

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 718**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2007 E 07794969 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2018372**

54 Título: **Formas cristalinas y procesos para la preparación de fenil-pirazoles útiles como moduladores del receptor de serotonina 5-HT_{2A}**

30 Prioridad:

18.05.2006 US 801789 P

02.04.2007 US 921318 P

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

21.08.2015

73 Titular/es:

**ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6154 Nancy Ridge Drive
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**GHARBAOUI, TAWFIK;
SENGUPTA, DIPANJAN;
KRISHNAN, ASHWIN M.;
SHAH, NAINESH;
MACIAS, MARK;
HART, RYAN M.;
LALLY, EDWARD A. y
DUFFIELD, JONATHAN J**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 543 718 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas y procesos para la preparación de fenil-pirazoles útiles como moduladores del receptor de serotonina 5-HT_{2A}

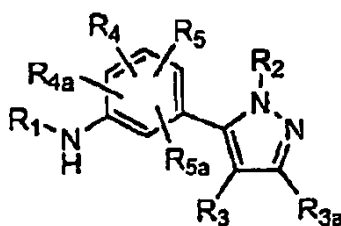
En la presente memoria se describen procesos para la preparación de fenil-pirazoles de fórmula (I) y sales y composiciones farmacéuticas de los mismos, útiles como moduladores de la actividad del receptor de serotonina 5-HT_{2A}. También se describen en la presente memoria intermedios usados en los procesos, y su preparación. También se describen en la presente memoria formas cristalinas de moduladores de los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, composiciones de las mismas y métodos de uso de las mismas.

Antecedentes

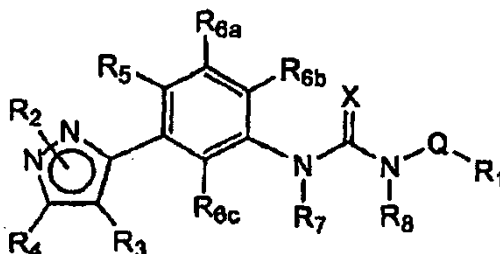
Los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) son una clase importante de receptores acoplados a la proteína G. Los receptores de serotonina se dividen en siete subfamilias, denominadas 5-HT, hasta 5-HT₇, ambas inclusive. Estas subfamilias se dividen en subtipos. Por ejemplo, la subfamilia 5-HT₂ se divide en tres subtipos de receptores: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Ciertos fenil-pirazoles son moduladores de la actividad del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} útiles en el tratamiento de la agregación plaquetaria, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, asma o síntomas de la misma, agitación o un síntoma de la misma, trastornos del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Grilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o no especificada, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia no especificada y trastornos relacionados, trastornos del sueño, trastornos relacionados con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva y similares.

Dado que los compuestos fármaco que tienen, por ejemplo, estabilidad mejorada, solubilidad, vida útil y farmacológicamente *in vivo*, se buscan constantemente, existe una necesidad continua de sales, hidratos, solvatos y formas polimórficas cristalinas de moléculas de fármacos ya existentes nuevos o más puros. La forma cristalina del cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io, designada como Forma I y la forma cristalina de carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io designada como Forma I, se describen en el presente documento para satisfacer esta y otras necesidades.

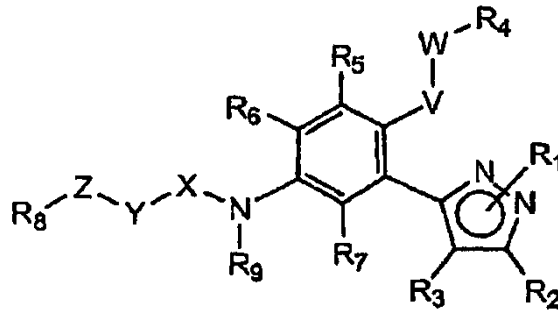
El documento WO 2004/058722 A1 (Arena Pharmaceuticals - 15 Julio 2004) describe determinados derivados de diarilamina y arilheteroarilamina pirazol de la siguiente fórmula que modula la actividad del receptor de serotonina 5-HT_{2A}.



El documento WO 2005/012254 A1 (Arena Pharmaceuticals -10 Febrero 2005) describe determinados derivados de pirazol de la siguiente fórmula que modula la actividad del receptor de serotonina 5-HT_{2A}.

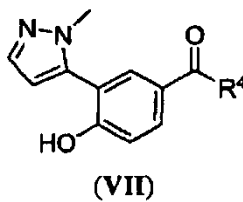


El documento WO 2006/055734 A2 (Arena Pharmaceuticals - 26 Mayo 2006) describe determinados derivados de 3-fenil pirazol de la siguiente fórmula que modula la actividad del receptor de serotonina 5-HT_{2A}.



Sumario de la invención

5 Un primer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado entre compuestos de Fórmula (VII) y sales de los mismos:



10 en la que:

R⁴ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.

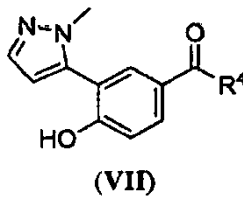
15 En una realización, el compuesto se selecciona entre compuestos de Fórmula (VII).

