

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 788**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06785355 .6**
- 96 Fecha de presentación: **21.06.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1907389**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PIPERAZINA AZAINDOLOXOACETICA SUSTITUIDOS CON TRIAZOL Y NUEVAS FORMAS SALINAS PRODUCIDAS EN EL MISMO.**

30 Prioridad:
22.06.2005 US 693004 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2011

73 Titular/es:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD P.O.
BOX 4000
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:
**SOUNDARARAJAN, Nachimuthu;
QIU, Yuping;
HU, Wenhao;
KRONENTHAL, David, R.;
SIRARD, Pierre;
LAJEUNESSE, Jean;
DROGHINI, Roberto;
CHIDAMBARAM, Ramakrishnan;
QIAN, Xinhua;
NATALIE, JR., Kenneth, J.;
PACK, Shawn, K.;
REISING, Nathan;
TANG, Erqing;
FAKES, Michael, G.;
GAO, Qi;
QIAN, Feng;
VAKKALAGADDA, Blisse, J.;
LAI, Chiajen y
KUANG, Shan-Ming**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 368 788 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar derivados de piperazina azaindoloacética sustituidos con triazol y nuevas formas salinas producidas en el mismo

5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos N°. 60/693,004 presentada el 22 de Junio de 2005.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de piperazina azaindoloacética sustituidos con triazol, a nuevos intermedio producidos en el mismo, a nuevas formas cristalinas N-1 y amorfas de un derivado de piperazina azaindoloacética sustituida con 1,2,3-triazol y a procedimientos para producir dichas nuevas formas.

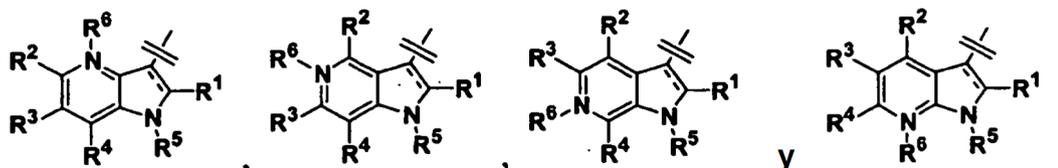
Antecedentes de la invención

La solicitud de patente de Estados Unidos N° 10/969,675 presentada el 20 de Octubre de 2004 por Tao Wang y col. (expediente de mandatario GY0085B CNT1) desvela derivados de piperazina azaindoloacética sustituida que son agentes antivirales, particularmente inhibidores de VIH que tienen la fórmula



en la que:

Q se selecciona entre el grupo que consiste en:



20 R^1, R^2, R^3 y R^4 , se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, $COOR^{56}$, XR^{57} , $C(O)R^7$, $C(O)NR^{55}R^{56}$, B, D y E con la condición de que al menos uno de R^1-R^4 se seleccione entre B o E; en los que - - representa un enlace carbono-carbono o no existe;

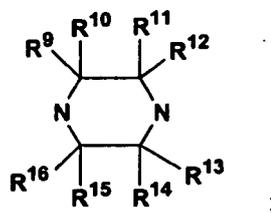
m es 1 ó 2;

R^5 es hidrógeno o $(CH_2)_nCH_3$, $-C(O)(CH_2)_nCH_3$, $-C(O)O(CH_2)_nCH_3$, $-C(O)(CH_2)_nN(CH_3)_2$, en los que n es 0-5;

R^6 es O o no existe;

25 A se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , arilo y heteroarilo; en el que dicho arilo es fenilo o naftilo; dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, nitro, ciano, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , $-C(O)NH_2$, alquilo C_{1-6} , $-NHC(O)CH_3$, halógeno y trifluorometilo; -W- es

30



B se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(=NR^{46})(R^{47})$, $C(O)NR^{40}R^{41}$, arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, $S(O)_2R^8$, $C(O)R^7$, XR^{8a} , alquil $(C_{1-6})NR^{40}R^{41}$, alquil $(C_{1-6})COOR^{8b}$; en los que dicho arilo, heteroarilo y heteroarilcíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferente seleccionados entre el grupo F; en el que el arilo, es naftilo o fenilo sustituido; en el que el heteroarilo es un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en los que heteroarilcíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la estructura de anillo y que puede estar condensado con un anillo de benceno o piridina;

q es 0, 1 ó 2;

D se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}) y alqueno (C_{2-6}) ; en el que dicho alquilo (C_{1-6}) y alqueno (C_{2-6}) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en $C(O)NR^{55}R^{56}$, hidroxilo, ciano y XR^{57} ;

E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}) y alqueno (C_{2-6}) ; en el que dicho alquilo (C_{1-6}) y alqueno (C_{2-6}) están independientemente sustituidos opcionalmente con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, $-C(O)NR^{56}R^{57}$, $C(O)R^{57}$, SO_2 -alquilo (C_{1-6}) y SO_2 Ph; en el que el heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}) , cicloalquilo (C_{3-7}) , arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}) , ariloxi, tioalcoxi (C_{1-6}) , ciano, halógeno, nitro, $-C(O)R^{57}$, bencilo, $-NR^{42}C(O)$ -alquilo (C_{1-6}) , $-NR^{42}C(O)$ -cicloalquilo (C_{3-6}) , $-NR^{42}C(O)$ -arilo, $-NR^{42}C(O)$ -heteroarilo, $-NR^{42}C(O)$ -heteroarilcíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 ó 6 miembros, $-NR^{42}S(O)_2$ -alquilo (C_{1-6}) , $-NR^{42}S(O)_2$ -cicloalquilo (C_{3-6}) , $-NR^{42}S(O)_2$ -arilo, $-NR^{42}S(O)_2$ -heteroarilo, $-NR^{42}S(O)_2$ -heteroarilcíclico, $S(O)_2$ -alquilo (C_{1-6}) , $S(O)_2$ -arilo, $-S(O)_2NR^{42}R^{43}$, $NR^{42}R^{43}$, alquil $(C_{1-6})-C(O)NR^{42}R^{43}$, $C(O)NR^{42}R^{43}$, $NHC(O)NR^{42}R^{43}$, $OC(O)NR^{42}R^{43}$, $NHC(O)OR^{54}$, alquil $(C_{1-6})-NR^{42}R^{43}$, $COOR^{54}$ y alquil $(C_{1-6})-COOR^{54}$; en el que dicho alquilo (C_{1-6}) , cicloalquilo (C_{3-7}) , arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, alcoxi (C_{1-6}) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroarilcíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_{1-6}) , cicloalquilo (C_{3-7}) , arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, hidroxilo, alcoxi (C_{1-6}) , ariloxi, ciano, halógeno, nitro, $-C(O)R^{57}$, bencilo, $-NR^{48}C(O)$ -alquilo (C_{1-6}) , $-NR^{48}C(O)$ -cicloalquilo (C_{3-6}) , $-NR^{48}C(O)$ -arilo, $-NR^{48}C(O)$ -heteroarilo, $-NR^{48}C(O)$ -heteroarilcíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 ó 6 miembros, $-NR^{48}S(O)_2$ -alquilo (C_{1-6}) , $-NR^{48}S(O)_2$ -cicloalquilo (C_{3-6}) , $-NR^{48}S(O)_2$ -arilo, $-NR^{48}S(O)_2$ -heteroarilo, $-NR^{48}S(O)_2$ -heteroarilcíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, $NR^{48}R^{49}$, alquil $(C_{1-6})-C(O)NR^{48}R^{49}$, $C(O)NR^{48}R^{49}$, $NHC(O)NR^{48}R^{49}$, $OC(O)NR^{48}R^{49}$, $NHC(O)OR^{54}$, alquil $(C_{1-6})-NR^{48}R^{49}$, $COOR^{54}$ y alquil $(C_{1-6})-COOR^{54}$; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroarilcíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroarilcíclico; en el que dicho arilo, heteroarilo, y heteroarilcíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que para R^7 , R^8 , R^{8a} , R^{8b} arilo es fenilo; heteroarilo un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para sistemas monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema de anillo bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroarilcíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) , cicloalquilo (C_{3-7}) , alqueno (C_{2-6}) , cicloalqueno (C_{3-7}) , alquino (C_{2-6}) , arilo, heteroarilo y heteroarilcíclico; en el que dicho alquilo (C_{1-6}) , cicloalquilo (C_{3-7}) , alqueno (C_{2-6}) , cicloalqueno (C_{3-7}) , alquino (C_{2-6}) , arilo, heteroarilo y heteroarilcíclico están opcionalmente sustituidos con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

R^{8a} es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroarilcíclico; en el que cada miembros está independientemente sustituido opcionalmente con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

R^{8b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) y fenilo;

cada uno de R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6}) ; en el que dicho alquilo (C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos iguales o diferentes;

X se selecciona entre el grupo que consiste en NH o NCH₃, O y S;

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

(a) hidrógeno;

5 (b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituido con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; y

(c) alcoxi (C₁₋₆), arilo, heteroarilo o heteroalíclico;

10 o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembros seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que para R⁴⁰ y R⁴¹ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina; con la condición de que cuando B es C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se seleccione entre los grupos (a) o (b);

15 R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alilo, alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en el que para R⁴² y R⁴³ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

cada uno de R_a y R_b son independientemente H, alquilo (C₁₋₆) o fenilo;

R⁴⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OR⁵⁷, y NR⁵⁵R⁵⁶;

R⁴⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en H, amino, halógeno, fenilo y alquilo (C₁₋₆);

R⁴⁸ y R⁴⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

30 R⁵⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₆) y bencilo; en el que cada uno de dichos alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇) y bencilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes, amino, OH, CN o NO₂;

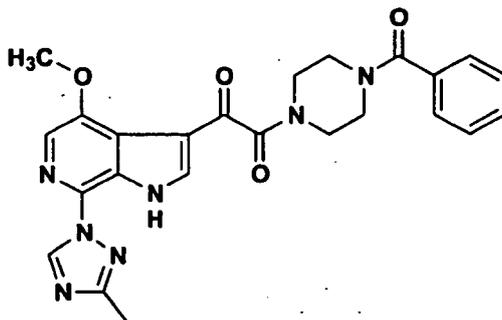
R⁵⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁴ es alquilo (C₁₋₆);

35 R⁵⁵ y R⁵⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆); y

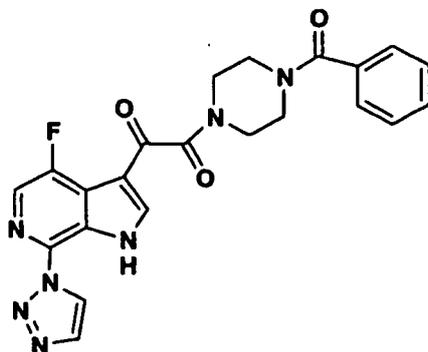
R⁵⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo.

Entre el total de 350 compuestos desvelados en el N° de serie de solicitud. 10/969,675 están los derivados de 1,2,4-triazol de la estructura



40 (en lo sucesivo Compuesto I,

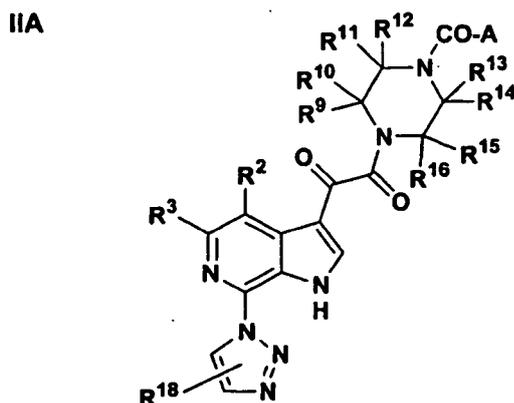
o derivado de I 1,2,4-triazol
 o compuesto I de 1,2,4-triazol) desvelado en el Ejemplo 316,
 y el derivado de 1,2,3-triazol de la estructura



5 (en lo sucesivo Compuesto II,
 o derivado II de 1,2,3-triazol
 o compuesto II de 1,2,3-triazol) desvelado en el Ejemplo 216.

Descripción resumida de la invención

10 De acuerdo con la presente invención se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto IIA que tiene la estructura



15 en la que A se selecciona entre alcoxi C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en el que arilo es fenilo o naftilo; el heteroarilo se selecciona entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; y el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos de los miembros iguales o diferentes seleccionados entre amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -C(O)NH₂, alquilo C₁₋₆, -NHC(O)CH₃, halógeno y trifluorometilo;

R¹⁸ es H o alquilo;

20 R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, D y E;

25 B se selecciona entre el grupo que consiste en -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, S(O)₂R⁸, C(O)R⁷, XR^{8a}, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁰R⁴¹, alquil (C₁₋₆)-COOR^{8b}; en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroarilcíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que el arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que heteroarilo un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el

que heteroalíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la estructura de anillo y que puede estar condensado con un anillo de benceno o piridina;

5 D se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hidroxilo, ciano y XR⁵⁷;

X se selecciona entre el grupo que consiste en NH, NCH₃ O y S;

10 E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están independientemente sustituidos opcionalmente con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂-alquilo (C₁₋₆) y SO₂Ph, en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

15 F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tioalcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 ó 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico, S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), S(O)₂-arilo, -S(O)₂NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en el que el arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

25 G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₃), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 ó 6 miembros, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁸R⁴⁹ COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en el que el arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

35 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho arilo, heteroarilo, y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que para R⁷, R⁸, R^{8a}, R^{8b} arilo es fenilo; heteroarilo un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para sistemas monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

45 R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquino (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquino (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

R^{8a} es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que cada miembro está independientemente sustituido opcionalmente con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

R^{8b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

50 R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

(a) hidrógeno;

(b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituido con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; y

(c) alcoxi (C₁₋₆), arilo, heteroarilo o heteroalíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y

en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que para R⁴⁰ y R⁴¹ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina; con la condición de que cuando B es C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se seleccione entre los grupos (a) o (b);

R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alilo, alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en el que para R⁴² y R⁴³ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R⁴⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OR⁵⁷, y NR⁵⁵R⁵⁶;

R⁴⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en H, amino, halógeno, fenilo y alquilo (C₁₋₆);

R⁴⁸ y R⁴⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

R⁵⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁴ es alquilo (C₁₋₆);

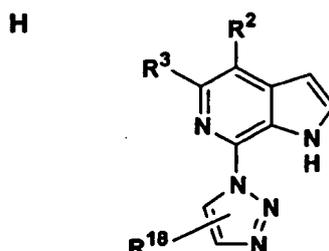
R⁵⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆); y

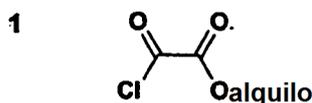
R⁵⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo, en el que A se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en el que dicho arilo es fenilo o naftilo; dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos de los miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -C(O)NH₂, alquilo C₁₋₆, -NHC(O)CH₃, halógeno y trifluorometilo; y

cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente H o alquilo (C₁₋₆) que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos iguales o diferentes;

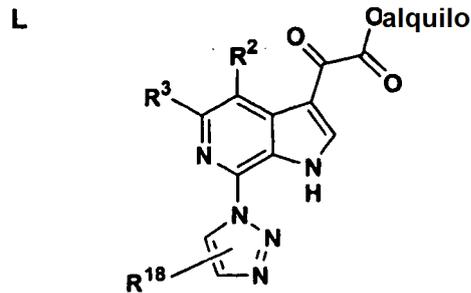
que comprende someter un compuesto H como se define en la Reivindicación 1 de la estructura



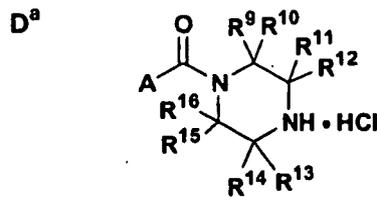
a una reacción de acilación de Grignard, en la que el cloruro de ácido 1



se hace reaccionar con el compuesto H para formar el compuesto L



y haciendo reaccionar el compuesto L con un compuesto D^a de la estructura



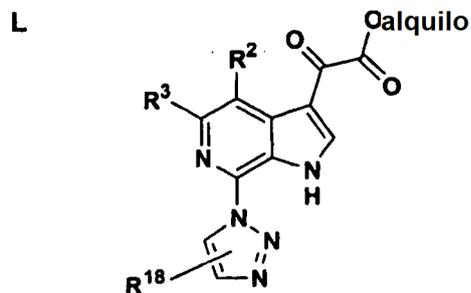
5 en presencia de una base organometálica para formar un compuesto IIA.

Preferentemente, la reacción de acilación de Grignard anterior se realiza en presencia de C₂H₅MgCl en un disolvente orgánico, 2-CH₃THF y una base orgánica,

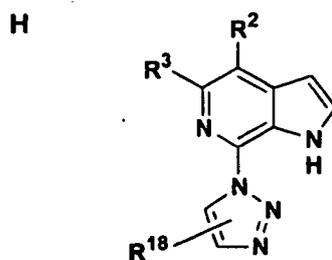
en la que la reacción de acilación de Grignard se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -40 a aproximadamente -50 °C, en el que los compuestos IIA, L y H, R² es F y R³ es H y

10 en la que la reacción del compuesto L y el compuesto D^a se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -5 a aproximadamente 5 °C.

