionalmente en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, con 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (xxx5)



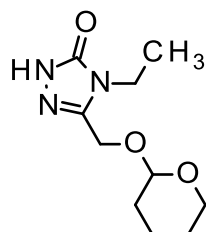
(xxx5)

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A5)



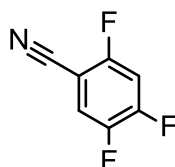
(A5).

De acuerdo con una realización del primer y segundo aspecto y cualquier realización descrita en la presente invención, la invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), que comprende adicionalmente una etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A4)



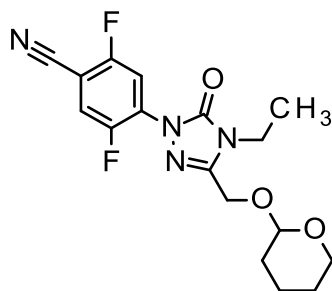
(A4)

opcionalmente en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, con 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (xxx5)



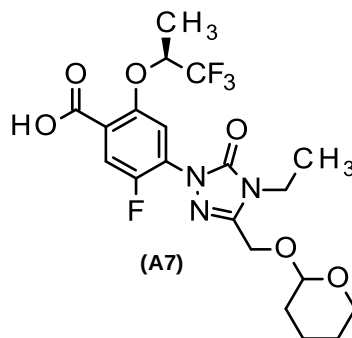
(xxx5)

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A5)



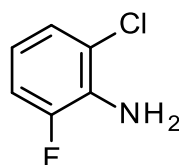
(A5).

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



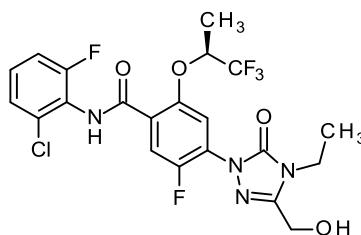
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

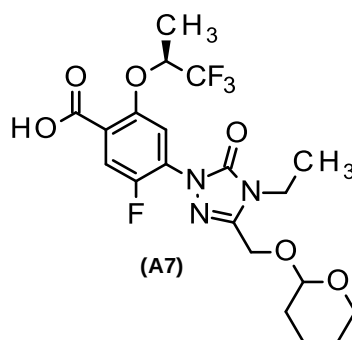
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, opcionalmente aislando dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I).

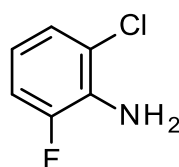
De acuerdo con una realización del segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), donde dicho método comprende la etapa de

permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



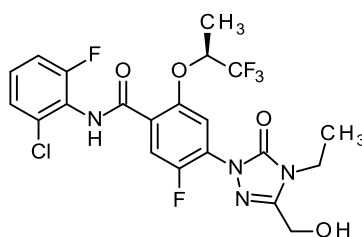
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



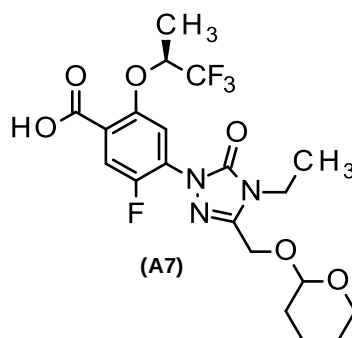
(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



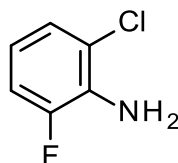
Compuesto (I).

De acuerdo con una realización del segundo aspecto, y con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



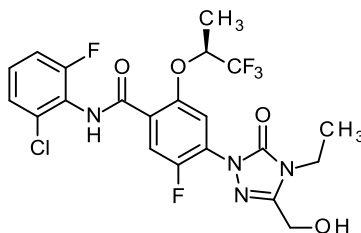
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

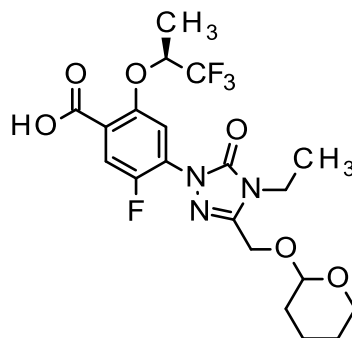
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I).

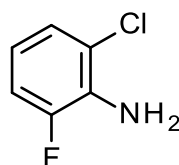
Es una conclusión actual que las condiciones ácidas, según lo descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" ISBNs: 0-471-16019-9 (Edición en tapa dura); 0-471-22057-4 (Edición electrónica), pp. 49 las cuales son adecuadas para la escisión del grupo protector THP, pueden utilizarse para esta etapa.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7):



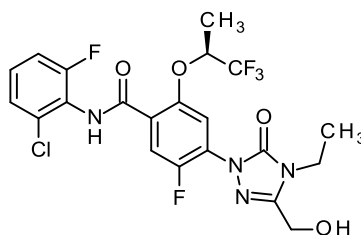
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

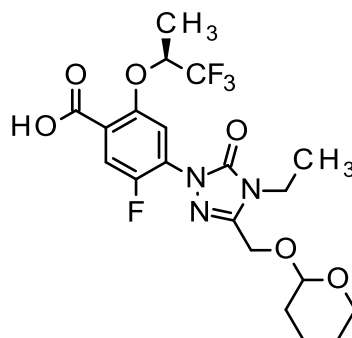
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado tal como por ejemplo, COMU, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I).

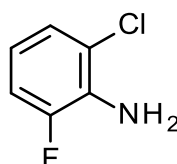
De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), donde dicho método comprende

la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7):



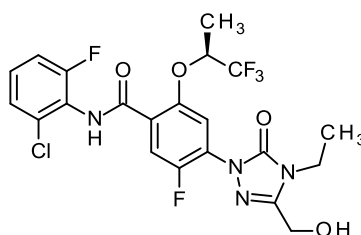
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



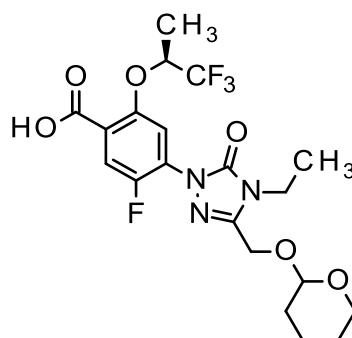
(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado tal como por ejemplo, COMU, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



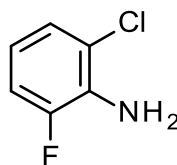
Compuesto (I).

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto, y con cualquier realización descrita en la presente, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I), donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7):



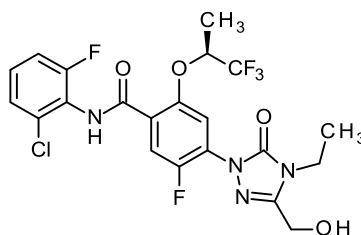
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



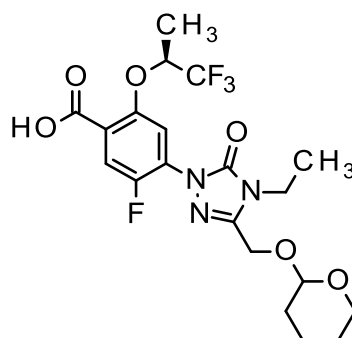
(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado tal como por ejemplo, COMU, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



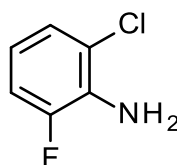
Compuesto (I).

En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



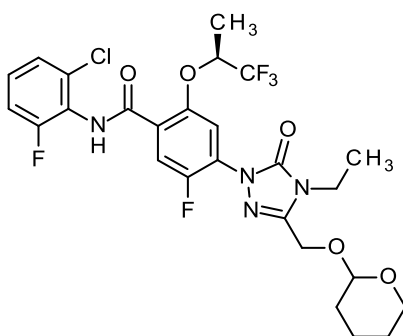
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

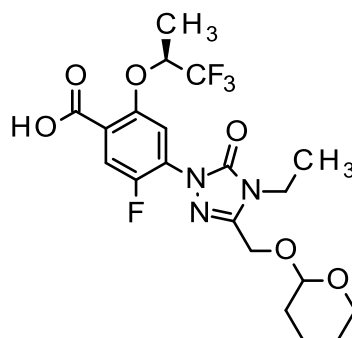
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente aislando el compuesto (A9),



(A9)

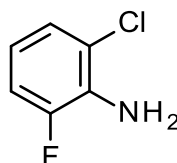
y opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, tal como por ejemplo, ácidos sulfónicos, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, preferentemente ácido clorhídrico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



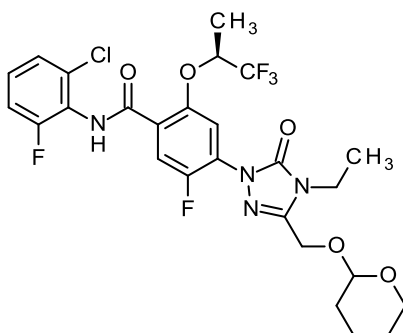
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

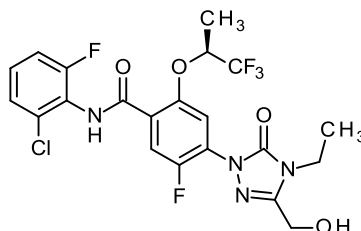
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente aislando el compuesto (A9),



(A9)

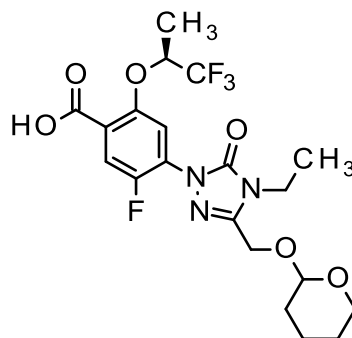
y opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, tal como

por ejemplo, ácidos sulfónicos, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, preferentemente ácido clorhídrico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



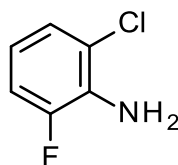
Compuesto (I).

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto y con cualquier realización descrita en la presente, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



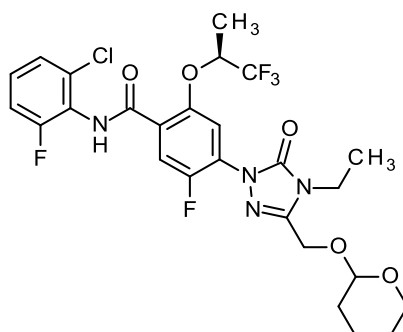
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

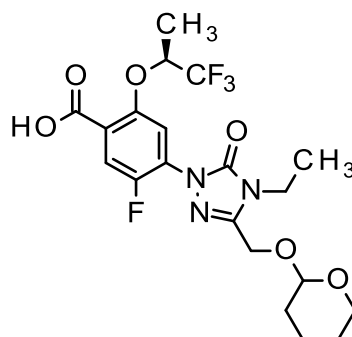
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente aislando el compuesto (A9),



(A9)

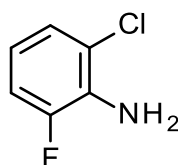
y opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, tal como por ejemplo, ácidos sulfónicos, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, preferentemente ácido clorhídrico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7),

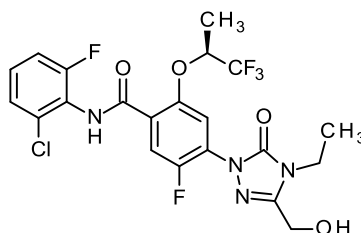
reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

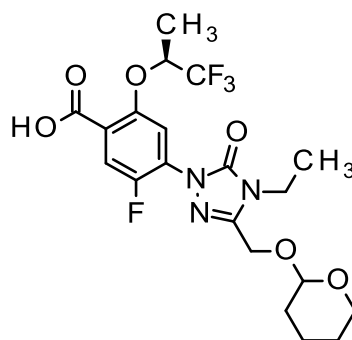
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio

utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, tal como ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



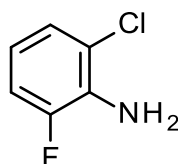
Compuesto (I).

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7),

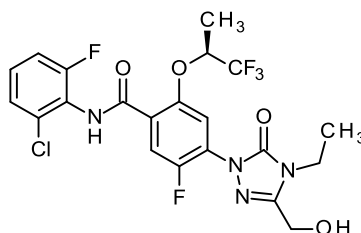
reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

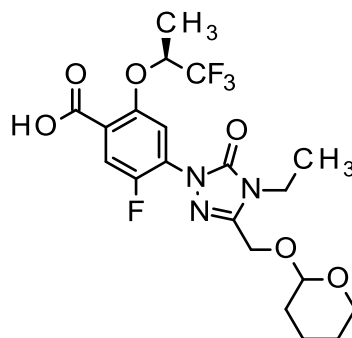
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio

utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, tal como ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



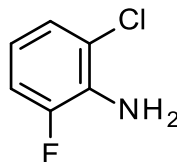
Compuesto (I).

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto y con cualquier otra realización descrita en la presente, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :

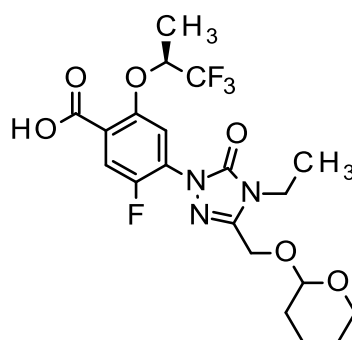


(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-

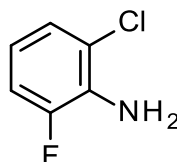
propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, tal como ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :

En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



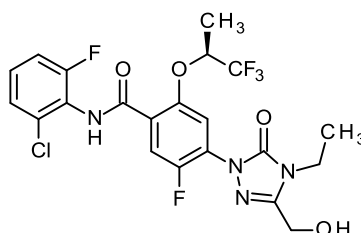
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

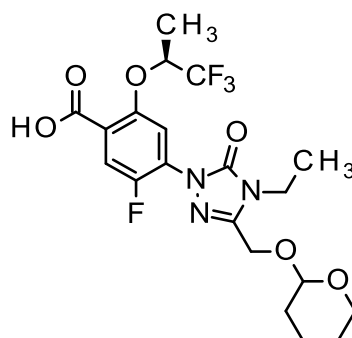
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, tal como ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I)

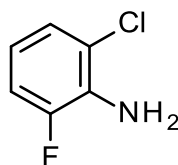
opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre, por ejemplo, cromatografía, cristalización, recristalización.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7),

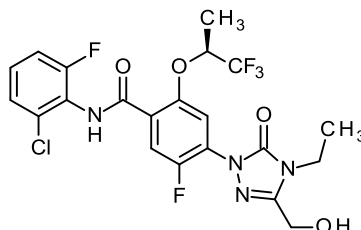
reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un

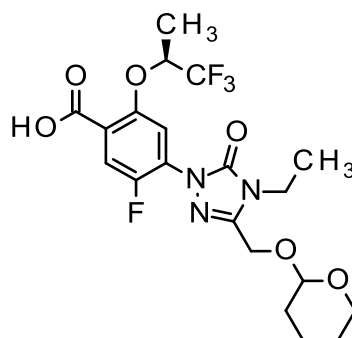
ácido prótico fuerte, tal como ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I)

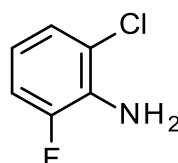
opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre, por ejemplo, cromatografía, cristalización, recristalización.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto y con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7),

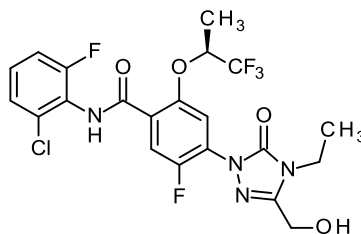
reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para

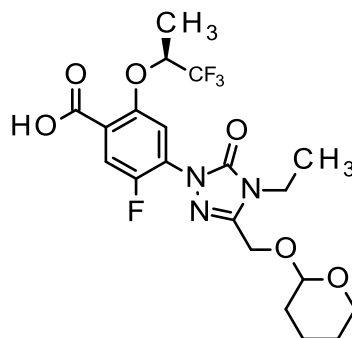
escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, tal como ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I)

