N.° de expediente del mandatario: 370466-1009WO1 (00024)

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

MÉTODOS DE FABRICACIÓN Y POLIMORFOS DE UN AGENTE ANTIHIPERALGÉSICO DE TIAZOLINA

REFERENCIA A LA SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N.° de Serie 62/846,096, titulada "MANUFACTURING METHODS AND POLYMORPHS OF A THIAZOLINE ANTI-HYPERALGESIC AGENT", presentada el 10 de mayo de 2019, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

El dolor se define como una experiencia y emocional desagradable. El dolor, sin embargo, puede ser informativo y útil. Por ejemplo, el dolor nociceptivo es a menudo indicativo de lesión (por ejemplo, daño en el tejido), y dicho dolor evoca típicamente comportamientos de escape o protectores en animales o en seres humanos para retirarse o protegerse de una exposición adicional a la lesión. Sin embargo, la inflamación, el daño celular y neuronal, y otros procesos resultantes de una lesión o enfermedad pueden conducir a estados de dolor patológico crónico. La hiperalgesia es una afección en la que está presente una sensibilidad potenciada a estímulos nocivos y, por lo tanto, la percepción del dolor es exagerada. La alodinia es una afección en la que normalmente se vuelven dolorosos estímulos no nocivos. El dolor persistente o crónico, manifestado como hiperalgesia y/o alodinia, sigue siendo un desafío al tratamiento. Muchos pacientes no responden a las terapias existentes, o manejan mal su dolor (es decir, alivio inadecuado), o experimentan un alivio de una duración inadecuada.

Las especies reactivas endógenas producidas por lesiones, irritaciones y enfermedades son activadores clave

del dolor, como se puede demostrar en modelos animales de hiperalgesia y alodinia. Las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS, por sus siglas en inglés) incluyen radicales libres tales como radicales superóxido y radicales hidroxilo, así como potentes oxidantes de peroxinitrito ($OONO^-$, también conocido como PN) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Tanto el peroxinitrito como el peróxido de hidrógeno, generados en la periferia tras la lesión, contribuyen a cambios en la excitabilidad de los aferentes sensoriales.

El peroxinitrito se ha visto implicado en el desarrollo de tolerancia antinociceptiva (dolor) inducida por opiáceos (taquifilaxia) (Muscoli *et al.*, 2007, J Clin Invest 117:3530-3539). El peroxinitrito es un producto de la reacción controlada por difusión entre superóxido (O_2^-) y óxido nítrico (NO). A diferencia de las especies reactivas/oxidantes producidas endógenamente, el peroxinitrito no está gestionado por el control enzimático. La formación de peroxinitrito es fácil, desatando sus potentes propiedades oxidantes esencialmente sin comprobar, produciendo efectos posteriores que pueden producir dolor.

En contraste, el superóxido se forma a partir de la acción de las NADPH oxidasas y la xantina oxidasa, y el óxido nítrico se produce mediante las óxido nítrico sintasas (NOS). El peróxido de hidrógeno de forma a partir de superóxido y la acción de la superóxido dismutasa. Durante el estrés celular (por ejemplo, inflamación, lesión nerviosa, isquemia), la acción de estos sistemas enzimáticos puede producir niveles de óxido nítrico, superóxido y peróxido que aumentan significativamente, lo que puede producir daño neuronal, hiperalgesia y alodinia. Los aumentos concomitantes de óxido nítrico y superóxido pueden dar lugar a aumentos localizados muy elevados de peroxinitrito, que es

capaz de nitrar los residuos de tirosina dentro de las proteínas, reticular los residuos de cisteína y alterar la homeostasis del glutatión-disulfuro. En conjunto, estos efectos conducen a la sensibilización neuronal y al dolor, incluido el dolor neuropático.

La diabetes es una de las principales causas de la neuropatía. Aproximadamente el 50 % de los pacientes diabéticos desarrollarán neuropatía periférica, que se manifiesta como tipos de dolor ardiente, insoportable, punzante o intratable. Los tratamientos disponibles actualmente son paliativos, eficaces sólo en una parte de los pacientes para proporcionar un alivio sintomático y no modifican la enfermedad (diabetes). Y lo que es más preocupante, incluso los pacientes que inicialmente experimentan alivio con un tratamiento determinado suelen volver a un estado doloroso con el tiempo. Los anticonvulsivos tales como pregabalina, gabapentina y lamotrigina y los antidepresivos tricíclicos (ATC) más antiguos tales como carbamazepina, pueden ser eficaces, pero tienden a producir efectos adversos asociados al SNC (por ejemplo, sedación, déficits cognitivos, etc.). Los antidepresivos pertenecientes a la clase de inhibidores de la recaptación de norepinefrina y/o serotonina (ISRS), tales como duloxetina, son alternativas útiles en algunos pacientes. El uso de opioides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es común pero no preferible debido al potencial de abuso, abstinencia, tolerancia que conduce a un aumento de la dosis, estreñimiento, náuseas, vómitos y depresión respiratoria que se sabe que se produce con la terapia con opioides y ulceración y nefrotoxicidad gastrointestinales asociadas al uso de AINE. Por último, se han usado agentes tópicos (capsaicina, nitratos tópicos y ATC tópicos) y anestésicos

locales con resultados mixtos.

En conjunto, el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa sigue siendo mal gestionado, como lo demuestran los valores del Número que es necesario tratar que varían de 5 a 6 para los fármacos más ampliamente usados (NEURONTIN®, LYRICA®, CYMBALTA®) (Treatment of Painful Diabetic Neuropathy-, Ther. Adv. Chronic Dis. 2015, 6 (1) 15 (S Javed).

El dolor postoperatorio es otra fuente de dolor que necesita mejores opciones de tratamiento que las que existen en la actualidad. El dolor postoperatorio es con frecuencia el resultado de la cirugía, pero otros tratamientos tales como, por ejemplo, el manejo del dolor agudo después de quemaduras o traumatismos no quirúrgicos también pueden provocar un dolor intenso. El manejo del dolor postoperatorio es importante para reducir o eliminar el dolor y la incomodidad para que el paciente quirúrgico pueda comenzar a caminar lo antes posible, lo que acelera la recuperación.

El sitio quirúrgico tiene un efecto marcado sobre el grado de dolor postoperatorio. En general, la cirugía en el tórax y la parte superior del abdomen es más dolorosa que la cirugía en la parte inferior del abdomen, que a su vez es más dolorosa que la cirugía periférica en las extremidades. En particular, la cirugía torácica o la cirugía abdominal superior pueden producir cambios importantes en la función pulmonar, una disminución del tono de los músculos abdominales y una disminución relacionada de la función diafragmática. La función disminuida en el diafragma puede producir una incapacidad para toser y eliminar la mucosidad, lo que puede provocar colapso pulmonar y/o neumonía. El dolor persistente puede reducir la actividad física y la movilidad y aumentar el riesgo de trombosis venosa profunda y embolias pulmonares. Estos problemas son desagradables o incluso

potencialmente mortales y, a menudo, dan como resultado estadías prolongadas en el hospital. Los pacientes que tienen dolor posquirúrgico de moderado a grave con frecuencia requieren control del dolor al menos durante los primeros 3 días después del traumatismo o la cirugía y, a menudo, hasta 2 o 3 semanas después de la cirugía.

Por lo tanto, existe la necesidad en las comunidades médica y de pacientes de una nueva clase de agentes terapéuticos que puedan aliviar una amplia gama de dolores, incluyendo, pero sin limitación, la neuropatía diabética dolorosa y el dolor posquirúrgico. Los métodos y compuestos descritos en el presente documento abordan esta necesidad urgente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Generalmente, los dibujos ilustran, a modo de ejemplo, pero no a modo de limitación, diversas realizaciones de la presente invención.

La **figura 1** es una estructura cristalina de rayos X de monoclorhidrato del ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico (Compuesto 1), de acuerdo con diversas realizaciones.

La **figura 2** es un espectro de infrarrojos (IR) del Compuesto 1, de acuerdo con diversas realizaciones.

La **figura 3** es un espectro de ^{1}H RMN (resonancia magnética nuclear) del Compuesto 1, de acuerdo con diversas realizaciones.

La **figura 4** es un espectro de ^{13}C RMN del Compuesto 1, de acuerdo con diversas realizaciones.

La **figura 5** es un trazo de XRPD (difracción de polvo de rayos X) experimental (trazo inferior) y calculada (trazo superior) para el Compuesto 1, de acuerdo con diversas realizaciones.

La **figura 6** es un gráfico de isotermas de sorción

gravimétrica de vapores (GVS)/sorción dinámica de vapores (DVS) para el Compuesto 1, de acuerdo con diversas realizaciones.

La **figura 7** es una traza combinada de calorimetría diferencial de barrido (DSC)/análisis termogravimétrico (TGA) para el Compuesto 1, de acuerdo con diversas realizaciones.

La **figura 8** es un listado de estructuras de impurezas potencialmente formadas durante la fabricación del Compuesto 1, de acuerdo con diversas realizaciones.

La **figura 9** ilustra la manera de formar la impureza Cmp1 Imp-3, que se forma potencialmente durante la fabricación del Compuesto 1, de acuerdo con diversas realizaciones.

La **figura 10** ilustra un espectro de XPRD del Compuesto 1 amorfo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Ahora se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones de la materia objeto desvelada, cuyos ejemplos se ilustran en parte en los dibujos adjuntos. Aunque la materia objeto desvelada se describirá junto con las reivindicaciones enumeradas, se entenderá que la materia objeto ilustrada no pretende limitar las reivindicaciones a la materia objeto desvelada.

A lo largo de este documento, los valores expresados en un formato de intervalo deben interpretarse de manera flexible para incluir no solo los valores numéricos expresados explícitamente como los límites del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subintervalos abarcados dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se mencionara explícitamente. Por ejemplo, un intervalo de "aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 %" o "de

aproximadamente el 0.1 % al 5 %" debe interpretarse que incluye no solo de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 5 %, sino también los valores individuales (por ejemplo, 1 %, 2 %, 3 % y 4 %) y los subintervalos (por ejemplo, del 0.1 % al 0.5 %, del 1.1 % al 2.2 %, del 3.3 % al 4.4 %) dentro del intervalo indicado. El enunciado "de X a Y" tiene el mismo significado que "de aproximadamente X a aproximadamente Y", a menos que se indique lo contrario. Asimismo, el enunciado "aproximadamente X, Y o aproximadamente Z" tiene el mismo significado que "aproximadamente X, aproximadamente Y o aproximadamente Z", a menos que se indique lo contrario.

En este documento, los términos "un", "una" o "el/la" se usan para incluir uno o más de uno, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término "o" se usa para referirse a un "o" no exclusivo, a menos que se indique lo contrario. El enunciado "al menos uno de A y B" o "al menos uno de A o B" tiene el mismo significado que "A, B o A y B". Además, debe entenderse que la fraseología o terminología empleada en el presente documento, y no definida de otra manera, tiene fines de descripción solamente y no de limitación. Cualquier uso de los encabezados de las secciones está destinado a facilitar la lectura del documento y no debe interpretarse como una limitación; la información que es relevante para el encabezado de una sección puede aparecer dentro o fuera de esa sección en particular. Todas las publicaciones, patentes y documentos de patente a los que se hace referencia en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad, como si se incorporaran individualmente por referencia. En caso de usos inconsistentes entre este documento y los documentos así incorporados por referencia, el uso en la referencia incorporada debe considerarse complementario al de este

documento; para inconsistencias irreconciliables, rige el uso en el presente documento.

En los métodos descritos en el presente documentos, los actos pueden realizarse en cualquier orden sin apartarse de los principios de la invención, excepto cuando se mencione explícitamente una secuencia temporal u operativa. Además, los actos especificados pueden realizarse al mismo tiempo, a menos que el lenguaje de las reivindicaciones explícito indique que se realizarán por separado. Por ejemplo, un acto reivindicado de hacer X y un acto reivindicado de hacer Y se pueden realizar simultáneamente dentro de una sola operación, y el proceso resultante estará dentro del alcance literal del proceso reivindicado.

Definiciones

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, puede permitir un grado de variabilidad en un valor o intervalo, por ejemplo, dentro del 10 %, dentro del 5 % o dentro del 1 % de un valor establecido o de un límite establecido de un intervalo, e incluye el valor o intervalo exacto establecido.

El término "sustancialmente", como se usa en el presente documento, se refiere a la mayoría de, o mayormente, como en al menos aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.5 %, 99.9 %, 99.99 % o al menos aproximadamente el 99.999 % o más, o el 100 %. La expresión "sustancialmente libre de", como se usa en el presente documento, puede significar no tener ninguno o tener una cantidad trivial de, de modo que la cantidad de material presente no afecte a las propiedades del material de la composición, incluido el material, de modo que la composición sea de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente 5 % en peso del material o de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso, o de aproximadamente el 5 %

en peso o menos, o menos de, igual o más de aproximadamente el 4.5 % en peso, 4, 3.5, 3, 2.5, 2, 1.5, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.01, o aproximadamente el 0.001 % en peso o menos. La expresión "sustancialmente libre de" puede significar tener una cantidad trivial de, de modo que una composición sea de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso del material, o de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 1 % en peso, o aproximadamente el 5 % en peso o menos, o menos de, o igual a, o más de aproximadamente el 4.5 % en peso, 4, 3.5, 3, 2.5, 2, 1.5, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.01, o aproximadamente el 0.001 % en peso o menos, o aproximadamente el 0 % en peso.

El término "disolvente", como se usa en el presente documento, se refiere a un líquido que puede disolver un sólido, líquido o gas. Los ejemplos no limitantes de disolventes son siliconas, compuestos orgánicos, agua, alcoholes, líquidos iónicos y fluidos supercríticos.

El término "seleccionado independientemente de", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos de referencia que son iguales, diferentes o una mezcla de los mismos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, de acuerdo con esta definición, la expresión "X^1, X^2 y X^3 se seleccionan independientemente de gases nobles" incluiría el escenario en donde, por ejemplo, X^1, X^2 y X^3 son todos iguales, en donde X^1, X^2 y X^3 son todos diferentes, en donde X^1, X^2 son iguales pero X^3 es diferente, y otras permutaciones análogas.

La expresión "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura de aproximadamente 15 °C a 28 °C.

La expresión "temperatura y presión estándar", como se usa en el presente documento, se refiere a 25 °C y 101 kPa.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" o la expresión "composición farmacéutica" se refieren a una mezcla de al menos un compuesto útil dentro de la invención con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto que incluyen, pero sin limitación, administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Una "enfermedad" es un estado de salud de un animal en donde el animal no puede mantener la homeostasis, y en donde si la enfermedad no mejora, la salud del animal continúa deteriorándose.

Por el contrario, un "trastorno" en un animal es un estado de salud en el que el animal es capaz de mantener la homeostasis, pero en el que el estado de salud del animal es menos favorable de lo que sería en ausencia del trastorno. Si no se trata, un trastorno no necesariamente causa una disminución adicional en el estado de salud del animal.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Este resultado puede ser la reducción o el alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Una cantidad terapéutica apropiada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto en la técnica usando experimentación rutinaria.