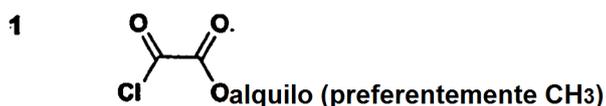
En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto L que tiene la estructura



15 que incluye la etapa de someter el compuesto H de la estructura



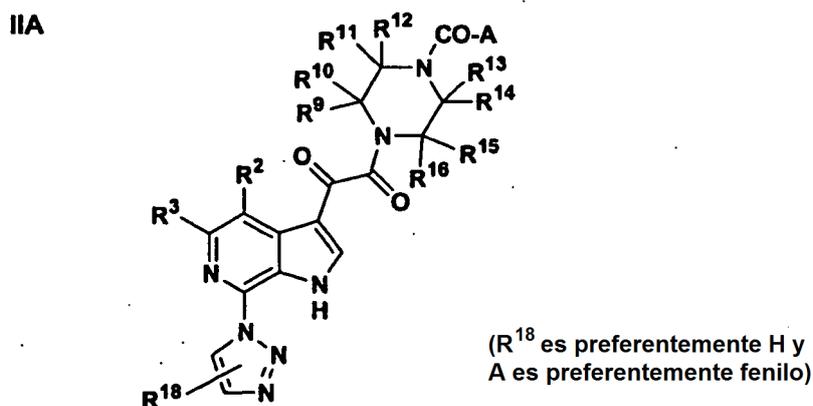
a una reacción de acilación de Grignard, en la que el cloruro de ácido 1



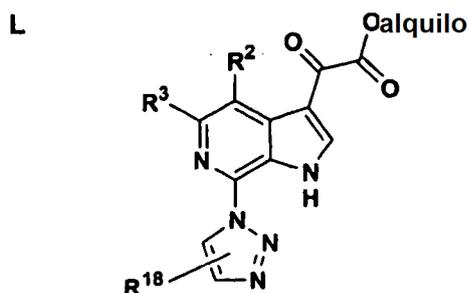
se hace reaccionar con el compuesto H para formar el compuesto L,

- 5 en el que la reacción de acilación de Grignard se realiza en presencia de C₂H₅MgCl, en un disolvente orgánico, 2-CH₃THF, base orgánica, tal como piridina, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -50 a aproximadamente 25 °C, preferentemente de aproximadamente -40 a aproximadamente -50 °C y en el que en los compuestos L y H, R² es F, R³ es H y R¹⁸ es H o alquilo.

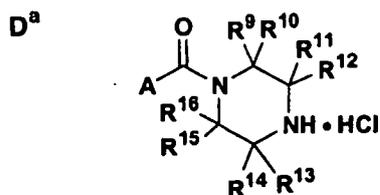
10 Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto IIA que tiene la estructura



que incluye la etapa de hacer reaccionar el compuesto L, que se prepara por los procedimientos anteriores, de la estructura



15 con un compuesto D^a de la estructura



5 en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en que dicho arilo es fenilo o naftilo; dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos de los miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -C(O)NH₂, alquilo C₁₋₆, -NHC(O)CH₃, halógeno y trifluorometilo; y

cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es independientemente H o alquilo (C₁₋₆) que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos iguales o diferentes;

10 en presencia de una base organometálica para formar el compuesto IIA,

en la que la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 50 °C y en la que en los compuestos IIA y L, R² es F, R³ es H y R¹⁸ es H o alquilo.

La reacción anterior se realiza a una temperatura preferentemente en el intervalo de aproximadamente -5 a aproximadamente 5 °C.

15 También se desvela en el presente documento La forma cristalina N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol, cuya estructura cristalina se establece mediante análisis cristalográfico (Tablas 1 y 2) y las propiedades del volumen se caracterizan por difracción de rayos X en polvo (PXR, Figura 5), calorimetría de exploración diferencial (DSC, Figura 6), análisis termogravimétrico (TGA, Figura 7), como se describirá en detalle más adelante en el presente documento. Otras técnicas, tales como resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN), IR, espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier (FT-IR) y de Raman.

También se desvela en el presente documento una forma amorfa estabilizada del derivado II de 1,2,3-triazol.

25 La forma N-1 y la forma amorfa estabilizada del derivado II de 1,2,3-triazol desvelado en el presente documento puede caracterizarse usando diversas técnicas, el funcionamiento de las mismas es bien conocido para los expertos en la materia. Las formas pueden caracterizarse y distinguirse usando difracción de rayos X de un solo cristal, que está basada en mediciones de celdilla unidad de un sólo cristal de una forma en una temperatura analítica ajustada. Una descripción detallada de las celdillas unidad se proporciona en Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., Nueva York (1968), Capítulo 3, que se incorpora en el presente documento por referencia. Como alternativa, la única configuración de átomos en relación espacial en la red cristalina puede caracterizarse de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionales observadas. Otro medio de caracterizar la estructura cristalina es por análisis de difracción de rayos X en polvo en el que el perfil de difracción observado o experimental se compara con el del material en polvo puro o con un perfil simulado obtenido de determinación de rayos X cristalográfica sencilla.

35 Pueden usarse otros medios de caracterizar la forma, tales como resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN), IR, FT-IR, Raman, calorimetría de exploración diferencial, análisis termogravimétrico e isothermas de sorción-humedad. Estos parámetros también pueden usarse combinados para caracterizar la forma objeto.

También se desvela en el presente documento una forma amorfa estabilizada del derivado II de 1,2,3-triazol que se prepara por evaporación ultrarrápida de una solución de la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol en un disolvente adecuado y puede caracterizarse por un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

40 Como alternativa, la forma amorfa estabilizada desvelada anteriormente del derivado II de 1,2,3-triazol puede prepararse por evaporación ultrarrápida de una solución de la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol en un disolvente adecuado y puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXR) observado sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

45 Además, la forma amorfa estabilizada desvelada anteriormente del derivado II de 1,2,3-triazol puede prepararse por secado por pulverización de una solución de la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol en un disolvente adecuado y puede caracterizarse por el patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

Además, la forma amorfa estabilizada desvelada anteriormente del derivado II de 1,2,3-triazol puede prepararse por secado por pulverización de una solución de la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol en un disolvente adecuado y puede caracterizarse por el termograma de calorimetría de exploración diferencial modulado (recipiente abierto) sustancialmente como se muestra en la Figura 4a.

- 5 Además, la forma amorfa estabilizada desvelada anteriormente de derivado II de 1,2,3-triazol puede prepararse por secado por pulverización de una solución de la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol en un disolvente adecuado y puede caracterizarse por el termograma de calorimetría de exploración diferencial modulado (recipiente cerrado herméticamente) sustancialmente como se muestra en la Figura 4b.

10 La forma cristalina N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol puede caracterizarse por parámetros de celdilla unidad sustancialmente iguales a los que se indican a continuación:

Dimensiones de celdilla:

$$a = 39,2481(14) \text{ \AA}$$

$$b = 5,5577(2) \text{ \AA}$$

$$c = 21,8072(10) \text{ \AA}$$

15 $\alpha = 90^\circ$

$$\beta = 122,399(4)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

Grupo espacial C2/c

en el que la forma cristalina está aproximadamente a 25 °C

20 y los datos cristalográficos de un solo cristal se muestran en la Tabla 1.

También se describe en el presente documento, la Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol puede caracterizarse por coordenadas atómicas fraccionales sustancialmente como se enumeran en la Tabla 2.

25 También se describe en el presente documento, la Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol puede caracterizarse por patrones de difracción de rayos X en polvo simulados y observados sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

También se describe en el presente documento, la Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol puede caracterizarse por un patrón PXRD de difracción de rayos X en polvo que tienen los 20 valores siguientes ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) $5,3 \pm 0,1$, $8,1 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, $16,2 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $19,6 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$ y $23,0 \pm 0,1$.

30 También se describe en el presente documento, la Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol puede caracterizarse por un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) (recipiente abierto) sustancialmente como se muestra en la Figura 6, teniendo una endotermia inicial a aproximadamente 279 °C.

También se describe en el presente documento, la Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol puede caracterizarse por una curva de análisis termogravimétrico (TGA) (recipiente abierto) que tiene una pérdida de peso despreciable hasta aproximadamente 100 °C, sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

35 También se describe en el presente documento, la Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol puede caracterizarse por la isoterma humedad-sorción, sustancialmente como se muestra en la Figura 8 que muestra aproximadamente un 0,1 % de ganancia de peso en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 % HR @ 25 °C.

40 Las diversas formas cristalinas del derivado I de 1,2,4-triazol se desvelan en la solicitud provisional de patente de Estados Unidos N°. 60/626,148 presentada el 9 de Noviembre de 2004.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LAS FIGURAS

La figura 1 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de la forma amorfa estabilizada del derivado II de 1,2,3-triazol preparado por evaporación ultrarrápida;

45 La figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) observado de la forma amorfa estabilizada del derivado de 1,2,3-triazol preparado por evaporación ultrarrápida;

La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo observado (experimental a $24 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$) de la forma amorfa estabilizada del derivado II de 1,2,3-triazol preparado por by secado por pulverización;

La Figura 4a muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) del derivado II de 1,2,3-triazol amorfo esterilizado (recipiente abierto) preparado por secado por pulverización;

La Figura 4b muestra un termograma de calorimetría diferencial (DSC) del derivado II de 1,2,3-triazol amorfo estabilizado (recipiente cerrado herméticamente) preparado por secado por pulverización;

- 5 La Figura 5 muestra patrones de difracción de rayos X en polvo calculados (simulados) (25 °C) y observados representativos (experimentales a temperatura ambiente) ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) de los cristales de Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol;

La Figura 6 muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) representativo de los cristales de Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol;

- 10 La Figura 7 muestra una curva de análisis termogravimétrico (TGA) representativa de los cristales de Forma N-1 del derivado II de 1,2,3- triazol; y

La Figura 8 muestra una isoterma humedad-sorción representativa de los cristales de Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol.

Descripción detallada de la invención

- 15 Puesto que los compuestos obtenidos a partir de los procedimientos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, aparecer en forma de mezclas de diastereómeros y enantiómeros, los procedimientos de la presente invención incluyen las formas diastereoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos además de las mezclas de las mismas.

Definiciones

- 20 El término "alquilo C₁₋₆" como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones (a menos que se especifique otra cosa) se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

"Halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

- 25 Un grupo "arilo" se refiere a grupos completamente de carbono monocíclicos o policíclicos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, no limitantes, de grupos arilo fenilo, naftalenilo y antraceno. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos arilo son preferentemente uno o más seleccionado entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxí, tiohidroxí, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxí, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo y combinados, un anillo heteroalíciclico de cinco o seis miembros.

- 35 Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. A menos que se indique otra cosa, el grupo heteroarilo puede estar fijado tanto en un átomo de carbono como de nitrógeno en el grupo heteroarilo. Debe apreciarse que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo parental si dicho N-óxido es químicamente posible según se conoce en la técnica. Son ejemplos, no limitantes, de grupos heteroarilo furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triaziniltriazol, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxí, tiohidroxí, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxí, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

- 50 Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíciclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Son ejemplos, no limitantes, de grupos heteroalíciclico, azetidínilo, piperidínilo, piperazínilo, imidazolinilo, tiazolidínilo, 3-pirrolidín-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolínilo y tetrahidropiranilo. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos sustituidos es preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, hidroxí, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi,

heteroalícicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxi, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

- 5 Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena modificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que un intervalo numérico; por ejemplo, "1-20", se indica en el presente documento, significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta e incluyendo 20 átomos de carbono). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos de sustituyentes es uno o más seleccionados individualmente ente trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo y combinados, un anillo heteroalíciclico de cinco o seis miembros.

- Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o condensado completamente de carbono (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes), en el que uno o más anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Son ejemplos, no limitantes, de grupos cicloalquilo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos de sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre alquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilcíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxi, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxi, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y NR^xR^y siendo R^x y R^y como se han definido anteriormente.

Un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono.

- 30 Un grupo "alquínilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

Un grupo "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como a uno -O-cicloalquilo como se ha definido en el presente documento.

- 35 Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a uno -O-heteroarilo, como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroarilo-O-, siendo heteroarilo como se ha definido en el presente documento.

- 40 Un grupo "heteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalíciclico-O-, siendo heteroalíciclico como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "tiohidroxi" se refiere a un grupo -SH.

Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como a un -S-cicloalquilo, como se ha definido en el presente documento.

- 45 Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo, como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-S-, siendo con heteroarilo como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "tioheteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalíciclico-S-, siendo heteroalíciclico como se ha definido en el presente documento.

- 50 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R$, en el que R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido mediante un carbono del anillo) y heteroalíciclico (unido mediante un carbono del anillo), siendo cada uno como se ha definido en el presente documento.

- Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo, en el que R" es hidrógeno.
- Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R$ ", siendo R" como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "Ceto" se refiere a un grupo $-CC(=O)C-$, en el que el carbono en uno o ambos extremos del $C=O$ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un heteroarilo o grupo heteroalíclico.
- 5 Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(=O)-$, siendo Z a halógeno.
- Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos $-C(=O)O-R$ ", siendo R" como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $R"C(O)O-$, siendo R" como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi, en el que R" es hidrógeno.
- 10 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$, en el que Z es un grupo halógeno como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a grupos $Z_3CS(=O)_2-$, siendo Z como se ha definido anteriormente.
- Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^x$, siendo Z y R^x como se han definido en el presente documento.
- 15 Un grupo "sulfino" se refiere a se refiere a un grupo $-S(=O)-R$ ", siendo R" como se ha definido en el presente documento y, además, como un solo enlace; es decir, $-S(O)-$.
- Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$ ", siendo R" como se ha definido en el presente documento y, además como un solo enlace; es decir, $-S(O)_2-$.
- Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un $-S(=O)_2NR^xR^y$, siendo R^x y R^y como se ha definido en el presente documento.
- 20 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $R"S(=O)_2NR_x$, siendo R_x como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un $-OC(=O)NR^xR^y$ como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^xOC(=O)NR^y$, siendo R^x y R^y como se han definido en el presente documento.
- 25 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^xR^y$, siendo R^x y R^y como se han definido en el presente documento.
- Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^xOC(=S)NR^y$, siendo R^x y R^y como se han definido en el presente documento.
- Un grupo "amino" se refiere a un grupo $-NH_2$.
- 30 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NR^xR^y$, siendo R^x y R^y como se han definido en el presente documento.
- Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^xR^y$, siendo R^x y R^y como se han definido en el presente documento.
- 35 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R^xC(=O)NR^y$, siendo R^x y R^y como se ha definido en el presente documento.
- Una N-lactama de anillo cíclico de 4, 5 o seis miembros se refiere a anillos de 4, 5 ó 6 átomos que contienen un solo grupo amida como dos de los átomos en el anillo está unido al resto parental en el nitrógeno de la amida.
- Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$, siendo R^x y R^y como se han definido en el presente documento y R^{y2} se define de la misma manera que R^x y R^y .
- 40 Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$, siendo R^x , R^y y R^{y2} como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "guanilo" se refiere a un grupo $R^xR^yNC(=N)-$, siendo R^x y R^y como se ha definido en el presente documento.
- Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

Un grupo "sililo" se refiere a un $-\text{Si}(\text{R})_3$, siendo R" como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a un $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^x)_2$, siendo R^x como se ha definido en el presente documento.

Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-\text{NR}^x\text{NR}^y\text{R}^{y2}$, siendo R^x , R^y y R^{y2} como se han definido en el presente documento.

- 5 Dos grupos R adyacentes cualesquiera pueden combinarse para formar un arilo adicional, cicloalquilo, heteroarilo o anillo heterocíclico condensado con el anillo que porta inicialmente esos grupos R.

Se conoce en la técnica que átomos de nitrógeno en sistemas heteroarilo pueden ser "partícipes en un doble enlace del anillo heteroarilo " y esto se refiere a la forma de dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de anillo de de cinco miembros. Esto determina si los nitrógenos pueden estar sustituidos como bien comprenderán los químicos en la técnica. La divulgación y las reivindicaciones de la presente invención se basan e principios generales conocidos de enlace químico. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras que se sabe que son inestables o no pueden existir, basándose en la bibliografía.

10 Las sales fisiológicamente aceptables y profármacos de los compuestos descritos en el presente documento están dentro del alcance de la presente invención. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, pretende incluir sales de adición de bases no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen las obtenidas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido acotínico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, también pretende incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones, tales como amonio, sales de metales alcalinos, particularmente sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, particularmente calcio o magnesio y sales con bases orgánicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo, tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano) o con bases, tales como piperidina o morfolina.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas, siendo la mayor parte de las mismas abreviaturas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, se usan a lo largo de la descripción de la invención y los ejemplos. Algunas de las abreviaturas usadas son como se indican a continuación:

30 h = hora u horas

ta = temperatura ambiente

mol = mol o moles

mmol = milimol o milimoles

g = gramo o gramos

35 mg = miligramo o miligramos

ml = mililitro o mililitros

TFA = Ácido trifluoroacético

DCE = 1,2-Dicloroetano

CH_2Cl_2 = Diclorometano

40 TPAP = Perrutenato de tetrapropilamonio

THF = Tetrahidrofurano

DEPBT = 3-(Dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

DMAP = 4-Dimetilaminopiridina

P-EDC = 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida soportada por polímero

45 EDC = 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

DMF = N,N-Dimetilformamida

	Base de Hunig = N,N-Diisopropiletilamina
	DMA = Dimetilacetamida
	AcOH = Ácido acético
	IPA = Alcohol isopropílico
5	PVP = Polivinilpirrolidona (Plasdon, Povidona)
	SDI = Intermedio secado por pulverización
	PEG = Polietilenglicol
	mCPBA = Ácido meta-cloroperbenzoico
	Azaindol = 1H-Pirrolo-piridina
10	4-azaindol = 1H-Pirrolo[3,2-b]piridina
	5-azaindol = 1H-Pirrolo[3,2-c]piridina
	6-azaindol = 1H-Pirrolo[2,3-c]piridina
	7-azaindol = 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina
	PMB = 4-Metoxibencilo
15	DDQ = 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	OTf = Trifluorometanosulfonoxi
	NMM = 4-Metilmorfolina
	PIP-COPh = 1-Benzoilpiperazina
	NaHMDS = Hexametildisilazida sódica
20	EDAC = 1-(3-Dimetilaxninopropil)-3-etilcarbodiimida
	TMS = Trimetilsililo
	DCM = Diclorometano
	DCE = Dicloroetano
	MeOH = Metanol
25	THF = Tetrahidrofurano
	EtOAc = Acetato de etilo
	LDA = Diisopropilamida lítica
	TMP-Li = 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-litio
	DME = Dimetoxietano
30	DIBALH = Hidruro de diisobutilaluminio
	HOBT = 1-Hidroxibenzotriazol
	CBZ = Benciloxicarbonilo
	PCC = Clorocromato de piridinio
	Me = Metilo
35	Ph = Fenilo

Formas cristalinas

También se describen en el presente documento la forma cristalina N-1 y la forma a morfa estabilizada del derivado II de 1,2,3-triazol.