En una realización, R⁴ es alquilo C₁-C₈.

En una realización, R⁴ es metilo.

20

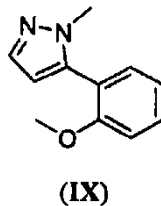
Un segundo aspecto de la invención es un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (VII):



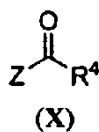
25 en la que:

R⁴ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈; que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX):

30



con un compuesto de Fórmula (X):



en la que:

5 Z es halo o OC(O)R⁵; y
R⁵ es alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈; en presencia de un ácido de Lewis para formar dicho compuesto de Fórmula (VII).

10 En una realización, R⁴ es alquilo C₁-C₈.

En una realización, R⁴ es metilo.

En una realización, el ácido de Lewis se selecciona entre AlCl₃, FeCl₃, ZnCl₂, AlBr₃, ZnBr₂, TiCl₄ y SnCl₄.

15 En una realización, el ácido de Lewis es AlCl₃.

En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado entre disulfuro de carbono, un éter, un haloalcano, un nitroalcano, un nitrilo y un disolvente aromático.

En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado entre disulfuro de carbono, éter dietílico, MTBE, THF, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, nitrometano, nitroetano, acetonitrilo, propionitrilo, benceno, tolueno, piridina, clorobenceno y nitrobenceno.

En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza en presencia de un disolvente que es un disolvente aromático con alto punto de ebullición.

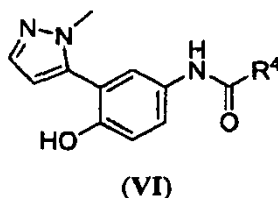
30 En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza en presencia de un disolvente que es 1,2-diclorobenceno.

En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza a una temperatura de 25 °C a 175 °C.

35 En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza a una temperatura de 50 °C a 130 °C.

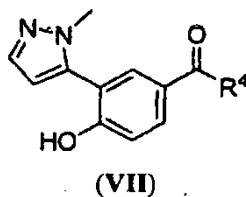
40 En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza a una temperatura de 75 °C a 85 °C.

Un tercer aspecto de la invención es un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (VI):



45 en la que:

50 R⁴ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈; que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII):

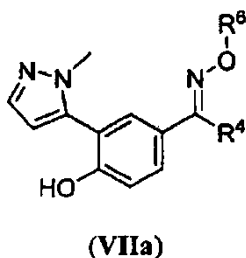


con una amina en presencia de un ácido para formar dicho compuesto de Fórmula (VI).

5 En una realización, R⁴ es alquilo C₁-C₈.

En una realización, R⁴ es metilo.

10 En una realización, el ácido se añade en dos o más porciones, en la que la segunda porción se añade después de la formación de un compuesto de la Fórmula (VIIa):



15 formado por la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina en presencia de un ácido; en la que:

R⁶ es H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈ o SO₂R⁷ y R⁷ es OH, alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈ o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.

20 En una realización, R⁶ es H.

En una realización, la amina es hidroxilamina.

En una realización, la amina es una sal de hidroxilamina.

25 En una realización, la sal de hidroxilamina se selecciona entre las sales HCl, fosfato, oxalato, nitrato, EDTA y sulfato.

En una realización, la amina es clorhidrato de hidroxilamina.

En una realización, el ácido es ácido sulfúrico.

30 En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza en presencia de disolvente que es un ácido carboxílico.

35 En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza en presencia de disolvente que se selecciona entre ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido isobutírico.

En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza en presencia de un disolvente que es ácido acético.

40 En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza a una temperatura de 25 °C a 105 °C.

En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza a una temperatura de 50 °C a 95 °C.

45 En una realización, la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza a una temperatura de 75 °C a 85 °C.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma cristalina 1 del Compuesto 7 descrito en el presente documento (TA Instruments TGA Q500 en célula abierta; 25-300 °C; 10 °C/min).

La **Figura 2** representa un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la Forma cristalina 1 del Compuesto 7 descrito en el presente documento (TA Instruments DSC Q1000; 25-250 °C; 10 °C/min).

La **Figura 3** representa un patrón de difracción de rayos-X en polvo (XRPD) para una muestra que contiene la Forma cristalina I del Compuesto 7 (Difractor de Rayos-X de Polvo PANalytical X'Pert Plus; 5,0°-40,0 2θ).

La **Figura 4** representa un escáner de sorción de vapor dinámico (DVS) para la Forma cristalina I del Compuesto 7 descrito en el presente documento (analizador de sorción de vapor dinámico VTI).

La **Figura 5** representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma cristalina I del Compuesto 9 descrito en el presente documento (TA Instruments TGA QS500 en célula abierta; 25-350 °C; 10 °C/min).

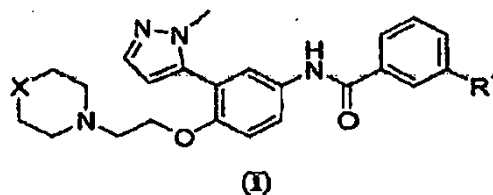
La **Figura 6** representa un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la forma cristalina I del Compuesto 9 descrito en el presente documento (TA Instruments DSC Q1000; 25-270 °C; 10 °C/min).