Como se usa en el presente documento, el término "eficacia" se refiere al efecto máximo (Emáx) logrado dentro de un ensayo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no anula la actividad o propiedades biológicas del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin producir efectos biológicos no deseados o interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en que está contenida.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de los compuestos administrados preparada a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos o bases inorgánicos, ácidos o bases orgánicos, solvatos, hidratos o clatratos de los mismos.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico (incluyendo sulfato e hidrogenosulfato) y fosfórico (incluyendo hidrogenofosfato y dihidrogenofosfato). Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, cuyos ejemplos incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, malónico, sacarina, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxietosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico,

esteárico, algínico, β-hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales metálicas que incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales de transición tales como, por ejemplo, sales de calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas preparadas a partir de aminas básicas tales como, por ejemplo, N,N'-dibenciletilen-diamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Todas estas sales se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o la base apropiados con el compuesto.

Las sales también pueden incluir sales internas en las que una molécula posee una carga tanto positiva como negativa, conocidas como zwitteriones.

Como se usa en el presente documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o portador farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, estabilizante, agente dispersante, agente de suspensión, diluyente, excipiente, agente espesante, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar un compuesto útil dentro de la invención o para el paciente de tal manera que pueda realizar su función prevista. Típicamente, dichas construcciones se llevan o se transportan desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación, incluyendo el compuesto útil

dentro de la invención, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; y otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas. Como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye también cualquiera y todos los revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes retardantes de la absorción y similares, que son compatibles con la actividad del compuesto útil dentro de la invención, y son fisiológicamente aceptables para el paciente. Se pueden incorporar también en las composiciones compuestos activos complementarios. El "portador farmacéuticamente aceptable" puede incluir además una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto útil dentro de la invención. Se conocen en la técnica otros ingredientes adicionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas usadas en la práctica de la invención y se describen, por ejemplo en Remington's

Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA) que se incorpora en el presente documente por referencia.

Los términos "paciente", "sujeto" o "individuo" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a cualquier animal, o células del mismo, ya sea *in vitro* o *in situ*, susceptibles de los métodos descritos en el presente documento. En una realización no limitante, el paciente, sujeto o individuo es un ser humano.

Como se usa en el presente documento, el término "potencia" se refiere a la dosis necesaria para producir la mitad de la respuesta máxima (ED_{50}).

Un tratamiento "terapéutico" es un tratamiento administrado a un sujeto que presenta signos de patología, con el fin de disminuir o eliminar esos signos.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, un compuesto de la invención (solo o en combinación con otro agente farmacéutico), a un paciente, o la aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido aislado o línea celular de un paciente (por ejemplo, para diagnóstico o aplicaciones *ex vivo*), que tiene una afección contemplada en el presente documento o un síntoma de una afección contemplada en el presente documento, con el propósito de curar, sanar, aliviar, aligerar, alterar, remediar, corregir, mejorar o afectar a una afección contemplada en el presente documento, o los síntomas de una afección contemplada en el presente documento. Dichos tratamientos pueden adaptarse o modificarse específicamente, basándose en los conocimientos obtenidos en el campo de la farmacogenómica.

Preparación de compuestos de la invención

Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse mediante los esquemas generales descritos en el presente documento, usando el método sintético conocido por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones no limitantes de la invención.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden poseer uno o más estereocentros, y cada estereocentro puede existir independientemente en la configuración (*R*) o (*S*). En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están presentes en formas ópticamente activas o racémicas. Debe entenderse que los compuestos descritos en el presente documento abarcan formas racémicas, ópticamente activas, regioisoméricas y estereoisoméricas, o combinaciones de las mismas que poseen las propiedades terapéuticamente útiles descritas en el presente documento. La preparación de formas ópticamente activas se logra de cualquier manera adecuada, incluso a modo de ejemplo no limitativo, mediante resolución de la forma racémica con técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, síntesis quiral o separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. En determinadas realizaciones, se usa una mezcla de uno o más isómeros como el compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparan por cualquier medio, incluyendo síntesis estereoselectiva, síntesis enantioselectiva y/o separación de una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros. La resolución de los compuestos e isómeros de los mismos se consigue por cualquier medio, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, procesos químicos, procesos enzimáticos,

cristalización fraccionada, destilación y cromatografía.

Los métodos y formulaciones que se describen en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, S-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), solvatos, fases amorfas y/o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de cualquier compuesto de la invención, así como metabolitos y metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Los solvatos incluyen agua, éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter) o alcohol (por ejemplo, etanol), solvatos, acetatos y similares. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol. En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma no solvatada.

En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco precursor *in vivo*. En determinadas realizaciones, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. En otras realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

En determinadas realizaciones, los sitios en, por ejemplo, la porción de anillo aromático de los compuestos de

la invención son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. La incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras anulares aromáticas puede reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica. En determinadas realizaciones, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, solamente a modo de ejemplo, un grupo deuterio, halógeno o alquilo.

Los compuestos descritos en el presente documento también incluyen compuestos marcados isotópicamente en donde uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{36}Cl, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P y ^{35}S. En determinadas realizaciones, los compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. En otras realizaciones, la sustitución con isótopos más pesados, tal como deuterio, proporciona una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos). En otras realizaciones más, la sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, es útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente se preparan mediante cualquier método adecuado o mediante procesos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos

en el presente documento se marcan por otros medios, incluyendo, pero sin limitación, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

Los compuestos descritos en el presente documento y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en el presente documento y como se describe, por ejemplo, en Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4ª Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4ª Ed., Vol. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3ª Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan por referencia para tal divulgación). Los métodos generales para la preparación del compuesto como se describe en el presente documento se modifican mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos encontrados en la fórmula como se proporciona en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento se sintetizan usando cualquier procedimiento adecuado a partir de compuestos que están disponibles en fuentes comerciales, o se preparan usando los procedimientos descritos en el presente documento.

En determinadas realizaciones, los grupos funcionales reactivos, tales como los grupos hidroxilo (incluidos los fenólicos), amino, imino, tio o carboxi, están protegidos para evitar su participación no deseada en las reacciones.

Los grupos protectores se utilizan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que dichos grupos participen en reacciones químicas hasta que se elimine el grupo protector. En otras realizaciones, cada grupo protector se puede eliminar por medios diferentes. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares cumplen el requisito de eliminación diferencial.

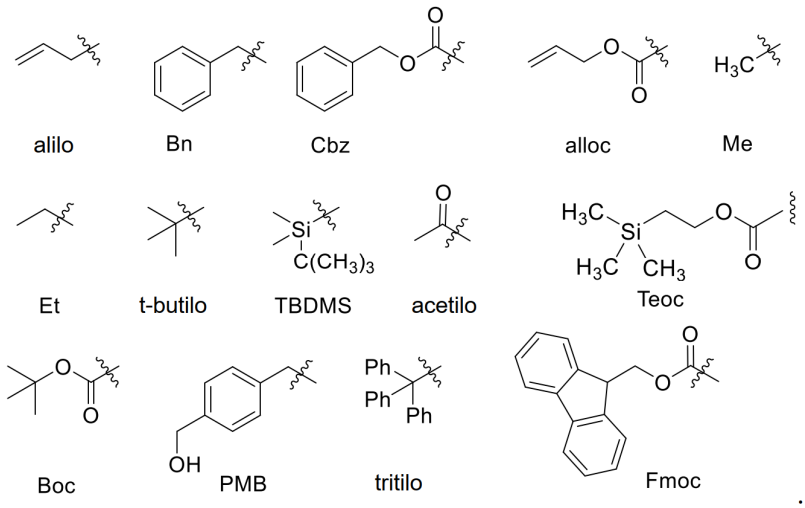
En determinadas realizaciones, los grupos protectores se eliminan mediante condiciones ácidas, básicas, reductoras (tales como, por ejemplo, hidrogenólisis) y/o condiciones oxidativas. Grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y *terc*-butildimetilsililo son lábiles a los ácidos y se usan para proteger restos reactivos con carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que se pueden eliminar por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a las bases. Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi se bloquean con grupos lábiles a bases tales como, pero sin limitación, metilo, etilo y acetilo, en presencia de aminas que se bloquean con grupos lábiles a ácidos, tales como carbamato de *terc*-butilo, o con carbamatos que son estables tanto a los ácidos como a las bases pero que se pueden eliminar hidrolíticamente.

En determinadas realizaciones, los restos reactivos con ácido carboxílico e hidroxilo se bloquean con grupos protectores que se eliminan hidrolíticamente, tal como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de formar enlaces de hidrógeno con ácidos se bloquean con grupos lábiles a bases tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico se protegen mediante la conversión en compuestos de éster simples como se ilustra en el presente documento, que incluyen la conversión en ésteres de alquilo, o se bloquean con grupos protectores que se eliminan

oxidativamente, tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes se bloquean con carbamatos de sililo lábiles a fluoruro.

Los grupos de bloqueo de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, ya que los primeros son estables y posteriormente se eliminan mediante catalizadores metálicos o de ácido pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se desprotege con una reacción catalizada por paladio en presencia de grupos protectores de carbamato de *terc*-butilo lábil a ácidos o de acetato amina lábil a bases. Otra forma más de grupo protector es una resina a la que se une un compuesto o intermedio. Mientras el residuo esté unido a la resina, ese grupo funcional se bloquea y no reacciona. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Típicamente, los grupos de bloqueo/protección pueden seleccionarse de:

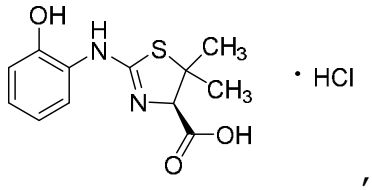


Otros grupos protectores, además de una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley

& Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, que se incroporan en el presente documento por referencia para tal divulgación.

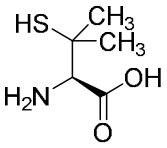
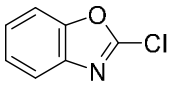
Método de preparación

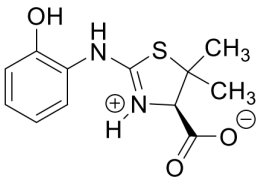
Se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I (Compuesto 1).



,

Fórmula I (Compuesto 1),

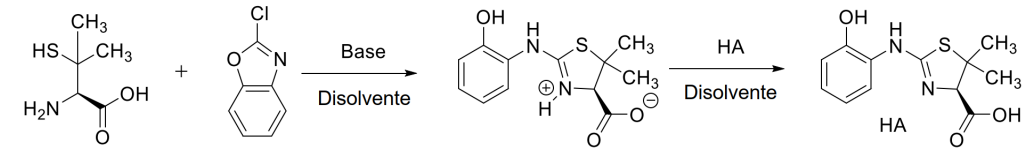
El método incluye hacer reaccionar un compuesto de amina con una estructura de:  con  en presencia de una base y un primer disolvente para formar un producto intermedio de Fórmula II:



Fórmula II (Zwitterión del Compuesto 1) ; y

poner en contacto el producto intermedio con un ácido y un segundo disolvente para formar el Compuesto 1.

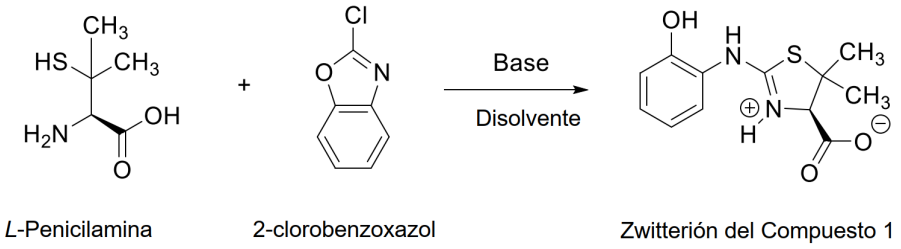
En diversas realizaciones, el Compuesto 1 puede prepararse de acuerdo con el Esquema 1 de la siguiente manera:



Esquema 1

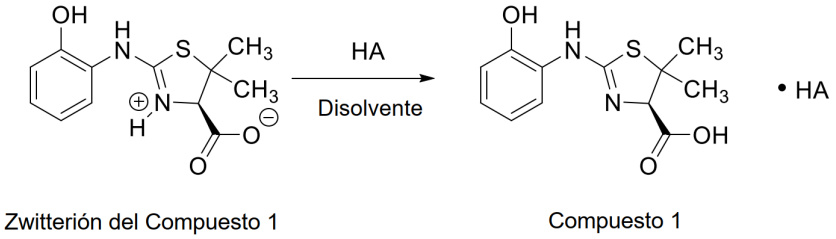
En diversas realizaciones, el Zwitterión del Compuesto 1 se aísla antes de tratarse con ácido. El nombre formal del Zwitterión del Compuesto 1 es (*R*)-2-((2-hidroxifenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrothiazol-3-io-4-carboxilato. El aislamiento se puede realizar mediante métodos conocidos en la técnica tales como recristalización o precipitación en un disolvente adecuado, tal como *iso*-propanol, en el que el Zwitterión del Compuesto 1 es insoluble o escasamente soluble.

El Zwitterión del Compuesto 1 puede prepararse, en diversas realizaciones, de acuerdo con el Esquema 2:



Esquema 2

En diversas realizaciones, el Zwitterión del Compuesto 1 aislado puede convertirse en el Compuesto 1 de acuerdo con el Esquema 3:



Esquema 3

En el Esquema 1 y el Esquema 3, HA representa un ácido prótico y A^- representa la base conjugada de HA.

La base del Esquema 1 puede ser cualquier base adecuada tal como, sin limitación, una amina primaria, secundaria o terciaria, un alquil litio, un reactivo de Grignard o un

hidróxido de metal alcalino. En diversas realizaciones, la base se selecciona del grupo que consiste en LiOH, NaOH, KOH y combinaciones de los mismos. En diversas realizaciones, la base es NaOH.

El primer disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado que sea capaz de disolver los materiales de partida. El primer disolvente puede ser, en diversas realizaciones, un disolvente prótico polar, un disolvente aprótico polar o cualquier combinación de los mismos. Los disolventes próticos polares adecuados pueden ser, en diversas realizaciones, agua, metanol, etanol, trifluoroetanol, *iso*-propanol y mezclas de los mismos. En diversas realizaciones, el disolvente aprótico polar puede ser acetona, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona y mezclas de los mismos. El primer disolvente también puede ser una mezcla de un disolvente prótico polar y un disolvente aprótico polar, en cualquier relación adecuada, tal como de aproximadamente 1:1 (prótico:aprótico) a aproximadamente 1:10 (prótico:aprótico) o aproximadamente 10:1 (prótico:aprótico). En diversas realizaciones, el primer disolvente es agua.

El ácido puede ser cualquier ácido inorgánico adecuado, tal como HF, HCl, HBr, H_2SO_4, HNO_3, H_3NSO_3, H_3PO_4 y similares. El ácido también puede ser un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisúlfico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico,

ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares. En diversas realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico (HCl).