Como se usa en el presente documento "polimorfo" se refiere a formas que tienen la misma composición química pero diferentes configuraciones espaciales de las moléculas, átomos y/o formas iónicas del cristal.

5 Como se usa en el presente documento "solvato" se refiere a una forma cristalina de la molécula y/o iones que contienen además moléculas de un disolvente o disolventes incorporadas en la estructura cristalina. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una configuración regular y/o configuración no ordenadas. El solvato puede contener una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de las moléculas de disolvente puede dar como resultado la pérdida parcial del disolvente del solvato.

10 Pueden proporcionarse muestras de las formas cristalinas con homogeneidad de fase sustancialmente pura, que indica la presencia de una cantidad dominante de una sola forma cristalina y, opcionalmente, cantidades menores de una o más formas cristalinas distintas. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra puede determinarse por técnicas, tales como difracción de rayos X en polvo (PXRD) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN). Por ejemplo, la presencia de picos extra en la comparación de un patrón de PXRD medido experimentalmente con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. El PXRD simulado puede calcularse a partir de datos de rayos X de un solo cristal (véase Powder Diffraction Simulation and Structure Display, Materials Data Inc., Livermore, California, Estados Unidos, 2001). Preferentemente, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura como se indica por menos del 10 %, preferentemente menos del 5 % y más preferentemente menos del 2 % del área de pico total en el patrón de PXRD medido experimentalmente que proviene de picos extra que están ausentes del patrón PXRD simulado. Lo más preferido es una forma cristalina que tenga una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos del 1 % del área de pico total en el patrón PXRD medido experimentalmente que provenga de picos extra que estén ausentes del patrón de PXRD simulado.

15 20 25 Los procedimientos para la preparación de las formas cristalinas se conocen en la técnica. Las formas cristalinas pueden prepararse por una diversidad de procedimientos, que incluyen, por ejemplo, cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de un fundido, transformación de estado sólido a partir de otra fase, cristalización en un fluido supercrítico y pulverización a chorro. Las técnicas para cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolvente incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, decrecimiento de la temperatura de la mezcla de disolvente, sembrando con cristales una mezcla de disolvente supersaturada de la molécula y/o sal, liofilizando la mezcla de disolvente y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolvente. Pueden emplearse técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar formas cristalinas, incluyendo polimorfos.

30 35 Se describen cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, procedimientos de preparación y caracterización de cristales de fármacos en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer y J.G. Stowell, 2ª Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

40 Para técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del disolvente o disolventes depende normalmente de uno o más factores, tales como solubilidad del compuesto, técnica de cristalización presión de vapor del disolvente. Pueden emplearse combinaciones de disolventes, por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente para proporcionar una solución, seguido de la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad. Los disolventes adecuados para preparar cristales incluyen disolventes polares y no polares.

45 50 En un procedimiento para preparar cristales, el derivado II de 1,2,3-triazol o una sal del mismo se suspende y/o agita en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión, que puede calentarse para estimular la disolución. El término "suspensión", como se usa en el presente documento, se refiere a una solución saturada del Compuesto II o una sal del mismo, que también puede contener una cantidad adicional del Compuesto II o una sal del mismo para proporcionar una mezcla heterogénea del Compuesto II o una sal del mismo y un disolvente a una temperatura dada. Los disolventes adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, disolventes apróticos polares, disolventes próticos polares y mezclas de dos o más de éstos como se describe en el presente documento.

55 Pueden añadirse cristales de siembra a cualquier mezcla de cristalización para estimular la cristalización. Como será evidente para el experto en la materia, se usa el sembrado como un medio de controlar el crecimiento de una forma cristalina en particular o como un medio para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas que se necesitan depende del tamaño de la semilla disponible y del tamaño deseado de una partícula de producto promedio como se describe, por ejemplo, en "Programmed cooling of batch crystallizers," J.W. Mullin y J. N'ylvit, Chemical Engineering Science (1971) 26:369-377. En general, se necesitan semillas de pequeño tamaño para controlar eficazmente el crecimiento de cristales en el lote. Pueden

generarse semillas de pequeño tamaño cribando, moliendo o micronizando cristales mayores, o por microcristalización de soluciones. Debe tenerse cuidado con que la molienda o micronización de cristales no de como resultado cualquier cambio en la cristalinidad de la forma cristalina deseada (es decir, cambio a amorfo o a otro polimorfo).

- 5 Una mezcla enfriada puede filtrarse al vacío y los sólidos lavados pueden lavarse con un disolvente adecuado, tal como disolvente de cristalización frío y secarse en una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse mediante una técnica de espectroscopia o analítica adecuada, tal como SSRMN, IR, FT-IR, Raman, DSC, PXRD o similar, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce normalmente en una cantidad de más del 70 % en peso de rendimiento aislado, pero preferentemente más del 90 % en peso basado en el peso del derivado II de 1,2,3-triazol empleado originalmente en el procedimiento de cristalización. El producto puede comolarse o pasarse a través de una criba de malla para deshacer los grupos del producto, si fuera necesario.

- 10 Pueden prepararse formas cristalinas directamente a partir del medio de reacción de la etapa de procedimiento final para preparar el derivado II de 1,2,3-triazol. Esto puede conseguirse, por ejemplo, empleando en la etapa de procedimiento final un disolvente o mezcla de disolventes a partir de la que puede cristalizarse el derivado II de 1,2,3-triazol. Como alternativa, las formas cristalinas pueden obtenerse por evaporación, por destilación o técnicas de adición de disolventes. Los disolventes adecuados para este propósito incluyen cualquiera de los disolventes descritos en el presente documento, incluyendo próticos polares, tales como alcoholes y disolventes apróticos polares, tales como cetonas.

- 15 A modo de guía general, la mezcla de reacción puede filtrarse para retirar cualquier impureza indeseada, sales inorgánicas y similares, seguido de lavado con disolvente de reacción o cristalización. La solución resultante puede concentrarse para retirar el exceso de disolvente o constituyentes gaseosos. Si se emplea destilación, la cantidad final de destilado recogido puede variar, dependiendo de factores de procedimiento incluyendo, por ejemplo, tamaño del recipiente, capacidad de agitado y similares. A modo de guía general, la solución de reacción puede destilarse a aproximadamente {fracción (1/10)} del volumen original antes de realizar el reemplazo del disolvente. Pueden tomarse muestras de la reacción y ensayarse para determinar el alcance de la reacción y el % en peso de producto de acuerdo con técnicas de procesado convencionales. Si se desea, puede añadirse más disolvente de reacción o eliminarse para optimizar la concentración de la reacción. Preferentemente, la concentración final se ajusta a aproximadamente 50 % en peso, punto en el que normalmente da como resultado una suspensión.

- 20 Puede preferirse añadir disolventes directamente al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción. Los disolventes preferidos para este propósito son aquellos que pueden participar en última instancia en la red cristalina como se ha descrito anteriormente respecto al intercambio de disolvente. Aunque la concentración total puede variar dependiendo de la pureza deseada, recuperación y similar, la concentración final del derivado II de 1,2,3-triazol en la solución es preferentemente de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 7 %. La mezcla de reacción puede agitarse seguido de adición de disolvente y calentamiento simultáneo. A modo de ilustración, la mezcla de reacción puede agitarse durante aproximadamente 1 hora mientras se calienta a aproximadamente 70 °C. La reacción se filtra preferentemente en caliente y se lava con el disolvente de reacción, el disolvente añadido o una combinación de los mismos. Pueden añadirse cristales de siembra a cualquier solución de cristalización para iniciar la cristalización.

- 25 Las diversas formas descritas en el presente documento pueden distinguirse entre sí mediante el uso de diversas técnicas analíticas conocidas para un experto en la materia. Dichas técnicas incluyen, pero sin limitación, espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSRMN), IR, FT-IR, Raman, difracción de polvo de rayos X (PXRD), calorimetría de exploración diferencial (DSC) y/o análisis termogravimétrico (TGA).

- 30 Un experto en la materia apreciará que un patrón de difracción de rayos X puede obtenerse con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se conoce generalmente que las intensidades un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas, de la forma o morfología y de la orientación del cristal. Además, debe entenderse que las intensidades relativas también pueden variar dependiendo de las condiciones experimentales y, por lo tanto, el orden exacto de la intensidad no debería tomarse en cuenta. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción de rayos X convencional es normalmente aproximadamente del 0,2 % o inferior, preferentemente aproximadamente el 0,1 % (como se describe más adelante en el presente documento) y dicho grado de error de medición debe tomarse en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción mencionados anteriormente.

Nuevos procedimientos

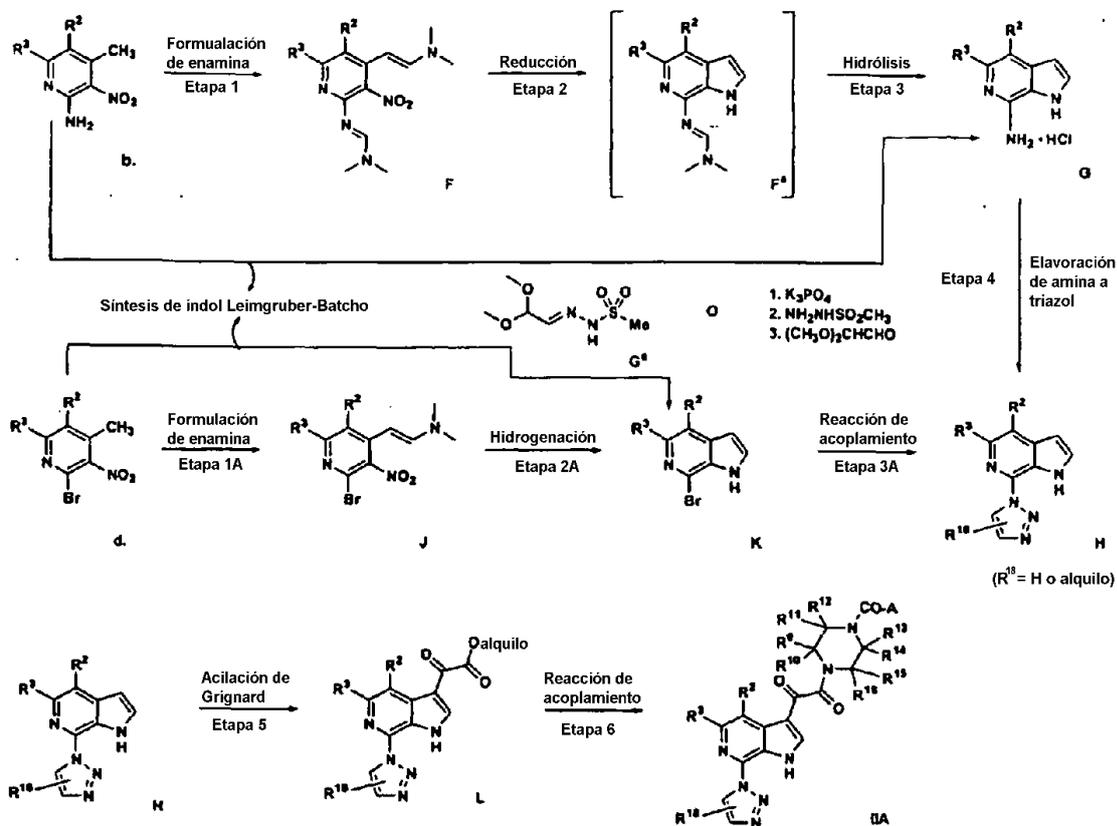
El procedimiento de la invención para preparar el derivado IIA de 1,2,3-triazol se muestra en detalle en el Esquema II.

- 55 La secuencia de reacciones en el Esquema II muestra una organización general de las etapas del material b de partida a la etapa final que da como resultado en el derivado IIA de 1,2,3-triazol (o II) (Esquema II). Como se muestra a continuación, cada una de las etapas puede incluir una diversidad de condiciones de reacción para

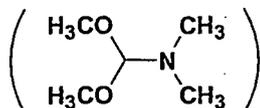
conseguir el producto deseado. Esto se muestra además en los ejemplos funcionales expuestos más adelante en el presente documento.

ESQUEMA II

Ruta sintética para los Compuestos II y IIA



5 Con respecto al Esquema II, se indica una síntesis de indol Leimgruber-Batcho en las Etapas 1, 2 y 3. Por lo tanto, en la Etapa 1, el compuesto b. se somete a una formación de enamina, en la que el compuesto b se mezcla con un disolvente orgánico, tal como N,N-dimetil formamida (DMF) y DMF-dimetil acetal.



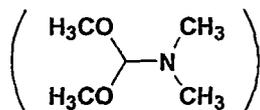
10 empleando una proporción molar de acetal c:compuesto b en el intervalo de aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 5:1, preferentemente de aproximadamente 3,75:1 a aproximadamente 4:1 La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 110 a aproximadamente 130 °C y los volátiles se eliminan por destilación para formar el compuesto F. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 °C, se añade agua y después de agitar, se recupera el compuesto F.

15 En la Etapa 2, el compuesto F se cicla mediante una reacción de reducción para formar el compuesto F^a. La reducción se realiza en presencia de platino sobre carbono (disponible como catalizador CP126, Escat 261 o Escat 160 - Englehard Industries), aunque una diversidad de catalizadores pueden ser útiles en dicha reducción, incluyendo paladio sobre carbono (Pd/C), Pd-C, Zn, Fe o ditionato sódico. La reducción se realiza en una presión de hidrógeno (H₂) en un intervalo de aproximadamente 0,1 MPa (15 psi) a aproximadamente 0,41 MPa (60 psi) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 35 °C.

20 El compuesto F^a se forma tratándolo con un ácido, tal como ácido clorhídrico para hidrolizar el compuesto F^a y formar un compuesto de amina G·sal HCl (Etapa 3).

En la Etapa 4, el compuesto de amina G-sal HCl se convierte en el derivado H de 1,2,3-triazol tratando el compuesto G-sal HCl con una base, tal como K_3PO_4 , metilsulfonil hidrazida, un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo y 2,2-dimetoxi-acetaldehído en agua. La elaboración del compuesto de amina G-sal HCl para dar el derivado H de 1,2,3-triazol se realiza empleando una proporción molar de K_3PO_4 con respecto al compuesto G-sal HCl en el intervalo de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 2:1, preferentemente de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 1,1:1, una proporción molar de metilsulfonil hidrazida:compuesto G-sal HCl en el intervalo de 1,0:1 a aproximadamente 2,5:1, preferentemente de aproximadamente 1,4:1 a aproximadamente 1,7:1 y una proporción molar de 2,2-dimetoxiacetaldehído:compuesto G-sal HCl en el intervalo de aproximadamente 1,0:1 a aproximadamente 2,2:1, preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,4:1, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 130 °C, preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 °C.

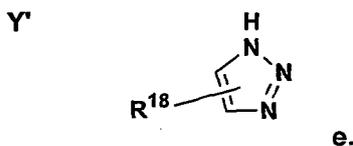
Como se ha visto en el Esquema II, también puede prepararse el derivado H de 1,2,3-triazol partiendo del compuesto d. Una síntesis de indol Leimgruber-Batcho se indica en las Etapas 1A y 2A. En la Etapa 1A, el compuesto d se convierte mediante formación de enamina en el compuesto J, en el que el compuesto d se trata con una base orgánica, tal como metóxido de litio (empleando una proporción molar de base:compuesto d en el intervalo de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,15:1), un disolvente orgánico, tal como N,N-dimetilformamida (DMF) y DMF-dimetil acetal c.



empleando una proporción molar de acetal c:compuesto d en el intervalo de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 8:1. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 85 °C. El compuesto J se forma de esta manera.

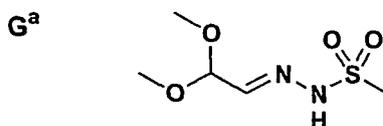
En la Etapa 2A, el compuesto J se cicla mediante una reacción de reducción que emplea cualquiera de los catalizadores y condiciones de reacción expuestas anteriormente con respecto a la Etapa 2 en el Esquema II, en la que el compuesto J se cicla para dar el compuesto F'. Sin embargo, la reducción del compuesto J para dar el compuesto K se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 50 °C.

En la Etapa 3, se hace que un compuesto K experimente una reacción de acoplamiento, en la que el compuesto K se trata con una base, tal como K_2HPO_4 , un catalizador de cobre, tal como Cu_2O y 1,2,3-triazol e'.