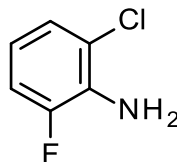
opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre por ejemplo, cromatografía, cristalización, recristalización.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7),

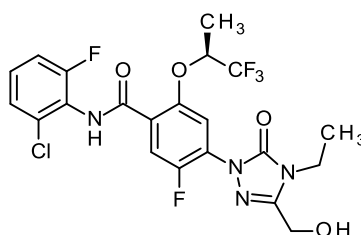
reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-

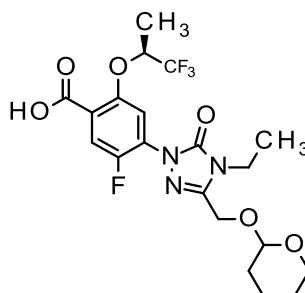
propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido anorgánico, más específicamente mediante la adición de ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

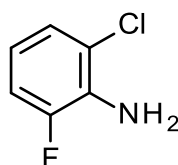
luego convirtiendo opcionalmente dicho Compuesto (I) en un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre por ejemplo, cristalización, recristalización, cromatografía.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



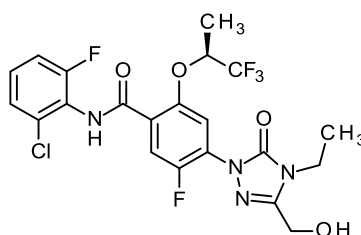
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

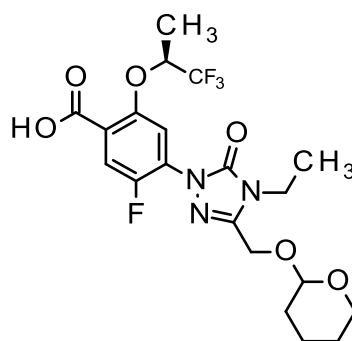
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido anorgánico, más específicamente mediante la adición de ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

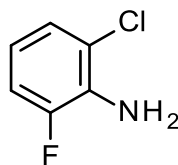
luego convirtiendo opcionalmente dicho Compuesto (I) en, un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre por ejemplo, cristalización, recristalización, cromatografía.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto y con cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



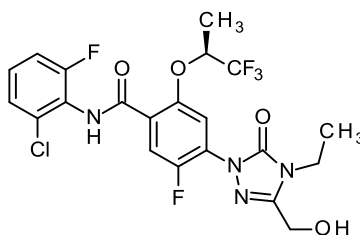
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, opcionalmente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido anorgánico, más específicamente mediante la adición de ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

luego convirtiendo opcionalmente dicho Compuesto (I) en, un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre por ejemplo, cristalización, recristalización, cromatografía.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) donde dicho método comprende la etapa de convertir dicho Compuesto (I) en, un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) donde dicho método comprende la etapa de convertir dicho Compuesto (I) en una sal utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos

El Compuesto (I) puede ser convertido en cualquier sal, preferentemente en una sal farmacéuticamente aceptable, según lo descrito en la presente invención, mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica. Similarmente, se puede convertir

cualquier sal de un Compuesto (I) en el compuesto libre, mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica.

Adicionalmente, es posible que el Compuesto (I) exista en forma libre, por ejemplo, como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwitterión, o que exista en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, que se utiliza habitualmente en farmacia, o que se utiliza, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que tiene un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, o “ácido mineral”, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, bisulfúrico, fosfórico, o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinadisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico,

D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, o tiociánico, por ejemplo.

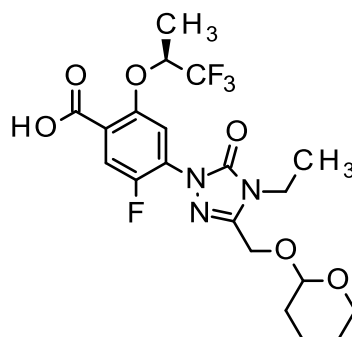
Adicionalmente, otra sal adecuadamente farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) el cual es suficientemente ácido, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio, magnesio o estroncio, o una sal de aluminio o zinc, o una sal de amonio derivada de amoníaco o de una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tales como etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, procaína, dibencilamina, *N*-

metilmorfolina, arginina, lisina, 1,2-etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metil-glucamina, *N,N*-dimetil-glucamina, *N*-etil-glucamina, 1,6-hexandiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, 2-amino-1,3-propanodiol, 3-amino-1,2-propanodiol, 4-amino-1,2,3-butanotriol, o una sal con un ion amonio cuaternario que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tales como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio, colina o benzalconio.

Los expertos en la técnica reconocerán además que es posible que una sal de adición de ácido del Compuesto (I) sea preparada mediante la reacción del Compuesto (I) con el ácido orgánico o inorgánico apropiado mediante cualquiera de una cantidad de métodos conocidos. Alternativamente, pueden prepararse sales de metales alcalino y alcalinotérreos de una parte ácida del Compuesto (I) haciendo reaccionar el Compuesto (I) con la base apropiada mediante diversos métodos conocidos.

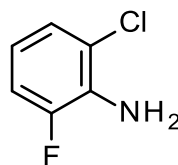
La presente invención incluyen todas las sales posibles del Compuesto (I) como sal única, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier relación.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7),

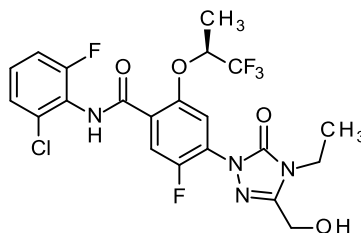
reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio

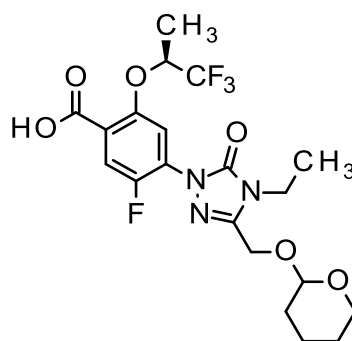
utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, y agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, más específicamente mediante la adición de ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

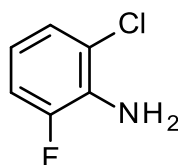
luego convirtiendo opcionalmente dicho Compuesto (I) en, un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre por ejemplo, cristalización, recristalización y cromatografía y opcionalmente micronizando el producto obtenido.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



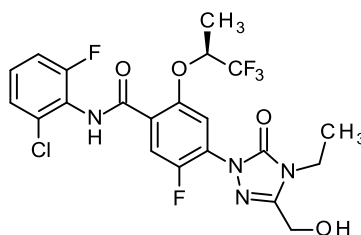
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

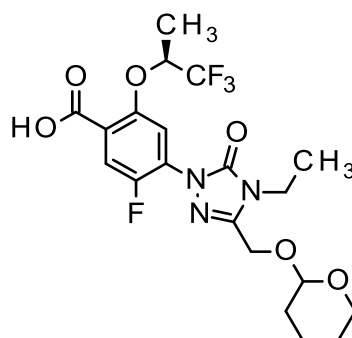
opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, y agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, más específicamente mediante la adición de ácido fosfórico, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

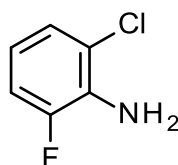
luego convirtiendo opcionalmente dicho Compuesto (I) en, un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre, por ejemplo, cristalización, recristalización y cromatografía y opcionalmente micronizando el producto obtenido.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto y cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7),

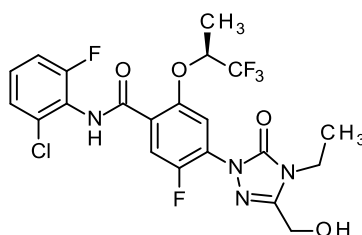
reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

opcionalmente en un solvente, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un agente adecuado, tal como por ejemplo, 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, cloruro de fosforilo, aislando opcionalmente dicho cloruro ácido, y agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de un ácido prótico fuerte, más específicamente mediante la adición de ácido fosfórico,

proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

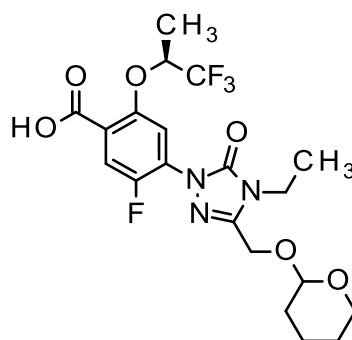
luego convirtiendo opcionalmente dicho Compuesto (I) en, un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación

seleccionadas entre por ejemplo, cristalización, recristalización y cromatografía y opcionalmente micronizando el producto obtenido.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *infra*, donde dicho método comprende la etapa de micronizar el Compuesto (I).

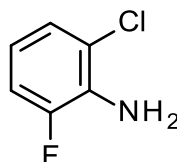
En una realización del primer o segundo aspecto según lo mencionado en la presente invención, la base adecuada es piridina.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



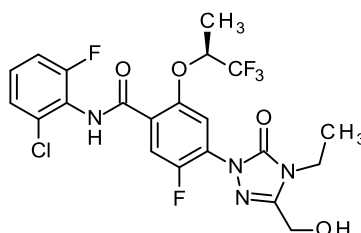
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

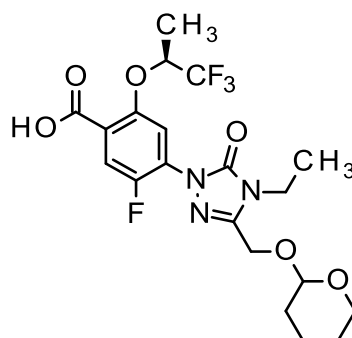
en CH₃CN, mediante la adición de piridina, y cloruro de fosforilo y escisión del grupo protector en condiciones ácidas utilizando ácido fosfórico en un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, preferentemente metanol, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

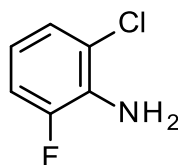
y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre cristalización y recristalización y opcionalmente micronizando el producto obtenido.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



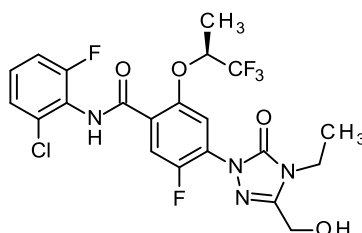
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

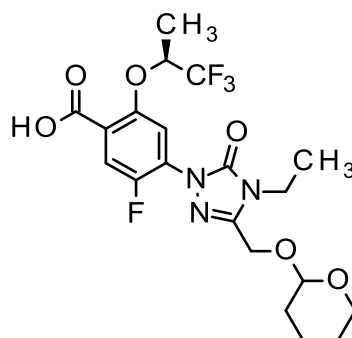
en CH₃CN, mediante la adición de piridina, y cloruro de fosforilo y escisión del grupo protector en condiciones ácidas utilizando ácido fosfórico en un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, preferentemente metanol, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

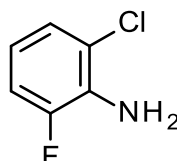
y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre cristalización y recristalización y opcionalmente micronizando el producto obtenido.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto y cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



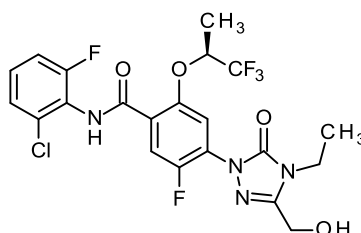
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

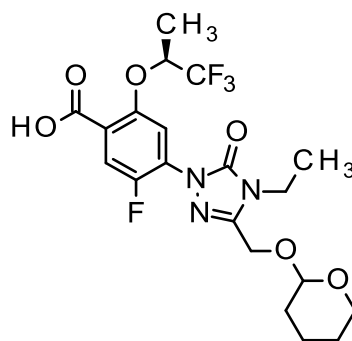
en CH₃CN, mediante la adición de piridina, y cloruro de fosforilo y escisión del grupo protector en condiciones ácidas utilizando ácido fosfórico en un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, preferentemente metanol, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

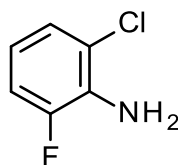
y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre cristalización y recristalización y opcionalmente micronizando el producto obtenido.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



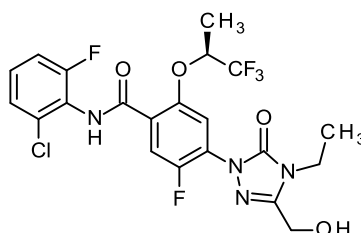
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

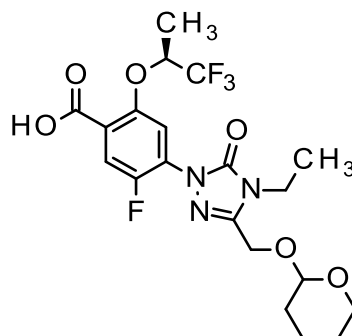
en CH₃CN, mediante la adición de piridina, y cloruro de fosforilo y escisión del grupo protector en condiciones ácidas utilizando ácido fosfórico en un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, preferentemente metanol, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

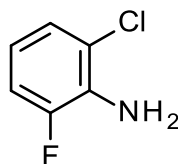
luego convirtiendo opcionalmente dicho Compuesto (I) en, un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre por ejemplo, cristalización, recristalización y cromatografía y opcionalmente micronizando el producto obtenido.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7),

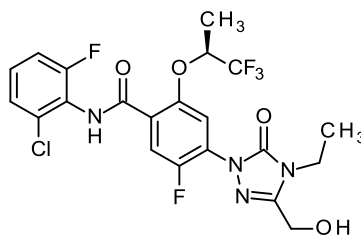
reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

en CH₃CN, mediante la adición de piridina, y cloruro de fosforilo y escisión del grupo protector en condiciones ácidas utilizando ácido fosfórico en un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, preferentemente metanol,

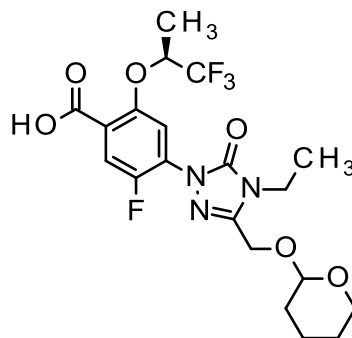
proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

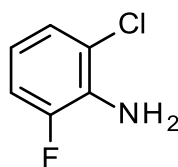
luego convirtiendo opcionalmente dicho Compuesto (I) en, un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre por ejemplo, cristalización, recristalización y cromatografía y opcionalmente micronizando el producto obtenido.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto y cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



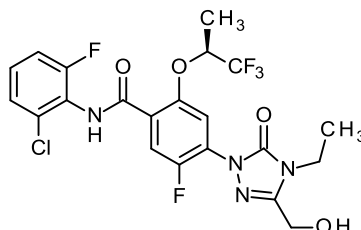
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



(xxx7),

en CH₃CN, mediante la adición de piridina, y cloruro de fosforilo y escisión del grupo protector en condiciones ácidas utilizando ácido fosfórico en un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, o 2-propanol, preferentemente metanol, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :



Compuesto (I),

luego convirtiendo opcionalmente dicho Compuesto (I) en, un N-óxido o sal o una sal de un N-óxido utilizando los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos y opcionalmente que comprende adicionalmente una o varias etapas de purificación seleccionadas entre por ejemplo,, cristalización, recristalización y cromatografía y opcionalmente micronizando el producto obtenido.

De acuerdo con una realización del primer o segundo aspecto y cualquiera de las realizaciones descritas en la presente invención, la presente invención proporciona un método para preparar el Compuesto (I) según lo definido *supra*, donde dicho método comprende la formación de cloruro ácido o activación de ácido carboxílico in situ.

Una realización adicional de cualquiera de los aspectos y realizaciones según lo definido en la presente invención es que el solvente utilizado es un solvente polar, tal como por ejemplo, DMSO, CH₃CN, preferentemente CH₃CN, durante la formación del cloruro ácido. Una realización adicional de cualquiera de los aspectos y realizaciones según lo definido en la presente invención es que un alcohol, tal como metanol o etanol, preferentemente etanol es utilizado para obtener el Compuesto (I) purificado.