El segundo disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado que sea capaz de disolver sustancias polares tales como el Zwitterión del Compuesto 1. El segundo disolvente puede ser, en diversas realizaciones, un disolvente prótico polar, un disolvente aprótico polar o cualquier combinación de los mismos. Los disolventes próticos polares adecuados pueden ser, en diversas realizaciones, agua, metanol, etanol, trifluoroetanol, *iso*-propanol y mezclas de los mismos. En diversas realizaciones, el disolvente aprótico polar puede ser acetona, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona y mezclas de los mismos. El segundo disolvente también puede ser una mezcla de un disolvente prótico polar y un disolvente aprótico polar, en cualquier relación adecuada, tal como de aproximadamente 1:1 (prótico:aprótico) a aproximadamente 1:10 (prótico:aprótico) o aproximadamente 10:1 (prótico:aprótico). En diversas realizaciones, el segundo disolvente es *iso*-propanol. ·

Aunque el Compuesto 1 es una sal de adición de ácidos de clorhidrato, se pueden usar otras sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables en los métodos descritos en el presente documento. Ácidos farmacéuticamente aceptables se refiere a aquellos ácidos que no son tóxicos

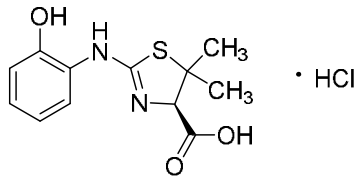
o de otra forma biológicamente no deseados. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyendo, pero sin limitación, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden también formarse con ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisúlfico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares. Los métodos pueden usarse para escalar económicamente la preparación del Compuesto 1 a operaciones a escala comercial si se desea. Los métodos usan ventajosamente reactivos económicos y ambientalmente benignos para producir el Compuesto 1.

Propiedades físicas del Compuesto 1

El Compuesto 1, monoclorhidrato del ácido (*R*)-2-(2-

hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico tiene la estructura de Fórmula I:



Fórmula I (Compuesto 1).

El Compuesto 1 tiene los siguientes valores de pKa: 2.29 ± 0.02 (Ácido), 6.97 ± 0.01 (Básico) y 10.24 ± 0.03 (Ácido). El Compuesto 1 es libremente soluble en metanol y alcohol *terc*-butílico:agua (1:1). El Compuesto 1 es escasamente soluble en *iso*-propanol, etanol, agua al 10 %:acetato de *iso*-propilo, agua al 10 %/tetrahidrofurano y agua. El Compuesto 1 es poco soluble en *n*-heptano, tolueno, acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de *iso*-propilo, *terc*-butil metil éter y alcohol *terc*-butílico.

El Compuesto 1 tiene un coeficiente de distribución LogD a pH 7.2 de -0.07 (3 ml de tampón PBS: 1 ml de octanol) y -0.39 (2 ml de tampón PBS: 2 ml de octanol), en donde PBS es una solución de tampón fosfato.

La figura 1 muestra la estructura cristalina de rayos X del Compuesto 1. Los parámetros cristalográficos para la estructura en la figura 1 se enumeran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Datos cristalinos para monoclorhidrato del ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico	
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P212121
Dimensiones de celda unitaria	a = 7.00762(9) Å α= 90° b = 10.08020 (10) Å β = 90° c = 20.5203(2) Å γ = 90°

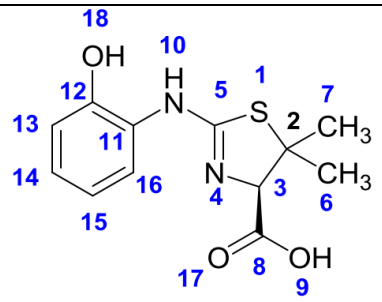
Tabla 1. Datos cristalinos para monoclorhidrato del ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico	
	Volumen = 1449.52(3) $Å^3$
Bondad de ajuste en F^2	1.046
Z'	4

La Tabla 2 enumera las asignaciones de picos de los grupos funcionales en el Compuesto observadas en el espectro infrarrojo del Compuesto 1 (figura 2).

Tabla 2. Interpretación de los datos de IR de monoclorhidrato del ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico			
Rango de absorción (cm^{-1})	**Grupo funcional**	**Intensidad**	**Tipo de vibraciones**
*3200-3300	N-H (Amina)	Ancho	Estiramiento de N-H
2830-3000	O-H (Ácido)	Muy amplia	Estiramiento de O-H
1690-1750	C=O (Carbonilo)	Fuerte	Estiramiento de C=O
1590-1650	C=N	Fuerte	Estiramiento de C=N
1400-1600	C=C	Media	Estiramiento de C=C (Aromático)

La Tabla 3 enumera las asignaciones de picos para los núcleos de hidrógeno en el espectro de ^1H RMN del Compuesto 1 (figura 3).

Tabla 3. Interpretación del espectro de ^{1}H RMN de monoclorhidrato del ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico

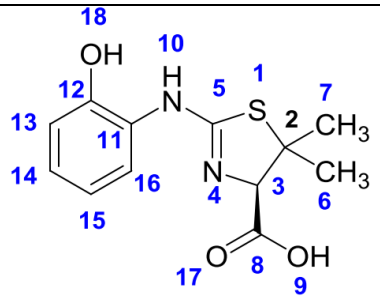


Ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico

Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	Número de protones	Integración total de protones
12.205	Singlete ancho	OH	1
10.625	Singlete ancho	NH	1
7.245-7.181	multiplete	14 y 16	2
7.127-7.107 (J = 8)	doblete	13	1
6.876 - 6.840 (J = 7.2)	triplete	15	1
4.680	singlete	3	1
1.698	Singlete	6	3
1.496	Singlete	7	3

La Tabla 4 enumera las asignaciones de picos para los núcleos de carbono en el espectro de ^{13}C RMN del Compuesto 1 (figura 4).

Tabla 4. Interpretación del espectro de ^{13}C RMN de monoclorhidrato del ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico



Ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico

Desplazamiento químico (ppm)	Asignación	Número de carbonos	Tipo de carbono
24.48	6	1	Primario
29.22	7	1	Primario
57.14	2	1	Cuaternario
70.98	3	1	Terciario
117.05	13	1	Terciario
119.36	15	1	Terciario
123.42	11	1	Cuaternario
126.46	16	1	Terciario
129.80	14	1	Terciario
152.18	12	1	Cuaternario
168.28	8	1	Cuaternario
173.44	5	1	Cuaternario

Las características adicionales del Compuesto 1 y los compuestos relacionados se describen en la Patente de EE.UU. N.° 9,102,636, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

Polimorfos del Compuesto 1

El cribado polimórfico del Compuesto 1 cristalino se realizó usando 15 sistemas de disolventes orgánicos/acuosos,

incluyendo: *n*-heptano, metanol, tolueno, acetona, tetrahidrofurano, *iso*-propanol, etanol, acetato de etilo, acetato de *iso*-propilo, *terc*-butil metil éter, agua al 10 %/alcohol *iso*-propílico al 90 %, agua al 10 %/tetrahidrofurano al 90 %, alcohol *terc*-butílico, agua y 1:1 de alcohol *terc*-butílico:agua.

Se obtuvo solo una forma cristalina (Forma 1). El Compuesto 1 es una sal monoclorhidrato cristalina no solvatada. La figura 5 muestra el espectro de XPRD obtenido experimentalmente del Compuesto 1 en el trazo inferior y el espectro de XPRD simulado en el trazo superior. El espectro de XPRD se midió usando radiación Cu Kα y se recogió de 2 a 42 grados 2θ. El espectro de XPRD obtenido experimentalmente del Compuesto 1 tiene los siguientes picos e intensidades asociadas:

Ángulo (2θ ± 0.2)	**% de intensidad**
9.6	43.3
12.2	10.7
13.3	4.5
15.2	37.6
15.8	19.9
17.5	18.7
18.0	100.0
19.2	14.8
19.4	66.6
20.0	8.3
21.5	7.2
21.7	12.6
21.9	31.0
23.0	47.6
24.5	25.2

25.1	18.6
25.2	6.9
26.4	21.2
26.7	4.1
27.1	5.4
27.2	6.4
27.7	8.1
28.1	13.2
28.4	6.7
28.8	4.1
29.2	15.1
29.4	15.1
29.7	6.0
30.1	12.3
30.5	12.2
31.1	13.8
31.4	26.6
31.9	11.4
32.8	7.6
34.0	15.5
34.5	7.5
35.1	4.8
35.4	6.6
35.7	5.0
36.4	6.9
36.9	3.8
37.5	13.8
37.7	8.3
38.0	4.8
38.5	6.6
39.0	5.6
39.3	15.5

39.7	3.1
40.3	5.1
40.6	5.4
40.7	5.3
41.5	6.7

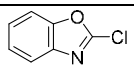
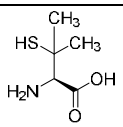
La sorción gravimétrica de vapor (GVS) muestra una absorción del 6 % entre el 0 % y el 90 % de HR. La muestra es higroscópica. El gráfico de isotermas de GVS se proporciona en la figura 6.

Los resultados de DSC/TGA combinados para monoclorhidrato del ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico se proporcionan en la figura 7. La DSC muestra un endotermia dividida entre 200 °C y 250 °C y el TGA muestra que la descomposición (pérdida total de masa del 5 %) comienza a ~202 °C. También se puede preparar una forma amorfa del Compuesto 1, por ejemplo, liofilizando el Compuesto 1 cristalino como se describe en el Ejemplo 4 en el presente documento.

Impurezas en el Compuesto 1

En diversas realizaciones, el Compuesto 1 descrito en el presente documento puede incluir hasta aproximadamente el 0.30 % p/p de una o más impurezas expuestas en la Tabla 5 a continuación, y como se muestra en la figura 8 y la figura 9.

Tabla 5: Impurezas en el Compuesto 1

Abreviatura	Nombre químico	Estructura
2-Cl-BO	2-Clorobenzoxazol	
L-Penicilamina	*L*-Penicilamina	

BO-Imp-1	2-Hidroxibenzoxazol	
BO-Imp-2	2'H-[2,3'-bi-1,3-benzoxazol]-2'-ona	
BO-Imp-3	2-Aminofenol	
BO-Imp-4	2-[Bis(1,3-benzoxazol-2-il)amino]fenol	
BO-Imp-5	2-[(1,3-Benzoxazol-2-il)amino]fenol	
Cmp1 Imp-3	(4*R*)-2-(2-Hidroxianilino)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de propan-2-ilo	

En diversas realizaciones, el Compuesto 1 tiene menos de aproximadamente el 0.30 % p/p, 0.25 % p/p, 0.20 % p/p o el 0.15 % p/p de al menos una impureza seleccionada del grupo que consiste en 2-Cl-BO, BO-Imp-1, BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-4, BO-Imp-5 y Cmp1 Imp-3. En diversas realizaciones, el Compuesto 1 tiene de aproximadamente el 0.0001 % a aproximadamente el 0.30 % p/p, de aproximadamente el 0.0001 % a aproximadamente el 0.25 % p/p, de aproximadamente el 0.0001 % a aproximadamente el 0.20 % p/p, de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 0.15 % p/p, o de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.15 % p/p de al menos una impureza seleccionada del grupo que consiste en 2-Cl-BO, BO-Imp-1, BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-

4, BO-Imp-5 y Cmp1 Imp-3.

En diversas realizaciones, el Compuesto 1 tiene aproximadamente el 0.0005 %, 0.001 %, 0.002 %, 0.003 %, 0.004 %, 0.005 %, 0.006 %, 0.007 %, 0.008 %, 0.009 %, 0.010 %, 0.012 %, 0.014 %, 0.016 %, 0.018 %, 0.020 %, 0.022 %, 0.024 %, 0.026 %, 0.028 %, 0.030 %, 0.032 %, 0.034 %, 0.036 %, 0.038 %, 0.040 %, 0.042 %, 0.044 %, 0.046 %, 0.048 % o el 0.050 % p/p de al menos una impureza seleccionada del grupo que consiste en 2-Cl-BO, BO-Imp-1, BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-4, BO-Imp-5 y Cmp1 Imp-3. En diversas realizaciones, el Compuesto 1 incluye de aproximadamente el 0.010 % a aproximadamente el 0.020 % p/p de la impureza BO-Imp-1 y de aproximadamente el 0.002 % a aproximadamente el 0.004 % p/p de la impureza BO-Imp-5. En diversas realizaciones, una o más de las impurezas en el Compuesto 1 descritas en el presente documento están presentes en el Compuesto 1 aislado en las cantidades descritas en el presente documento. En diversas realizaciones, una o más de las impurezas en el Compuesto 1 descritas en el presente documento están presentes en el Compuesto 1 aislado y purificado en las cantidades descritas en el presente documento. Un Compuesto 1 purificado es una cantidad de Compuesto 1 que se sometió a una o más de cualquiera de las técnicas de purificación analítica descritas en el presente documento, u otras técnicas de purificación conocidas en la técnica.

Las impurezas BO-Imp-1 a BO-Imp-5 pueden surgir del material de partida 2-clorobenzoxazol. En la figura 8 se proporciona un diagrama de flujo que muestra la formación de estas impurezas.

BO-Imp-3 es una impureza de proceso que se forma por hidrólisis de 2-clorobenzoxazol mediante una ruta de reacción competitiva menor con hidróxido de sodio. Puede

purgarse mediante filtración del zwitterión del Compuesto 1. BO-Imp-3 puede formarse como una impureza secundaria (0.3 %) durante la prueba de degradación forzada del Compuesto 1, por ejemplo, con calentamiento con hidróxido de sodio 5 N durante 5 h.

Cmp1 Imp-3 es una impureza de proceso que se forma a través de la esterificación catalizada por ácido del Compuesto 1 sin sal con disolvente de *iso*-propanol durante la formación de la sal clorhidrato. Su formación puede minimizarse usando hidrogenocloruro estequiométrico en *iso*-propanol, que se añade a una suspensión enfriada previamente del zwitterión del Compuesto 1 en *iso*-propanol. Puede purgarse mediante filtración del Compuesto 1. Cmp1 Imp-3 se forma como se muestra en la figura 9.

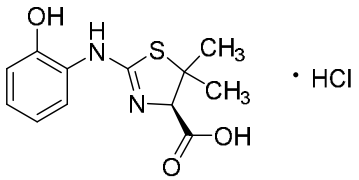
El enantiómero del Compuesto 1 es monoclorhidrato del ácido (*S*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico, y puede denominarse (*S*)-Compuesto 1. En diversas realizaciones, la pureza enantiomérica del Compuesto 1 puede ser de al menos aproximadamente el 95 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.2 %, 99.4 %, 99.6 %, 98.8 %, 99.9 %, 99.99 %, o más. Por lo tanto, por ejemplo, si la pureza enantiomérica del Compuesto 1 es del 99.5 %, la composición contiene el 99.5 % de Compuesto 1 y el 0.5 % de (*S*)-Compuesto 1. La pureza enantiomérica se refiere solo a las cantidades relativas de Compuesto 1 y (*S*)-Compuesto 1 y pueden estar presentes otras impurezas como se describe en el presente documento.

Composiciones

La invención incluye una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición se formula para una vía de administración tal como oral o parenteral, por ejemplo,

transdérmica, transmucosa (por ejemplo, sublingual, lingual, (trans)bucal, (trans)uretral, vaginal (por ejemplo, trans- y perivaginal), (intra)nasal y (trans)rectal, intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrica, intratecal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarterial, intravenosa, intrabronquial, por inhalación y tópica.

En diversas realizaciones, una composición farmacéutica del Compuesto 1 incluye



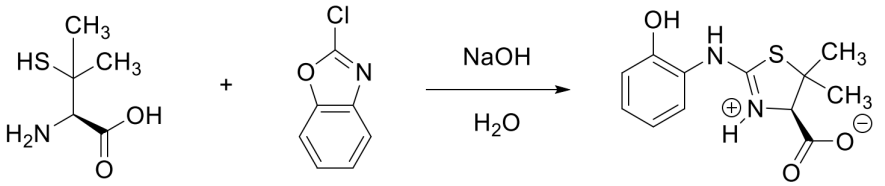
Fórmula I (Compuesto 1),

que comprende de aproximadamente el 0.0001 % a aproximadamente el 0.30 % p/p de al menos una impureza seleccionada del grupo que consiste en 2-Cl-BO, BO-Imp-1, BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-4, BO-Imp-5 y Cmp1 Imp-3. La composición farmacéutica también puede incluir al menos un portador farmacéuticamente aceptable, como se describe en el presente documento.