Cuando R^{18} es H o alquilo y la reacción se calienta a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 120 a aproximadamente 160 °C para formar el derivado H de 1,2,3-triazol H, la reacción de acoplamiento se realiza empleando una proporción molar de base:compuesto K en el intervalo de aproximadamente 0,8:1 a aproximadamente 1,2:1, preferentemente de aproximadamente 0,9:1 a aproximadamente 1,1:1, una proporción molar de Cu_2O :compuesto K en el intervalo de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1,0:1, preferentemente de aproximadamente 0,15:1 a aproximadamente 0,25:1 y una proporción molar de 1,2,3-triazol e:compuesto K en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 30:1, preferentemente de aproximadamente 13:1 a aproximadamente 18:1.

El compuesto H también puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto G^a

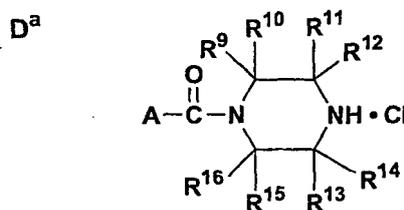


con el compuesto G neutralizado y K_2HPO_4 (fosfato potásico, dibásico) en presencia de disolventes orgánicos como dimetilacetamida/acetonitrilo/acetato de etilo. Para la realización de la reacción anterior, el compuesto G^a se empleará en una proporción molar con respecto al compuesto G en el intervalo de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1,2:1, preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,3:1 y el K_2HPO_4 se

empleará en una proporción molar con respecto al compuesto G en el intervalo de aproximadamente 1,4:1 a aproximadamente 1:1, preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,3:1.

5 En la Etapa 5, el compuesto H se somete a una acilación de Grignard, en la que el compuesto H se mezcla con un disolvente orgánico, tal como 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) o una mezcla de tolueno:cloruro de metileno (1:2 a 2:1, preferentemente 2:1), la suspensión resultante se enfría a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -5 a aproximadamente -15 °C y la suspensión enfriada se trata con una solución de un reactivo de Grignard, tal como C₂H₅MgCl en THF (proporción molar Grignard:THF de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 2,5:1, preferentemente 2,2:1) (proporción molar de C₂H₅MgCl:compuesto H en el intervalo de aproximadamente 3,4:1 a aproximadamente 4:1, preferentemente de aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 3,6:1) mientras que se mantiene en el intervalo de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 0 °C. Se añade una base orgánica, tal como piridina, picolina o lutidina a la mezcla de reacción en una proporción molar con respecto al sustrato H en el intervalo de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,5:1. La reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente -40 °C a aproximadamente -50 °C y se añade cloroacetato de metilo (proporción molar de cloruro de ácido:sustrato H en el intervalo de aproximadamente 3,4:1 a aproximadamente 5:1, preferentemente de aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 4:1) mientras se mantiene una temperatura interna en el intervalo de aproximadamente -50 °C a aproximadamente -40 °C. La reacción se calienta a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -15 a aproximadamente -5 °C y se recupera el compuesto L.

Después, en la Etapa 5, el compuesto L se acopla con el derivado de piperazina D^a



20 empleando una proporción molar de D^a:L en el intervalo de aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 1,1:1, preferentemente de aproximadamente 1,22:1 a aproximadamente 1,1:1, una base orgánica, tal como t-butoxido sódico, t-butoxido potásico o t-butoxido de litio (proporción molar base con respecto a L en el intervalo de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 3,1:1) se añade y la reacción se agita a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 22 °C y después se enfría a aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C. El compuesto II se forma y puede recrystalizarse como se describe más adelante en el presente documento y en los Ejemplos.

Los materiales de partida, b y d en el Esquema II, se conocen en la técnica.

30 El derivado IIA de 1,2,3-triazol producido como se ha descrito anteriormente (en el que R¹⁸ es H, R² es F, R³ es H, R⁹ a R¹⁶ son H y A es fenilo, compuesto II) está en forma de cristales de Forma N-1 que se caracterizan como se ha descrito anteriormente.

35 La Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol se obtiene recrystalizando o suspendiendo el derivado II de 1,2,3-triazol (tal como, la forma P-2 o la forma P-6 del derivado II de 1,2,3-triazol) en un disolvente adecuado, preferentemente una mezcla de etanol y agua en una proporción en v/v de etanol:agua en el intervalo de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 1:1, preferentemente de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 2:1. La recrystalización o resuspensión en otros disolventes, tales como (1) acetonitrilo acuoso, (2) acetonitrilo, metanol y diclorometano (tal como en el que el material de partida es la forma P-6), (3) alcohol isopropílico (tal como en el que el material de partida está en la forma P-2) o (4) mezclas de disolventes que contienen diclorometano, metanol, etanol, alcohol isopropílico y/o acetonitrilo, también pueden emplearse para producir el material de la Forma cristalina N-1.

40 La forma cristalina N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol también puede obtenerse calentando la forma P-2 del derivado II de 1,2,3-triazol a una temperatura de aproximadamente 265 °C (a aproximadamente 10 °C/min) y enfriando a temperatura ambiente.

45 La forma P-2 del derivado II de 1,2,3-triazol puede prepararse por cristalización del derivado II de 1,2,3-en bruto con metanol o cristalización del derivado II de 1,2,3-triazol en bruto con metanol seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo/triclorometano y metanol.

La forma P-6 del derivado II de 1,2,3-triazol puede prepararse por la cristalización del derivado II de 1,2,3-triazol en bruto con metanol, seguido de cromatografía sobre gel de sílice, usando hexano/acetato de etilo/diclorometano/metanol.

La forma cristalina N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol puede convertirse en una forma amorfa preferida estabilizada que puede prepararse de acuerdo con la presente invención por evaporación ultrarrápida, secado por pulverización o cualquier otras técnicas de los mismos.

5 La forma amorfa estabilizada del derivado II de 1,2,3-triazol se prepara solubilizando o suspendiendo una mezcla de la Forma N-1 y un estabilizador en un sistema de apropiado disolvente adecuado, calentando la mezcla resultante a una temperatura para realizar la solubilización y sometiendo la solución resultante a evaporación ultrarrápida para formar la forma amorfa estabilizada del derivado II de 1,2,3-triazol.

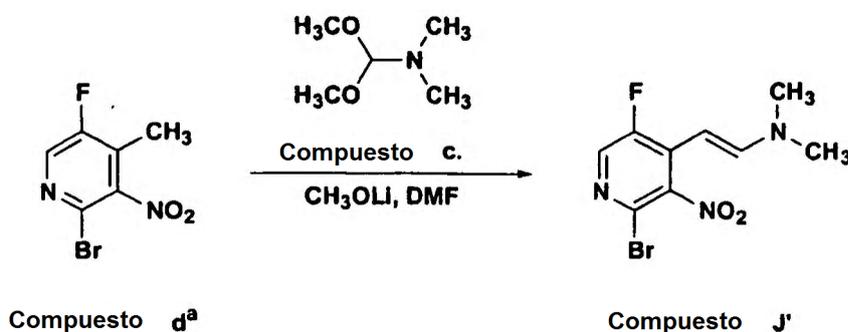
10 La forma amorfa estabilizada resultante del derivado II de 1,2,3-triazol tendrá solubilidad mejorada sobre la Forma N-1 de partida y tendrá biodisponibilidad oral mejorada. El estabilizador empleado en la formación de la forma amorfa estabilizada del derivado II de 1,2,3-triazol funcionará par inhibir la conversión de la forma amorfa de vuelta para dar la forma cristalina N-1. Los ejemplos estabilizadores adecuados para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona (PVP), copolímero PVP-acetato de vinilo o copolímero PVP-acetato de vinilo y succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS). Sin embargo, el derivado II de 1,2,3-triazol puede estabilizarse mediante otros excipientes, tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC) o cualquier otro excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

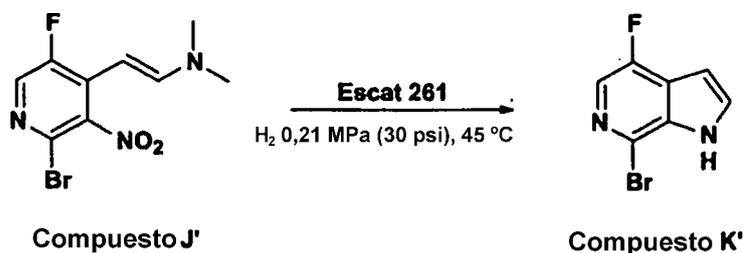
Preparación del Compuesto J' a partir del Compuesto d^a



20 El compuesto d^a (800 g, 3,404 mol), metóxido de litio (12,9 g, 0,34 mol) y DMF (5,6 l) se cargaron en un reactor inerte Korzun de 20 l. Después, se añadió DMF-dimetil acetal c. (2,02 kg, 17,1 mol). La solución homogénea resultante se calentó a 80-85 °C y se mantuvo a esa temperatura hasta que el análisis HPLC de la mezcla de
 25 reacción en bruto indicó que quedaba menos del 0,5 % de área relativa de (RAP) del compuesto d^a. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10 °C. Se cargó agua (9 l) se cargó en el reactor, manteniendo la temperatura por debajo de 45 °C. La suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración. La torta se lavó con agua desionizada (6 l) y se secó a 45 °C al vacío para dar J' en forma de un sólido de color pardo claro (890 g, 90 %, HPLC AP 98,1). RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8,02 (d, J_{F-H} = 4,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 13,0 Hz, J_{F-H} = 1,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,14 (s, 6H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-
 30 DMSO): δ 153,9 (d, J_{F-C} = 255 Hz), 151,6, 151,4, 141,9, 136,4 (d, J_{F-C} = 27 Hz), 131,0 (d, J_{F-C} = 15 Hz), 126,1 (d, J_{F-C} = 2 Hz), 78,8.

Ejemplo 2

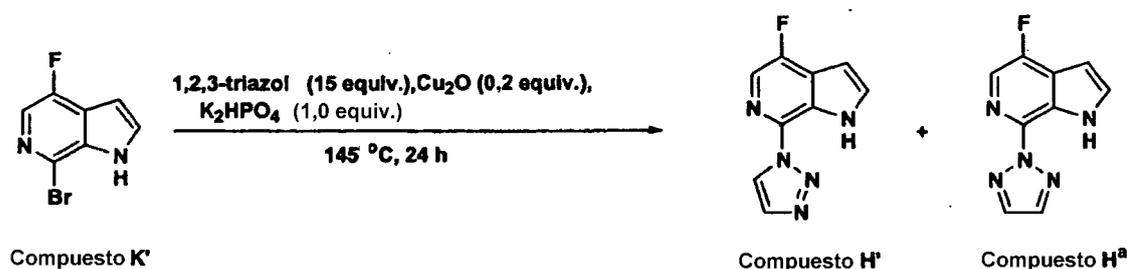
Preparación de Br,F-Azaindol, Compuesto K' a partir del Compuesto J' (Ejemplo 1)



5 El compuesto J' (450 g, 1,557 mol), catalizador Escat 261 (Pt/C) (90,0 g, 20 % en peso en agua) y THF (3,6 l) se cargaron en un reactor de hidrogenación de 5 litros inertizado. La suspensión resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió hidrógeno a una presión final de 0,21 MPa (30 psi). El reactor se cuidadosamente se calentó a 45 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta que se determinó que la reacción se había completado mediante un proceso de análisis de HPLC. El catalizador se retiró por filtración y la torta se lavó con THF (0,36 l). La solución se concentró a un volumen de agitación mínimo mediante destilación a presión reducida. Se cargó acetona en reactor para llevar el volumen total a 5,4 l. La solución de acetona se calentó lo justo a reflujo y se añadió agua (3,5 l) manteniendo la temperatura entre 50-55 °C. La suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C durante un periodo de tiempo de 1 h y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con agua desionizada y se deshidrataron durante 1 h. La torta se secó a 40 °C al vacío para dar K' en forma de un sólido de color blanquecino (580 g, rendimiento del 87 %, HPLC AP 99,5). RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7,94 (d, J_{F-H} = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,78, (d, J = 3,0 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 153,3 (d, J_{F-C} = 252 Hz), 133,7 (d, J_{F-C} = 9 Hz), 131,1, 123,6 (d, J_{F-C} = 25 Hz), 122,8 (d, J_{F-C} = 21 Hz), 119,0, 98,6; EM EN⁺ 216,9 (M + 1).

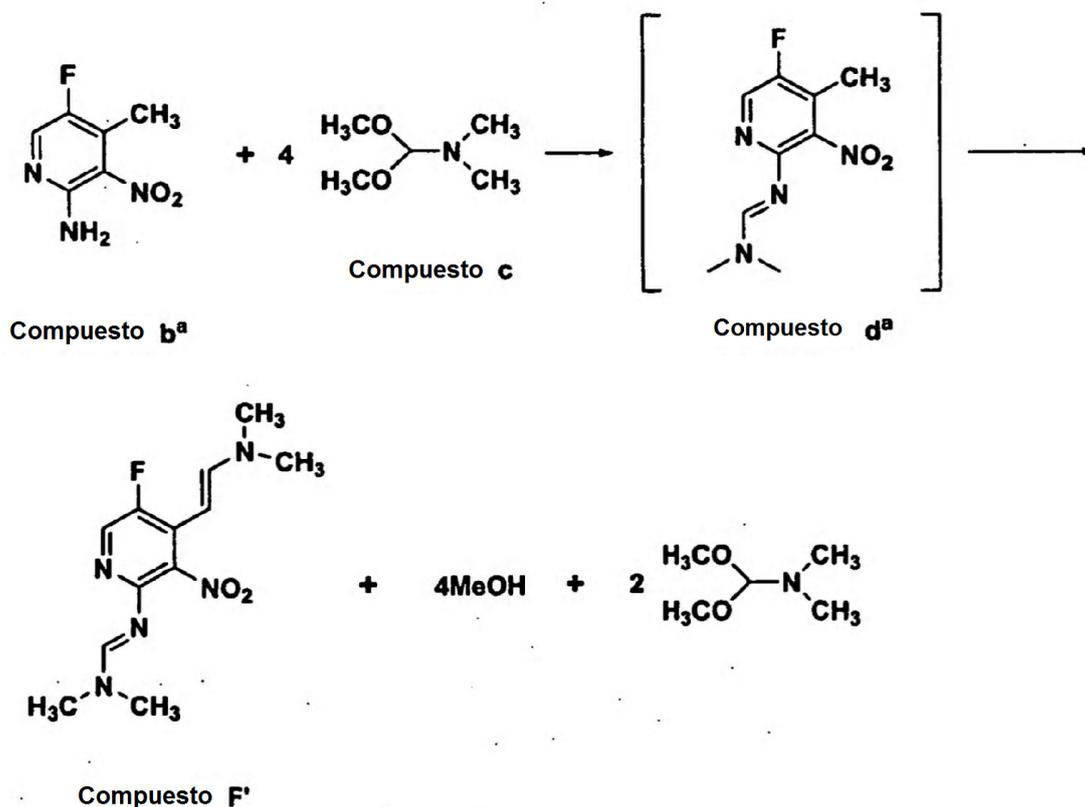
15 Ejemplo 3

Preparación del Compuesto H' a partir del Compuesto K' (Ejemplo 2)



20 El Compuesto K' (650 g, 3,02 mol) se cargó en un reactor inertizado de 12 litros y le siguió la adición en secuencia de K₂HPO₄ (527 g, 3,02 mol), Cu₂O (59 g, 0,60 mol) y 1,2,3-triazol (3133 g, 45,3 mol). La mezcla se agitó y se calentó a 145 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. El lote se enfrió a 60 °C y se cargó THF (6,5 l). El baño se filtró y la torta de filtro se lavó con THF (5,2 l). Los corrientes de THF combinadas se concentraron a un volumen de agitación mínimo. El lote se enfrió a <30 °C y se añadió HCl 2 N (13 l). El lote se envejeció a 20~25 °C durante 20 min. con agitación y después se filtró. La torta de filtro se lavó con HCl 2 N (5,2 l) agua desionizada DI. La torta húmeda se lavó con EtOH al 95 % (2,6 l) y se secó para producir H' en forma de un sólido de color amarillo claro (552 g, rendimiento del 45 %). pf. 205~206 °C; RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, J_{F-H} = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 152,5 (d, J_{F-C} = 252 Hz), 133,8, 132,3, 130,7, 125,2 (d, J_{F-C} = 22 Hz), 124,4 (d, J_{F-C} = 10 Hz), 122,3, 121,1 (d, J_{F-C} = 26 Hz), 98,0; HMS calc. para C₉H₇FN₅ 204,0685, encontrado 204,0684; Calc. anal. para C₉H₇FN₅: C, 53,20; H, 2,97; N, 34,47, Encontrado: C, 52,99; H, 2,88; N, 34,55.

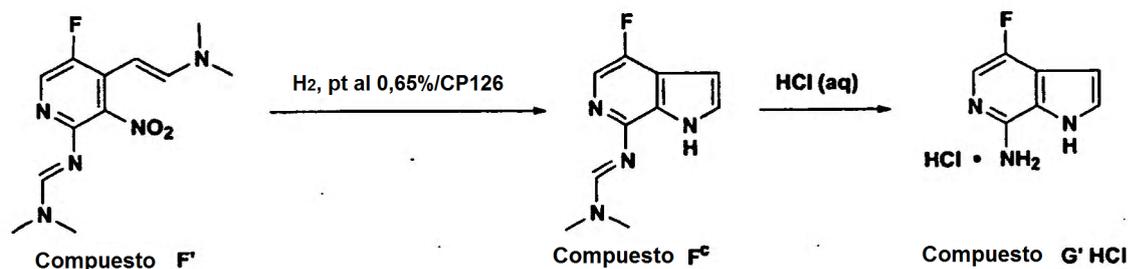
Ejemplo 4

Preparación del Compuesto F' a partir del Compuesto b^a

En un recipiente de 2 l equipado con un agitador en su parte superior, un purgador Dean-Stark y una sonda de temperatura se cargaron 2-amino-5-fluoro-3-nitro-4-picolina (Compuesto b^a) (50,0 g, 292 mmol). Se añadió DMF-DMA (Compuesto c) (158,5 ml, 1,17 mol, 4 equiv.) seguido de DMF (292 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 25 h, en el procedimiento de análisis por HPLC de la mezcla de reacción en bruto se indicó que permanecía <2 RAP de d^a. Se cargó lentamente agua (500 ml), manteniendo la temperatura <35 °C. La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (2 x 250 ml). El producto sólido se secó en un horno de vacío (15-25 mm, 35-45 °C) para un LOD <1 % (p/p). El sólido (79,7 g, 97,0 %) (Compuesto F') tuvo un HPLC AP 99,6, RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,89 (s, 6H); EMBR (IEN) 282,08 [(M + Li)⁺ calc. para C₁₂H₁₆FN₅O₂ 282,29].