Una realización adicional de los aspectos y realizaciones según lo definido en la presente invención es que la reacción de (A7) a (A8) a (A9) a Compuesto (I) se lleva a cabo en un recipiente de una reacción sin aislamiento ni de (A8) ni de (A9).

Una realización adicional de los aspectos y realizaciones según lo definido en la presente invención es que la reacción de (A7) a (A8) a (A9) a Compuesto (I) se lleva a cabo en un recipiente de reacción sin aislamiento ni de (A8) ni de (A9) ni (A8) o se genera similarmente ácido carboxílico activado in situ.

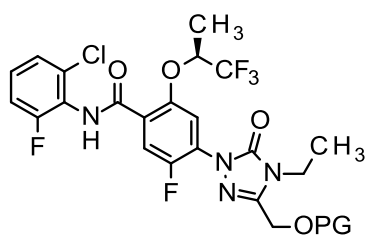
En otra realización de cualquiera de los aspectos y realizaciones según lo definido en la presente invención, la reacción de (A7) a (A8) a (A9) se lleva a cabo en un recipiente de reacción sin aislamiento de (A8).

En otra realización de cualquiera de los aspectos y realizaciones según lo definido en la presente invención, la reacción de (A7) a (A8) a (A9) se lleva a cabo en un recipiente de reacción sin aislamiento de (A8) y (A8) o se genera similarmente ácido carboxílico activado in situ.

Una realización de la presente invención son los métodos para preparar el Compuesto (I), comprendiendo dichos métodos las etapas según lo descrito en la Sección Experimental en la presente invención.

De acuerdo con otro aspecto, una realización de la presente invención son compuestos intermedios los cuales son útiles para la preparación del Compuesto (I), especialmente los compuestos (A4), (A5), (A6), (A7), (A8) y (A9).

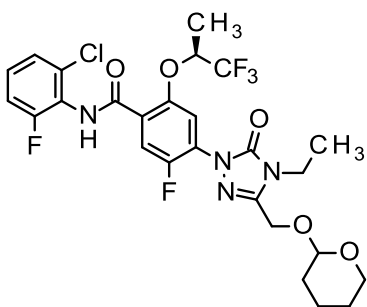
Como un aspecto la invención proporciona el compuesto intermedio (A9.1) :



(A9.1),

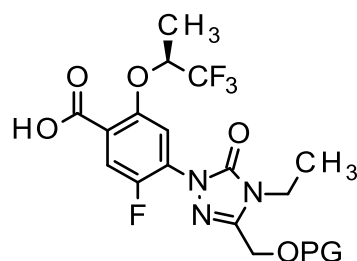
en donde PG es un grupo protector seleccionado entre Tetrahidropiraniilo (THP), Tetrahydrofuranilo (THF), 1-Etoxietilo (EE), terc-Butilo (t-Bu), terc-Butoximetilo, Metoxietoximetilo (MEM).

Como una realización particular, la invención proporciona el compuesto intermedio (A9) :



(A9).

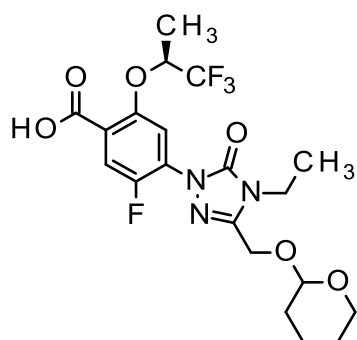
Como un aspecto adicional, la invención proporciona el compuesto intermedio (A7.1) :



(A7.1).

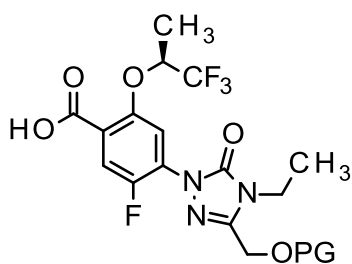
en el cual PG es un grupo protector seleccionado entre Tetrahidropiraniilo (THP), Tetrahidrofuranilo (THF), 1-Etoxietilo (EE), terc-Butilo (t-Bu), terc-Butoximetilo, Metoxietoximetilo (MEM).

Como una realización particular adicional, la invención proporciona el compuesto intermedio (A7) :



(A7).

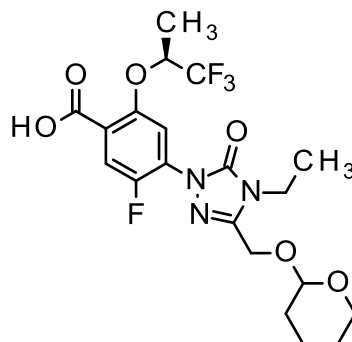
Como un aspecto más, la invención proporciona el compuesto intermedio (A6.1) :



(A6.1).

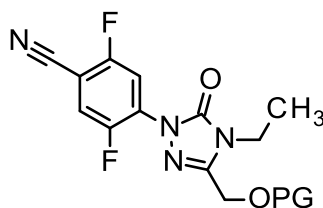
en el cual PG es un grupo protector seleccionado entre Tetrahidropiraniilo (THP), Tetrahidrofuranilo (THF), 1-Etoxietilo (EE), terc-Butilo (t-Bu), terc-Butoximetilo, Metoxietoximetilo (MEM).

Como una realización particular más, la invención proporciona el compuesto intermedio (A6) :



(A6).

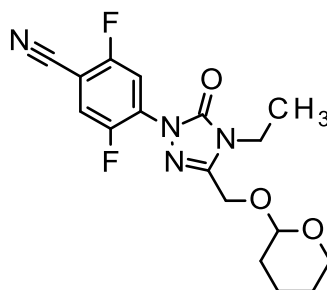
Como un aspecto más, la invención proporciona el compuesto intermedio (A5.1) :



(A5.1)

en el cual PG es un grupo protector seleccionado entre Tetrahidropiraniilo (THP), Tetrahidrofuranilo (THF), 1-Etoxietilo (EE), terc-Butilo (t-Bu), terc-Butoximetilo, Metoxietoximetilo (MEM).

Como una realización particular más, la invención proporciona el compuesto intermedio (A5) :



(A5).

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de dichos compuestos intermedios para la preparación del Compuesto (I) según lo definido *supra*.

Como aún otra realización, la presente invención proporciona los compuestos intermedios los cuales son descritos en la Sección de Ejemplos de este texto, *infra*.

La presente invención proporciona cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención del proceso según lo definido en la presente invención.

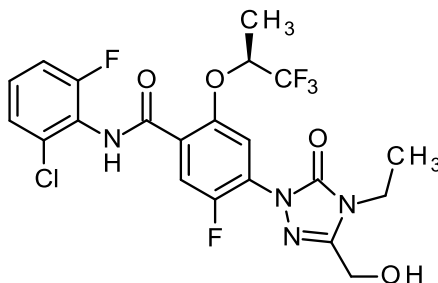
Un aspecto adicional de la invención es la forma cristalina del Compuesto (I), N-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[[[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi}benzamida, la cual es la forma cristalina A.

Un aspecto adicional de la invención es la forma cristalina A del Compuesto (I).

Dicha forma cristalina del Compuesto (I) es obtenida mediante el proceso según lo descrito en la presente invención.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención es el Compuesto (I) que se puede obtener mediante el proceso según lo descrito *infra*.

De acuerdo con una realización del tercer aspecto y con cualquier realización descrita en la presente, la invención proporciona una forma cristalina A del Compuesto (I)



Compuesto (I).

Un aspecto adicional de la invención es la forma cristalina A del Compuesto (I) caracterizada por sus bandas IR según se indica en la sección experimental.

Un aspecto adicional de la invención es el Compuesto (I) en su forma micronizada.

Otro aspecto más de la invención es el Compuesto (I) que tiene un tamaño de partícula de 0,1 μm – 100 μm (X10-X90).

Una realización del aspecto precedente de la invención es el Compuesto (I) que tiene un tamaño de partícula de 0,3 μm – 20 μm (X10-X90).

Una realización de la invención son partículas micronizadas del Compuesto (I) dentro de un rango de tamaño de (X10-X90): 0,6 – 3,8 μm

Una realización de la invención son partículas micronizadas del Compuesto (I) dentro de un rango de tamaño de (X10-X90): 0,6 - 3 μm

La forma cristalina A del Compuesto (I) muestra propiedades beneficiosas con respecto a su forma amorfa en lo que respecta a:

- capacidad de formulación del fármaco
- estabilidad mecánica de la formulación

En general, se pueden distinguir formas diferentes de un compuesto mediante difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido (DSC), espectroscopía de IR, Raman, NIR, FIR y ^{13}C -RMN en estado sólido.

La forma cristalina A del Compuesto (I) puede ser caracterizada inequívocamente mediante un espectro infrarrojo el cual exhibe al menos las siguientes bandas: 1699, 1688, 1511, preferentemente al menos las siguientes reflexiones: 1699, 1511, 1453, 1246, 1202 cm^{-1} , más preferentemente al menos las siguientes reflexiones: 3382, 3265, 1699, 1688, 1511, 1453, 1202 cm^{-1} , con máxima preferencia al menos las siguientes reflexiones: [3382, 3265, 1699, 1688, 1511, 1453, 1246, 1202, 1095 y 1049 cm^{-1} cada una citada como máximos de Banda (cm^{-1}).

La forma cristalina A del Compuesto (I) también puede ser caracterizada inequívocamente mediante el Espectro Infrarrojo como se muestra en la Figura 1.

En una realización adicional al menos las 3 bandas más intensas y/o características del espectro infrarrojo de la forma cristalina A del Compuesto (I) se observan en: 1699, 1688, 1511.

En una realización adicional al menos las 5 bandas más intensas y/o características de la forma cristalina A del Compuesto (I) se observan en: 1699, 1688, 1511, 1453, 1202.

En una realización adicional al menos las 7 bandas más intensas y/o características de la forma cristalina A del Compuesto (I) se observan en: 3382, 3265, 1699, 1688, 1511, 1453, 1202.

En una realización adicional al menos las 10 bandas más intensas y/o características de la forma cristalina A del Compuesto (I) se observan en: 3382, 3265, 1699, 1688, 1511, 1453, 1246, 1202, 1095 y 1049 cm^{-1} .

Un aspecto adicional de la invención es la forma cristalina A del Compuesto (I) caracterizada por su difractograma de polvo de rayos X medido en 25°C y con Cu-K alfa

1 como fuente de radiación que exhibe al menos las siguientes reflexiones, citadas como valor $2\theta \pm 0,2^\circ$: 17,2, 18,3, 19,1, 21,0, 25,2.

Un aspecto adicional de la invención es la forma cristalina A del Compuesto (I) caracterizada por su difractograma de polvo de rayos X medido en 25°C y con Cu-K alfa 1 como fuente de radiación que exhibe por lo menos las reflexiones según se indica en la sección experimental.

La forma cristalina A del compuesto de fórmula (I) puede ser caracterizada inequívocamente mediante un difractograma de polvo de rayos X (a 25°C y con Cu-K alfa 1 como fuente de radiación) que exhibe al menos las siguientes reflexiones: 17,2, 21,0, 25,2, preferentemente al menos las siguientes reflexiones: 17,2, 18,3, 19,1, 21,0, 22,5 y 25,2, , más preferentemente al menos las siguientes reflexiones: 8,6, 17,2, 18,3, 19,1, 21,0, 22,5, 25,2; con máxima preferencia al menos las siguientes reflexiones: 8,6, 17,2, 18,3, 19,1, 20,6, 21,0, 22,5, 25,2, 25,9 y 29,4 cada una citada como valor $2\theta \pm 0,2^\circ$. La forma cristalina A del Compuesto (I) también puede ser caracterizada inequívocamente mediante el difractograma de polvo de rayos X (a 25°C y con Cu-K alfa 1 como fuente de radiación) como se muestra en la Figura 2.

La forma cristalina A del Compuesto (I) también puede ser caracterizada inequívocamente mediante la curva de DSC del Compuesto (I) micronizado cristalino como se muestra en la Figura 4.

La forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la invención puede utilizarse sola o en combinación con excipientes farmacéuticos aceptables.

La forma cristalina A es, por ende, adecuada para utilizar en el campo farmacéutico, en particular es adecuada para composiciones farmacéuticas.

Por consiguiente, una realización de la invención es el uso de la forma cristalina A para la preparación de una composición farmacéutica.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A del Compuesto (I)

Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A del Compuesto (I) y opcionalmente que comprende excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

Otro aspecto más de la invención es el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) para la preparación de una composición farmacéutica.

Otro aspecto de la invención es la composición farmacéutica mencionada en la presente invención para utilizar en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica mencionada en la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer.

Otro aspecto más de la invención es el uso de una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A del Compuesto (I) y opcionalmente que comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del cáncer, donde la enfermedad de cáncer se selecciona entre cánceres de mama; cerebro; tracto digestivo; ojo; cabeza y cuello; enfermedades malignas hematológicas incluyendo leucemias, linfomas, mielomas múltiples; hígado; paratiroides y sus metástasis distantes; tracto respiratorio; órganos reproductivos; tracto urinario; sarcomas; piel; tiroides.

Una realización preferida de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A del Compuesto (I) principal y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables que no comprenden otras fracciones significativas de otra forma del Compuesto (I).

Es posible que el Compuesto (I) tenga actividad sistémica y/o local. Con este fin, se puede administrar de manera adecuada, tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, de la conjuntiva, ótica o como un implante o endoprótesis ("stent").

Para estas vías de administración, es posible que el Compuesto (I) sea administrado en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral, es posible formular los compuestos de acuerdo con la invención en formas de dosificación conocidas en la técnica que suministran el Compuesto (I) rápidamente y/o de una manera modificada, tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos de liberación entérica o controlada que se disuelven con un retraso o que son insolubles), comprimidos de desintegración oral, películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta en dichas formas de dosificación.

La administración parenteral puede efectuarse con evitación de una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intrarraquídeo o intralumbar) o con inclusión de absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración que son adecuadas para la administración parenteral son, inter alia, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Los ejemplos que son adecuados para otras vías de administración son las formas farmacéuticas para inhalación [inter alia inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales, pulverizaciones nasales; comprimidos/ películas/ obleas/ cápsulas para la administración lingual, sublingual o bucal; supositorios; gotas oculares, ungüentos oculares, baños oculares, insertos oculares, gotas óticas, pulverizaciones óticas, polvos óticos, enjuagues óticos, tampones para los oídos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mixturae agitandae), suspensiones lipófilas, emulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o entoprótesis.

El Compuesto (I) puede ser incorporado en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera conocida per se mezclando con excipientes farmacéuticamente adecuados (aceptables). Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otras cosas,

- rellenos y portadores (por ejemplo celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel[®]), lactosa, manitol, almidón, fosfato cálcico (tal como, por ejemplo, Di-Cafos[®])),
- bases para ungüentos (por ejemplo, vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
- solventes (por ejemplo agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, triglicéridos de longitud de cadena media, aceites grasos, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- surfactantes, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tal como, por

ejemplo, Lanette[®]), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tal como, por ejemplo, Span[®]), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán (tal como, por ejemplo, Tween[®]), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tal como, por ejemplo, Cremophor[®]), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tal como, por ejemplo, Pluronic[®]),

- buffers, ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido sódico, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- agentes de la isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro sódico),
- adsorbentes (por ejemplo sílices altamente dispersos),
- agentes de aumento de la viscosidad, formadores de geles, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tal como, por ejemplo, Carbopol[®]); alginatos, gelatina),
- desintegrantes (por ejemplo almidón modificado, carboximetilcelulosa sódica, glicolato de almidón sódico (tal como, por ejemplo, Explotab[®]), polivinilpirrolidona entrecruzada, croscarmelosa sódica (tal como, por ejemplo, AcDiSol[®])),
- reguladores del flujo, lubricantes, agentes deslizantes y agentes de liberación del molde (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersos (tal como, por ejemplo, Aerosil[®])),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo azúcar, goma laca) y formadores de películas para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o en forma modificada (por ejemplo polivinilpirrolidonas (tal como, por ejemplo, Kollidon[®]), alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit[®])),
- materiales de cápsulas (por ejemplo gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),

- polímeros sintéticos (por ejemplo poliláctidos, poliglicólicos, poliacrilatos, polimetacrilatos (tal como, por ejemplo, Eudragit®), polivinilpirrolidonas (tal como, por ejemplo, Kollidon®), alcoholes polivinílicos, acetatos polivinílicos, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloques),
- plastificantes (por ejemplo polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- intensificadores de la penetración,
- estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato sódico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- conservantes (por ejemplo parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato sódico),
- colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- saborizantes, edulcorantes, agentes de enmascaramiento del sabor y/o del olor.