Ejemplos

Diversas realizaciones de la presente invención pueden entenderse mejor por referencia a los siguientes Ejemplos, que se ofrecen a modo de ilustración. La presente invención no se limita a los Ejemplos que se proporcionan en el presente documento.

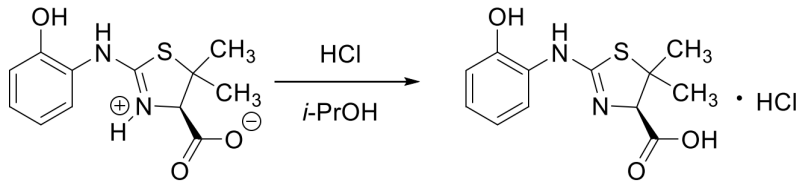
Ejemplo 1: Preparación del Zwitterión del Compuesto 1



L-Penicilamina 2-clorobenzoxazol Zwitterión del Compuesto 1

Se desgasificó agua purificada (8 volúmenes) con argón durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió *L*-penicilamina (1.6756 mol) y se agitó durante aproximadamente 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla se enfrió a 10 ± 5 °C. Se añadió lentamente una solución enfriada de hidróxido de sodio (3.3512 mol) en agua desgasificada (2 volúmenes) a la masa anterior mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 20 °C seguido de la adición lenta de 2-clorobenzoxazol (1.8431 mol) por debajo de 30 °C. Una vez completada la adición, se dejó que la masa de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante no menos de 8 h a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 10 ± 5 °C, se diluyó con alcohol *iso*-propílico (10 volúmenes) y se acidificó a pH 4.3 - 4.6 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico acuoso 2 N por debajo de 30 °C. La solución se agitó durante aproximadamente 16 h por debajo de 5 ± 5 °C. El sólido se aisló por filtración, se lavó con alcohol *iso*-propílico (3 volúmenes) y se secó para obtener el zwitterión en forma de un sólido de color blanco (302 g, 67.7 %).

Ejemplo 2: Preparación del Compuesto 1 a partir del Zwitterión del Compuesto 1



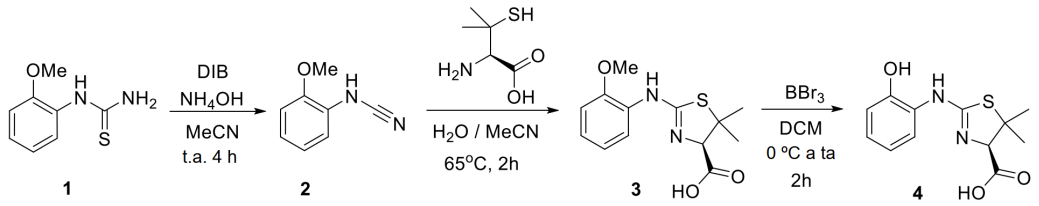
Zwitterión del Compuesto 1 Compuesto 1

El zwitterión se añadió a alcohol *iso*-propílico (17.5 volúmenes) y se enfrió a 5 ±5 °C. Se añadió HCl 2 M recién preparado en alcohol *iso*-propílico (1.05 equivalentes con respecto al zwitterión) por debajo de 10 °C. La mezcla

se agitó durante aproximadamente 15 min, y la solución transparente se filtró en una atmósfera inerte. El filtrado se agitó no menos de 16 h a 5 ± 5 °C. La mezcla se concentró a aproximadamente 3 volúmenes por debajo de 30 °C, se añadió metil *terc*-butil éter (MTBE) (5 volúmenes) y se mantuvo a 5 ± 5 °C durante no menos de 20 h. El sólido formado se aisló por filtración y se lavó con MTBE (3 volúmenes). El sólido aislado se secó en un secador de bandeja al vacío a 50 ± 5 °C durante aproximadamente 12 h para obtener el Compuesto 1 en forma de un sólido de color blanco cristalino.

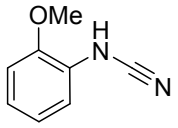
Ejemplo 3: Síntesis alternativa de ácido (*R*)-2-((2-hidroxifenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico

Puede prepararse el Compuesto 1 *des*-HCl (es decir, que carece de la sal de adición de HCl del Compuesto 1) de acuerdo con el Esquema 4:



Esquema 4

*(i) Preparación de N-(2-metoxifenil)cianamida (**2**)*

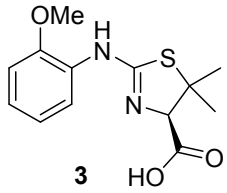


2

Se añadió amoniaco acuoso (25 %, 90 ml) a una suspensión agitada y enfriada con hielo de 1-(2-metoxifenil)tiourea (**1**) (5.00 g, 27.44 mmol) en acetonitrilo (90 ml). Se añadió en porciones diacetoxiyodobenceno (10.60 g, 32.92 mmol) durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el azufre precipitado

se filtró. El filtrado se concentró a aproximadamente el 50 % de su volumen inicial y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 30 ml) y a continuación con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 sólido anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando éter de petróleo/éter etílico (1:1) para dar la N-(2-metoxifenil)-cianamida (**2**) (3.33 g, 82 % de rendimiento). 300 MHz ^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm): 7.08 (ddd, J=7.5, 1.9, 0.5 Hz, 1H) 7.04 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.9 Hz) 6.98 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.7 Hz) 6.88 (dd, J=7.5, 1.7 Hz) 6.26 (s, 1H) 3.88 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 149 $[M+H]^+$.

*(ii) Preparación de ácido ((R)-2-((2-metoxifenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico (**3**)*

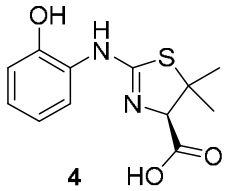


3

Una mezcla de *N*-(2-metoxifenil)cianamida (**2**) (1.00 g, 6.75 mmol) y *L*-penicilamina (1.21 g, 8.10 mmol) en agua desionizada/acetonitrilo (20 ml/20 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar ácido (*R*)-2-((2-metoxifenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico (**3**) (0.92 g, 49 % de rendimiento). 300 MHz ^{1}H RMN (CD_3OD, ppm): 7.43-7.33 (m, 2H) 7.15 (dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1H) 7.03 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.2 Hz) 4.42 (s, 1H) 3.91 (s, 3H) 1.77 (s, 3H) 1.60 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 281 $[M+H]^+$.

(iii) Preparación de ácido (R)-2-((2-

*hidroxifenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico (**4**)*



4

Se añadió tribromuro de boro (BBr_3) (2.19 ml, 12.84 mmol) a una solución de ácido ((*R*)-2-((2-metoxifenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico (**3**) (360 mg, 1.28 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación se añadió agua (2 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 10 min. El precipitado resultante se filtró y se eliminó. El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar ácido (*R*)-2-((2-hidroxifenil)amino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico (**4**) (210 mg, 64 % de rendimiento). 300 MHz ^1H RMN (CD_3OD, ppm): 6.94-6.86 (m, 2H) 6.82-6.77 (m, 1H) 6.73 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.5 Hz) 4.19 (s, 1H) 3.91 1.68 (s, 3H) 1.49 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 267 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4: Compuesto 1 amorfo

También se puede preparar una forma amorfa del Compuesto 1 de la siguiente manera:

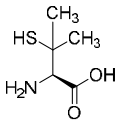
Se disolvió monoclorhidrato del ácido (*R*)-2-(2-hidroxifenilamino)-5,5-dimetil-4,5-dihidrotiazol-4-carboxílico (Compuesto 1, 200 mg) en una mezcla de *terc*-butanol:agua (relación 1:1, 40 vol., 8 ml) a TA. La solución se filtró para eliminar las semillas potenciales, y la solución filtrada se congeló en un matraz de fondo redondo sobre un baño de hielo seco y acetona. A continuación, la muestra se preparó para la liofilización. La XPRD del sólido recuperado después de la liofilización, que es el Compuesto

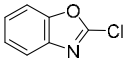
1 amorfo, se muestra en la figura 10.

Ejemplo 5: Pruebas analíticas de lotes del Compuesto 1

Los materiales de partida para la preparación del Compuesto 1 están disponibles comercialmente y se prueban para asegurar que se cumplen los criterios de aceptación antes de su uso. Las especificaciones para los materiales de partida (*L*)-penicilamina y 2-clorobenzoxazol se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6: Especificaciones del material de partida

Especificaciones de la liberación de (*L*)-penicilamina 	
Atributo de prueba	**Especificación de liberación**
Aspecto	Sólido de color blanquecino a blanco
Identificación por ^{1}H RMN, IR y espectroscopia de masas	Cumple con la estructura
Pureza cromatográfica por HPLC (ELSD)	NLT [a] 98.5 %
Impurezas totales	NMT [b] 1.5 %
Dímero	NMT 1.0 %
Pureza quiral por HPLC	NLT 99.0 %
Pérdida por secado	NMT 1.0 %
a NLT = no menos de b NMT = no más de	

Especificaciones de la liberación de 2-clorobenzoxazol 	
Atributo de prueba	**Especificación de liberación**
Aspecto	Líquido de incoloro a amarillo pálido
Identificación por ^{1}H RMN	Cumple con la estructura
Pureza (% de área) por GC	NLT [a] 98.0 %
BO-Imp-1	NMT [b] 1.0 %
a NLT = no menos de b NMT = no más de	

Se analizó la pureza de los lotes del Compuesto 1 adecuados para la administración a individuos y preparados de acuerdo con el método descrito en el presente documento.

Tabla 7: Pruebas en proceso para el Compuesto 1

Etapa 1: Preparación del Zwitterión del Compuesto 1			
Etapa	**Prueba**	**Método**	**Límite de acción**
Después de la reacción inicial	% de *L*-penicilamina	HPLC ELSD	NMT [a] 1.0 %
Después del secado inicial	Contenido de agua	Karl Fischer	NMT 1.0 %
	Pureza y sustancias relacionadas del	HPLC UV	Zwitterión: NLT [b] 98.5 % 2-Cl BO: NMT 0.15 % BO-Imp-1: NMT 0.15 % BO-Imp-2: NMT 0.15 % BO-Imp-3: NMT 0.15 % BO-Imp-4: NMT 0.15 % BO-Imp-5: NMT 0.15 %

	Zwitterión		Cmpd 1-Imp-3: NMT 0.5 %
	% de *L*-penicilamina	HPLC ELSD	NMT 0.3 %
	Impureza quiral	HPLC UV	NMT 1.0 %
	Benceno	GC	NMT 2 ppm
	Trietilamina	GC-MS	NMT 320 ppm
Después del secado final	Pérdida por secado	USP <731>	Informe de resultado
	Residuo por ignición	USP <281>	Informe de resultado
Etapa 2: Preparación del Compuesto 1			
Etapa	**Prueba**	**Método**	**Límite de acción**
Alcohol *iso*-propílico /HCl	Molaridad	Valoración	Informe de resultado
Después de la reacción inicial	Pureza y sustancias relacionadas	HPLC UV	Pureza: NLT 98.5 % 2-Cl BO: NMT 0.15 % BO-Imp-1: NMT 0.15 % BO-Imp-2: NMT 0.15 % BO-Imp-3: NMT 0.15 % BO-Imp-4: NMT 0.15 % BO-Imp-5: NMT 0.15 %
			Compuesto 1-Imp-3: NMT 0.5 % Impurezas no especificadas: NMT 0.15 %
	Impureza	HPLC UV	NMT 1.0 %

	quiral		
	% de *L*-penicilamina	HPLC ELSD	NMT 0.5 %
	Residuo por ignición	ROI	Informe de resultados
Después de la purificación	Residuo por ignición	ROI	NMT 0.25 %
Después del secado	Disolventes residuales	GC	Etanol: NMT 5,000 ppm; *n*-Butanol: NMT 5,000 ppm; Alcohol *iso*-propílico: NMT 5,000 ppm; Metil *terc*-butil éter: NMT 5,000 ppm; Cloroformo: NMT 60 ppm; 1,2-Dicloroetano: NMT 5 ppm
	Agua	Karl Fischer	NMT 1.0 %
a NMT = no más de b NLT = no menos de			

Ejemplo 6: Métodos analíticos usados en el ensayo del Compuesto 1

Los métodos analíticos, en diversas realizaciones, se realizaron con el equipo y los parámetros expuestos a continuación. La prueba se realizó en lotes de Compuesto 1 adecuados para la administración a individuos de acuerdo con los métodos y especificaciones pertenecientes a la USP (Farmacopea de los Estados Unidos).

Tabla 8: Procedimientos analíticos para el Compuesto 1

Prueba	**Resumen del procedimiento analítico**			
Descripción	Examen visual			
Identificación IR	FT-IR			
Método 1 de HPLC Identificación, pureza, ensayo e impurezas BO-Imp-1, BO-Imp-4, BO-Imp-5, Compuesto 1 Imp-3, Impurezas individuales no especific	La identificación se confirma verificando que el tiempo de retención del pico del Compuesto 1 en la sustancia farmacológica sea consistente con el del estándar de trabajo. La pureza, el ensayo y las sustancias relacionadas se realizan usando HPLC de fase inversa y las siguientes condiciones cromatográficas.			
	Instrumento	HPLC adecuado con detector UV de longitud de onda variable		
	Columna	X-Bridge C18, 250 X 4.6 mm, 5 µm		
	Fase móvil A	K2HPO4 25 mM en agua, pH 8.4: Metanol (95:5)		
	Fase móvil B	Acetonitrilo: Metanol (50:50)		
	Gradiente	**Tiempo**	**% de fase móvil A**	**% de fase móvil B**
		0.01	75	25
		2.00	75	25
		12.00	55	45
		18.00	55	45
		35.00	35	65
		40.00	35	65
		40.10	75	25

adas, impurezas totales		50.00	75	25
	Caudal	1.0 ml/min		
	Volumen de inyección	8.0 µl		
	Longitud de onda	225 nm		
	Temperatura de columna	30 °C		
	Temperatura de la celda del detector	40 °C		
	Tiempo de análisis	50 minutos		

Tabla 8 continuación: Procedimientos analíticos para el Compuesto 1

Prueba	**Resumen del procedimiento analítico**	
	Se realiza una prueba de límite para las impurezas del proceso, 2-Cl-BO y BO-Imp-2 se realizan usando HPLC de fase inversa y las siguientes condiciones cromatográficas.	
	Instrumento	HPLC adecuado con detector UV de longitud de onda variable
	Columna	X-Bridge C18, 250 X 4.6 mm, 5 µm
	Fase móvil A	K2HPO4 25 mM en agua, pH 8.4: Metanol (95:5)
	Fase móvil B	Acetonitrilo: Metanol (50:50)