Ejemplo 5

Preparación del Compuesto G' a partir del Compuesto F' (Ejemplo 4)



5 Se cargaron 50 g (0,177 moles) del Compuesto F' (preparado como en el Ejemplo 10) en el aparato de hidrogenación seguido de 7,25 g de platino sobre carbono (Pt al 0,65 %/catalizador CP126, 1 % húmedo). El reactor se inertizó con nitrógeno. Se cargaron 443,0 (g) (500 ml, Compuesto F 10 ml/g) de THF en el aparato de hidrogenación. Se cargó hidrógeno subsuperficialmente en el reactor, manteniendo la temperatura entre 15-35 °C.

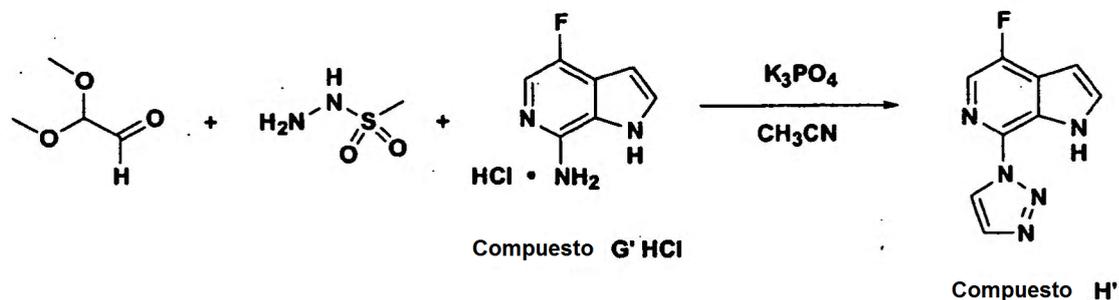
10 Se determinó que la reacción estaba completa cuando permaneció < 1 RAP de Compuesto F'. La corriente rica en THF se purgó con nitrógeno y después se filtró a través de un filtro 10 μ seguido de un filtro 1 μ para retirar el catalizador de platino. La corriente enriquecida en THF se transfirió al cristizador y se destiló a un volumen de agitación mínimo. Se cargaron 175 ml (entrada de Compuesto F' 3-3,5 l/kg) de HCl 4 N en el cristizador. El lote se calentó a 70-80 °C con el condensador en modo de destilación para retirar por destilación el THF restante. El lote se mantuvo a 70-80 °C durante 15 min. y se tomaron muestras para análisis HPLC de proceso interno. Se determinó

15 que la reacción estaba completa cuando quedó <1 RAP del Compuesto F^c. Se cargaron 75 ml (entrada de Compuesto F' 1,5-2 l/kg) de agua en el lote mientras se mantenía la temperatura por encima de 50 °C. El lote se enfrió a 0-5 °C y se filtró. Las aguas madre se reciclaron para transferir el lote sobre el filtro. La torta se deshidrató durante 1 h. La torta se secó a 45-50 °C en vacío doméstico a una LOD constante. El rendimiento aislado del Compuesto G'·HCl fue 83,3 % a partir del Compuesto F'. Datos analíticos: RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO): δ 13,30 (s, 1H), 13,03 (s a, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,87 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J_{F-H} = 4,7 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 2,6 Hz, J_{F-H} = 2,0 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, d₆-DMSO) δ 148,0 (d, J_{F-C} = 237 Hz), 144,1, 134,0, 126,2 (d, J_{F-C} = 24 Hz), 120,8 (d, J_{F-C} = 11 Hz), 111,5 (d, J_{F-C} = 37 Hz), 101,7, CLEM: 152 (M+1).

20

Ejemplo 6

Preparación del Compuesto H' a partir del Compuesto G' HCl (Procedimiento alternativo 1)

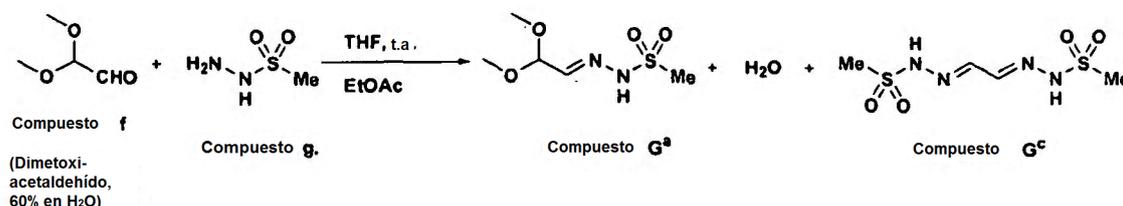


25 El Compuesto G'·sal HCl (20,0 g, 0,107 mol), K₃PO₄ (23,0 g, 0,111 mol), metilsulfonil hidrazida (18,9 g, 0,138 mol) y MeCN (500 ml) se cargaron en un matraz de tres bocas de 1 litro. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 0,5 h. Después, se añadió 2,2-dimetoxiacetaldehído (60 % en agua, 24,1 g, 0,138 mol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante un periodo de 20~30 min. Después de agitar a esta temperatura durante 2 h más, el disolvente de MeCN se retiró por destilación a presión atmosférica. Se cargó DMA (100 ml) en el

30 matraz y la mezcla se calentó a 105 °C. El lote se mantuvo a esta temperatura durante 2 h y después se enfrió por debajo de 50 °C. Se añadió agua desionizada (200 ml) durante un periodo de 10 min y la suspensión resultante se enfrió a 0 - 5 °C. Los cristales se recogieron por filtración. La torta se lavó con agua desionizada (400 ml), se deshidrató durante 1 h y se secó al vacío a 50 °C para producir H' en forma de un sólido de color amarillo (17,4 g, rendimiento del 80 %).

EJEMPLO 7

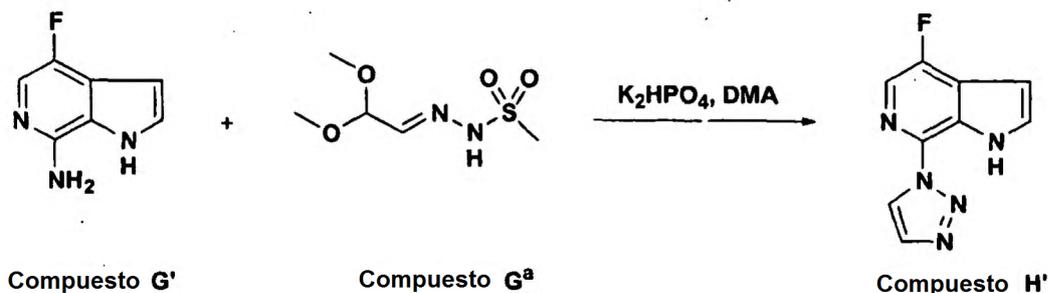
Preparación del Compuesto G^a para su Uso en la Preparación del Compuesto H' a partir del Compuesto G' (procedimiento alternativo 2, Parte I), como se ha descrito en el Ejemplo14



- 5 Se cargó metanosulfonohidrazida, compuesto g. (90,85 mmol; 10,01 g) en un matraz de tres bocas de 500 ml, seguido de tetrahidrofurano (50,0 ml) y 2,2-dimetoxiacetaldehído, compuesto f (99,97 mmol; 15,22 ml; 17,35 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y la reacción se supervisó con TLC (sílice, EtOAc). Después de 3,5 h a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (2,13 moles; 250,00 ml; 217,80 g). El disolvente se destiló en un baño de aceite a 45 °C en un vacío de 80 ± 1 mmHg a ~ 50 ml de la suspensión residual de color blanco; la temperatura interna se elevó de ~23 °C a ~34 °C. KF del residuo fue 0,463 y se obtuvo una suspensión cristalina. Se añadió heptano (100,00 ml) a la suspensión durante ~0,5 h, que se agitó durante una noche. La suspensión se filtró, el matraz se lavó con las aguas madre y el sólido con heptano (2 x 30 ml), produciendo (E)-N'-(2,2-dimetoxietilideno) metanosulfonohidrazida en forma de un polvo cristalino de color blanco (16,2438 g, rendimiento del 91,1 %). Pf 82,4 °C; descomposición, 123,8 °C; RMN ¹H (500 MHz, d-DMSO), δ 11,01 (s, 1H), 7,16 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 5,50 Hz, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,00 (s, 3H); RMN ¹³C (125 MHz, d-DMSO), 8145,3, 101,5, 53,3, 38,4; Análisis elemental, Cal para C₅H₁₂N₂O₄S: C, 30,60; H, 6,16; N, 14,27; S, 16,34, Encontrado: C, 30,72; H, 6,02; N, 14,41; S, 16,08.

EJEMPLO 8

Preparación del Compuesto H' a partir del Compuesto G' (procedimiento alternativo 2, Parte II)

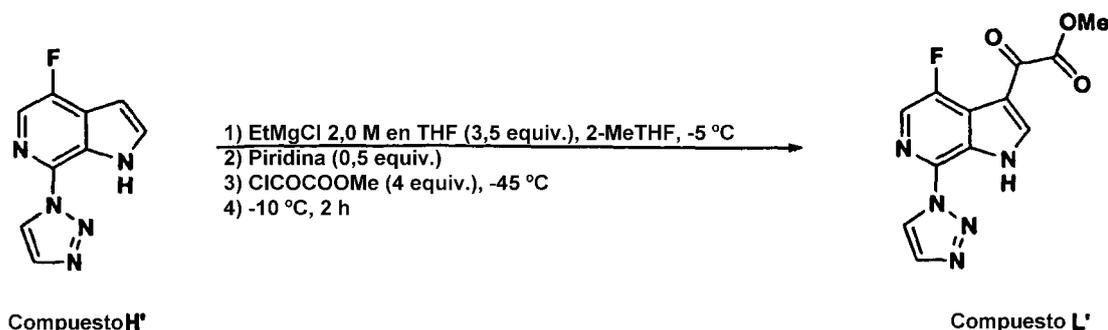


- 20 Se neutralizaron 15,00 g de G (sal HCl) con 90 ml de NaOH 1,0 N, después se extrajeron con 200 ml de EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con 2 x 100 ml de H₂O, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria, dando el sólido G' (9,872 g). Se añadieron 4-fluoro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-7-amina (G', 1,00 equiv, 65,3156 mmol; 9,8720 g), fosfato potásico dibásico (1,00 equiv; 65,3894 mmol; 11,5043 g), (E)-N'-(2,2-dimetoxietilideno)metanosulfono-hidrazida (G^a, 1,29 equiv 84,2901 mmol; 16,5400 g) y dimetilacetamida (100,00 ml)
- 25 en un matraz de 250 ml que se desgasificó y se purgó con N₂. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante ~10 min. La suspensión se calentó gradualmente durante ~50 min a 100 °C y la reacción se supervisó con HPLC. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a 20-22 °C. Se añadieron 300 ml de H₂O y la suspensión se agitó durante ~0,5 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con H₂O (3 x 100 ml) y se secó a 50 °C al vacío, proporcionando H' en forma de un sólido de color pardo (11,5141 g, rendimiento del 87 %, 99,2 AP).

30

EJEMPLO 9

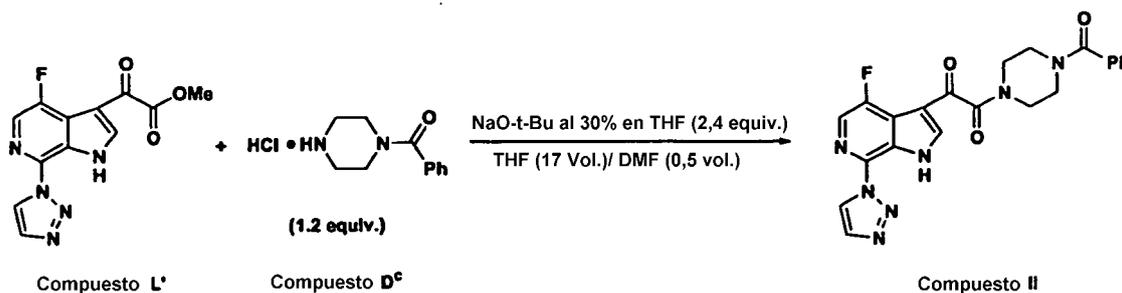
Preparación del Compuesto L' a partir del Compuesto H' (Ejemplo 6 u 8)



5 Se añadió cloruro de etil magnesio (500 ml de una solución 2 M en THF, 1000 mmol, 3,5 equiv.) a una solución del
 Compuesto H' (285,9 mmol) en THF (2324 ml) entre -5 y -10 °C. Después de 1 h de agitación a -10 °C, se añadió
 piridina (11,5 ml, 143 mmol, 0,5 equiv.) entre -5 y -10 °C. La mezcla se enfrió a entre -40 y -50 °C y cloroacetato
 de metilo (109,5 ml, 145,9 g, 1143,6 mmol, 4 equiv.) se añadió entre -40 y -50 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, se
 calentó a -10 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con metanol (116 ml, 91,9 g, 2868 mmol, 10 equiv.),
 10 seguido de agua (1452 g). La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con agua (2 x 580 ml) seguido
 de metanol (1 x 580 ml). Los sólidos se secaron entre 35 y 45 °C al vacío y un flujo de nitrógeno a LOD constante
 (pérdida en el secado) para producir 51,6 g del Compuesto L' (rendimiento del 62 %) en forma de un sólido de color
 blanquecino: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 8,59 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 8,11 (d,
 1H, J = 1,1 Hz), 3,92 (s, 3H); RMN ¹³C (400 MHz, DMSO-d₆) δ 177,8, 163,7, 152,5 (d, J = 259 Hz), 142,3, 134,3,
 131,8, 126,4 (d, J = 27,6 Hz), 125,8, 123,1, 122,6 (d, J = 20,7 Hz), 112,5, 53,1; HMS: calc. para C₁₂H₈FN₅O₃ [(M+H)
 15 ion]: 290,0689, encontrado: 290,0693.

EJEMPLO 10

Preparación del Compuesto II a partir del Compuesto L'



20 Se cargaron 10,0 g (0,0345 mol) del compuesto L', 9,4 g (0,0415 mol, 1,2 equiv. mol basado en potencias de ambos
 materiales de partida) del compuesto D°, 170 ml (10 ml/g del compuesto L') de THF y 5,0 ml (0,5 ml/g del compuesto
 L') de DMF en un matraz Morton de 3 bocas y 500 ml. El KF de la mezcla se midió y se añadieron 2,0 mol de
 ortoformiato de trimetilo/mol de la cantidad total de agua presente en la mezcla de reacción seguido de la adición de
 0,53 ml (0,2 mol equiv. de compuesto L') de ácido trifluoroacético y la mezcla resultante se agitó a temperatura
 25 ambiente durante 0,5 h. Si el KF de la mezcla no está por debajo de 100 ppm, puede añadirse agua y una cantidad
 1,0 equiv. mol adicional de ortoformiato de trimetilo. Cuando el KF está por debajo de 100 ppm, la mezcla se enfría a
 -10 a 0 °C. Se cargaron 33,9 ml (30,8 g, 2,7 mol equiv.) de una solución al 30 % en peso de t-butoxido sódico al 97
 % en THF en el matraz, manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a -5 a 0
 °C y se siguió por HPLC. Se determinó que la reacción se había completado cuando quedó menos del 1 % de área
 30 relativa (RAP) del compuesto L'. Se cargó 1,0 ml de agua (compuesto L' 0,1 ml/g, manteniendo la temperatura por
 debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C, se mantuvo a esta temperatura durante 1 h y después se
 enfrió de nuevo a 0 °C. Esta etapa degradó una impureza presente en la mezcla de reacción. Después, se añadieron
 49 ml (compuesto L' 1,9 ml/g) de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C y la solución homogénea
 resultante se filtró a través de un papel de filtro Whatman N° 4. El pH aparente de la mezcla se ajustó de 6,3 a 6,8
 35 con 51 ml de HCl 1 N. Se añadió agua (160 ml, compuesto L' 16 ml/g). La suspensión resultante que contenía la
 forma monohidrato H1 del compuesto II se calentó simplemente a reflujo (de 75 a 80 °C), se mantuvo a esta
 temperatura durante 0,5 h y se enfrió de 18 a 20 °C durante un periodo de 2 h. Los cristales se recogieron por
 filtración. La torta se lavó con 200 ml de agua, seguido de 50 ml de etanol absoluto, se deshidrató durante 1 h y se

secó al vacío de 50 a 55 °C para producir 12,8 g (83,0 %) de un sólido cristalino de color blanco. p.f. 281,16, RMN ¹H(300 MHz, d6-DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45 (s, 5H), 3,35-3,80 (m, 8H), 2,52 (s, 1H). RMN ¹³C (300 MHz, d6-DMSO) δ 184,4, 169,6, 165,8, 152,5 (d, J_{F-C} = 258 Hz), 141,9, 135,8, 134,4, 131,8, 130,1, 128,8, 127,4, 126,3 (d, J_{F-C} = 28 Hz), 125,9 (d, J_{F-C} = 9 Hz), 123,2, 122,2 (d, J_{F-C} = 22 Hz), 113,4, 45,7, 41,2; HMS calc. para C₂₂H₁₈FN₇O₃ 448,1533, encontrado 448,1530.