La forma cristalina A del Compuesto (I), de acuerdo con la invención puede tener propiedades farmacológicas útiles y se puede emplear para la prevención y el tratamiento de trastornos en seres humanos y animales, más específicamente para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tal como cáncer.

Las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, especialmente cáncer.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere además a un método para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular enfermedades hiperproliferativas, particularmente cáncer, utilizando una cantidad eficaz de una forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la invención.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere además a un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer utilizando una cantidad eficaz de la forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la invención.

Los trastornos hiperproliferativos (enfermedad) incluyen, meramente a título enunciativo, por ejemplo : psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan la piel, hiperplasia prostática benigna (BPH, por sus siglas en inglés), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes.

Esos trastornos incluyen además a los sarcomas y las enfermedades malignas hematológicas incluyendo, entre otras, leucemias, linfomas, mielomas múltiples.

Un aspecto de la invención es el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene por reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente por cristalización y/o recristalización y/o en su forma micronizada para el tratamiento del cáncer.

Un aspecto de la invención es la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización y/o recristalización y/o en su forma micronizada para utilizar en el tratamiento del cáncer así como también un método para el tratamiento de enfermedades cancerígenas que comprenden la administración de una cantidad específica de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización y/o recristalización y/o en su forma micronizada.

Los ejemplos de cánceres de mama incluyen, meramente a título enunciativo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, meramente a título enunciativo, carcinoma pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, así como también adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, meramente a título enunciativo, glioma del tronco encefálico e hipofitálmico, glioma, glioblastoma, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como también tumor neuroectodérmico y de la región pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, entre otros, cáncer de próstata y testicular.

Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, entre otros, cáncer de endometrio, de cuello uterino, de ovario, vaginal y cáncer vulvar, así como también sarcoma uterino.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, entre otros, cánceres anales, de colon,

colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado, y de las glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, entre otros, cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y cánceres renales papilares humanos.

Los cánceres oculares incluyen, entre otros, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, entre otros, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del ducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres cutáneos incluyen, entre otros, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de células Merkel, y cáncer cutáneo no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, entre otros, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, de labio y de la cavidad bucal y célula escamosa.

Los linfomas incluyen, entre otros, linfoma relacionado con SIDA, linfoma linfocítico crónico (LLC), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma T no Hodgkin (T-LNH), subtipos de LNH tales como Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG), LDCG de células B activadas, linfoma de células B del centro germinal LDCBG, linfoma doble hit y de doble expresor; linfoma de células grandes anaplásicas, linfomas de células B, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células del manto (LCM), linfoma del sistema nervioso central, linfoma linfocítico pequeño y linfoma linfocítico crónico y síndrome de Sezary.

Los sarcomas incluyen, entre otros, sarcoma del tejido blando, gliosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, entre otros, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia de células T (aguda), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda (LLA) , leucemia monocítica aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA),

leucemia mielomonocítica B bifenotípica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia de linfocitos grandes granulares, leucemia de células plasmáticas, y también síndrome mielodisplásico (SMD), los cuales pueden desarrollarse en una leucemia mieloide aguda.

La inhibición de DHODH también puede conducir a la diferenciación de células iniciadoras de tumores en cánceres hematológicos y sólidos, especialmente en las leucemias.

La presente invención proporciona además métodos para el tratamiento de trastornos angiogénicos que incluyen enfermedades asociadas con la angiogénesis excesiva y/o anormal.

La expresión inadecuada y ectónica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Una cantidad de patologías están asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión de la vena de la retina isquémica, y retinopatía del prematuro [Aiello *et al.*, New Engl. J. Med., 1994, 331, 1480 ; Peer *et al.*, Lab. Invest., 1995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad (DME) [Lopez *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), restenosis, restenosis intra-stent, restenosis de injerto vascular, *etc.* Adicionalmente, el mayor suministro sanguíneo asociado con el tejido canceroso y neoplásico, aumenta el crecimiento, lo que conduce a un rápido aumento del tamaño tumoral y metástasis. Por añadidura, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células renegadas, fomentando la metástasis y la diseminación del cáncer como consecuencia. Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención pueden utilizarse para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de angiogénesis antes mencionados, por ejemplo inhibiendo y/o reduciendo la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, *etc.* la proliferación de células endoteliales, u otros tipos involucrados en la angiogénesis, así como también que causan la muerte celular o apoptosis de tales tipos celulares.

Otro aspecto de la invención es un método para controlar un cáncer (por ejemplo, a través de tratamiento, profilaxis, *etc.*) en un sujeto (por ejemplo, humano, rata, *etc.*) mediante la administración de una cantidad eficaz de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y

opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, al sujeto.

En algunas realizaciones, se le puede administrar un medicamento al sujeto, que comprende la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, se le puede administrar un medicamento al sujeto, que comprende la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada y uno o más portadores, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, el método de tratamiento y/o profilaxis de un trastorno hiperproliferativo en un sujeto puede comprender la administración al sujeto de una cantidad eficaz de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada.

En una realización el trastorno hiperproliferativo puede ser, por ejemplo, cáncer, los tipos de cáncer según lo definido *supra*, más específicamente leucemia, linfoma, tumores sólidos, tales como por ejemplo, cáncer cerebral, carcinoma colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer renal, incluso más específicamente por ejemplo, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer pancreático y carcinoma de células renales.

En una realización el trastorno hiperproliferativo puede ser, por ejemplo, cáncer, los tipos de cáncer se seleccionan entre leucemia mieloide aguda, cáncer mamario, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y de cuello, carcinoma hepatocelular, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y sarcoma.

En una realización el trastorno hiperproliferativo puede ser, por ejemplo, cáncer, más específicamente linfoma, donde el linfoma se selecciona del grupo de linfoma relacionado

con SIDA, linfoma linfocítico crónico (LLC), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma no Hodgkin de células T (T-LNH), subtipos de LNH tal como Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG), LDCG de células B activadas, LDCG de células B de centro germinal, linfoma doble hit y doble expresor; linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células B, linfoma de células T cutáneas, Linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células del manto (LCM), linfoma del sistema nervioso central, linfoma de linfocitos pequeños y linfoma linfocítico crónico.

En una realización, el trastorno hiperproliferativo puede ser, por ejemplo, cáncer, más específicamente leucemia, donde la leucemia se selecciona del grupo de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia de células T (aguda), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica B bifenotípica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia de linfocitos grandes granulares, leucemia de células plasmáticas, y además síndrome mielodisplásico, las cuales se pueden desarrollar en una leucemia mieloide aguda.

En algunas realizaciones, el método de tratamiento y/o profilaxis de un trastorno hiperproliferativo en un sujeto puede comprender la administración al sujeto de una cantidad eficaz de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada. El trastorno hiperproliferativo puede ser, por ejemplo, cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia de linaje mixto (LLM), leucemia mieloide crónica (LMC), síndrome mielodisplásico (SMD), linfoma, glioblastoma, cáncer de próstata, o cualquier otra indicación de cáncer según lo definido en la presente invención. En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma

micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de cáncer, cáncer que se selecciona entre leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer pancreático y carcinoma de células renales.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de cáncer que comprenden la administración de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada o su sal, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster farmacéuticamente aceptable, donde el cáncer se selecciona entre leucemia mieloide aguda, carcinoma colorrectal, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer pancreático y carcinoma de células renales.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de cáncer, dicho cáncer se selecciona entre leucemia mieloide aguda, cáncer mamario, cáncer cerebral, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y de cuello, carcinoma hepatocelular, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y sarcoma.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de cáncer que comprende la administración de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada o su sal farmacéuticamente aceptable, donde el cáncer se selecciona entre leucemia mieloide aguda, cáncer cerebral, cáncer mamario, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y de cuello, carcinoma hepatocelular, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y sarcoma.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma

micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de cáncer, dicho cáncer se selecciona entre leucemia linfoblástica de células T aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia mielomonocítico B bifenotípica, linfoma de células B, cáncer mamario, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide crónica, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y de cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, sarcoma y linfoma de células T.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de cáncer que comprende la administración de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada o su sal farmacéuticamente aceptable, donde el cáncer se selecciona entre leucemia linfoblástica de células T aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma anaplásico de células grandes, leucemia mielomonocítica B bifenotípica, linfoma de células B, cáncer cerebral, cáncer mamario, linfoma de Burkitt, leucemia mieloide crónica, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y de cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, sarcoma y linfoma de células T.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de cáncer, dicho cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón, leucemia, leucemia mieloide aguda, gliosarcoma, carcinoma colorrectal, cáncer de cabeza y de cuello, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, linfoma, cáncer mamario, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y sarcoma.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma

micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de cáncer, dicho cáncer se selecciona entre leucemias, linfomas, sarcomas y tumores sólidos.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de cáncer que comprende la administración de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada o su sal farmacéuticamente aceptable, donde el cáncer se selecciona entre leucemias, linfomas, sarcomas y tumores sólidos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de cáncer y métodos para el tratamiento de un cáncer, dicho cáncer se selecciona entre cáncer colorrectal, leucemia y linfoma. En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un cáncer que comprende la administración de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada o su sal farmacéuticamente aceptable, donde el cáncer se selecciona entre cáncer colorrectal, leucemia y linfoma.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de un cáncer y métodos para el tratamiento de cáncer, dicho cáncer se selecciona entre cáncer colorrectal, leucemia y linfoma.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de cáncer que comprende la administración de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada o su sal farmacéuticamente aceptable, donde el cáncer se selecciona entre cáncer colorrectal, leucemia y linfoma.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la

presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de uno o más tipos de cáncer y métodos para el tratamiento de uno o más tipos de cáncer, donde el cáncer se selecciona entre LLA, LMA, LPA, LMMC, LDCBG, SMD, LMC, T-LNH, cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de ovario.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de un cáncer que comprende la administración de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada o su sal farmacéuticamente aceptable, donde el cáncer se selecciona entre LLA, LMA, LPA, LMMC, LDCBG, SMD, LMC, T-LNH, cáncer colorrectal, melanoma y cáncer de ovario.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de uno o más tipos de cánceres, donde el cáncer se selecciona entre

leucemias las cuales incluyen, entre otras, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia aguda de células T, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mielomonocítica B bifenotípica, leucemia mielogenosa crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia de linfocitos grandes granulares, y síndrome mielodisplásico (SMD), las cuales pueden desarrollarse en una leucemia mieloide aguda,

linfomas, los cuales incluyen, entre otros, linfoma relacionado con SIDA, linfoma linfocítico crónico, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma no Hodgkin de células T (T-LNH), subtipos de LNH tal como Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG), LDCG de células B activadas, LDCG de células B de centro germinal, linfoma doble hit y doble expresor; linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células B, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células del manto (LCM), linfoma del sistema nervioso central, linfoma de linfocitos pequeños y linfoma linfocítico crónico;

sarcomas los cuales incluyen, entre otros, sarcoma del tejido blando, gliosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomiosarcoma;

y

tumores sólidos, los cuales incluyen, entre otros, cáncer cerebral, cáncer mamario, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y de cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y sarcoma.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada donde el cáncer se selecciona entre

leucemias, las cuales incluyen, entre otras, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia aguda de células T, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica B bifenotípica, leucemia mielogenosa crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia de linfocitos grandes granulares, y síndrome mielodisplásico (SMD), que pueden desarrollarse en una leucemia mieloide aguda,

linfomas, los cuales incluyen, entre otros, linfoma relacionado con SIDA, linfoma linfocítico crónico, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma no Hodgkin de células T (T-LNH), subtipos de LNH tal como Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG), LDCG de células B activadas, LDCG de células B de centro germinal, linfoma doble hit y doble expresor; linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células B, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células del manto (LCM), linfoma del sistema nervioso central, linfoma de linfocitos pequeños y linfoma linfocítico crónico;

sarcomas, los cuales incluyen, entre otros, sarcoma del tejido blando, gliosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma;

y

tumores sólidos, los cuales incluyen, entre otros, cáncer cerebral, cáncer mamario, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y de cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y sarcoma.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la proliferación o viabilidad celular en una célula cancerígena, método que comprende poner en contacto la célula con la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada en la presente invención, inhibiendo de ese modo la proliferación o viabilidad celular.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad enzimática de la Dihidroorotato Deshidrogenasa (DHODH), comprendiendo el método poner en contacto la DHODH con la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, inhibiendo de ese modo la actividad enzimática de DHODH.

En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un linfoma en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, tratando así el linfoma.

En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un linfoma mencionado anteriormente en un sujeto, donde el linfoma se selecciona del grupo de linfoma relacionado con SIDA, linfoma linfocítico crónico (LLC), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma no Hodgkin de células T (T-NHL), subtipos de LNH tal como Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG), LDCG de células B activadas, LDCG de células B de centro germinal, linfoma doble hit y doble expresor; linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células B, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células del manto (LCM), linfoma del sistema nervioso central, linfoma de linfocitos pequeños y linfoma linfocítico crónico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de leucemia en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz de la forma cristalina A del Compuesto (I) ya sea como se obtiene mediante reacción química según lo descrito en la presente invención y opcionalmente cristalización o recristalización o en su forma micronizada, tratando así la leucemia.

En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una leucemia mencionada anteriormente, donde la leucemia se selecciona del grupo de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia de células T (aguda), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica B bifenotípica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia de linfocitos grandes granulares, leucemia de células plasmáticas, y también síndrome mielodisplásico, que pueden desarrollarse en una leucemia mieloide aguda.

Una realización adicional es el uso de la composición farmacéutica que comprende la forma cristalina A del Compuesto (I) para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, más particularmente cáncer.

Una realización adicional es el uso de la composición farmacéutica que comprende la forma cristalina del Compuesto (I) para el tratamiento de

leucemias, que incluyen, entre otras, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia aguda de células T, leucemia monocítica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica B bifenotípica, leucemia mielogenosa crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), leucemia de linfocitos grandes granulares, y síndrome mielodisplásico (SMD), que pueden desarrollarse en una leucemia mieloide aguda,

linfomas, que incluyen, entre otros, linfoma relacionado con SIDA, linfoma linfocítico crónico, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma no Hodgkin de células T (T-NHL), subtipos de LNH tal como Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG), LDCG de células B activadas, LDCG de células B de centro germinal, linfoma doble hit y doble expresor; linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células B, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma de células del manto (LCM), linfoma del sistema nervioso central, linfoma de linfocitos pequeños y linfoma linfocítico crónico;

sarcomas, que incluyen, entre otros, sarcoma del tejido blando, gliosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomiosarcoma;

y

tumores sólidos los cuales incluyen, entre otros, cáncer cerebral, cáncer mamario, carcinoma colorrectal, cáncer gástrico, gliosarcoma, cáncer de cabeza y de cuello,

carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y sarcoma.

Una realización adicional es el uso de la composición farmacéutica que comprende la forma cristalina del Compuesto (I) que tiene un tamaño de partícula de 0,1 μm – 100 μm , preferentemente 0,1 μm -50 μm , más preferentemente 0,3 μm -20 μm para el tratamiento de cáncer.

Una realización adicional es el uso de la composición farmacéutica que comprende la forma cristalina del Compuesto (I) que tiene un tamaño de partícula de 0,3 μm – 4 μm .