Método 2 de HPLC Prueba de límite 2-Cl-BO y BO-Imp-2	Gradiente	**Tiempo**	**% de fase móvil A**	**% de fase móvil B**
		0.01	75	25
		2	75	25
		12	55	45
		18	55	45
		35	35	65
		40	35	65
		40.1	75	25
		50	75	25
	Caudal	1.0 ml/min		
	Volumen de inyección	10.0 µl		
	Longitud de onda	250 nm		
	Temperatura de columna	30 °C		
	Temperatura de la celda del detector	40 °C		
	Tiempo de análisis	50 minutos		

Tabla 8 continuación: Procedimientos analíticos para el Compuesto 1

Prueba	**Resumen del procedimiento analítico**
	Se realiza una prueba de límite para BO-Imp-3 usando HPLC de fase inversa y las siguientes

<table>
<tr><td rowspan="10">Método 3 de HPLC BO-Imp-3</td><td colspan="3">condiciones cromatográficas.</td></tr>
<tr><td>Instrumento</td><td colspan="2">HPLC adecuado con detector UV de longitud de onda variable</td></tr>
<tr><td>Columna</td><td colspan="2">Waters X-Bridge C18, 250 x 4.6 mm, 5 µm</td></tr>
<tr><td>Fase móvil A</td><td colspan="2">K2HPO4 25 mM en agua, pH 8.4:metanol (95:5)</td></tr>
<tr><td>Fase móvil B</td><td colspan="2">Acetonitrilo: Metanol (50:50)</td></tr>
<tr><td>Gradiente</td><td colspan="2"><table>
<tr><th>Tiempo</th><th>% de fase móvil A</th><th>% de fase móvil B</th></tr>
<tr><td>0.01</td><td>75</td><td>25</td></tr>
<tr><td>2</td><td>75</td><td>25</td></tr>
<tr><td>12</td><td>55</td><td>45</td></tr>
<tr><td>18</td><td>55</td><td>45</td></tr>
<tr><td>35</td><td>35</td><td>65</td></tr>
<tr><td>40</td><td>35</td><td>65</td></tr>
<tr><td>40.1</td><td>75</td><td>25</td></tr>
<tr><td>50</td><td>75</td><td>25</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Caudal</td><td colspan="2">1.0 ml/min</td></tr>
<tr><td>Volumen de inyección</td><td colspan="2">10 µl</td></tr>
<tr><td>Longitud de onda</td><td colspan="2">225 nm</td></tr>
<tr><td>Temperatura de columna</td><td colspan="2">30 °C</td></tr>
<tr><td>Temperatura del auto-muestreador</td><td colspan="2">15 °C</td></tr>
<tr><td>Temperatura</td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

	de la celda del detector	40 °C	
	Tiempo de análisis	50 minutos	
Método 4 de (*L*)-Penicilamina	Se realiza una prueba de límite para *L*-penicilamina usando HPLC de fase inversa usando un detector de MS y las siguientes condiciones cromatográficas.		

Tabla 8 continuación: Procedimientos analíticos para el Compuesto 1

Prueba	**Resumen del procedimiento analítico**			
	Gradiente	**Tiempo**	**% de fase móvil A**	**% de fase móvil B**
		0.0	100	0
		10	20	80
		16	20	80
		17	100	0
		22	100	0
	Caudal	0.5 ml/min		
	Volumen de inyección	10 µl		
	Longitud de onda	254 nm		
	Temperatura de columna	35 °C		
	Tiempo de análisis	22 minutos		
	Parámetros de masa			

	Presión del nebulizador	40 psi
	Caudal de gas seco	10 l/min
	Voltaje del fragmentador	70 V
	Voltaje capilar	3,000 V
	Temperatura del gas seco	350 °C
	Modo recogida	Modo SIM: señal positiva para 150 iones
Método 5 de HPLC *S*-Compuesto 1 Imp-3	Se realiza una prueba de límite para BO-Imp-3 usando HPLC quiral y las siguientes condiciones cromatográficas.	
	Instrumento	HPLC adecuado con detector UV de longitud de onda variable
	Columna	Chiralpak IG, 250 x 4.6 mm, 5 µm
	Fase móvil:	Dietilamina al 0.1 % en 95:5 de acetonitrilo:metanol
	Caudal	0.8 ml/min
	Volumen de inyección	10 µl
	Longitud de onda	285 nm
	Temperatura de columna	25 °C
	Temperatura del	25 °C

	automuestreador	
	Temperatura de la celda del detector	40 °C
	Tiempo de análisis	70 minutos

Tabla 8 continuación: Procedimientos analíticos para el Compuesto 1

Prueba	**Resumen del procedimiento analítico**			
Método 6 de HPLC Pureza quiral	La cuantificación del (*S*)-Compuesto 1 se realiza usando cromatografía por HPLC quiral y las siguientes condiciones cromatográficas.			
	Instrumento	HPLC adecuado con detector de longitud de onda variable		
	Columna	Chiralcel OX-3, 250 x 4.6 mm, 3 µm		
	Fase móvil A	Ácido trifluoroacético al 0.3 % en *n*-hexano		
	Fase móvil B	Dietilamina al 0.1 % en 8:2 de etanol:alcohol *iso*-propílico		
	Gradiente	**Tiempo**	**% de fase móvil A**	**% de fase móvil B**
		0.01	80	20
		15.0	80	20
	Caudal	1.0 ml/min		
	Volumen de inyección	10 µl		
	Longitud de onda	285 nm		
	Temperatura			

	de columna	25 °C
	Temperatura de la celda del detector	40 °C
	Tiempo de análisis	15 minutos
Di-solventes residuales Etanol, alcohol *iso*-propílico, *n*-butanol, MTBE a	La cuantificación de etanol, alcohol *iso*-propílico, *n*-butanol y metil *terc*-butil éter se realiza usando un método GC de espacio superior y detección de ionización de llama. Las condiciones cromatográficas se enumeran a continuación.	
	Instrumento	**GC adecuada con detector de ionización de llama (FID, por sus siglas en inglés)**
	Columna	DB-1, 60 m x 0.32 mm, 3 µm
	Gas portador	Helio
	Temperatura del programa	**Velo-cidad (°C/min)** / **Temp-eratura (°C)** / **Tiempo de man-teni-miento (min-utos)** – / 50 / 2 3 / 80 / 5 15 / 260 / 11
	Caudal	1.5 ml/min
	Modo inyección	Dividido
	Relación de división	10:1

	Temperatura del detector	280 °C
	Gas de reposición	Helio
	Flujo de reposición	30.0 ml/min
	Flujo de H_2	40.0 ml/min

Tabla 8 continuación: Procedimientos analíticos para el Compuesto 1

Prueba	**Resumen del procedimiento analítico**	
	Flujo de aire	400.0 ml/min
	Tiempo de análisis	40.0 minutos
Di-solvente residual Cloro-formo	La cuantificación de cloroformo se realiza usando método de GC y detección de masa por impacto de electrones. Las condiciones cromatográficas se enumeran a continuación.	
	Instrumento	**GC adecuada con detección de masa por impacto de electrones**
	Columna	DB-1, 60 m x 0.32 mm, 3 µm
	Gas portador	Helio
	Temperatura del horno	50 °C, mantenimiento a °C durante 2 minutos
	Rampa de temperatura	50 °C a 80 °C a 3 °C/min, mantenimiento a 80 °C durante 7 minutos 80 °C a 260 °C a 50 °C/min, mantenimiento a 260 °C durante 12 minutos
	Caudal	1.0 ml/min
	Modo	Dividido

	inyección	
	Relación de división	10:1
	Temperatura del inyector	200 °C
	Volumen de inyección	2 µl
	Flujo de reposición	30.0 ml/min
	Tiempo de análisis	34.6 minutos
Disolvente residual 1,2-Di-cloroetano	La cuantificación de 1,2-dicloroetano se realiza usando método de GC y detección de masa por impacto de electrones. Las condiciones cromatográficas se enumeran a continuación.	
	Instrumento	**GC adecuada con detección de masa por impacto de electrones**
	Columna	DB-624, 30 m x 0.32 mm, 1.8 µm
	Gas portador	Helio
	Temperatura del horno	40 °C, mantenimiento a 40 °C durante 5 minutos
	Rampa de temperatura	40 °C a 60 °C a 4 °C/min, mantenimiento a 60 °C durante 1 minuto 60 °C a 250 °C a 50 °C/min, mantenimiento a 250 °C durante 6 minutos
	Caudal	1.5 ml/min
	Modo inyección	Dividido

	Relación de división	5:1
	Temperatura del inyector	220 °C
	Volumen de inyección	1 µl
	Tiempo de análisis	20.8 minutos
Agua	USP <921>, Método Ia	
Residuo por ignición	USP <281>	

Tabla 8 continuación: Procedimientos analíticos para el Compuesto 1

Prueba	**Resumen del procedimiento analítico**
Impurezas elementales Arsénico, cadmio, mercurio, plomo, cobalto, vanadio y níquel	El contenido de arsénico (As), cadmio (Cd), mercurio (Hg), plomo (Pb), cobalto (Co), vanadio (V) y níquel (Ni) se determina usando plasma de acoplamiento inductivo (ICP, por sus siglas en inglés) con detección espectral de masas.
Impurezas elementales Litio, antimonio, cobre	El contenido de litio (Li), antimonio (Sb) y cobre (Cu) se determina usando ICP con detección de espectroscopía de emisión óptica (OES, por sus siglas en inglés).
XRD de polvo	USP <941>
Análisis microbiano	USP <61>, USP <62>

En diversas realizaciones, los métodos descritos en el

presente documento producen el Compuesto 1 con uno o más de los parámetros, tales como cantidades de impurezas, expuestos en la Tabla 9:

Tabla 9: Especificaciones del Compuesto 1

Parámetro	**Método de prueba**	**Especificación (criterios de aceptación aplicados)**
Descripción	Examen visual	Sólido de color blanco a blanquecino
Identificación		
IR	FT-IR	Se ajusta a la estructura
HPLC	Método 1 de HPLC	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de muestra corresponde al del cromatograma estándar
Cloruro	USP <191> Prueba A	Con una TS de nitrato de plata, la solución de cloruros produce un precipitado de color blanco cuajado que es insoluble en ácido nítrico pero es soluble en un ligero exceso de hidróxido de amonio 6 N
Pureza	Método 1 de HPLC	NLTª 98.5 % (% de área)
Ensayo	Método 1 de HPLC	97.0 % - 103.0 %
Impurezas		
2-Cl-BO	Método 2 de HPLC	NMT 0.004 %
BO-Imp-1	Método 1 de	NMT 0.15 %

	HPLC	
BO-Imp-2	Método 2 de HPLC	NMT 0.004 %
BO-Imp-3 (2-aminofenol)	Método 3 de HPLC	NMT 0.004 %
BO-Imp-4	Método 1 de HPLC	NMT 0.15 %
BO-Imp-5		NMT 0.15 %
Compuesto 1 Imp-3		NMT 0.5 %
L-Penicilamina	Método 4 de HPLC	NMT 0.004 %
S-Compuesto 1 Imp-3	Método 5 de HPLC	NMT 0.15 %
Pureza quiral	Método 6 de HPLC	NMT[b] 0.5 % Isómero *S*
Cualquier impureza individual no especificada	Método 1 de HPLC	NMT 0.15 %
Impurezas totales		NMT 1.5 %
Disolventes residuales		
Etanol	Método 1 de GC-HS	NMT 5,000 ppm
Alcohol *iso*-propílico		NMT 5,000 ppm
n-Butanol		NMT 5,000 ppm
Metil *terc*-butil éter		NMT 5,000 ppm
Cloroformo	Método 2 de GC-MS	NMT 60 ppm
1,2-	Método 3 de	NMT 5 ppm

Dicloroetano	GC-MS	
Agua	Karl Fischer	NMT 1.0 % (p/p)
Residuo por ignición	USP <281>	NMT 0.25 % p/p
Impurezas elementales		
Arsénico	ICP-MS	NMT 1.5 ppm
Cadmio		NMT 0.2 ppm
Mercurio		NMT 0.3 ppm
Plomo		NMT 0.5 ppm
Cobalto		NMT 0.5 ppm
Vanadio		NMT 1 ppm
Níquel		NMT 2 ppm
Litio	ICP-OES	NMT 55 ppm
Antimonio		NMT 120 ppm
Cobre		NMT 300 ppm
XRD de polvo	XRPD	Cristalino
Análisis microbiano		
TAMC	USP <61>, USP <62>	NMT 10^3 en 1 g
TYMC		NMT 10^2 en 1 g
E. coli		Ausente en 1 g

En diversas realizaciones, el Compuesto 1 producido de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento tiene uno o más de los parámetros analíticos, incluidas las cantidades de impurezas, expuestos en la Tabla 10.

Tabla 10: Datos para lotes de sustancias farmacológicas del Compuesto 1

Número de lote		**Lote del fármaco**
Atributo	**Especificaciones propuestas**	
Descripción	Sólido de color	Sólido de color

	blanco a blanquecino	blanco
Identificación		
^{1}H RMN [a]	Se ajusta a la estructura	NE
LC-MS [a]	Se ajusta a m/z	NE
IR	El espectro IR se ajusta a la estructura de la molécula	Cumple
HPLC	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de muestra corresponde al del cromatograma estándar	Cumple
Cloruro	Con una TS de nitrato de plata, la solución de cloruros produce un precipitado de color blanco cuajado que es insoluble en ácido nítrico pero es soluble en un ligero exceso de hidróxido de amonio 6 N	Cumple
Pureza	NLT 98.5 % (% de área)	99.7
Ensayo	97.0 % 0 103.0 %	100.8
Impurezas		

especificadas		
2-Cl-BO	NMT 0.004 %	<0.004 [d]
BO-Imp-1	NMT 0.15 %	0.05
BO-Imp-2	NMT 0.004 %	<0.004 [d]
BO-Imp-3 (2-aminofenol)	NMT 0.004 %	<0.004 [d]
BO-Imp-4	NMT 0.15 %	<0.013 (LOD [e])
BO-Imp-5	NMT 0.15 %	<0.045 (LOQ [f])
Compuesto 1 Imp-3	NMT 0.5 %	0.16

Tabla 11 Datos de liberación para lotes de sustancias farmacológicas del Compuesto 1 (continuación)		
Número de lote		**Lote del fármaco**
Atributo	**Especificaciones propuestas**	
L-Penicilamina	NMT 0.004 %	<0.004 [d]
S-Compuesto 1 Imp-3	NMT 0.15 %	<0.15 [d]
Pureza quiral (*S*-Compuesto 1)	NMT 0.5 %	<0.030 (LOD)
Cualquier impureza individual no especificada	NMT 0.15 %	
	RRT 1.54	<0.049 (LOQ)
	RRT 1.85	0.11
	RRT 2.49	<0.049 (LOQ)
	RRT 3.27	SD
	RRT 3.87	<0.049 (LOQ)
	RRT 3.95	<0.049 (LOQ)
Impurezas totales	NMT 1.5 %	0.3
Disolventes residuales		
Etanol	NMT 5,000 ppm	<150 ppm (LOD)

Alcohol *iso*-propílico	NMT 5,000 ppm	3,507 ppm
n-Butanol	NMT 5,000 ppm	<150 ppm (LOD)
MTBE	NMT 5,000 ppm	<150 ppm (LOD)
Cloroformo	NMT 60 ppm	<3.6 ppm (LOD)
1,2-Dicloroetano	NMT 5 ppm	<0.4 ppm (LOD)
Agua	NMT 1.0 % (p/p)	0.18
Residuo por ignición	NMT 0.25 % p/p	0.06

Tabla 11 Datos de liberación para lotes de sustancias farmacológicas del Compuesto 1 (continuación)		
Número de lote		**Lote del fármaco**
Atributo	**Especificaciones propuestas**	
Impurezas elementales		
Arsénico	NMT 1.5 ppm	<0.225 ppm (PDL) [g]
Cadmio	NMT 0.2 ppm	<0.03 ppm (PDL)
Mercurio	NMT 0.3 ppm	<0.045 ppm (PDL)
Plomo	NMT 0.5 ppm	<0.075 ppm (PDL)
Cobalto	NMT 0.5 ppm	<0.15 ppm (PDL)
Vanadio	NMT 1 ppm	<0.075 ppm (PDL)
Níquel	NMT 2 ppm	<1.51 ppm

Litio	NMT 55 ppm	<3 ppm
Antimonio	NMT 120 ppm	<3 ppm
Cobre	NMT 300 ppm	<3 ppm
XRD de polvo	Cristalino	Cristalino
Análisis microbiano		
TAMC	NMT 10^3 ufc en 1 g	<10
TYMC	NMT 10^2 ufc en 1 g	<10
E. coli	Ausente en 1 g	Ausente

a La prueba se realizó para el lote A011800996 y no es necesaria para la liberación de rutina.
b NE = no ensayado
c ND = no detectado
d Resultado obtenido después del desarrollo y calificación de los Métodos 2-5.
e LOD = límite de detección
f LOQ = límite de cuantificación
g PDL = límite de detección práctico

Tabla 12 Datos de liberación para el lote de sustancias farmacológicas del Compuesto 1 2

SI. N.°	Pruebas	Resultados	Límites
1	Aspecto	Sólido de color blanco	Sólido de color blanco a blanquecino
2	Identificación		
	Por FT-IR	Cumple	Debe ajustarse a la estructura de la molécula
	Por HPLC	Cumple	El tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma de la solución de muestra debe corresponder al de la solución estándar, preparada en la prueba para el ensayo.
	Por prueba de cloruro	Cumple	Precipitado cuajado que es insoluble en ácido nítrico pero es soluble en un ligero exceso de hidróxido de amonio 6 N.