Los cristales resultantes se identificaron como cristales de Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol. Los patrones de difracción de rayos X en polvo calculados (simulados) y observados (experimentales) de los cristales de Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol se muestran en la Figura 5. El difractograma muestra picos específicos el intervalo 2θ de 5-36°, incluyendo aquellos valores de 2θ (CuKαλ = 1,5418 Å) 5,3 ± 0,1, 8,1 ± 0,1, 9,6 ± 0,1, 16,2±0,1, 17,0±0,1, 19,6±0,1, 20,7±0,1 y 23,2±0,1.

Los cristales de Forma N-1 muestran normalmente una fusión con descomposición con el comienzo de la endotermia a aproximadamente 279 °C de acuerdo con la calorimetría de exploración diferencial (DSC) Figura 6 y análisis termogravimétrico (TGA) (Figura 7). El TGA muestra una pérdida de peso insignificante hasta aproximadamente 100 °C, una isoterma de sorción de humedad de cristales de Forma N-1 se muestra en la Figura 8, que muestra una captación de agua de aproximadamente 0,1 % en peso en el intervalo de aproximadamente 25 % HR a aproximadamente 75 % HR a 25 °C.

EJEMPLO 10A

Preparación de Forma N-1 de Derivado II de 1,2,3-triazol a partir de la Forma P-6 correspondiente

Dos muestras de 10 mg de la forma P-6 del derivado II de 1,2,3-triazol se disolvieron en acetonitrilo acuoso y una mezcla de disolventes que contenía CH₂Cl₂, MeOH y acetonitrilo. Se obtuvieron soluciones transparentes por calentamiento. Aparecieron agujas finas pequeñas, se mantuvieron en las soluciones a 45 °C durante unos pocos días y después a temperatura ambiente para que los cristales se agrandaran. Una muestra de 10 mg se disolvió en 0,7 ml de acetonitrilo y 0,7 ml de MeOH. Se obtuvo una solución transparente por calentamiento. La evaporación lenta de la solución proporcionó bastoncillos grandes de cristales que se identificaron como la forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol.

La forma P-6 del derivado II de 1,2,3-triazol se obtuvo por cristalización del derivado II de 1,2,3-triazol en bruto con MeOH seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt/CHCl₃/MeOH.

EJEMPLO 10B

Preparación de la Forma N-1 del Derivado II de 1,2,3-triazol a partir de la Forma P-2 correspondiente

Se mantuvieron muestras de 4-10 mg de la forma P-2 de 1,2,3-triazol en un recipiente de aluminio DSC. Este recipiente se puso en la célula DSC 2910 y se calentó a 265 °C a 10 °C/min y se enfrió al aire a TA. El análisis DSC del material resultante mostró una sola endotermia de fusión a 275 °C, indicativa de la Forma N-1 pura.

EJEMPLO 10C

Preparación de la Forma N-1 o Derivado de 1,2,3-triazol por Transformación Mediada por Disolvente a partir de la Forma P-2 correspondiente

Se agitaron 60 mg de la forma P-2 forma del derivado II de 1,2,3-triazol en 3 ml de IPA durante 1-2 días. La suspensión se filtró y el residuo sólido se secó al aire. Se obtuvo un polvo de color blanco, el análisis DSC para el mismo mostró una sola endotermia de fusión a 278,8 °C, coincidiendo con una forma N-1 pura. Su PXRD también fue diferente de la forma original.

La forma P-2 se preparó por cristalización del derivado II de 1,2,3-triazol con MeOH o por cristalización del derivado II de 1,2,3-triazol en bruto con MeOH seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/AcOEt/CHCl₃/eOH.

EJEMPLO 11

Preparación del Derivado II de 1,2,3-Triazol amorfo estabilizado/PVP (40/60 p/p) usando evaporación ultrarrápida

Una mezcla de 50 ml de acetonitrilo y 50 ml de etanol se añadió a una mezcla de Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol (0,12 g) y polivinilpirrolidona (PVP K-30) (0,18 g). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 70 °C para realizar la solubilización. La solución resultante se filtró a través de un filtro de 0,45 o 0,20 μm y el disolvente se destiló usando evaporación ultrarrápida.

La amorfización completa se confirmó por DSC (Figura 1) y PXRD (Figura 2).

EJEMPLO 12**Preparación de Derivado II de 1,2,3-Triazol amorfo estabilizado por Secado por Pulverización (Intermedio secado por pulverización, SDI)**

El secado por pulverización de la Forma N-1 cristalina del derivado II de 1,2,3-triazol con diversos excipientes a diferentes composiciones dio como resultado el derivado II de 1,2,3-triazol amorfo. Las siguientes composiciones se usaron para preparar el derivado II de 1,2,3-triazol amorfo: derivado II de 1,2,3-triazol al 20 %/polivinilpirrolidona K30 al 80 % (PVP, p/p), derivado II de 1,2,3-triazol al 20 %/PVP-VA al 80 % (copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, p/p), derivado II de 1,2,3-triazol al 40 %/polivinilpirrolidona K30 al 60 % (PVP, p/p), derivado II de 1,2,3-triazol al 40 %/PVP-VA al 60 % (copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, p/p), derivado II de 1,2,3-triazol al 20 %/PVP-VA al 75 %/succinato de d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 al 5 % (TPGS). Los disolventes usados para disolver la mezcla por secado por pulverización incluyeron diclorometano, diclorometano/etanol (80/20, v/v) y diclorometano/etanol/agua (80/19/1, v/v/v).

El procedimiento preferido para preparar el derivado II de 1,2,3-triazol amorfo es disolver derivado II de 1,2,3-triazol al 40 %/PVP K30 al 60 % a 5 mg/ml en diclorometano/etanol/agua (80/19/1, v/v/v). Después, la solución se seca por pulverización para dar derivado II de 1,2,3-triazol amorfo al 40 %/ PVP-K30 al 60 %. Los detalles de este procedimiento se proporcionan en el Ejemplo 12.

EJEMPLO 13**Preparación de 1,2,3-Triazol amorfo por Secado por Pulverización**

Se disolvieron la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol (4,0 g) y PVP-K30 (6,0 g) en 800 ml de agua/etanol/diclorometano 1/19/80 (v/v), concentración de sólidos total: 1,25 % p/v. La solución se filtró para retirar la materia extraña. La solución filtrada se pulverizó a una velocidad del 5 % (~8 ml/min) con atomización con nitrógeno de 400 NI/hora. La temperatura de entrada del secador de pulverización se mantuvo a 100±55 °C. La temperatura de salida se mantuvo a 65±55 °C. La partículas resultantes se separaron en a ciclón y se recogieron en un recipiente de recepción.

Intervalo de condiciones de procesamiento usadas en un secador por pulverización Buchi B-191:

Temperatura de entrada: 45-110 °C
 Temperatura de salida: 35-70 °C
 Caudal: ~8-15 ml/min
 Concentración de la solución: 0,65-1,25 % p/v

Un patrón PXRD típico del derivado II de 1,2,3-triazol amorfo preparado por secado por pulverización en presencia de excipientes se proporciona en la Figura 3. La curva de DSC modulada típica (MDSC) del derivado II de 1,2,3-triazol amorfo en presencia de excipientes se proporciona en la Figura 4a (recipiente abierto) y en la Figura 4b (recipiente cerrado herméticamente).

EJEMPLO 14**Preparación del Derivado II de 1,2,3-Triazol amorfo, empleando un SD-Micro Spray Dryer**

La Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol (16 g) y PVP Plasdon-29/32 (equivalente a K30) (24 g) se disolvieron en un disolvente mixto de DCM 3395,7 g (diclorometano) y etanol absoluto 505,2 g (graduación del 100 %). La concentración de sólidos total fue ~1,02 % (p/p). La solución se pulverizó a través de un inyector de dos fluidos (diámetro 0,5 mm) con presión de atomización con nitrógeno a 0,5 bar y un caudal de líquidos de ~30 g/min. El caudal de gas de procesamiento (nitrógeno caliente) se ajustó a ~25 kg/h. La temperatura de entrada del secador de pulverización se mantuvo a 70±5 °C. La temperatura de salida se mantuvo a 45±5 °C. Las partículas resultantes se separaron en un ciclón y se recogieron en un recipiente de recepción.

Se ensayaron condiciones adicionales usando un sacador de pulverización SD Micro de Niro:

Intervalo de condiciones de procesamiento:

Temperatura de entrada: 60-100 °C
 Temperatura de salida: 40-80 °C
 Caudal: 20-30 g/min

La concentración de la solución se mantuvo en aproximadamente 1 % p/p

EJEMPLO 15

Derivado II de 1,2,3-triazol amorfo Preparado en un secador de pulverización PSD-1

5 Se disolvieron la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol (134 g) y PVP (Plasdone-29/32, 201 g) en un disolvente premezclado que contenía etanol absoluto (graduación 100 %) y DCM (4,2 kg/28,4 kg). La concentración de sólidos total fue ~1,03 % (p/p). La solución se pulverizó en un secador de pulverización Niro PSD-1 equipado con un inyector de dos fluidos (diámetro 1,0 mm). Un filtro en línea (Demicap Peplyn Plus, abertura de 0,2-10 micrómetros) se usó (antes de bombear la solución a la boquilla de pulverización) para retirar cualquier partícula en la solución. Después, la solución filtrada se pulverizó a través de la boquilla de dos fluidos con atomización con presión de nitrógeno a 0,4 bar. El caudal de gas de procesamiento (nitrógeno caliente) se ajustó a ~80 kg/h. La temperatura de entrada del secador de pulverización se mantuvo a 110±25 °C y la temperatura de salida se mantuvo a 65±25 °C. El caudal de solución de alimentación se ajustó en consecuencia (para mantener las temperaturas de procesado) pero se midió que era aprox. 80 g/min.

15 Las partículas resultantes se separaron en un ciclón y se recogieron en un recipiente de recepción. Se recogió más material del filtro de bolsa que se situó después del ciclón. El material se secó al horno adicionalmente para retirar el DCM disolvente residual.

20 El lote del mismo tamaño se repitió en 3 sublotos y se recogieron un total de 631 g de intermedio secado por pulverización. El rendimiento utilizable total fue 62,8 %. Se recogió más material de la bolsa de filtro, del cepillado de la cámara de secado y de los recipientes que recogen los residuos del proceso y de inicio/parada. El recuento total de material se añadió a 90 %.

EJEMPLO 16

Derivado II de 1,2,3-triazol amorfo Preparado en un secador de pulverización PSD-1

25 Se disolvieron la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol (138 g) y PVP (Plasdone-29/32, 207 g) en un disolvente premezclado que contenía etanol absoluto (graduación 100 %) y DCM (4,4 kg/29,3 kg). La concentración de sólidos total fue ~1,03 %. La solución se pulverizó usando un secador de pulverización Niro PSD-1 equipado con una boquilla de dos fluidos (diámetro 1,0 mm). Un filtro en línea (Demicap Peplyn Plus, abertura de 0,2-10 micrómetros) se usó (antes de que la solución se bombeara en la boquilla de pulverización) para retirar cualquier partícula en la solución. Después, la solución filtrada se pulverizó a través de una boquilla de dos fluidos con presión de atomización de nitrógeno a 0,4 bar. El caudal de gas de procesado (nitrógeno caliente) se ajustó a ~80 kg/h. La temperatura de entrada del secador de pulverización se mantuvo a 110±2 °C y la temperatura de salida se mantuvo a 65±2 °C. El caudal de solución de alimentación se ajustó en consecuencia (para mantener las temperaturas de procesado) pero se midió que era aprox. 80 g/min. Las partículas resultantes se separaron en un ciclón y se recogieron en un recipiente de recepción. El material se secó adicionalmente un Procesador de lecho fluido Niro-Aeromatic MP-1 para retirar el disolvente residual. El lote del mismo tamaño se repitió en 6 sublotos y se recogieron un total de 1130 g de intermedio de secado por pulverización. El rendimiento utilizable total fue 54,6 %. Se recogió más material de la bolsa de filtro, del cepillado de la cámara de secado y de los recipientes que recogen los residuos del proceso y de inicio/parada. El recuento total de material fue 89 %.

EJEMPLO 17

Estudios de Formas Cristalinas Preparadas en Ejemplos anteriores

- 40 1. Los datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) se obtuvieron con un difractómetro Bruker D8 Advance (Karlsruhe, Alemania) que se equipó con una fuente de CuK α monocroma que funcionaba a una carga del tubo de 40 KV y 40 mA. Se emplearon un sistema de divergencia, antidispersión y con rendijas de recepción de 1,0, 1,0 y 0,1mm, respectivamente. La muestra se exploró en un modo de barrido acoplado bloqueado (tamaño de etapa 0,05°; velocidad de exploración 0,4 s por etapa) de 5 a 40° 2 θ .
- 45 2. También se obtuvieron datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) usando un Bruker GADDS (General Area Detector Diffraction System) manual. Las muestras de polvo se colocaron en capilares de vidrio de pared fina de 1 mm de diámetro o inferior; el capilar se hizo girar durante la recogida de datos. La distancia muestra-detector fue de 15 cm. La radiación fue Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Los datos se recogieron para 3<2 θ <35° con un tiempo de exposición de muestra de al menos 1800 segundos.
- 50 3. Todos los patrones PXRD simulados se calcularon a partir de coordenadas atómicas refinadas de estructuras cristalinas a temperatura ambiente, usando software JPOWD (JPOWD. Powder Diffraction Simulation and Structure Display. Materials Data Inc., Livermore, California, Estados Unidos, 2000).

4. Los datos de rayos X de un solo cristal se recogieron en un difractor Bruker SMART 2K CCD equipado con radiación Cu K α monocromática de grafito, ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$). Un conjunto de datos completo se recogió usando el modo de barrido ω durante el intervalo 2θ con una distancia de detector a cristal de 4,98 cm. Una corrección de absorción empírica usó la rutina SADABS asociada con el difractor (Bruker AXS. 1998, SMART y SAINTPLUS. área Detector Control and Integration Software, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, Estados Unidos, 1998). Los parámetros finales de celdilla unidad se determinaron usando el conjunto completo de datos.
5. Todas las estructuras se disolvieron por procedimientos directos y se refinaron por las técnicas mínimos cuadrados de matriz completa, usando SHELX-TL (Sheldrick, GM. 1997, SHELXTL. Structure Determination Programs. Version 5,10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, Estados Unidos.).
6. Los parámetros atómicos obtenidos (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron a través de mínimos cuadrados de matriz completa. La función reducida en los refinamientos fue $\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F| - |F|| / \sum |F_o|$ mientras $R_w = [\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ cuando w es función de ponderación adecuada basada en errores en las intensidades observadas. Se examinaron mapas diferentes en todas las etapas del refinamiento. Se introdujeron átomos de hidrógeno en posiciones ideales con factores de temperatura isotrópicos.
7. Los datos cristalinos para la forma N-1 de la invención incluyendo constantes de celdilla unidad, grupo espacial y coordenadas atómicas en la unidad asimétrica se clasifican en las Tablas 1 y 2. Un recuento detallado de la técnica usada para el análisis de un solo cristal puede encontrarse en Stout & Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", (MacMillan, 1968).
8. Los experimentos de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se realizaron en un modelo Q1000 de TA Instruments™. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en un recipiente de aluminio abierto o recipiente cerrado herméticamente con picaduras, se registraron de forma precisa a una centésima de miligramo y se transfirieron a la DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recogieron entre temperatura ambiente y 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El gráfico se hizo con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.
9. Los experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) se realizaron en un modelo Q500 de TA Instruments™. La muestra (aproximadamente 10-30 mg) se puso en un recipiente de platino tarado anteriormente. El peso de la muestra se midió de forma precisa y se registró a una milésima de miligramo mediante el instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recogieron entre temperatura ambiente y 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.
10. Las isoterms de sorción de humedades se recogieron en un VTI SGA-100 Symmetric Vapor Analyzer, usando aproximadamente 10 mg de muestra. La muestra se secó a 60 °C hasta que se obtuvo una velocidad de pérdida de 0,0005 % en peso/min durante 10 minutos. La muestra se ensayó a 25 °C y 3 ó 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85 y 95 % HR. Se consiguió equilibrio en cada HR cuando se consiguió la velocidad de 0,0003 % en peso/min durante 35 minutos o un máximo de 600 minutos.

35

TABLA 1

Datos de un solo Cristal y refinamiento de estructura para la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol		
Fórmula empírica	C ₂₂ H ₁₈ F ₁ N ₇ O ₃	
Peso de fórmula	447,43	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, C2/c	
Dimensiones de celdilla unidad	a = 39,2481(14) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 5,5577(2) Å	$\beta = 122,399(4)^\circ$
	c = 21,8072(10) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	4016,3(3) Å ³	
Z, Densidad calculada	8, 1,480 Kg/m ³	
Coefficiente de absorción	0,918 mm ⁻¹	
Tamaño de cristal	0,25 x 0,05 x 0,02 mm	
Intervalo de θ para recogida de datos	2,67 a 60,40°	

Se clasifican coordenadas atómicas fraccionarias para la Forma N-1 del derivado II de 1,2,3-triazol en la Tabla 2.