Una realización adicional es el uso de la composición farmacéutica que comprende la forma cristalina del Compuesto (I) que tiene un tamaño de partícula de 0,6 μm – 3.8 μm .

Una realización adicional es el uso de la composición farmacéutica que comprende la forma cristalina del Compuesto (I) que tiene un tamaño de partícula de 0,6 μm – 3 μm .

La forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la invención puede utilizarse sola o en combinación con otras sustancias activas si resulta necesario.

Por lo tanto, un aspecto de la invención es el uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) para la preparación de una composición farmacéutica opcionalmente que comprende adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables y que comprende adicionalmente:

- uno o más otros ingredientes activos, en particular agentes anticancerígenos.

Por lo tanto, la presente invención se refiere además a productos medicinales que contienen la forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la invención y una o más sustancias activas adicionales, por ejemplo, agentes anticancerígenos, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades antes mencionadas. Como otras sustancias activas adecuadas pueden mencionarse las siguientes:

131I-chTNT, abarelix, abemaciclib, abiraterona, acalabrutinib, aclarubicina, adalimumab, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleukina, alectinib, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, hexil aminolevulinato, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anectim, ditioletona de anetol, anetumab ravtansina, angiotensina II, antitrombina III, apalutamida, aprepitant, arcitumomab, arglabin, trióxido arsénico, asparaginasa, atezolizumab, avelumab, axicabtagene ciloleucel, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, besilesomab, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina,

blinatumomab, bortezomib, bosutinib, buserelina, brentuximab vedotin, brigatinib, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcitonina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carbamazepina carboplatino, carboquona, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleukina, ceritinib, cetuximab, clorambucil, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, cobimetinib, copanlisib, crisantaspasa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daratumumab, darbepoetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileukina diftitox, denosumab, depreótido, deslorelina, dianhidrogalactitol, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, dinutuximab, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, durvalumab, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, elotuzumab, eltrombopag, enasidenib, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitioanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatin, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etinilestradiol, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracil, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, factor de estimulación de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, ácido incadrónico, ingenol mebutato, inotuzumab ozogamicina, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguane (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, itraconazol, ixabepilona, ixazomib, lanreótido, lansoprazol, lapatinib, lasocolina, lenalidomida, lenvatinib, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, lutecio Lu 177 dotatate, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, midostaurina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, mvasi, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona +

pentazocina, naltrexona, nartograstim, necitumumab, nedaplatino, nelarabina, neratinib, ácido neridrónico, netupitant/palonosetron, nivolumab, pentetreótido, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nintedanib, niraparib, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreótido, ofatumumab, olaparib, olaratumab, omacetaxina mepesuccinato, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgoteína, orilotimod, osimertinib, oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia de gen p53, paclitaxel, palbociclib, palifermina, semilla de paladio-103, palonosetron, ácido pamidrónico, panitumumab, panobinostat, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pembrolizumab, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato sódico, polisacárido-K, pomalidomida, ponatinib, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbicina, procodazol, propranolol, quinagolida, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ribociclib, ácido risedrónico, etidronato de renio-186, rituximab, rolapitant, romidepsina, romiplostim, romurtida, rucaparib, samario (153Sm) leixidronam, sargramostim, sarilumab, satumomab, secretina, siltuximab, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sonidegib, sorafenib, stanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, talimogén laherparepvec, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleukina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreótido, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tiotropina alfa, tioguanina, tisagenlecleucel, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trametinib, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoína, trifluridina + tipiracil, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoyetina, triptófano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vaporeótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

Otro aspecto de la invención son kits que comprenden el Compuesto (I) en forma cristalina A opcionalmente en forma micronizada junto con otros agentes anticancerígenos.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las formas de los picos de RMN son indicadas a medida que aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

Los nombres químicos se generaron utilizando el programa informático ACD/Name de ACD/Labs. En algunos casos, se utilizaron los nombres generalmente aceptados de los reactivos comercialmente disponibles en lugar de los nombres generados por ACD/Name. La siguiente tabla 1 muestra una lista con las abreviaturas utilizadas en este párrafo y en la sección de ejemplos en tanto y en cuanto no se hayan explicado dentro del cuerpo del texto. Otras abreviaturas tienen sus significados habituales *per se* para el experto en la técnica.

Tabla 1: Abreviaturas

La siguiente tabla muestra las abreviaturas utilizadas en la presente invención.

Ac	acetilo
ac.	acuoso (solución)
br.	amplio (señal de ^1H -RMN)
Bu	butilo
cat.	catalítico
conc.	concentrado
COMU®	hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxi)dimetilamino-morfolino-carbenio
d	doblete (señal de ^1H -RMN)
DCI	ionización química directa (EM)
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
EI	ionización por impacto de electrones (EM)
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (EM)
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
GCMS	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía de gases

h	hora(s)
Hal	halógeno
¹ H-RMN	espectroscopía protónica por resonancia magnética nuclear
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
iPr	isopropilo
LCMS	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
m/z	relación masa a carga (EM)
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
de t.	de teoría (rendimiento químico)
Ph	fenilo
q	cuadruplete (señal de ¹ H-RMN)
cuant.	Cuantitativo (rendimiento)
RP	fase inversa (HPLC)
ta	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (HPLC)
s	singlete (señal de ¹ H-RMN)
sat.	saturado (solución)
t	tripleto (señal de ¹ H-RMN)
<i>terc</i>	terciario
TGA	Análisis Termogravimétrico
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud son ilustrados mediante los siguientes ejemplos los cuales no tienen el propósito de limitar la invención de ninguna manera.

Los experimentos de ensayos de ejemplos descritos en la presente invención sirven para ilustrar la presente invención y la misma no se encuentra limitada a los ejemplos proporcionados.

SECCIÓN EXPERIMENTAL – PARTE GENERAL

Todos los reactivos, para los cuales la síntesis no es descrita en la parte experimental, están disponibles comercialmente, o son compuestos conocidos o se pueden formar a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

Los compuestos y compuestos intermedios producidos de acuerdo con los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la técnica y puede haber diversas formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede que no sea necesaria purificación alguna. En algunos casos, los compuestos pueden ser purificados mediante cristalización. En algunos casos, pueden eliminarse por agitación las impurezas utilizando un solvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden ser purificados mediante cromatografía, particularmente cromatografía de columna flash, utilizando por ejemplo cartuchos de gel de sílice preempaquetados, por ejemplo, los cartuchos Biotage SNAP KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema autopurificador Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los métodos de purificación según lo descrito anteriormente pueden proporcionar esos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal trifluoroacetato o formiato por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención el cual es suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Una sal de este tipo puede ser transformada en su forma de base libre o de ácido libre, respectivamente, mediante diversos métodos conocidos por el experto en la técnica, o puede utilizarse como sales en subsiguientes ensayos biológicos. Se debe entender que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre etc.) de un compuesto de la presente invención como es aislada y según lo descrito en la presente invención no es necesariamente la única forma en la cual se puede aplicar dicho compuesto a un ensayo biológico a fin de cuantificar la actividad biológica específica.

Las distribuciones del tamaño de partícula se obtuvieron a partir de las mediciones de difracción de luz láser de tamaño de partícula. X seguido de un número es la notación utilizada para el diámetro de partícula correspondiente a un cierto porcentaje de la distribución acumulativa de los finos (undersize) (en función del volumen). Por lo tanto,

por ejemplo, $[y \mu\text{m}] \times 90$ es el diámetro de partícula y por debajo del cual yace el 90% de la población de partículas. La base para el cálculo es la configuración instrumental según lo descrito en los ejemplos 9-1 y 9-2.

LCMS (método 1): HSST3

Instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μm 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% A $\rightarrow$ 1,2 min 5% A $\rightarrow$ 2,0 min 5% A; índice de flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 208 – 400 nm.

LCMS (método 3): MCW-FT-MS-M1

Instrumento: Thermo Scientific FT-MS sistema UHPLC+; Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1,8 μm ; eluyente A: 1 l de agua + ácido fórmico al 0,01%; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + ácido fórmico al 0,01%; gradiente: 0,0 min 10% B $\rightarrow$ 2,5 min 95% B $\rightarrow$ 3,5 min 95% B; horno: 50°C; índice de flujo: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/ Trayectoria de Integración Óptima 210-300 nm

GCMS (método 1): DSQ-II

Instrumento: Thermo Scientific DSQII, sistema Thermo Scientific Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 μm x 0,33 μm ; flujo de helio constante: 1,20 ml/min; horno: 60°C; entrada: 220°C; gradiente: 60°C, 30°C/min $\rightarrow$ 300°C (tiempo de espera 3,33 min).

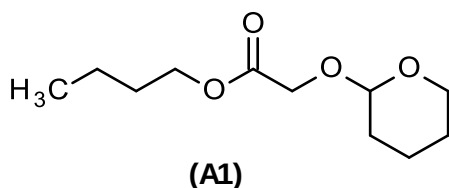
HPLC método 1:

Sistema: Cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento equipado con bombas de gradiente, detector UV & fijado con grabador de datos y programa informático integrador; columna: Zorbax Poroshell 120-SB C18 (50*4,6 mm, 2,7 μm); flujo: 2,5 mL/min; temperatura de la columna: 45°C; volumen de inyección 3 μL , detección 210 nm, tiempo de corrida: 30 min; fase móvil A: 6,8 g KH₂PO₄ y 3,8 g H₃PO₄ (85%) en 5L de agua mili-Q; fase móvil B: acetonitrilo; programa de gradiente (T/ % B): 0/5, 4/80, 5/80.

SECCIÓN EXPERIMENTAL – Ejemplos

Ejemplo 1

2-Tetrahidropiran-2-iloxiacetohidrazida (A1)



Se cargaron inicialmente 450 g (3,40 mol) de hidroxiaacetato de butilo (xxx1) a 2250 ml de diclorometano. Se agregó ácido 4-toluolsulfónico monohidratado 5,5 g (0,03 mol) a 20°C. Se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (309 g, 3,68 mol) (xxx2) durante un período de 30 min a una temperatura interna por debajo de 35°C. Luego, se enfrió la mezcla hasta 22°C y se agitó adicionalmente durante 16 h.

Se agregaron 1125 ml de carbonato de hidrógeno sódico acuoso saturado, se separó la fase orgánica y se evaporó inicialmente bajo presión reducida a 50°C temperatura del baño / 3 mbar para recibir 751 g de un aceite de color naranja oscuro. La destilación adicional para eliminar las impurezas (temperatura del baño 80°C / 0,25 mbar) proporcionó 659 g (A1) como residuo de destilación en forma de un aceite de color naranja oscuro con un rendimiento del 89 %.

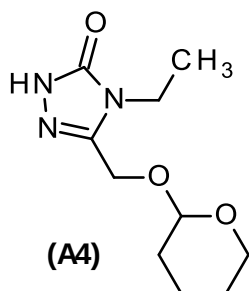
El producto en bruto fue convertido directamente a la próxima etapa.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,89 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,33 (dq, *J*=14,93, 7,41 Hz, 2 H) 1,39 - 1,79 (m, 10 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 3,74 (ddd, *J*=11,34, 8,41, 3,36 Hz, 1 H) 4,00 - 4,20 (m, 2 H) 4,66 (t, *J*=3,24 Hz, 1 H)

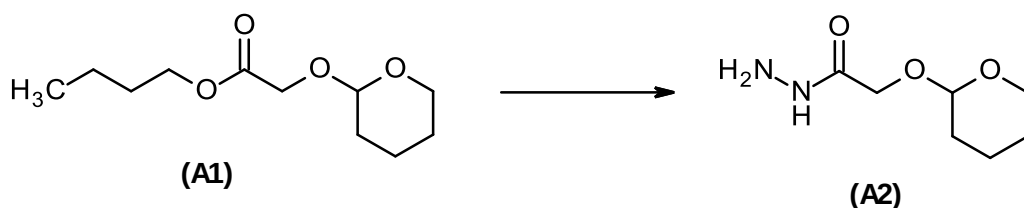
GCMS (método 1): *R*_t = 4,63 min; EM *m/z* = 215 (M-H)⁺, 105, 101, 85

Ejemplo 2

4-Etil-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-ona (A4)



Etapa 1:

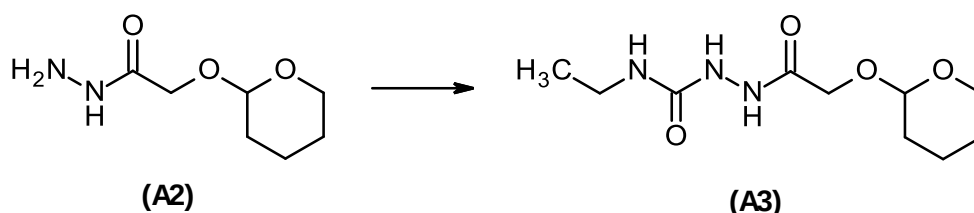


Se cargaron 375 g (1,734 mol) de compuesto intermedio (A1) en un reactor a 20°C, se agregaron 104,2 g (2,081 mol) de hidrazina hidratada y se calentó la mezcla hasta una temperatura interna de 57°C durante 3 h (ligero reflujo). Luego, se enfrió la mezcla hasta 22°C.

El compuesto intermedio en bruto (A2) se utilizó directamente en la próxima etapa.

El compuesto intermedio (A2) fue descrito anteriormente en el documento DE 2156472 (Ciba Geigy 1971).

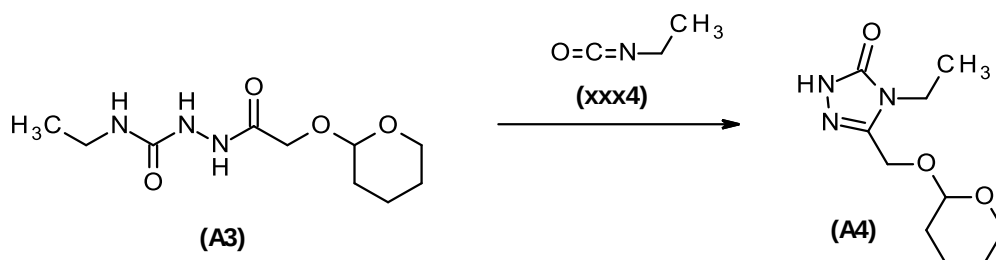
Etapa 2:



Se agregó agua (906 ml) al compuesto intermedio (A2), y se enfrió la mezcla hasta 10°C. Se agregó isocianato de etilo (172,6 g, 2,428 mol) a una temperatura interna de 10-15°C durante 50 min. Luego se calentó la mezcla hasta 20°C dentro de un período de tiempo de 30 min.

La mezcla de reacción en bruto del compuesto intermedio (A3) se utilizó directamente en la próxima etapa.

Etapa 3:



Se agregó hidróxido de sodio acuoso al 50% (34,7 g, 0,434 mol) a la mezcla de reacción en bruto del compuesto intermedio (A3) durante 5 min a 20-25°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta una temperatura interna de 79°C durante 16 h, luego se enfrió hasta 20-25°C.

Se agregó ácido clorhídrico 1N (cerca de 315 mL) para ajustar hasta pH 7,3. Se agregó diclorometano (3020 ml), y se agitó la suspensión durante 15 min. Se separó la fase orgánica turbia (cerca de 2800 ml).

Se filtró la fase acuosa turbia, se lavó el residuo del filtro dos veces con diclorometano (100 mL cada vez), se combinó el líquido filtrado y se separó la segunda fase orgánica resultante (1000 ml).

Se secaron las fases orgánicas combinadas (cerca de 3800 ml) sobre sulfato sódico, se filtraron los sólidos y se evaporó el líquido filtrado bajo presión reducida a 70°C temperatura del baño / 20 mbar para recibir 370,6 g de residuo de destilación oleoso.

Se redujo la temperatura del baño hasta 50°C, se agregó éter diisopropílico (500 mL) para proporcionar una solución transparente. Se enfrió lentamente la mezcla hasta 20-25°C y se agitó la suspensión resultante durante toda la noche a 22°C.