3	Pureza y sustancias relacionadas (% de área) por HPLC		
	Pureza por HPLC (% de área)	99.9 %	No menos del 98.5 %
	2-Cl BO	<DL (0.004 %)	No más del 0.004 %
	BO-Imp-I	<0.013 % (DL)	No más del 0.15 %
	BO-Imp-2	<DL (0.004 %)	No más del 0.004 %
	BO-Imp-3; también conocido como 2-aminofenol	<DL (0.004 %)	No más del 0.004 %
	BO-Imp-4	<0.013 % (DL)	No más del 0.15 %
	BO-Imp-5	<0.012 (DL)	No más del 0.15 %
	CT-044-Imp-3	0.05 %	No más del 0.5 %

SI. N.°	**Pruebas**	**Resultados**	**Límites**
	Contenido de L-penicilamina por LC-MS	<DL (0.004 %)	No más del 0.004 %
	S-CT-044-IMP-3	Cumple	No más del 0.15 %
	Impurezas no especificadas		
	a RRT 1.84	<0.015 (DL)	No más del 0.15 %
	Impurezas totales	0.05 %	No más del 1.5 %
4	Impureza quiral (% de área) por HPLC	<0.030 % (BDL)	No más del 0.5 % (isómero S)
".,*I*	Ensayo por HPLC (% p/p)	99.6 %	97.0 al 103.0 %
6	Contenido de agua (% p/p) por KF	0.096 %	No más del 1.0 %
7	Residuo por ignición (% p/p)	0.050 %	No más del 0.25 %

8	Disolventes residuales por GC-HS (ppm)		
	Etanol	<150 ppm (BDL)	No más de 5000 ppm
	n-butanol	<150 ppm (BDL)	No más de 5000 ppm
	Alcohol isopropílico	3036 ppm	No más de 5000 ppm
	Metil *terc*-butil éter	<151 ppm (BDL)	No más de 5000 ppm
	Disolventes residuales por GC-MS (ppm)		
	Cloroformo	<3.6 ppm (BDL)	No más de 60 ppm
	1,2-Dicloroetano	<0.4 ppm (BDL)	No más de 5 ppm

SI. N.°	**Pruebas**	**Resultados**	**Límites**
9	Impureza elemental por ICP-MS (ppm)		
	Arsénico	<0.225 ppm (BDL)	No más de 1.5 ppm
	Cadmio	<0.03 ppm (BDL)	No más de 0.2 ppm
	Mercurio	<0.045 ppm (BDL)	No más de 0.3 ppm
	Plomo	<0.075 ppm (BDL)	No más de 0.5 ppm
	Cobalto	<0.15 ppm (BDL)	No más de 0.5 ppm
	v 11adio	<0.075 ppm (BDL)	No más de 1 ppm
	Níquel	2.7 ppm	No más de 20 ppm
10	Impureza elemental por ICP-OES (ppm)		
	Litio	BDL (DL - 3 ppm)	No más de 55 ppm
	Antimonio	BDL (DL 3 ppm)	No más de 120 ppm

	Cobre	BDL (DL - 3 ppm)	No más de 300 ppm
11	XRD de polvo	Cristalino	Debe ser cristalino
12	Análisis microbiano		
	TAMC	<10 UFC/g	No más de 10^3 UFC/g
	TYMC	<10 UFC/g	No más de 10^2 UFC/g
	E. coli	Ausente	Ausente/g

DL = límite de detección; BDL = por debajo del límite de detección

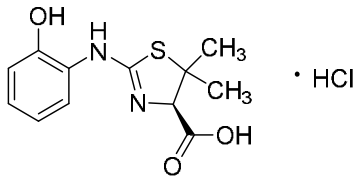
En diversas realizaciones, el Compuesto 1 producido de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento tiene uno o más de los parámetros analíticos, incluidas las cantidades de impurezas, expuestos en la Tabla 11 o la Tabla 12.

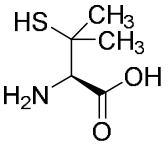
Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de las realizaciones de la presente invención. Por lo tanto, debe entenderse que aunque la presente invención se ha desvelado específicamente mediante realizaciones específicas y características opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos desvelados en el presente documento, y que dichas modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de las realizaciones de la presente invención.

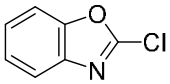
Realizaciones enumeradas

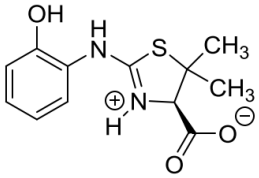
Se proporcionan las siguientes realizaciones

ilustrativas, cuya numeración no debe considerarse como una indicación de niveles de importancia asignados:

La realización 1 proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I, 

Fórmula I (Compuesto 1), comprendiendo el método: hacer reaccionar un compuesto amina con una estructura de 

con 

en presencia de una base y un primer disolvente para formar un producto intermedio de Fórmula II: 

Fórmula II (Zwitterión del Compuesto 1); y poner en contacto el producto intermedio con un ácido y un segundo disolvente para formar el compuesto de Fórmula I.

La realización 2 proporciona el método de la realización 1, en donde la base comprende un hidróxido de metal alcalino.

La realización 3 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-2, en donde el hidróxido de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en LiOH, NaOH, KOH y cualquier combinación de los mismos.

La realización 4 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde el hidróxido de metal alcalino es NaOH.

La realización 5 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde el primer disolvente

comprende un disolvente prótico polar, un disolvente aprótico polar o cualquier combinación de los mismos.

La realización 6 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-5, en donde el primer disolvente es un disolvente prótico polar.

La realización 7 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-6, en donde el primer disolvente es agua.

La realización 8 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-7, en donde el producto intermedio de Fórmula II se aísla antes de ponerlo en contacto con el ácido y el segundo disolvente.

La realización 9 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-8, en donde el ácido es un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

La realización 10 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-9, en donde el ácido es un ácido inorgánico.

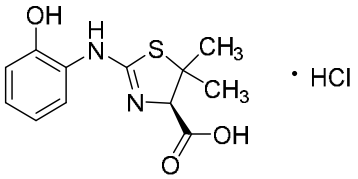
La realización 11 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en donde el ácido es ácido clorhídrico (HCl).

La realización 12 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-11, en donde el compuesto de Fórmula I tiene una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 98 %.

La realización 13 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-12, en donde el compuesto de Fórmula I comprende de aproximadamente el 0.0001 % a aproximadamente el 0.30 % p/p de al menos una impureza seleccionada del grupo que consiste en 2-Cl-BO, BO-Imp-1, BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-4, BO-Imp-5 y Cmp1 Imp-3.

La realización 14 proporciona el método de una cualquiera de las realizaciones 1-13, en donde el compuesto

de Fórmula I comprende de aproximadamente el 0.010 % a aproximadamente el 0.020 % p/p de BO-Imp-1 y de aproximadamente el 0.002 % a aproximadamente el 0.004 % p/p de BO-Imp-5.

La realización 15 proporciona un compuesto de Fórmula I: 

Fórmula I (Compuesto 1), que comprende de aproximadamente el 0.0001 % a aproximadamente el 0.30 % p/p de al menos una impureza seleccionada del grupo que consiste en 2-Cl-BO, BO-Imp-1, BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-4, BO-Imp-5 y Cmp1 Imp-3.

La realización 16 proporciona el compuesto de la realización 15, que comprende de aproximadamente el 0.010 % a aproximadamente el 0.020 % p/p de BO-Imp-1 y de aproximadamente el 0.002 % a aproximadamente el 0.004 % p/p de BO-Imp-5.

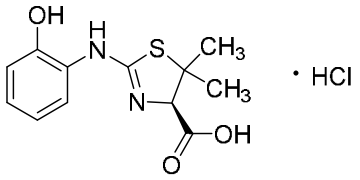
La realización 17 proporciona el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 15-16, que comprende de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.10 % p/p de BO-Imp-1 y de aproximadamente el 0.05 % a aproximadamente el 0.3 % p/p de Cmp1 Imp-3.

La realización 18 proporciona el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 15-17, que tiene una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 98 %.

La realización 19 proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 15-18.

La realización 20 proporciona la composición farmacéutica de la realización 19, en donde la composición farmacéutica comprende al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La realización 21 proporciona una forma cristalina del compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

(Compuesto 1), en donde la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XPRD) que comprende posiciones de pico aproximadas (grados 2θ ± 0.2), cuando se mide usando radiación Cu K_{α}, de 9.6, 15.2, 18.0, 19.4, 23.0 y 31.4, cuando la XPRD se recoge de aproximadamente 2 a aproximadamente 42 grados 2θ.

La realización 22 proporciona la forma cristalina de la realización 21, en donde la forma cristalina se caracteriza por un patrón de XPRD que comprende posiciones de pico aproximadas (grados 2θ ± 0.2) de 9.6, 15.2, 15.8, 17.5, 18.0, 19.4, 21.9, 23.0, 24.5, 25.1, 26.4 y 31.4.

La realización 23 proporciona el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 15-18, que comprende menos del 0.05 % p/p de cada una de BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-4 y BO-Imp-5.

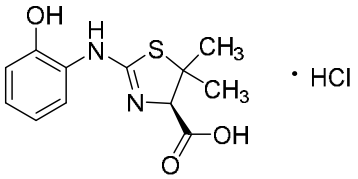
Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

Lo que se reivindica es:

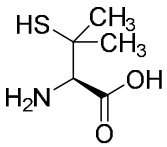
1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula I,



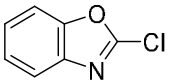
Fórmula I (Compuesto 1),

comprendiendo el método:

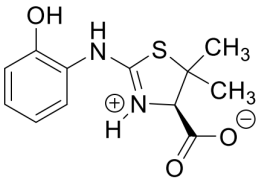
hacer reaccionar un compuesto amina con una estructura de



con



en presencia de una base y un primer disolvente para formar un producto intermedio de Fórmula II:



Fórmula II (Zwitterión del Compuesto 1); y

poner en contacto el producto intermedio con un ácido y un segundo disolvente para formar el compuesto de Fórmula I.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la base comprende un hidróxido de metal alcalino.

3. El método de la reivindicación 2, en donde el hidróxido de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en LiOH, NaOH, KOH y cualquier combinación de los mismos.

4. El método de la reivindicación 3, en donde el hidróxido de metal alcalino es NaOH.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el primer disolvente comprende un disolvente prótico polar, un disolvente aprótico polar o cualquier combinación de los mismos.

6. El método de la reivindicación 1, en donde el primer disolvente es un disolvente prótico polar.

7. El método de la reivindicación 1, en donde el primer disolvente es agua.

8. El método de la reivindicación 1, en donde el producto intermedio de Fórmula II se aísla antes de ponerlo en contacto con el ácido y el segundo disolvente.

9. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido es un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

10. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido es un ácido inorgánico.

11. El método de la reivindicación 1, en donde el ácido es ácido clorhídrico (HCl).

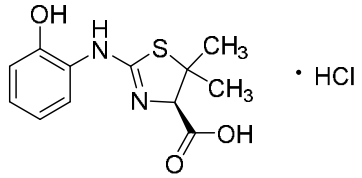
12. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I tiene una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 98 %.

13. El método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I comprende de aproximadamente el 0.0001 % a aproximadamente el 0.30 % p/p de al menos una impureza seleccionada del grupo que consiste en 2-Cl-BO, BO-Imp-1, BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-4, BO-Imp-5 y Cmp1 Imp-3.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el compuesto de Fórmula I comprende de aproximadamente el

0.010 % a aproximadamente el 0.020 % p/p de BO-Imp-1 y de aproximadamente el 0.002 % a aproximadamente el 0.004 % p/p de BO-Imp-5.

15. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I (Compuesto 1),

que comprende de aproximadamente el 0.0001 % a aproximadamente el 0.30 % p/p de al menos una impureza seleccionada del grupo que consiste en 2-Cl-BO, BO-Imp-1, BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-4, BO-Imp-5 y Cmp1 Imp-3.

16. El compuesto de la reivindicación 15, que comprende de aproximadamente el 0.010 % a aproximadamente el 0.020 % p/p de BO-Imp-1 y de aproximadamente el 0.002 % a aproximadamente el 0.004 % p/p de BO-Imp-5.

17. El compuesto de la reivindicación 15, que comprende de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.10 % p/p de BO-Imp-1 y de aproximadamente el 0.05 % a aproximadamente el 0.3 % p/p de Cmp1 Imp-3.

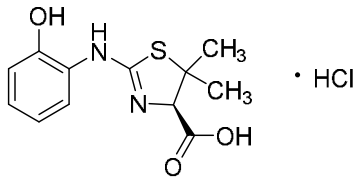
18. El compuesto de la reivindicación 17, que comprende menos del 0.05 % p/p de cada una de BO-Imp-2, BO-Imp-3, BO-Imp-4 y BO-Imp-5.

19. El compuesto de la reivindicación 15, que tiene una pureza enantiomérica de al menos aproximadamente el 98 %.

20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 15.

21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, en donde la composición farmacéutica comprende al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

22. Una forma cristalina del compuesto de Fórmula I:



Fórmula I (Compuesto 1),

en donde la forma cristalina está caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X (XPRD) que comprende posiciones de pico aproximadas (grados 2θ ± 0.2), cuando se mide usando una radiación Cu K_α, de 9.6, 15.2, 18.0, 19.4, 23.0 y 31.4, cuando la XPRD se recoge de aproximadamente 2 a aproximadamente 42 grados 2θ.