TABLA 2

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$). U (equiv.) se definen como un tercio de la traza de tensor Uij ortogonalizado				
	x	y	z	U (equiv.)
O(1)	5444(1)	-432(9)	3445(2)	67(1)
O(2)	5456(1)	993(7)	4862(2)	56(1)
O(3)	3827(1)	6741(12)	1978(3)	114(2)
N(1)	6607(1)	2448(8)	4493(2)	45(1)
N(2)	6700(1)	7748(8)	5605(3)	50(1)
N(3)	7232(1)	6125(8)	5563(2)	42(1)
N(4)	7408(1)	4199(8)	5474(3)	56(1)
N(5)	7788(1)	4753(9)	5745(3)	55(1)
N(6)	4959(2)	2636(10)	3810(3)	64(2)
N(7)	4293(2)	5667(13)	3089(3)	96(2)
F(1)	5666(1)	6028(6)	4842(2)	65(1)

ES 2 368 788 T3

(Continuación)

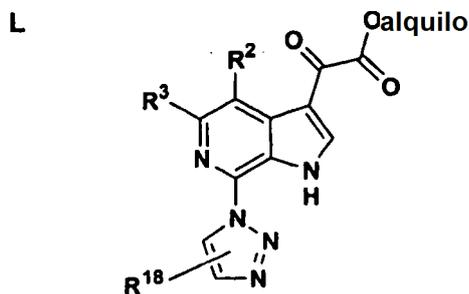
Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$). U (equiv.) se define como un tercio de la traza de tensor U_{ij} ortogonalizado				
C(1)	6257(2)	1249(10)	4093(3)	42(1)
C(2)	6558(2)	4283(9)	4866(3)	39(1)
C(3)	6817(2)	6046(10)	5328(3)	44(1)
C(4)	6311(2)	7685(11)	5420(3)	54(2)
C(5)	6048(2)	5980(10)	4996(3)	46(2)
C(6)	6159(2)	4181(10)	4692(3)	41(1)
C(7)	5973(2)	2191(10)	4214(3)	41(1)
C(8)	7846(2)	7025(12)	5999(3)	58(2)
C(9)	7499(2)	7938(11)	5889(3)	56(2)
C(10)	5578(2)	1128(11)	3916(3)	47(2)
C(11)	5323(2)	1688(10)	4246(3)	47(2)
C(12)	4820(3)	3682(18)	3094(5)	117(4)
C(13)	4618(2)	5763(19)	2945(5)	123(4)
C(14)	4444(3)	4810(20)	3842(5)	122(4)
C(15)	4649(2)	2648(14)	3988(4)	80(2)
C(16)	3917(2)	6071(12)	2578(4)	61(2)
C(17)	3590(2)	5667(11)	2728(3)	49(2)
C(18)	3509(2)	7309(12)	3101(4)	70(2)
C(19)	3179(2)	6970(15)	3168(4)	77(2)
C(20)	2942(2)	5019(18)	2868(4)	81(2)
C(21)	3022(2)	3372(14)	2494(4)	76(2)
C(22)	3349(2)	3710(12)	2431(4)	68(2)
H(1 N)	6827	2124	4513	70(20)
H(1A)	6213	-24	3782	50
H(4A)	6221	8889	5597	65
H(8A)	8091	7845	6218	70
H(9A)	7455	9460	6010	67
H(12A)	5053	3938	3058	1401
H(12B)	4647	2519	2725	140

(Continuación)

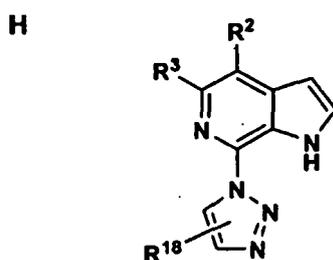
Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$). U (equiv.) se define como un tercio de la traza de tensor U_{ij} ortogonalizado				
H(13A)	4503	6161	2438	148
H(13B)	4805	7033	3236	148
H(14A)	4622	6017	4187	147
H(14B)	4217	4613	3901	147
H(15A)	4456	1382	3715	96
H(15B)	4775	2283	4500	96
H(18A)	3674	8648	3309	84
H(19A)	3122	8087	3419	93
H(20A)	2722	4787	2915	97
H(21A)	2857	2035	2284	91
H(22A)	3405	2585	2182	82

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el compuesto L, que tiene la estructura

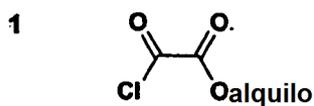


que comprende someter el compuesto H de la estructura



5

a una reacción de acilación de Grignard cuando el cloruro de ácido 1



se hace reaccionar con el compuesto H para formar el compuesto L.

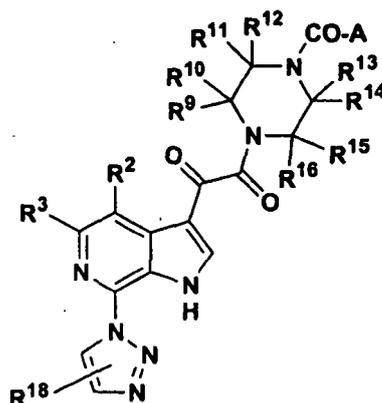
10 en el que la reacción de acilación de Grignard se realiza en presencia de C_2H_5MgCl en un disolvente orgánico, 2- CH_3THF y una base orgánica,

en el que la reacción de acilación de Grignard se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -50 a aproximadamente 25 °C y

en el que en los compuestos L y H, R^2 es F, R^3 es H y R^{18} es H o alquilo.

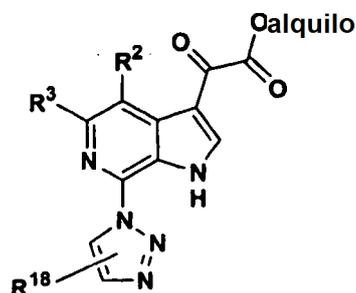
2. Un procedimiento para preparar un compuesto IIA que tiene la estructura

IIA

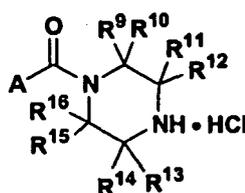


que comprende hacer reaccionar el compuesto L, que se prepara por el procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, de la estructura

L



5 con un compuesto de la estructura

D^a

10 en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en el que dicho arilo es fenilo o naftilo; dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos de los miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -C(O)NH₂, alquilo C₁₋₆, -NHC(O)CH₃, halógeno y trifluorometilo; y

cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ es independientemente H o

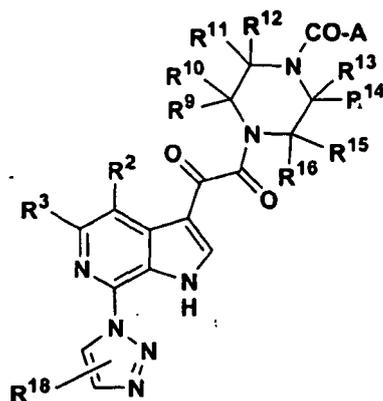
alquilo (C₁₋₆) que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos iguales o diferentes;

15 en presencia de una base organometálica para formar el compuesto IIA,

en el que la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 50 °C y en el que en los compuestos IIA y L, R² es F, R³ es H y R¹⁸ es H o alquilo.

3. Un procedimiento para preparar el compuesto IIA que tiene la estructura

IIA



en la que A se selecciona entre alcoxi C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en el que arilo es fenilo o naftilo; el heteroarilo se selecciona entre piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; y el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos de los miembros iguales o diferentes seleccionados entre amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -C(O)NH₂, alquilo C₁₋₆, -NHC(O)CH₃, halógeno y trifluorometilo; R¹⁸ es H o alquilo; R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, COOR⁵⁶, XR⁵⁷, C(O)R⁷, C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, B, D y E;

B se selecciona entre el grupo que consiste en -C(=NR⁴⁶)(R⁴⁷), C(O)NR⁴⁰R⁴¹, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, S(O)₂R⁸, C(O)R⁷, XR^{8a}, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁰R⁴¹, alquil (C₁₋₆)-COOR^{8b}; en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que el arilo es naftilo o fenilo sustituido; en el que heteroarilo un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para un sistema monocíclico y hasta 12 átomos en un sistema bicíclico condensado, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico es un anillo monocíclico de 3 a 7 miembros que puede contener de 1 a 2 heteroátomos en la estructura de anillo y que puede estar condensado con un anillo de benceno o piridina;

D se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en C(O)NR⁵⁵R⁵⁶, hidroxilo, ciano y XR⁵⁷;

X se selecciona entre el grupo que consiste en NH, NCH₃ O y S;

E se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆); en el que dicho alquilo (C₁₋₆) y alqueno (C₂₋₆) están independientemente sustituidos opcionalmente con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo, SMe, SPh, -C(O)NR⁵⁶R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, SO₂-alquilo (C₁₋₆) y SO₂Ph, en el que heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos;

F se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, tialcoxi (C₁₋₆), ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴²C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²C(O)-arilo, -NR⁴²C(O)-heteroarilo, -NR⁴²C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 ó 6 miembros, -NR⁴²S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴²S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴²S(O)₂-arilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴²S(O)₂-heteroalíclico,

S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), S(O)₂-arilo, -S(O)₂ NR⁴²R⁴³, NR⁴²R⁴³, alquil (C₁₋₆)-C(O)NR⁴²R⁴³, C(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)NR⁴²R⁴³, OC(O)NR⁴²R⁴³, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴²R⁴³, COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo, heteroalíclico, alcoxi (C₁₋₆) y ariloxi, están opcionalmente sustituidos con uno a nueve halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo,

heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi (C₁₋₆), ariloxi, ciano, halógeno, nitro, -C(O)R⁵⁷, bencilo, -NR⁴⁸C(O)-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸C(O)-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸C(O)-arilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroarilo, -NR⁴⁸C(O)-heteroalíclico, una N-lactama cíclica de anillo de 4, 5 ó 6 miembros, -NR⁴⁸S(O)₂-alquilo (C₁₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-cicloalquilo (C₃₋₆), -NR⁴⁸S(O)₂-arilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroarilo, -NR⁴⁸S(O)₂-heteroalíclico, sulfonilo, sulfonilo, sulfonamida, NR⁴⁸R⁴⁹,

alquil (C₁₋₆) C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, OC(O)NR⁴⁸R⁴⁹, NHC(O)OR⁵⁴, alquil (C₁₋₆)-NR⁴⁸R⁴⁹ COOR⁵⁴ y alquil (C₁₋₆)-COOR⁵⁴; en el que arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico;

en el que dicho arilo, heteroarilo, y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o con de uno a tres sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

en el que para R⁷, R⁸, R^{8a}, R^{8b} arilo es fenilo; heteroarilo un sistema mono o bicíclico que contiene de 3 a 7 átomos en el anillo para sistemas monocíclicos y hasta 10 átomos en un sistema bicíclico, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; en el que heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquino (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que dicho alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), alqueno (C₂₋₆), cicloalqueno (C₃₋₇), alquino (C₂₋₆), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

R^{8a} es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y heteroalíclico; en el que cada miembro está independientemente sustituido opcionalmente con uno a seis halógenos iguales o diferentes o de uno a cinco sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F;

R^{8b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

R⁴⁰ y R⁴¹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en

(a) hidrógeno;

(b) alquilo (C₁₋₆) o cicloalquilo (C₃₋₇) sustituido con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; y

(c) alcoxi (C₁₋₆), arilo, heteroarilo o heteroalíclico; o R⁴⁰ y R⁴¹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y

en el que dicho arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo F; en el que para R⁴⁰ y R⁴¹ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico se selecciona entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina; con la condición de que cuando B es C(O)NR⁴⁰R⁴¹, al menos uno de R⁴⁰ y R⁴¹ no se seleccione entre los grupos (a) o (b);

R⁴² y R⁴³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), alilo, alcoxi (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico; o R⁴² y R⁴³ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, 4-NMe piperazina, piperidina, azepina y morfolina; y en el que dicho alquilo (C₁₋₆), alilo (C₁₋₆), cicloalquilo (C₃₋₇), arilo, heteroarilo y heteroalíclico están opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos iguales o diferentes o de uno a dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo G; en el que para R⁴² y R⁴³ arilo es fenilo; heteroarilo es un sistema monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 4 heteroátomos; heteroalíclico es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en aziridina, azetidina, pirrolidina, piperazina, piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, azepina y morfolina;

R⁴⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en H, OR⁵⁷, y NR⁵⁵R⁵⁶;

R⁴⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en H, amino, halógeno, fenilo y alquilo (C₁₋₆);

R⁴⁸ y R⁴⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo;

R⁵⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁴ es alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆);

R⁵⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁₋₆); y

R⁵⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁₋₆) y fenilo,

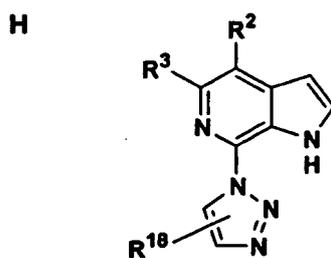
en el que A se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, arilo y heteroarilo; en el que dicho arilo es fenilo o naftilo; dicho heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en

5 piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo; y dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos de los miembros iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆,

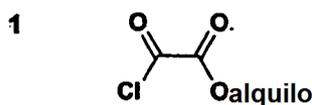
-C(O)NH₂, alquilo C₁₋₆, -NHC(O)CH₃, halógeno y trifluorometilo; y

10 cada uno de R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente H o alquilo (C₁₋₆) que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos iguales o diferentes;

que comprende someter un compuesto H como se define en la Reivindicación 1 de la estructura

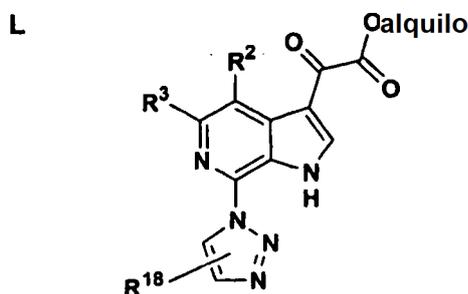


a una reacción de acilación de Grignard, en la que el cloruro de ácido 1

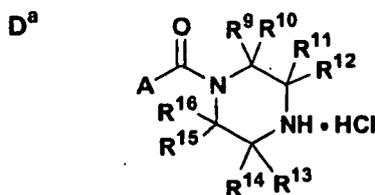


15

se hace reaccionar con el compuesto H para formar el compuesto L



y haciendo reaccionar el compuesto L con un compuesto D^a de la estructura



20 en presencia de una base organometálica para formar un compuesto IIA.

4. El procedimiento como se ha definido en la reivindicación 3, en el que la reacción de acilación de Grignard se realiza en presencia de C_2H_5MgCl en un disolvente orgánico, 2- CH_3 THF y una base orgánica,

en el que la reacción de acilación de Grignard se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -40 a aproximadamente -50 °C,

5 en el que en los compuestos IIA, L y H, R^2 es F, y R^3 es H y

en el que la reacción del compuesto L y el compuesto D^a se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -5 a aproximadamente 5 °C.