Se aisló el producto sólido mediante filtración, se lavó tres veces con éter diisopropílico (0-5°C) frío (100 mL), (peso húmedo 294,8 g) y se secó a 35°C al vacío para proporcionar 225,7 g (A4) como un sólido blancuzco con un rendimiento del 57%.

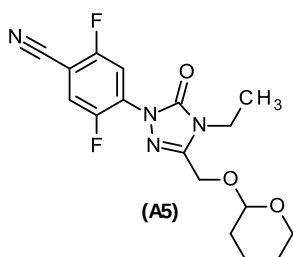
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 - 0,89 (m, 3 H) 1,25 - 1,43 (m, 4 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 4,30 (t, $J=5,20$ Hz, 1 H)

HPLC (método 1): R_t = 1,47 min

LCMS (método 1): R_t = 0,55 min; EM (ESIpos): m/z = 228 ($M+H$) $^+$

Ejemplo 3

4-[4-Etil-5-oxo-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-1,2,4-triazol-1-il]-2,5-difluorobenzonitrilo (A5)



Se agitaron el compuesto intermedio (A4) (250 g, 1,10 mol) y 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (xxx5) (190 g, 1,21 mol) en acetonitrilo (2500 mL) y se agregó fosfato potásico (467 g, 2,20 mol). Se agitó la mezcla a 70-73 °C durante 20 h, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

Se agregó agua (1200 mL), y se agitó la mezcla durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro sódico acuoso al 10% (1200 mL) y se evaporó bajo presión reducida a una temperatura del baño de 40°C para recibir 414 g de un aceite viscoso marrón.

Se disolvió el residuo en etanol anhidro (915 mL) a 40°C, luego se enfrió hasta 25 °C para iniciar la cristalización. Se agregó agua (1250 mL) y se agitó la suspensión a 22°C.

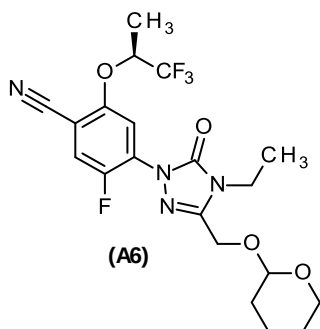
Después de agitación durante 16 h, se aislaron los sólidos, se lavaron dos veces con etanol/ agua (3:4 v/v, 245 mL) y se secaron a 40°C al vacío para proporcionar (A5) (367 g, 1,01 mol, 91% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,27 (t, $J=7,09$ Hz, 3 H) 1,51 (br d, $J=7,46$ Hz, 4 H) 1,69 (br d, $J=9,05$ Hz, 2 H) 3,48 - 3,57 (m, 1 H) 3,72 - 3,81 (m, 3 H) 4,50 (d, $J=12,84$ Hz, 1 H) 4,66 (d, $J=12,96$ Hz, 1 H) 4,78 (br s, 1 H) 7,88 (dd, $J=9,29, 5,75$ Hz, 1 H) 8,22 (dd, $J=9,66, 5,38$ Hz, 1 H)

LCMS (método 3): R_t = 1,83 min; EM (ESIpos): m/z = 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 4

4-[4-Etil-5-oxo-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]benzonitrilo (A6)



Se agitó el compuesto intermedio (A5) (250 g, 686 mmol) en acetonitrilo (1250 mL). Se agregó (S)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (117 mL, 1,03 mol) seguido por fosfato potásico (291 g, 1,37 mol). Se agitó la mezcla a 73 °C durante 24h, luego se enfrió hasta 22°C. Se agregó agua (750 mL) y se agitó la mezcla durante 15 min.

Se separó la fase orgánica, se lavó con cloruro sódico acuoso al 10% (750 mL), y se evaporó al vacío a 50°C para proporcionar el producto en bruto (A6) (320 g, 686 mmol) como aceite amarillo viscoso con rendimiento cuantitativo.

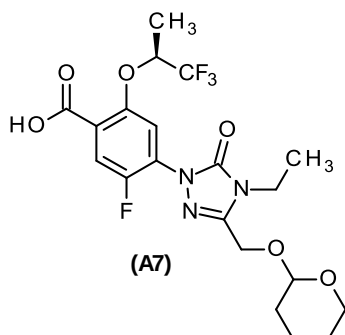
El producto en bruto se utilizó directamente en la próxima etapa.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 (t, *J*=7,15 Hz, 3 H) 1,45 - 1,57 (m, 7 H) 1,69 (br d, *J*=8,56 Hz, 2 H) 3,48 - 3,57 (m, 1 H) 3,78 (q, *J*=6,93 Hz, 3 H) 4,51 (d, *J*=12,84 Hz, 1 H) 4,68 (d, *J*=12,84 Hz, 1 H) 4,79 (br s, 1 H) 5,48 (spt, *J*=6,26 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J*=5,99 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=9,90 Hz, 1 H)

LCMS (método 1): *R*_t = 1,07 min; EM (ESIpos): *m/z* = 459 (M+H)⁺

Ejemplo 5

Ácido 4-[4-etil-5-oxo-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]benzoico (A7)



Se disolvió el producto en bruto (A6) de la etapa anterior (320 g, 686 mmol) en etanol (960 mL). Se agregó hidróxido sódico acuoso (2N, 1048 mL) y se agitó la mezcla a 70°C durante 28 h. Después del enfriamiento hasta 22°C, se acidificó la mezcla (pH 4) mediante la adición de ácido clorhídrico 2N (1245 mL). Se agregó éter *terc*-butilmetílico (1600 mL), y se agitó la mezcla durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se reextrajo la fase acuosa con éter *terc*-butilmetílico (640 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío (por etapas hasta 50°C/20 mbar) para obtener un aceite que se solidifica (328 g).

Se disolvió el residuo de destilación en éter diisopropílico (656 mL) a 60°C, luego se enfrió lentamente hasta 22°C y se agitó durante 16 h. Se agregó tetrahidrofurano (49 mL) y se enfrió la suspensión hasta 0-5°C.

Después de agitación durante 1 h, se aislaron los sólidos, se lavaron dos veces con éter diisopropílico/tetrahidrofurano frío (20:1 v/v, 120 mL) y se secaron a 35°C al vacío para obtener (A7) (210 g, 0,44 mol, 63% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 - 1,33 (m, 3 H) 1,37 - 1,45 (m, 3 H) 1,45 - 1,61 (m, 4 H) 1,69 (br d, *J*=8,93 Hz, 2 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,77 (q, *J*=7,01 Hz, 3 H) 4,39 - 4,70 (m, 2 H) 4,79 (br s, 1 H) 5,25 (dt, *J*=12,84, 6,42 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=6,11 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=10,27 Hz, 1 H) 13,04 - 13,60 (m, 1 H)

HPLC (método 1): *R*_t = 2,82 min

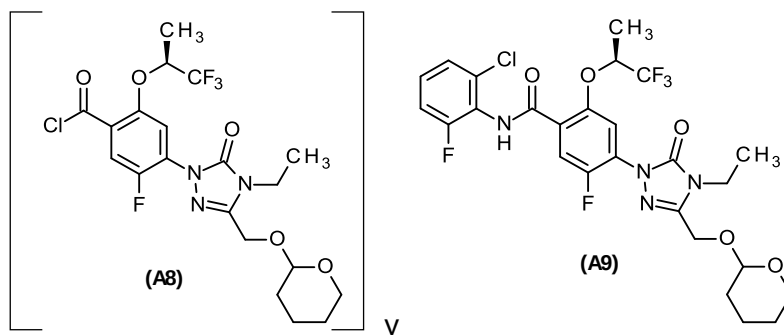
LCMS (método 3): *R*_t = 1,76 min; EM (ESIpos): *m/z* = 478 (M+H)⁺

Ejemplo 6

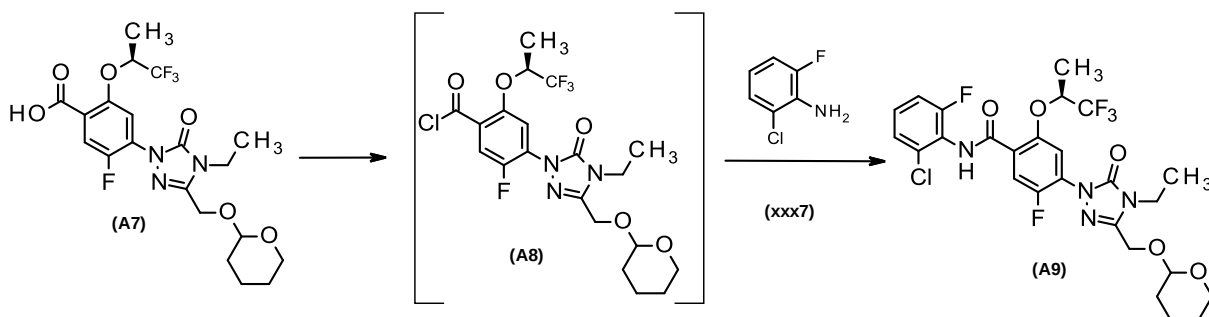
Cloruro de 4-[4-etil-5-oxo-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]benzoílo (A8)

y

N-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-4-[4-etil-5-oxo-3-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]benzamida (A9)



Se obtuvo el compuesto (A8) como un compuesto intermedio del proceso según lo descrito más adelante en el Método A y en el Método B si ser aislado ni purificado y se introdujo directamente en la siguiente etapa de reacción para obtener el compuesto (A9).



Método A:

Se disolvió el compuesto intermedio (A7) (71 g, 148 mmol) como se obtuvo del ejemplo 5 en diclorometano (355 mL) a 22°C. Se agregó reactivo de Ghosez (1-Cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina) (25 mL, 186 mmol, CAS-no. 26189-59-3, obtenido de Sigma-Aldrich, código de producto 498270) y se agitó la mezcla que no contenía compuesto intermedio aislado (A8) durante 30 min.

En un segundo recipiente de reacción, se disolvió 2-cloro-6-fluoroanilina (32,5 g, 223 mmol, CAS-no. 363-51-9 obtenida de Combiblocks, código de producto del catálogo OS-7812; alternatively, en la patente estadounidense N° US 4.089.958, ejemplo XVIII se describe una preparación de 2-cloro-6-fluoroanilina) en diclorometano (370 mL). Se agregó piridina (120 mL, 149 mol) y se enfrió la mezcla hasta 0-5°C. Se agregó lentamente el contenido del primer recipiente (cerca de 30 min) al segundo recipiente y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Después del calentamiento hasta 22°C, se agregó agua

(737 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se lavó consecutivamente con agua (737 mL) y cloruro sódico acuoso al 10% (737 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío. Se colocó el residuo sobre gel de sílice (250 g), se eluyó el lecho de sílice con diclorometano (1500 mL) y se evaporó el líquido filtrado al vacío para obtener el producto en bruto (A9) (139,7 g [155%], 148 mmol calc. para un rendimiento del 100%) como un residuo oleoso.

El producto en bruto fue convertido directamente en la siguiente etapa (Ejemplo 7, método A).

HPLC (método 1): $R_t = 3,64$ min (68% de área)

Método B:

A una solución agitada de (A7) (20,0 g, 41,9 mmol) como se obtiene del ejemplo 5 en diclorometano (180 mL) se le agregó piridina (10,2 mL, 126 mmol) y 2-cloro-6-fluoroanilina (9,15 g, 62,8 mmol, CAS-no. 363-51-9 obtenida de Combiblocks, código de producto OS-7812; alternatively, en la patente estadounidense N° US 4.089.958, ejemplo XVIII se describe una preparación de 2-cloro-6-fluoroanilina) a 22°C. Se agregó hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminox)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU®, 22,4 g, 52,3 mmol, CAS-no. 1075198-30-9, Sigma-Aldrich código de producto 712191) y se calentó la mezcla hasta 40°C durante 92 h.

Después de enfriamiento hasta 22°C, se agregó agua (150 mL) y se agitó vigorosamente la mezcla durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se lavó consecutivamente dos veces con agua (150 mL) y cloruro sódico acuoso al 10% (150 mL) y se evaporó al vacío para obtener el producto en bruto (A9) (41,1 g [162%], 41,9 mmol calc. para un rendimiento del 100%) como un residuo oleoso.

HPLC (método 1): $R_t = 3,63$ min (62% de área)

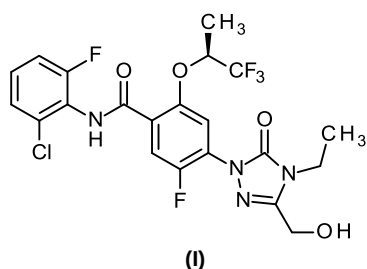
El producto en bruto puede ser convertido directamente en la siguiente etapa sin más purificación (Ejemplo 7, método A).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 - 1,37 (m, 3 H) 1,39 - 1,58 (m, 7 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 3,46 - 3,58 (m, 1 H) 3,72 - 3,90 (m, 3 H) 4,42 - 4,57 (m, 1 H) 4,62 - 4,73 (m, 1 H) 4,77 - 4,85 (m, 1 H) 5,20 - 5,46 (m, 1 H) 7,27 - 7,48 (m, 3 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 10,03 (s, 1 H)

LCMS (método 1): $R_t = 1,17$ min; EM (ESIpos): $m/z = 605$ (M+H)⁺

Ejemplo 7

N-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-[4-etil-3-(hidroximetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]-5-fluoro-2-[[[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]benzamida, Compuesto (I)



Método A

Se disolvió el residuo oleoso en bruto del ejemplo 6 (A9), método A) (139,7 g, 148 mmol calc. para un rendimiento del 100%) en etanol anhidro (450 mL), se agregó ácido fosfórico al 85% (50 mL) y se calentó la mezcla a una temperatura del baño de 57°C durante 16 h. Se enfrió la suspensión bifásica resultante hasta 22°C. Se agregaron ácido clorhídrico (1N, 140 mL), éter diisopropílico (700 mL), agua (280 mL) y cloruro sódico acuoso saturado (140 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 15 min. Se filtró la mezcla, se lavó la torta de filtro dos veces con éter diisopropílico (150 mL), y se agitó el líquido filtrado con cloruro sódico acuoso al 10% (560 mL) a 22°C. Se filtró la suspensión resultante y se lavó la torta de filtro dos veces con éter diisopropílico (150 mL). Se suspendió el sólido aislado en 2-butanona (100 mL), se calentó hasta 60°C, se filtró la suspensión caliente y se lavó la torta de filtro con 2-butanona (30 mL). Se evaporó el líquido filtrado al vacío para obtener (I) como un producto sólido (24,0 g, 46,1 mmol) con un rendimiento del 31%.

HPLC (método 1): $R_t = 2,81$ min (96% de área)

Método B:

a) A una suspensión agitada de (A7) como se obtiene del ejemplo 5 (60,0 g, 126 mmol) en acetonitrilo (180 mL) se le agregó piridina (35,6 mL, 440 mmol) y 2-cloro-6-fluoroanilina (27,4 g, 188 mmol, CAS-no. 363-51-9 obtenida de Combiblocks, código de producto OS-7812; alternatively, en la patente estadounidense N° US 4.089.958, ejemplo XVIII se

describe una preparación de 2-cloro-6-fluoroanilina) a 22°C. Se enfrió la solución turbia hasta 0-5°C y se agregó cloruro de fosforilo (21,2 g, 138 mmol) durante un período de 10 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h dando como resultado una solución transparente. Se agregaron metanol (360 mL) y ácido fosfórico al 85% (12,8 mL, 189 mmol) y se calentó la mezcla hasta 60°C durante 2 h.

Se eliminó parcialmente el solvente de la reacción mediante destilación (baño de 95°C, temperatura interna 64-72°C) para obtener 420 mL de destilado. Se enfrió lentamente el residuo de destilación hasta 22°C y se agitó durante 16 h. Se enfrió la suspensión resultante hasta 0-5°C y se agitó durante 2 h más. Se aisló el sólido, se lavó dos veces con 2-propanol (30 mL) y se secó al vacío a 50°C durante 16 h para obtener el producto en bruto Compuesto (I) como un sólido blanco (55 g, 106 mmol) con un rendimiento del 84%.