23. La forma cristalina de la reivindicación 22, en donde la forma cristalina está caracterizada por un patrón de XPRD que comprende posiciones de pico aproximadas (grados 2θ ± 0.2) de 9.6, 15.2, 15.8, 17.5, 18.0, 19.4, 21.9, 23.0, 24.5, 25.1, 26.4 y 31.4.

RESUMEN

En el presente documento se proporcionan métodos para preparar un Compuesto 1 antihiperalgésico de tiazolina y polimorfos del mismo. Los métodos descritos en el presente documento usan reactivos económicos y son capaces de proporcionar el Compuesto 1 en cantidades a escala comercial. También se proporcionan composiciones farmacéuticas del Compuesto 1 adecuadas para la administración humana. (I)

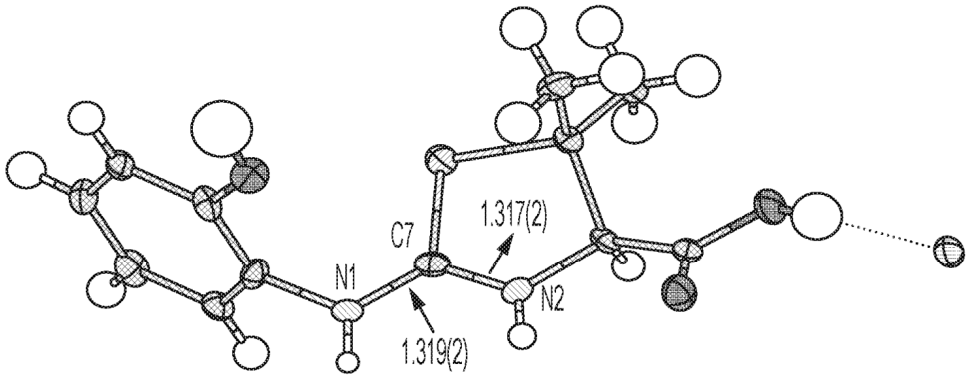
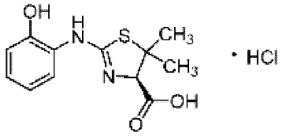


FIG. 1



Fórmula I (Compuesto 1).

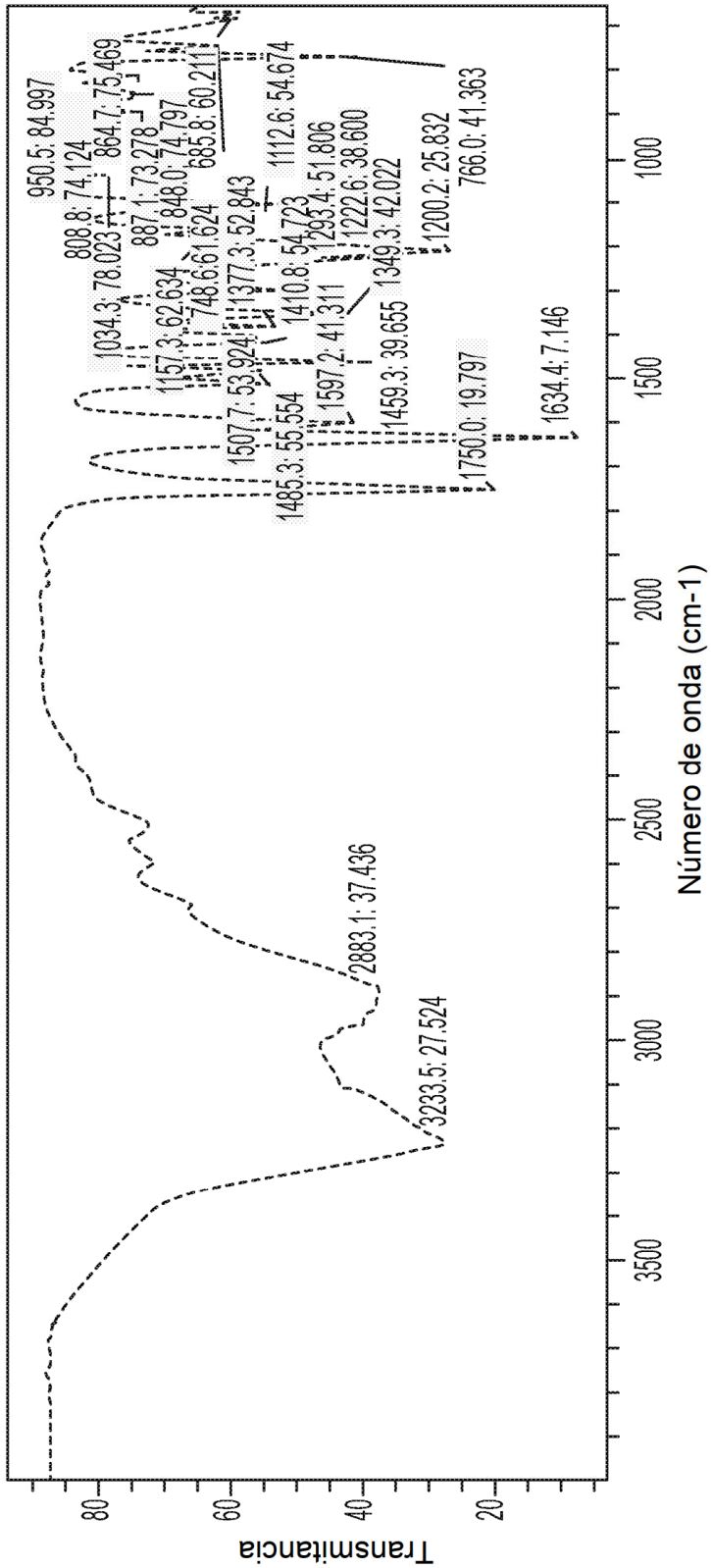

Transmitancia
80
60
40
20
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Número de onda (cm-1)
3233.5: 27.524
2883.1: 37.436
1634.4: 7.146
1750.0: 19.797
1459.3: 39.655
1485.3: 55.554
1507.7: 53.924
1597.2: 41.311
1349.3: 42.022
1410.8: 54.723
1200.2: 25.832
1293.4: 51.806
1222.6: 38.600
1377.3: 52.843
1157.3: 62.634
1034.3: 78.023
748.6: 61.624
766.0: 41.363
685.8: 60.211
1112.6: 54.674
848.0: 74.797
887.1: 73.278
808.8: 74.124
864.7: 75.469
950.5: 84.997

FIG. 2

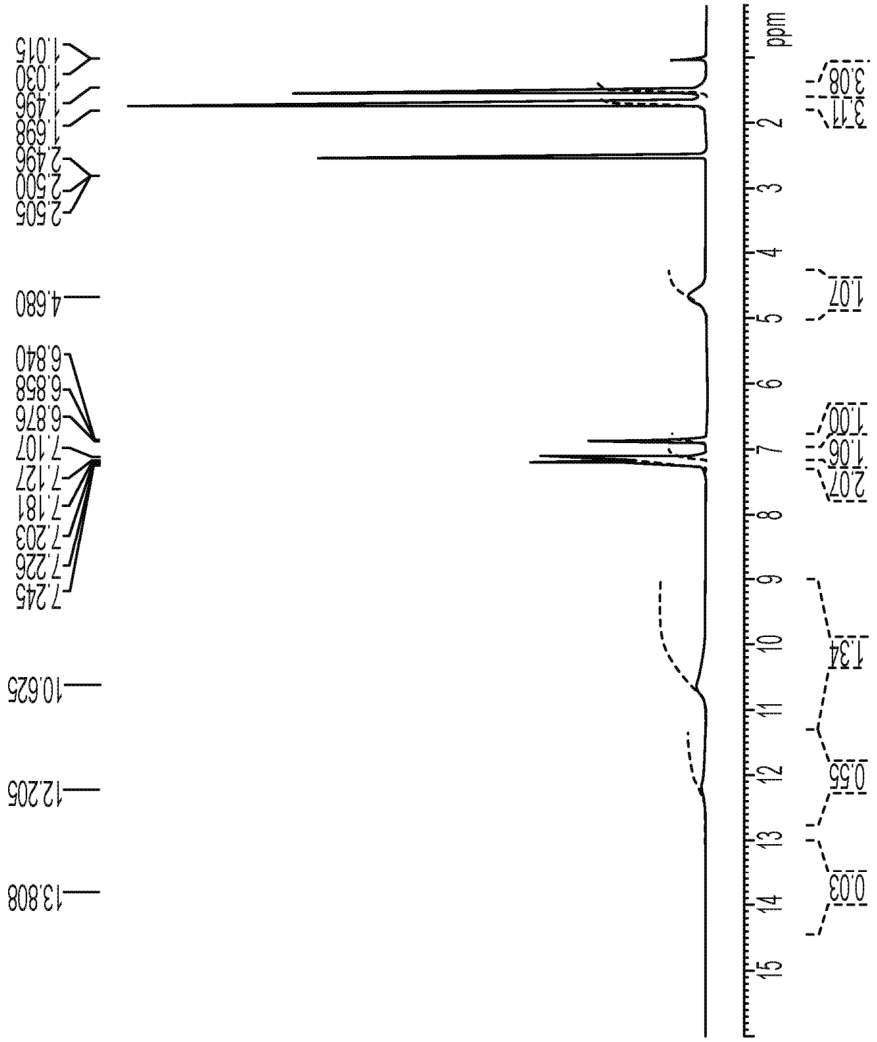

13.808
12.205
10.625
7.245
7.226
7.203
7.181
7.127
7.107
6.876
6.858
6.840
4.680
2.505
2.500
2.496
1.698
1.496
1.030
1.015
ppm
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
0.03
0.55
1.34
2.07
1.06
1.00
1.07
3.11
3.08

FIG. 3

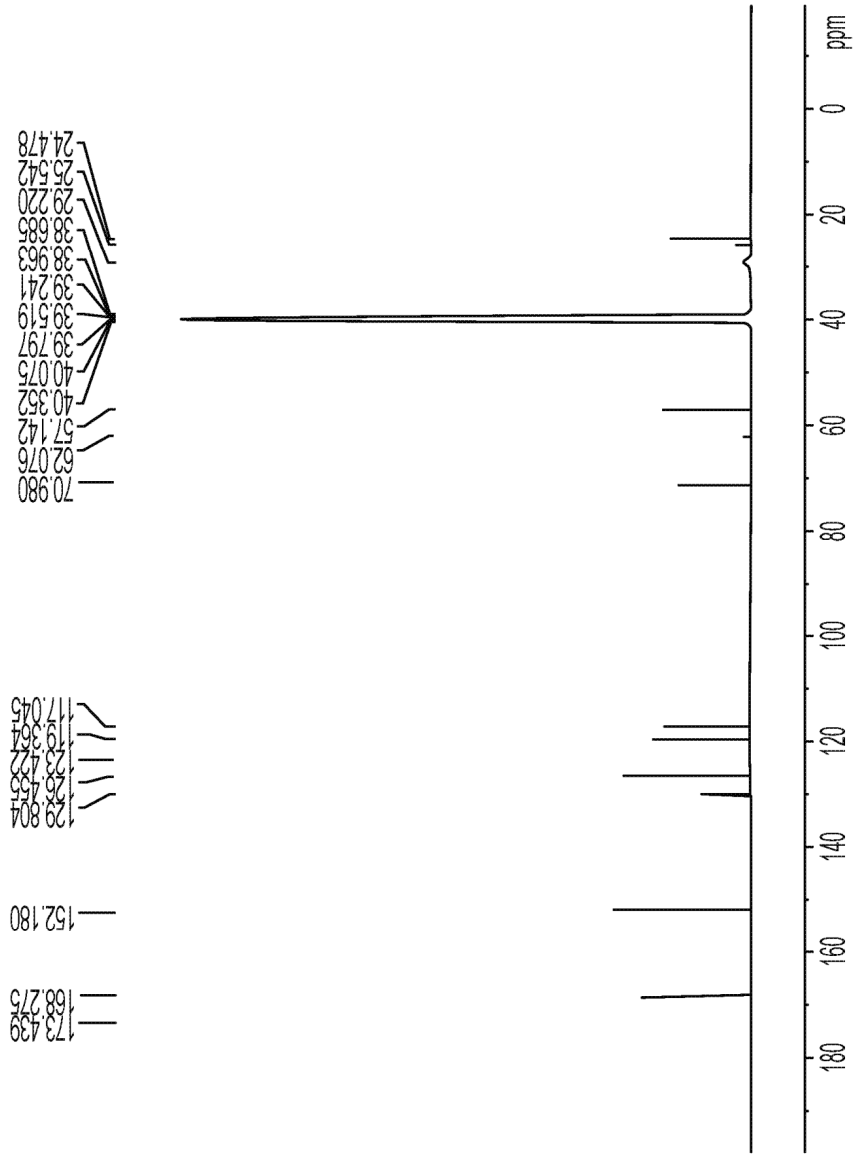

ppm
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
24.478
25.542
29.220
38.685
38.963
39.241
39.519
39.797
40.075
40.352
57.142
62.076
70.980
117.045
119.364
123.422
126.455
129.804
152.180
173.429
168.275

FIG. 4

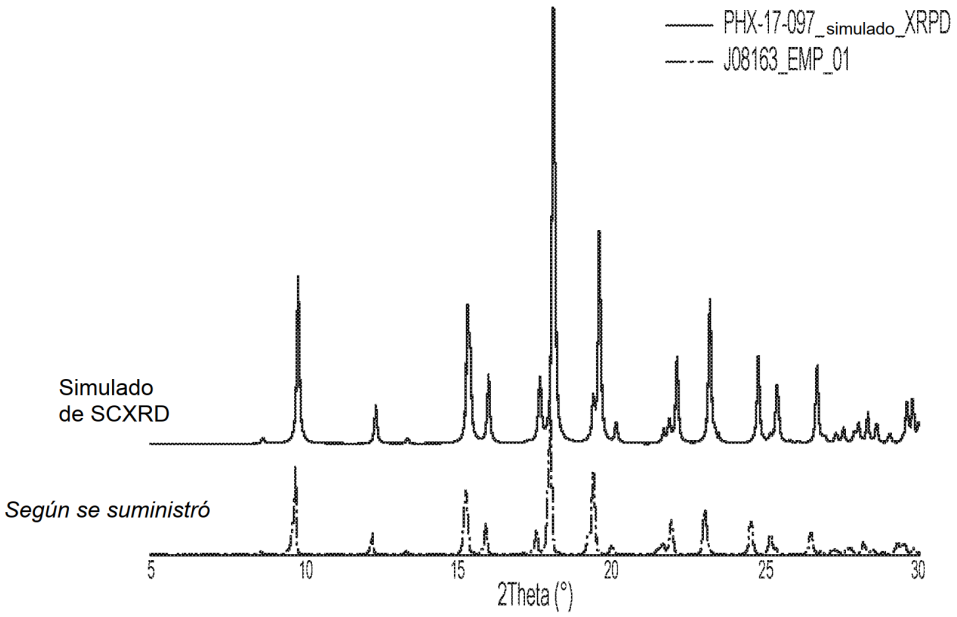

PHX-17-097_simulado_XRPD
J08163_EMP_01
Simulado
de SCXRD
Según se suministró
5
10
15
20
25
30
2Theta (°)