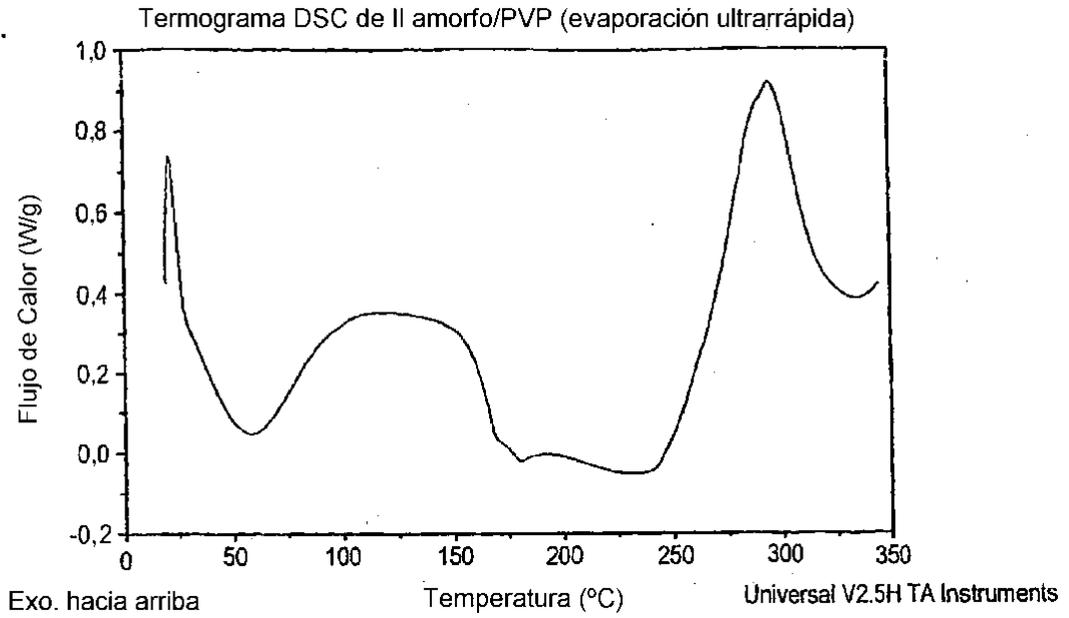


FIG. 1

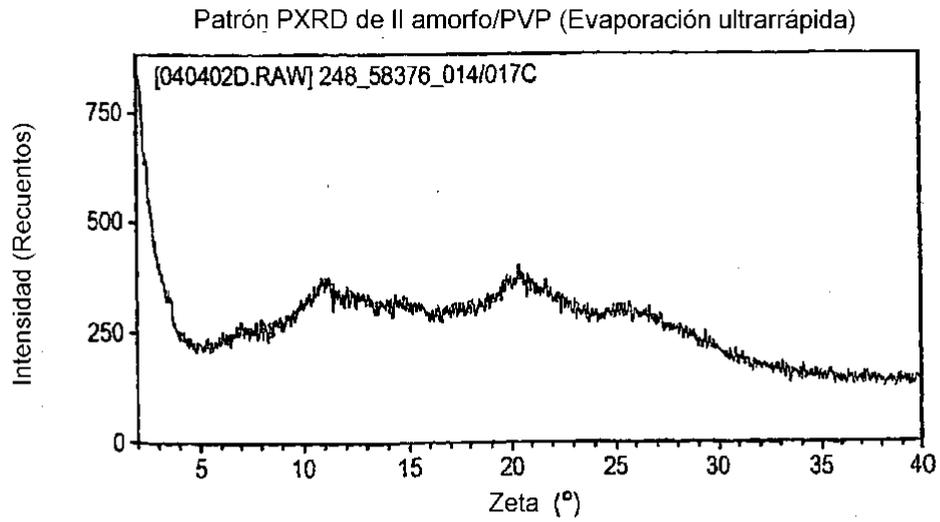


FIG. 2

patrón PXRD de II amorfo secado por pulverización/PVP-K30 (SDI)

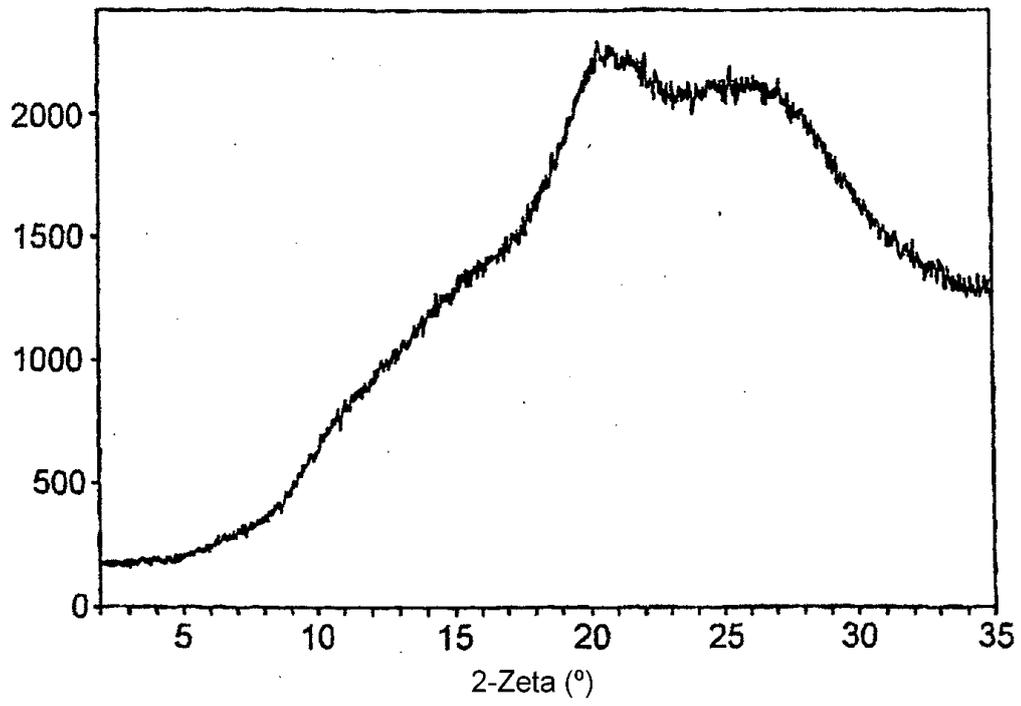


FIG. 3

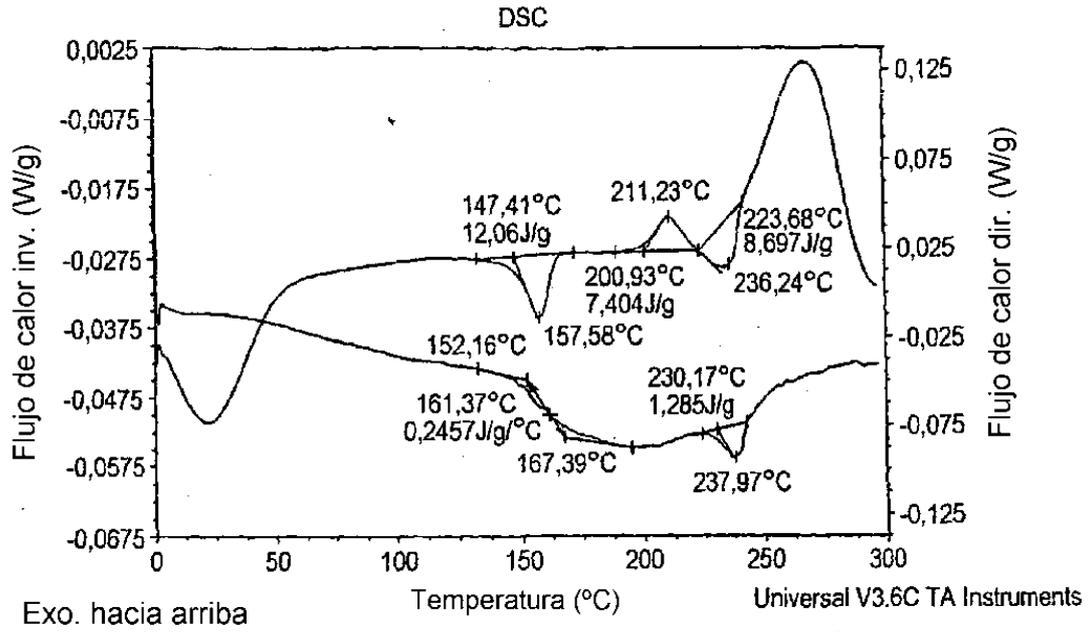


FIG. 4a

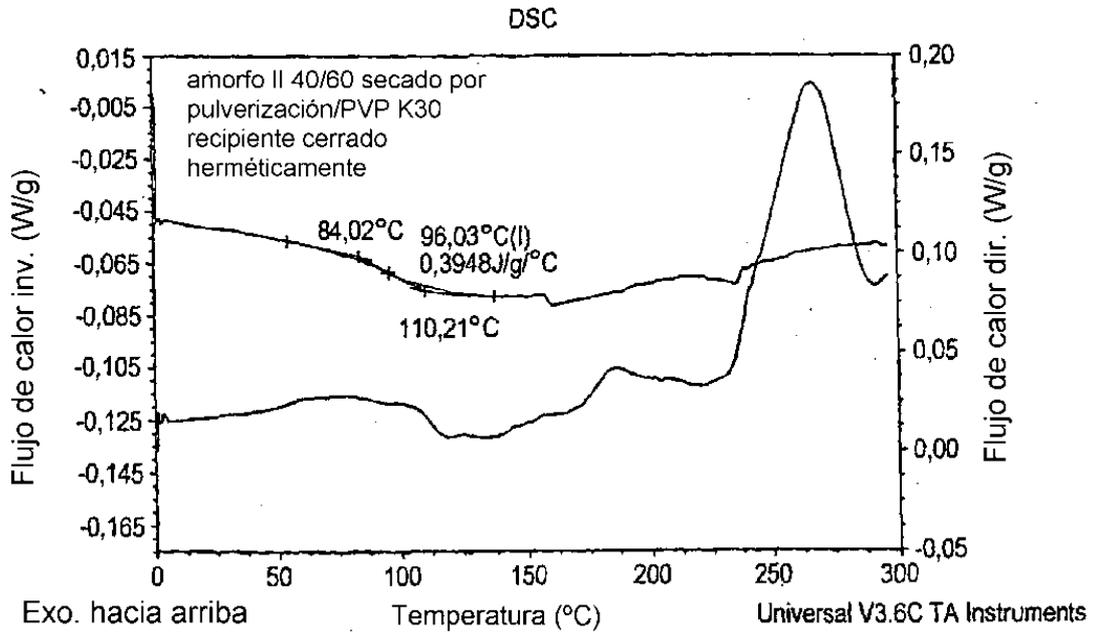


FIG. 4b

Curvas DSC moduladas de II amorfo/PVP K30 preparado por secado por pulverización

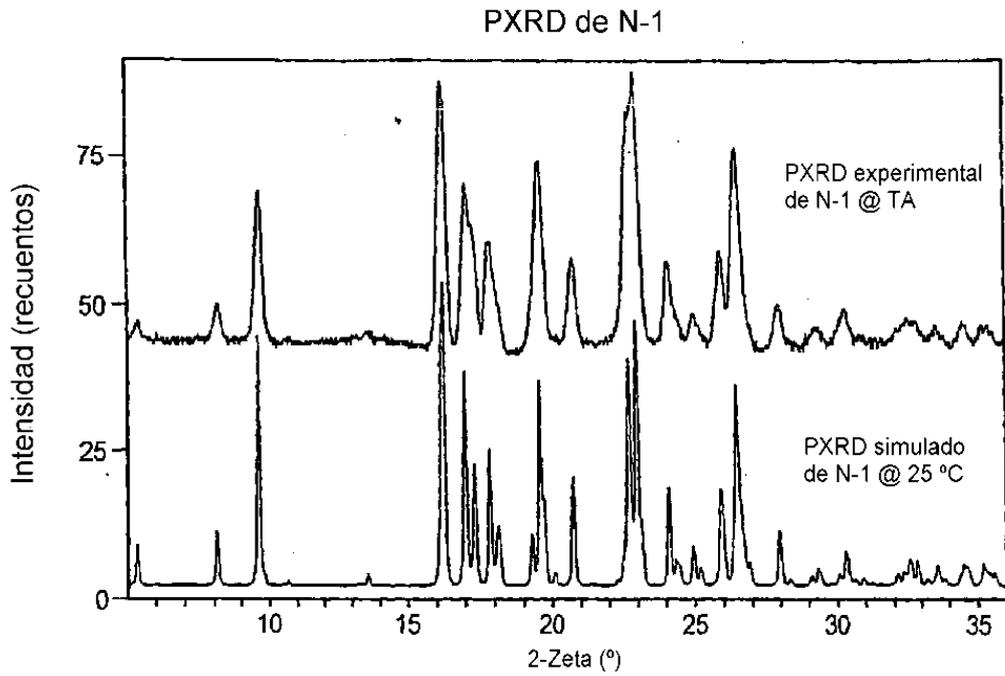


FIG. 5

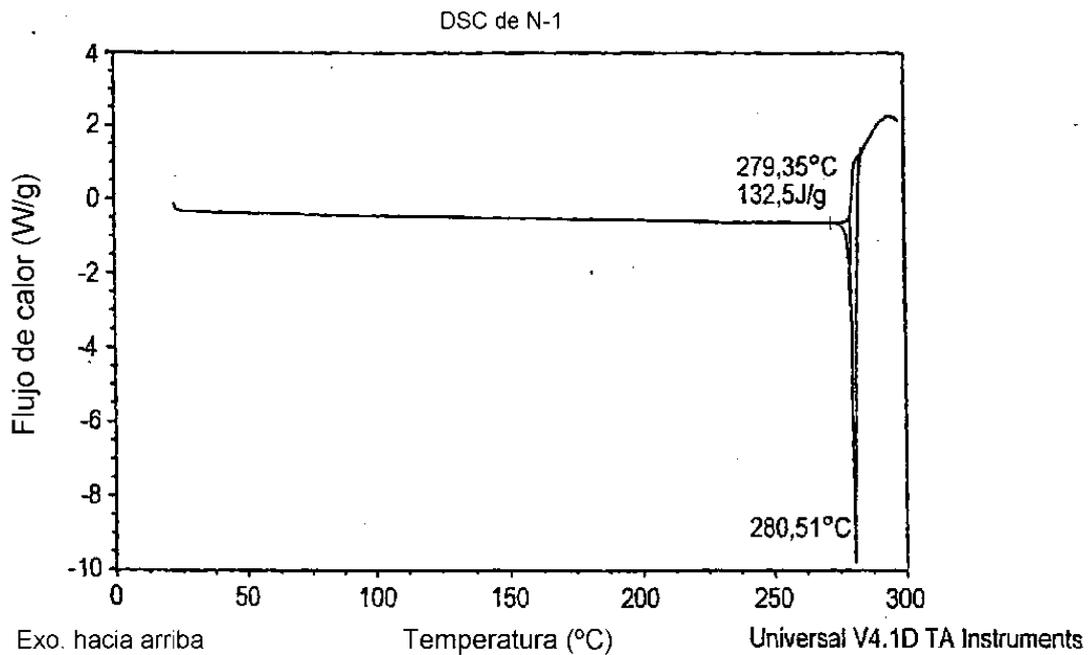


FIG. 6

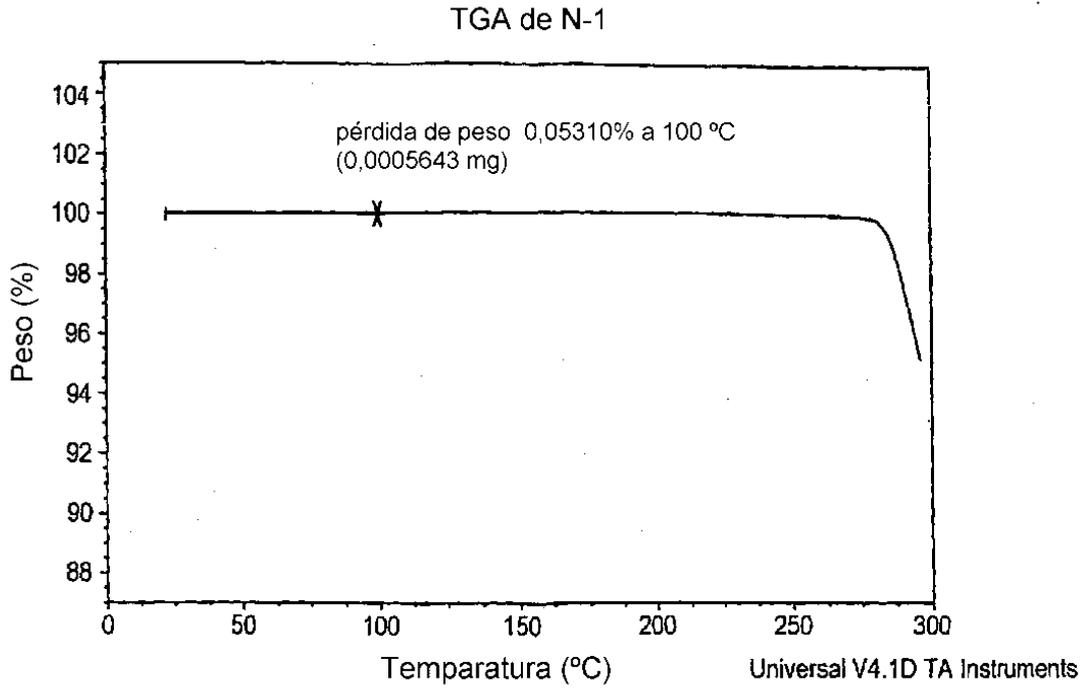


FIG. 7

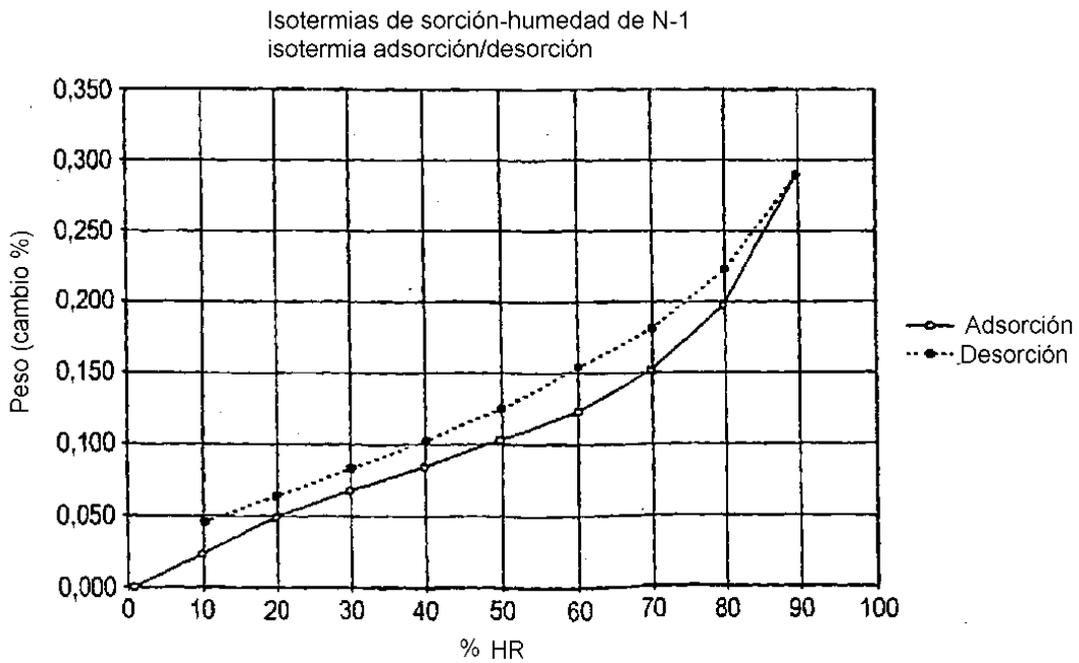


FIG. 8