HPLC (método 1): $R_t = 2,81$ min (> 98 % de área)

b) Se purificó adicionalmente el producto de la reacción (30,0 g, 57,6 mmol) mediante suspensión en etanol anhidro (450 mL) y calentamiento hasta 60°C. Se filtró la solución transparente resultante, se lavó la torta de filtro dos veces con etanol anhidro caliente (30 mL) y se concentró el líquido filtrado mediante destilación del solvente (270 mL de destilado) a una temperatura del baño de 100°C. Se enfrió la solución hasta 50°C, se sembró (I) (0,3 g), y se enfrió por etapas hasta 0-5°C durante 4h. Se aisló el sólido precipitado, se lavó dos veces con etanol anhidro (15 mL) y se secó al vacío a 50°C durante 16 h para obtener el Compuesto (I) como un sólido blanco (25,7 g, 49,3 mmol) con un rendimiento del 86 % a partir del Compuesto (I) en bruto.

HPLC (método 1): $R_t = 2,81$ min (> 99 % de área)

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,29 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H) 1,45 (d, $J=6,36$ Hz, 3 H) 3,80 (q, $J=7,09$ Hz, 2 H) 4,44 - 4,55 (m, 2 H) 5,36 (dt, $J=12,78, 6,33$ Hz, 1 H) 5,80 (t, $J=5,75$ Hz, 1 H) 7,30 - 7,47 (m, 3 H) 7,50 - 7,66 (m, 2 H) 10,05 (s, 1 H)

LCMS (método 1): $R_t = 0,90$ min; EM (ESIpos): $m/z = 521$ (M+H) $^+$

Opcionalmente, se micronizó el producto obtenido antes de la recrystalización (ver el ejemplo 7B,a)) en un molino de chorro de aire (ver el ejemplo 9-1)

Ejemplo 8

De manera análoga al ejemplo 7, Método B a) y b), se llevaron a cabo dos experimentos cada uno comenzando a partir de

cantidad	compuesto
335 g	(A7)
784 g	acetonitrilo
193 g	piridina
153 g	2-cloro-6-fluoroanilina
118 g	cloruro de fosforilo
1588 g	metanol
121 g	ácido fosfórico, 85%
265 g	2-propanol
3316 g	etanol (para cristalización)
438 g	etanol (para los lavados iniciales)
2 g	Compuesto (I), forma cristalina A para el sembrado
112 g	etanol (para los lavados finales)

Se combinaron las tandas del producto Compuesto (I) obtenidas a partir de estos dos experimentos (527 g) y se micronizaron utilizando el método descrito en el Ejemplo 9-2 para obtener 485 g de material micronizado.

Ejemplo 9 - Micronización

Ejemplo 9-1

Se combinaron 24,4 g de Compuesto (I) en bruto obtenido del ejemplo 7, Método B, a) con otras cargas del Compuesto (I) obtenido mediante el ejemplo 7, método A o B y recristalizado utilizando el método según lo descrito en el ejemplo 7, método B,b).

Se micronizó el producto obtenido después de la recristalización en un molino de chorro de aire.

a) Dispositivo Utilizado:

dispositivo Utilizado	Molino	molino de chorro en espiral 50 mm (diseño de Bayer)
	Dispositivo dosificador (Tipo)	conducto vibrador
	Revestimiento de la cámara de molienda (material)	acero inoxidable (SST)
	Boquilla móvil del inyector (diámetro)	0,9 mm SST
	Boquilla de molienda (diámetro)	0,6 mm SST
	Boquilla recolectora (diámetro)	2,5 mm SST
	Abertura de salida (diámetro)	12 mm SST

b) Parámetros de la molienda

Parámetro de Molienda		Valor real
	Presión de aire del inyector [bar]	4,5
	Presión de aire de la molienda [bar]	4
	Producción del producto [g/min]	5,4
	Filtro de presión diferencial, final [mbar]	50
	Tiempo total de molienda [min]	21

c) El producto micronizado obtenido tiene las siguientes propiedades:

Distribución del tamaño de partícula (X10/X50/X90): 0,6/1,4/3,8 μm .

La configuración instrumental para el análisis del tamaño de partícula:

Analizador de patrón de difracción láser (Sympatec HELOS, H1970 & RODOS, R3:0.5/0.9....175 μm),

100 mm de longitud focal,

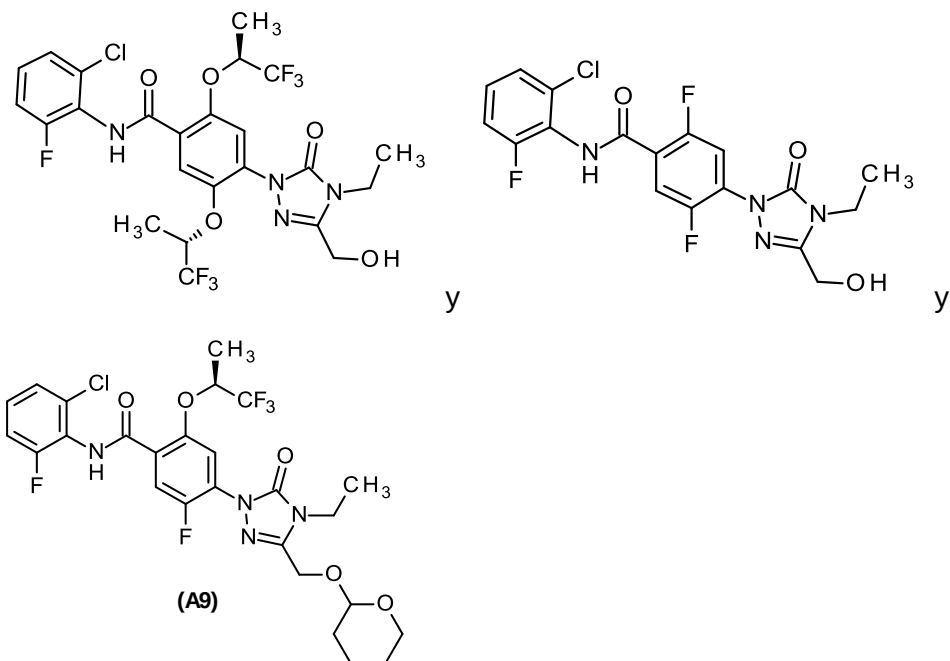
Dispersión seca (RODOS) a 4 bar,

Modelo matemático (LD 5.9.0.0) – Código Sympatec, Difracción de Fraunhofer base

Por lo tanto, una realización de la invención son partículas micronizadas del Compuesto (I) dentro de un rango de tamaño de 0,6 μm – 3,8 μm (X10-X90).

Por lo tanto, una realización de la invención son partículas micronizadas del Compuesto (I) dentro de un rango de tamaño de (X10/X50/X90): 0,6/1,4/3,8 μm

El producto como se obtuvo es caracterizado mediante una huella específica de impurezas. Tal huella comprende



Ejemplo 9-2

Se micronizó el producto obtenido del ejemplo 8 después de la recrystalización (527 g combinados) en un molino de chorro en espiral para obtener 485 g de material micronizado (92% de rendimiento):

a) Dispositivo

Dispositivo Utilizado	Molino	Molino de chorro en espiral 50 mm (diseño de Bayer)
	Revestimiento de cámara de molienda (material)	PTFE
	Boquilla móvil de inyector (diámetro)	0,9 mm
	Boquilla de molienda (diámetro)	0,75 mm,
	Boquilla recolectora (diámetro)	2,5 mm PTFE
	Abertura de salida (diámetro)	12 mm PTFE

b) Parámetros de Molienda

Parámetro de molienda		Valor real
	Presión de aire de molienda [bar]	5
	Rendimiento del producto [kg/h]	0,9
	tiempo total de molienda [min]	35

c) El producto micronizado obtenido tiene las siguientes propiedades:

Se han tomado y analizado tres muestras. Los siguientes parámetros son valores promedios de las tres mediciones:

Distribución del tamaño de partícula (X10/X50/X90): 0,6 / 1 / 3 μm

Por lo tanto, una realización de la invención son partículas micronizadas del Compuesto (I) dentro de un rango de 0,6 / 1 / 3 μm (X10/X50/X90).

La configuración instrumental para el análisis del tamaño de partícula:

Analizador de patrón de difracción láser (Sympatec HELOS, H1970 & RODOS, R3:0.5/0.9....175 μm),

100 mm de longitud focal,

Dispersión seca (RODOS) a 4 bar,

Modelo matemático (LD 5.9.0.0)– Código Sympatec, Difracción de Fraunhofer base

Por lo tanto, una realización de la invención son partículas micronizadas del Compuesto (I) dentro de un rango de 0,6 μm - 3 μm .

Ejemplo 10

Espectroscopía infrarroja del Compuesto (I) cristalino micronizado obtenido del ejemplo 9-1 véase la FIG. 1A o para 9-2, véase la FIG. 1 respectivamente.

Tabla 1:

Los valores máximos de bandas del espectro IR del Compuesto (I) como se muestra en la FIG. 1 se exponen en la tabla 1. Las bandas más intensas se observan en 1699, 1511, 1453, 1246 y 1202 cm^{-1} .

Las bandas más intensas y/o características 3, 5, 7, y 10 se observan en:

1699, 1688, 1511;

1699, 1688, 1511, 1453, 1202;

3382, 3265, 1699, 1688, 1511, 1453, 1202,

3382, 3265, 1699, 1688, 1511, 1453, 1246, 1202, 1095 y 1049 cm^{-1} , respectivamente.

Valores máximos de banda (cm ⁻¹)	Valores máximos de banda (cm ⁻¹)
3382	1148
3265	1108
1699	1096
1688	1071
1626	1049
1604	1029
1588	996
1511	931
1486	912
1453	883
1433	875
1421	796
1389	781
1326	773
1306	755
1287	711
1266	619
1246	599
1226	502
1202	
1189	
1174	
1158	

La configuración instrumental para la medición IR del Compuesto (I) a fin de obtener las bandas expuestas en la tabla 1 y el espectro IR como un gráfico según lo descrito en la FIG. 1 es la siguiente:

Preparación de muestras: Se prepara la muestra del producto obtenido mediante el ejemplo 9-2 como un disco KBr tomando una punta de espátula de la sustancia que se mezcla y se homogeniza con una cantidad aproximadamente de 200 – 400 veces de bromuro de potasio seco en polvo en un mortero de ágata. La mezcla se prepara por medio de una prensa para producir un disco con transparencia uniforme.

Aparato:	Espectrómetro FT-IR (Bruker Vertex 80v)
Barridos:	32
Resolución:	2 cm ⁻¹
Técnica:	transmisión

La configuración instrumental para la medición IR del Compuesto (I) a fin de obtener las bandas mostradas en la tabla 1 y el espectro IR como un gráfico según lo descrito en la FIG. 1A es la siguiente:

Configuración instrumental para la medición IR de una muestra del producto del ejemplo 9-1,

Preparación de muestra:	Ninguna
Aparato:	Espectrómetro FT-IR (Bruker alfa con accesorio ATR)
Barridos:	24
Resolución:	4 cm ⁻¹
Técnica:	reflectancia total atenuada

Ejemplo 11

Difracción de Polvo de Rayos X de Compuesto (I) micronizado cristalino obtenido en el ejemplo 9-2 (Fig 2)

Tabla 2:

Los valores de los picos de difracción del difractograma del Compuesto (I) como se muestra en la FIG 2, donde los picos de difracción más intensos son observados en 17,2, 18,3, 19,1, 21,0, 22,5 y 25,2.

Ángulo de difracción (2 θ , °)	Ángulo de difracción (2 θ , °)	Ángulo de difracción (2 θ , °)
7,7	25,2	35,4
8,6	25,7	36,2
10,7	25,9	36,7
12,7	26,2	36,9
13,4	26,5	37,2
14,2	27,0	37,9
14,4	27,6	39,2
15,4	28,1	
15,6	28,5	
17,2	29,1	
17,6	29,4	
18,2	29,9	
18,3	30,3	
19,1	31,2	
19,7	31,5	
20,6	32,2	
21,0	32,5	
21,5	33,1	
21,6	33,4	
22,5	33,7	
22,7	34,3	
24,0	34,6	
24,3	34,8	

La configuración instrumental para obtener el difractograma es:

Preparación de muestra: El polvo se prepara como una capa fina entre dos películas del Compuesto (I) obtenido en el ejemplo 9-2.

Aparato: difractómetro de polvo de rayos X (STOE STADI P)

Generador: 40 kV / 40 mA

Detector: detector sensible de posición lineal

Radiación: radiación CuK_{α_1} monocromatizada con germanio

Técnica: transmisión

Rango de barrido: $2^\circ \leq 2\theta \leq 40^\circ$

Ancho de etapa (Stepwidth): $0,5^\circ$

Tiempo de medición: 15 seg./etapa

Ejemplo 12

Termogramas de Compuesto (I) cristalino micronizado

La Curva del Análisis termogravimétrico (TGA) del Compuesto (I) obtenido en el ejemplo 9-2 se describe en la FIG. 3.

La configuración instrumental para obtener una curva de TGA es la siguiente:

Preparación de muestra: El polvo es comprimido en una bandeja y tapa de aluminio de 100 μl . Se perfora la tapa directamente antes del comienzo del experimento.

Aparato: Analizador Termogravimétrico (Mettler Toledo TGA/DSC1)

Rango de temperatura: 25 – 210 $^\circ\text{C}$

Velocidad de calentamiento: 10 $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$

Gas: Nitrógeno

Flujo de gas: 50 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$

Ejemplo 13

La Curva de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) del Compuesto (I) obtenido en el ejemplo 9-2 se muestra en la FIG. 4.

Configuración instrumental para obtener una curva de DSC:

Preparación de muestra: El polvo es comprimido en una bandeja de aluminio de 400 μl y con una tapa perforada.

Aparato: Calorímetro Diferencial de Barrido (Mettler Toledo DSC822e)

Rango de temperatura: $-10 - 210\text{ }^{\circ}\text{C}$

Velocidad de calentamiento: $20\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$

Gas: Nitrógeno

Flujo de gas: $50\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$

Ejemplo 14

Preparación de la forma amorfa

Se disolvió el Compuesto (I) (200 mg, 0,38 mmol) en piridina (1,5 mL). Se filtró la solución (0,2 μm ReZist® Filter, Whatman) y se transfirió a un segundo vial. Se evaporó el solvente a 115°C utilizando una pistola de calor o se puede obtener alternativamente mediante evaporación al vacío a $85^{\circ}\text{C}/5\text{mbar}$ para obtener la forma amorfa del Compuesto (I) como aceite solidificado o espuma.

El análisis de la forma amorfa del Compuesto (I): Ejemplos 15-17

Ejemplo 15

Espectroscopía infrarroja del Compuesto (I) amorfo

Tabla 3:

En la Tabla 3 se muestran los valores 2θ de los máximos de bandas del espectro IR del Compuesto (I) como se muestra en la FIG. 5.

Tabla 3:

X (cm^{-1})	Y (%T)
3378	89,1
2945	92,5

2162	88,0
2034.	88,9
1979.	88,8
1698	70,8
1622	78,2
1585	78,8
1503	60,2
1475	67,6
1448	64,0
1375	67,4
1270	69,1
1241	69,5
1222	70,9
1192	57,9
1161	57,4
1111	65,9
1087	60,7
1045	67,5
1020	65,4
996	70,8
969	73,7
914	65,3
856	70,4
797	60,0

772	59,1
750	60,8
709	61,2
667	64,4
608	60,4
577	59,5
554	56,5
538	56,8
530	54,2

La configuración instrumental para la medición de IR del Compuesto (I) amorfo a fin de obtener las bandas mostradas en la tabla 3 y el espectro de IR como un gráfico según lo descrito en la FIG. 5 es la siguiente:

Preparación de muestra: Se molió manualmente una pequeña cantidad del
Compuesto (I) utilizando un mortero y mano de mortero.