FIG. 5

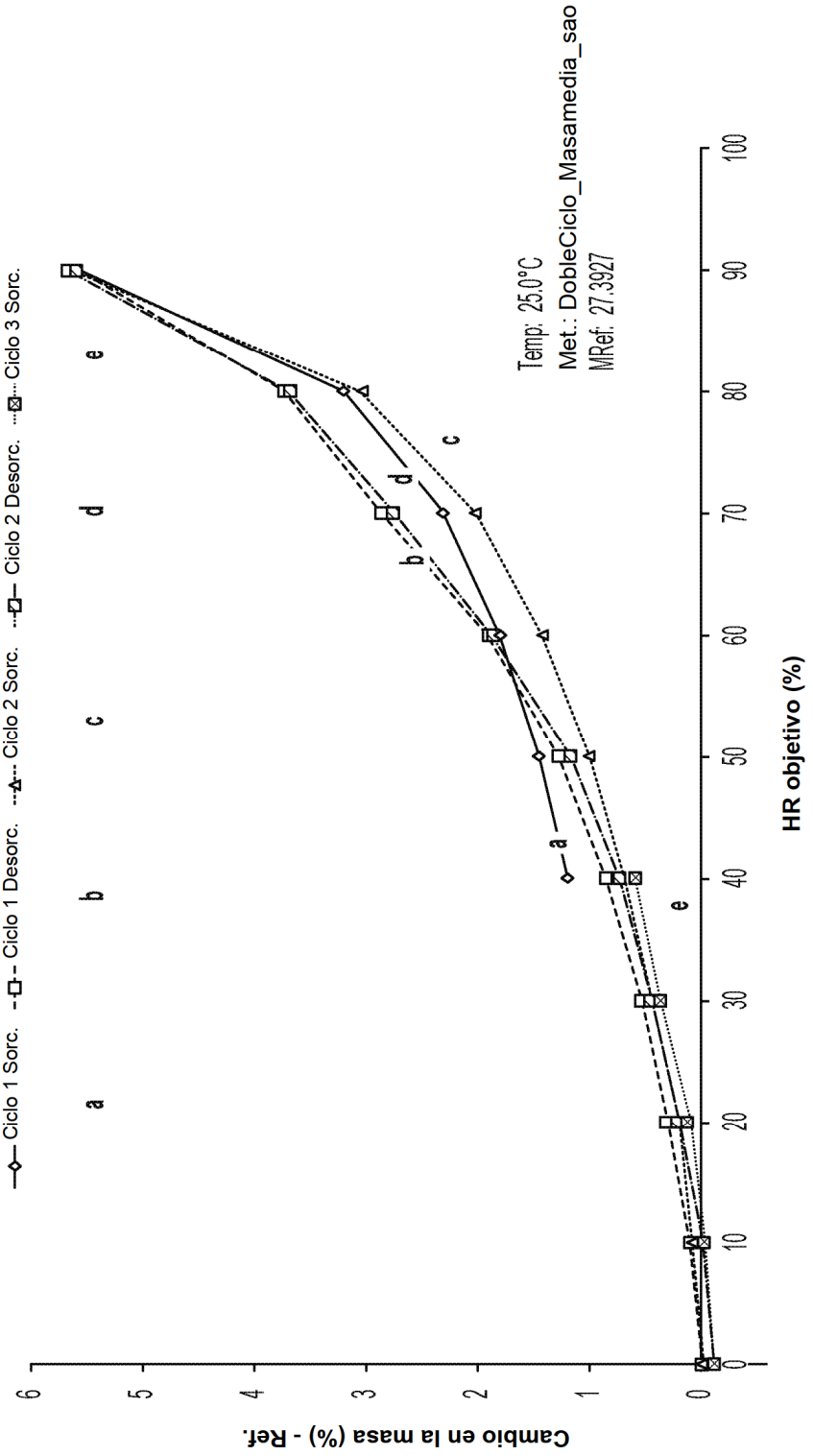

Ciclo 1 Sorc.
Ciclo 1 Desorc.
Ciclo 2 Sorc.
Ciclo 2 Desorc.
Ciclo 3 Sorc.
Temp: 25.0°C
Met.: DobleCiclo_Masamedia_sao
MRef: 27.3927
Cambio en la masa (%) - Ref.
HR objetivo (%)
a
b
c
d
e
0
1
2
3
4
5
6
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

FIG. 6

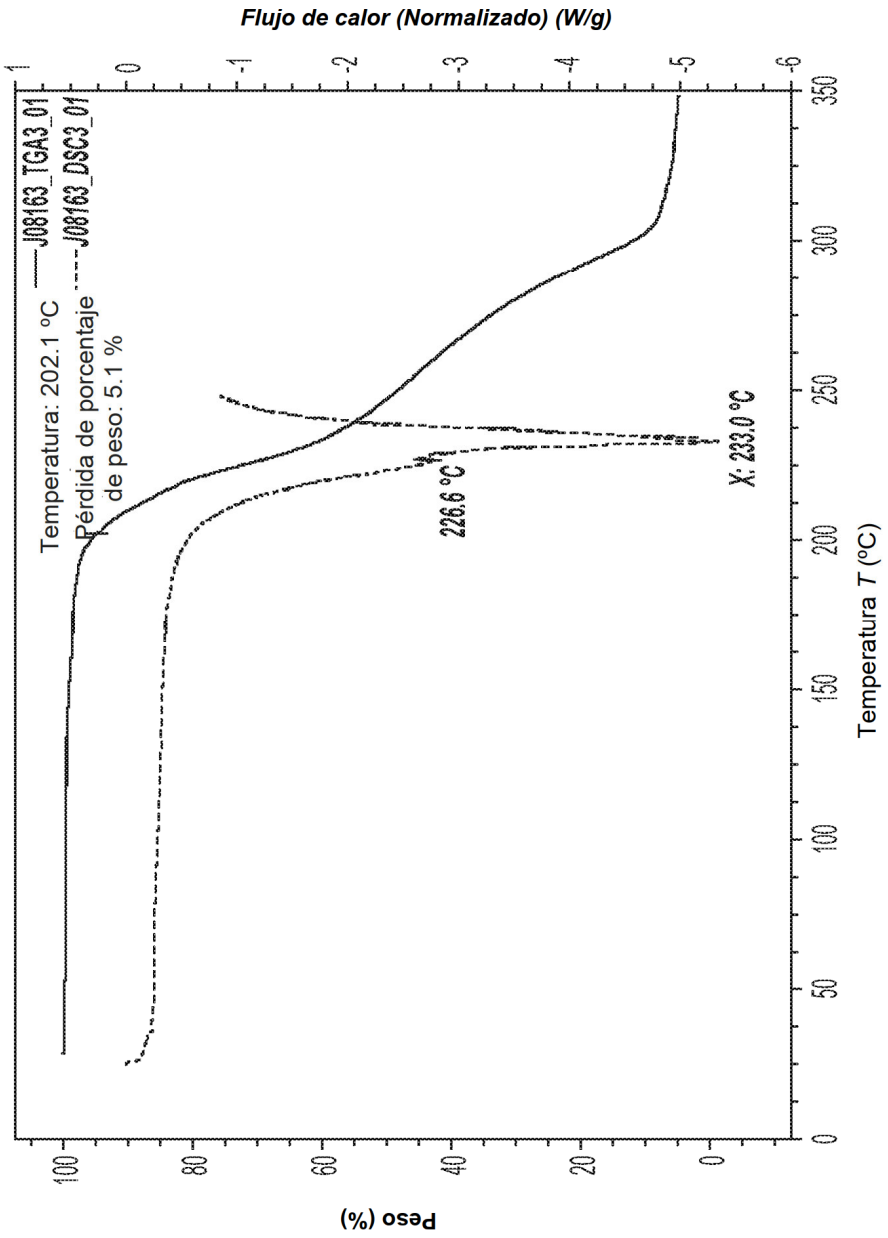

Flujo de calor (Normalizado) (W/g)
Temperatura: 202.1 °C
Pérdida de porcentaje de peso: 5.1 %
J08163_TGA3_01
J08163_DSC3_01
226.6 °C
X: 233.0 °C
Peso (%)
Temperatura T (°C)

FIG. 7

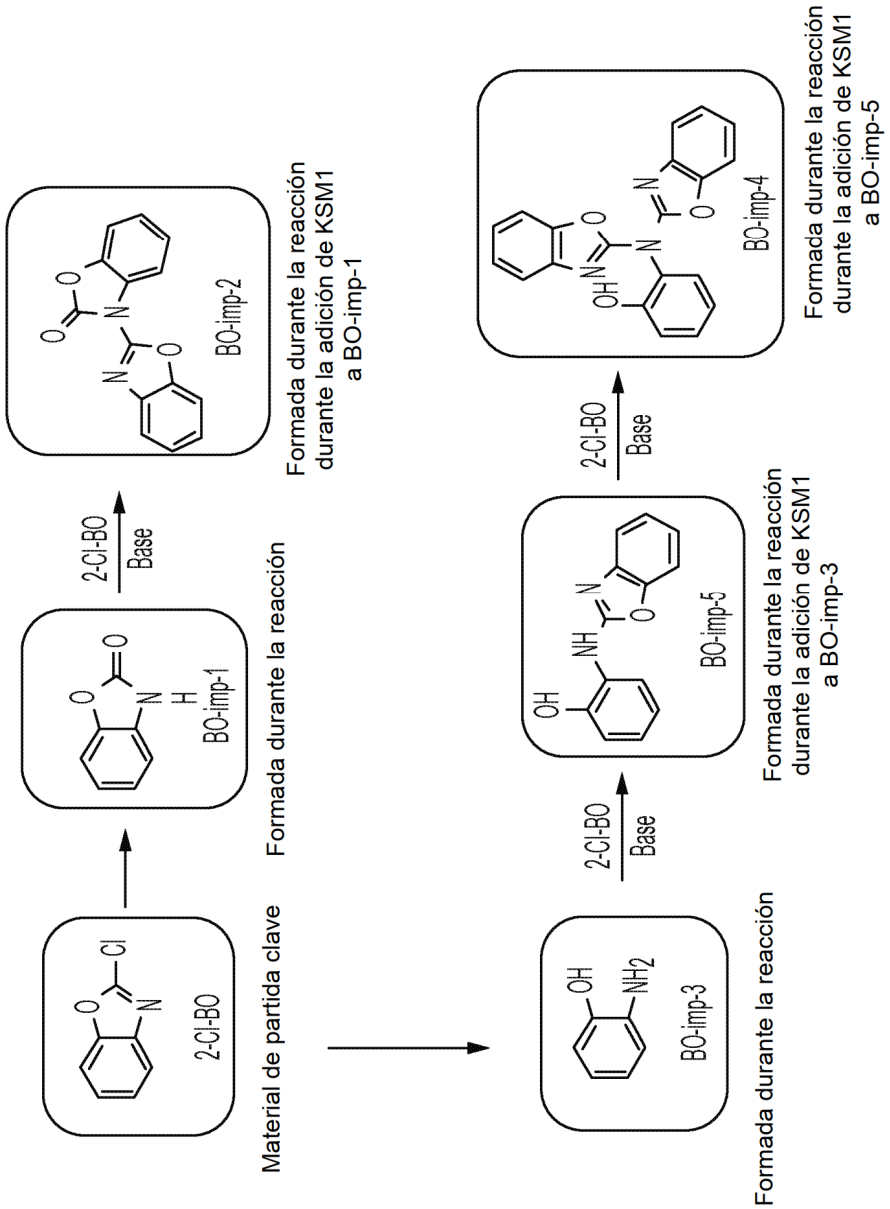
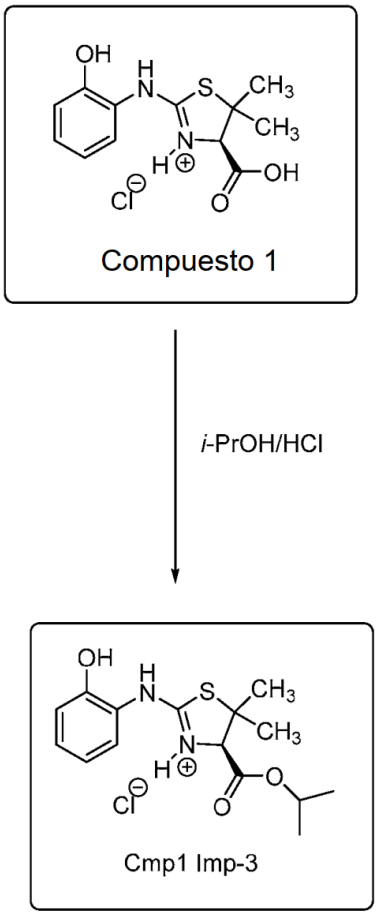

2-Cl-BO
Material de partida clave
BO-imp-1
Formada durante la reacción
2-Cl-BO
Base
BO-imp-2
Formada durante la reacción durante la adición de KSM1 a BO-imp-1
BO-imp-3
Formada durante la reacción
2-Cl-BO
Base
BO-imp-5
Formada durante la reacción durante la adición de KSM1 a BO-imp-3
2-Cl-BO
Base
BO-imp-4
Formada durante la reacción durante la adición de KSM1 a BO-imp-5

FIG. 8



Cmp1 Imp-3 formada durante la formación de la sal HCl

FIG. 9

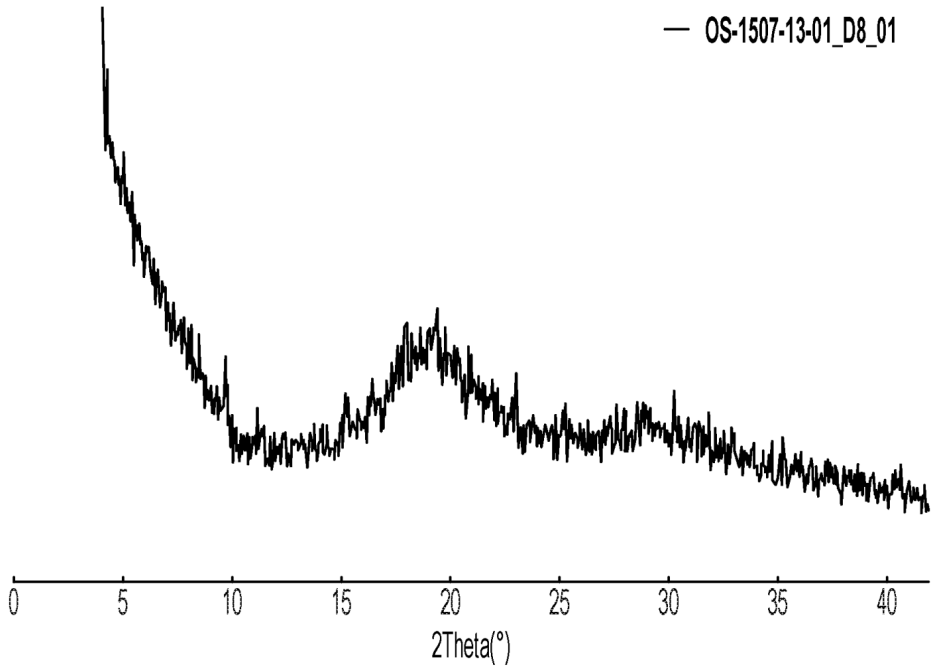


FIG. 10