Aparato: Thermo Scientific Nicolet iS10

Barridos: 64

Resolución: 2 cm⁻¹

Técnica: FTIR

Ejemplo 16

Difracción de Polvo de Rayos X del Compuesto (I) amorfo

La FIG. 6 muestra el difractograma de polvo de rayos X de la fase amorfa.

La configuración instrumental para obtener el difractograma es:

Preparación de muestra: Se molió manualmente una pequeña cantidad del
Compuesto (I) obtenido en el ejemplo 9-2 utilizando un mortero y

mano de mortero, se utiliza un tubo capilar de vidrio estándar (diámetro = 0,7 mm)

Aparato: Difractómetro D8 Bruker Advance
Generador: 40 kV y 40 mA
Detector: LynxEye
Radiación: Cu-K α 1 = 1.54059 Å
Técnica: transmisión
Rango de barrido: 4-50°
Ancho de etapa: 0,009°
Tiempo de medición: 2 horas

Ejemplo 17

En la Fig. 7 se muestra la curva de la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) del Compuesto (I) amorfo obtenido del ejemplo 14.

Configuración instrumental para obtener una curva de DSC:

Preparación de muestra: Se sella la muestra del Compuesto (I) obtenido en el ejemplo 14 en una bandeja de aluminio con un agujerito

Aparato: Netzsch Phoenix DSC 204 F1

Rango de temperatura: -20°C -> 200°C

Velocidad de calentamiento: 10°C/min.

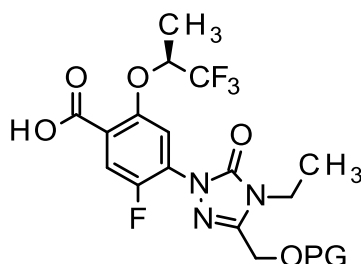
Gas: N₂

Flujo de gas: 20 mL/min.

REIVINDICACIONES

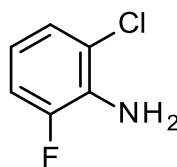
Describe que ha sido la naturaleza de la presente invención y la manera de llevarla a la práctica, se declara que lo que se reivindica como de propiedad exclusiva e invención del solicitante es:

1. Un método para preparar el Compuesto (I) **caracterizado porque** comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7.1) :



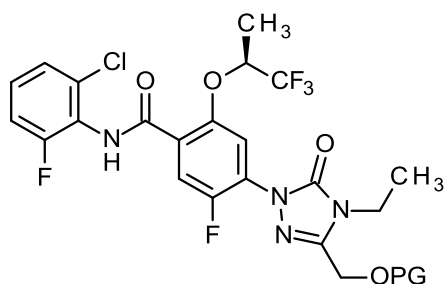
(A7.1),

en la cual PG es un grupo protector seleccionado entre un grupo tetrahidropiraniilo (THP), un grupo tetrahidrofuranilo (THF), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo terc-butilo (t-Bu), un grupo terc-butoximetilo y un grupo metoxietoximetilo (MEM), reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



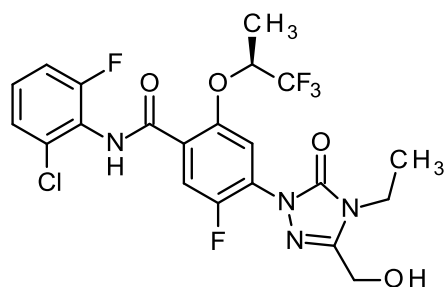
(xxx7),

opcionalmente en un solvente aprótico adecuado, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido intermedio utilizando un reactivo adecuado, y ya sea agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector o aislando el compuesto (A9.1)



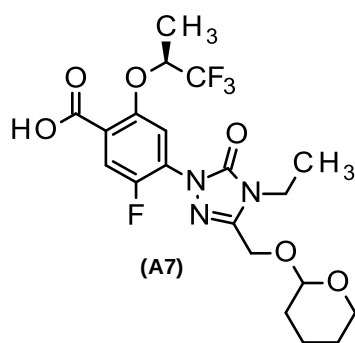
(A9.1)

y posteriormente agregar un reactivo para la escisión del grupo protector, proporcionando de ese modo el Compuesto (I)



Compuesto (I).

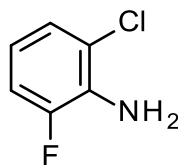
2. El método para preparar el Compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** comprende la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula (A7) :



(A7)

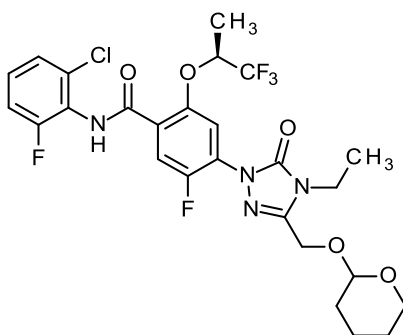
(A7),

reaccione con un compuesto de fórmula (xxx7) :



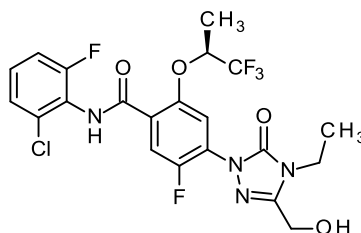
(xxx7),

opcionalmente en un solvente aprótico adecuado, tal como acetonitrilo, mediante la adición de una base adecuada, opcionalmente bajo activación del grupo ácido carboxílico o mediante la generación de un cloruro ácido utilizando un reactivo adecuado, y ya sea agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector o aislando el compuesto (A9)



(A9)

y posteriormente agregando uno o varios reactivos para escindir el grupo protector, proporcionando de ese modo el Compuesto (I) :

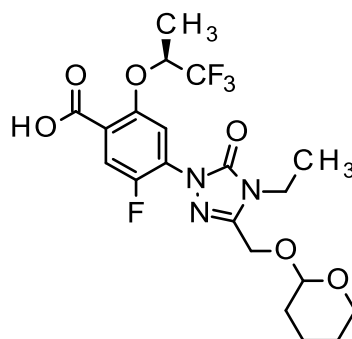


Compuesto (I).

3. El método de la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** PG es un tetrahidropiranyl éter y porque comprende adicionalmente condiciones ácidas como reactivos para la escisión del grupo protector tetrahidropiranyl éter.

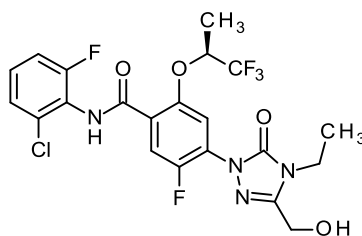
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** dichas condiciones ácidas se obtienen mediante la adición de ácido fosfórico y metanol.

5. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** dicha base adecuada es piridina.
6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, **caracterizado porque** comprende adicionalmente la generación de un cloruro ácido.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6 **caracterizado porque** el reactivo para la generación del cloruro ácido es cloruro de fosforilo.
8. El método de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7 **caracterizado porque** el cloruro ácido o un ácido activado es generado in situ.
9. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 **caracterizado porque** comprende el aislamiento del compuesto (A9) y luego la escisión del grupo protector.
10. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 **caracterizado porque** comprende una reacción en un solo recipiente del compuesto (A7)



(A7)

a



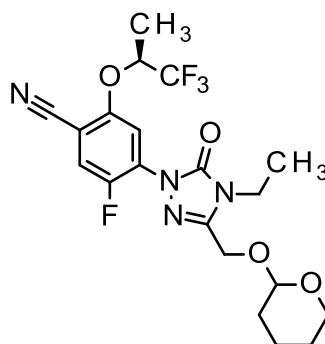
Compuesto (I).

11. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa de aislamiento del Compuesto (I).

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11 **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa de purificación del Compuesto (I).

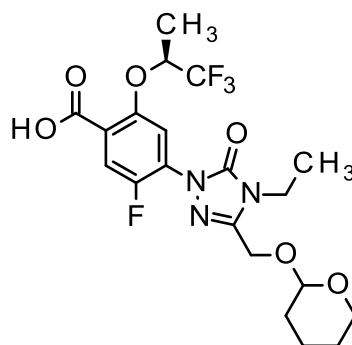
13. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-12, **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa de micronización.

14. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa de conversión de un compuesto de fórmula (A6)



(A6)

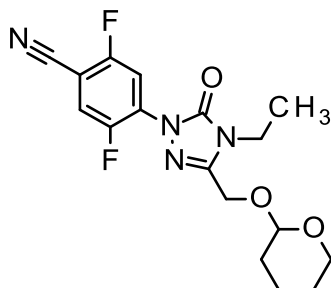
en un compuesto de fórmula (A7)



(A7)

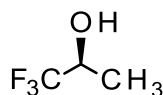
opcionalmente en un solvente prótico polar tal como un alcohol y mediante la adición adicional de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo y opcionalmente aislamiento del compuesto (A7).

15. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-14, **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa para hacer reaccionar un compuesto (A5)



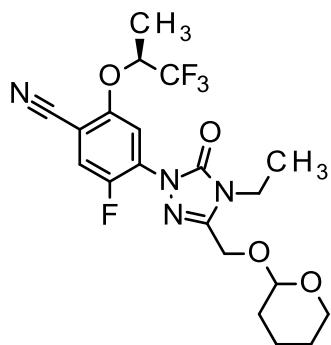
(A5)

con un compuesto (xxx6)



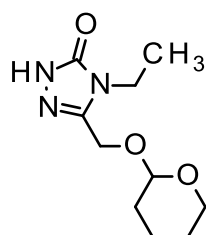
(xxx6)

opcionalmente en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, y mediante la adición de un fosfato de metal alcalino, tal como fosfato potásico, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A6)



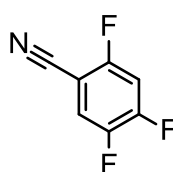
(A6).

16. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, **caracterizado porque** comprende adicionalmente una etapa para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A4)



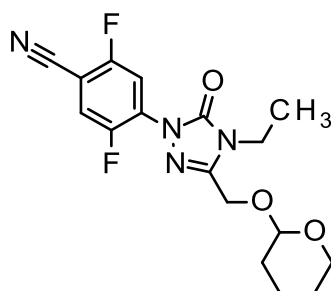
(A4)

opcionalmente en un solvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, con 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (xxx5)



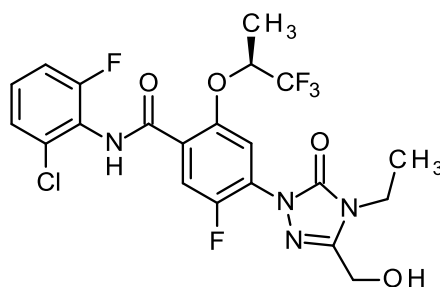
(xxx5)

proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula (A5)



(A5).

17. Una forma cristalina A del Compuesto (I)



Compuesto (I).

18. La forma del compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 **caracterizada por** un difractograma de polvo de rayos X medido a 25°C y con Cu-K alfa 1 como fuente de radiación que exhibe al menos las siguientes reflexiones, citadas como valor $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 17,2, 18,3, 19,1, 21,0, 25,2.

19. Una composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende la forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 17 y opcionalmente porque comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

20. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 **caracterizado porque** es para el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer.

21. El uso de acuerdo con la reivindicación 20, **caracterizado porque** la enfermedad de cáncer se selecciona entre cánceres de mama; cerebro; tracto digestivo; ojo; cabeza y cuello; enfermedades malignas hematológicas incluyendo leucemias, linfomas, mielomas múltiples; hígado; paratiroides y sus metástasis distantes; tracto respiratorio; órganos reproductivos; tracto urinario; sarcomas; piel; tiroides.

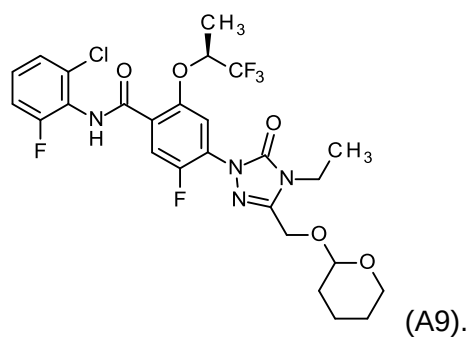
22. El uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 17 **caracterizado porque** es para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19.

23. El uso de la forma cristalina A del Compuesto (I) de acuerdo con la reivindicación 17 **caracterizado porque** es para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende adicionalmente:

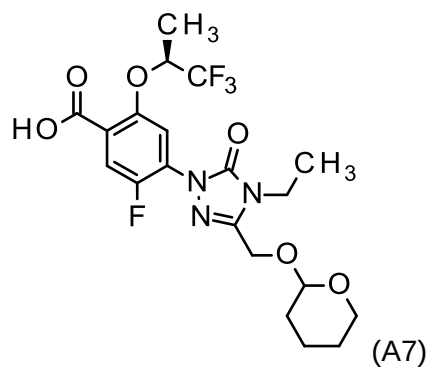
- uno o más ingredientes activos adicionales en particular agentes anticancerígenos.

24. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 **caracterizado porque** es para el tratamiento del cáncer.

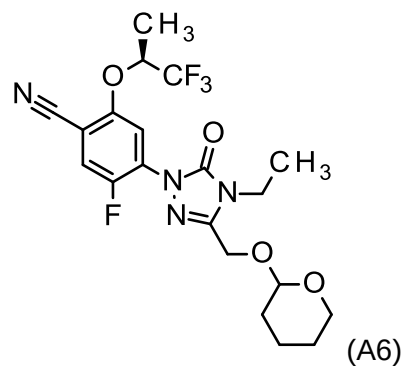
25. Un compuesto intermedio (A9):



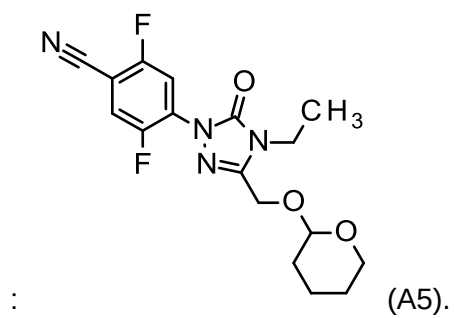
26. Un compuesto intermedio (A7):



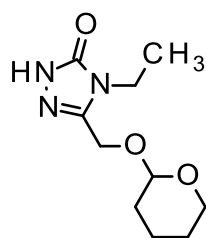
27. Un compuesto intermedio (A6):



28 Un compuesto intermedio (A5)

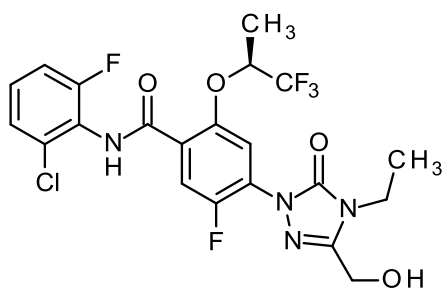


29. Un compuesto intermedio de fórmula (A4)



(A4).

30. El uso de compuestos intermedios de acuerdo con las reivindicaciones 25-29 **caracterizado porque** es para la preparación de



Compuesto (I).

Buenos Aires, abril de 2019

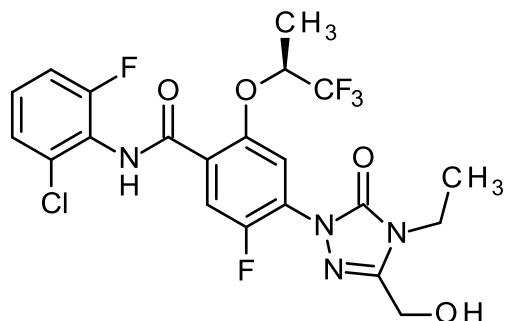
p.p. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

p.p. MOELLER & Co. S.A.
CLAUDIO JOSÉ SCHIRRIPIA
Matr.: 1129

RESUMEN

La presente invención proporciona métodos para la preparación del Compuesto (I) :



Compuesto (I),

el uso de compuestos intermedios para la preparación de dicho compuesto y su forma cristalina A.