La **Figura 7** representa un patrón de difracción de rayos-X de polvo (XRPD) para una muestra que contiene la Forma cristalina I del **Compuesto 9** (Difractor de Rayos-X de Polvo PANalytical X'Pert Plus; 5,0°-40,0 2θ).

La **Figura 8** representa un escáner de sorción de vapor dinámico (DVS) para la Forma cristalina I del Compuesto 9 descrito en el presente documento (analizador de sorción de vapor dinámico VTI).

Descripción detallada

En el presente documento se describen procesos para preparar compuestos de Fórmula (I):



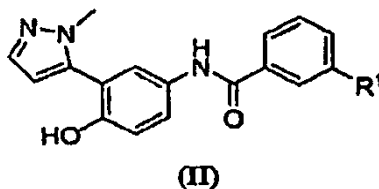
o una sal de los mismos, en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈;

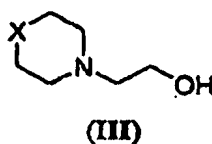
X es O, S, NR² o CHR²; y

R² es H, alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₈, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈;

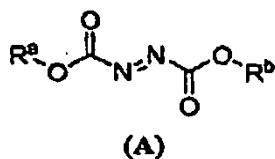
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):



con un compuesto de Fórmula (III):



en presencia de una fosfina trisustituida y un compuesto que tiene la Fórmula (A):

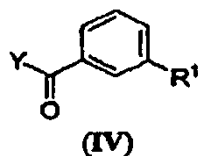


en la que:

- 5 R^a y R^b son cada uno, independientemente, C_1 - C_{10} alquilo o cicloalquilo C_1 - C_7 ; para formar un compuesto de Fórmula (I).

También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (II) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV):

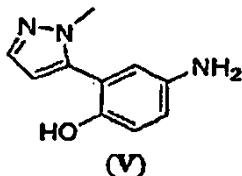
10



en la que:

- 15 Y es halo, OH u $OC(O)R^3$; y R^3 es alquilo C_1 - C_8 , alqueno C_1 - C_8 , alquino C_1 - C_8 , cicloalquilo C_3 - C_7 , haloalquilo C_1 - C_8 , arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_8 , halo, haloalquilo C_1 - C_8 o alcoxi C_1 - C_8 ;

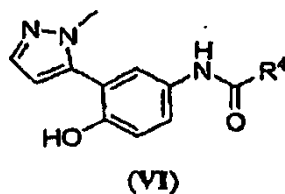
- 20 con un compuesto de Fórmula (V):



o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (II).

25

También se describen en el presente documento procesos para preparar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VI):



30

en la que:

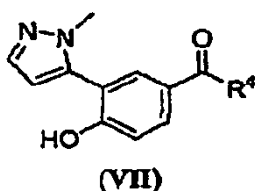
R^4 es alquilo C_1 - C_8 , alqueno C_1 - C_8 , alquino C_1 - C_8 , cicloalquilo C_3 - C_7 , arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_8 ;

35

con un reactivo de escisión para formar un compuesto de Fórmula (V) o una sal del mismo.

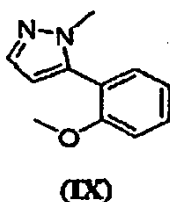
También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (VI) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII):

40

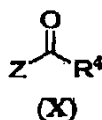


con una amina en presencia de un ácido para formar un compuesto de Fórmula (VI).

- 5 También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (VII) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX):



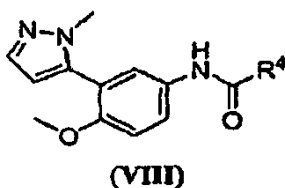
- 10 con un compuesto de la Fórmula (X):



en la que:

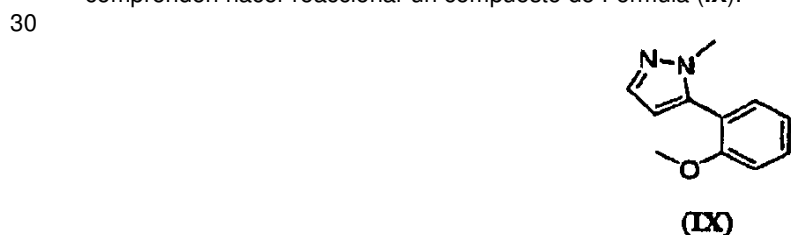
- 15 Z es halo o OC(O)R⁵;
 R⁵ es alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₁-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈; en presencia de un ácido de Lewis para formar un compuesto de Fórmula (VII).
- 20

También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (VI) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII):

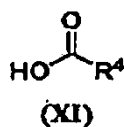


- 25 con un agente de desmetilación para formar un compuesto de Fórmula (VI).

También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (VIII) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX):



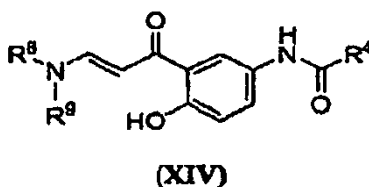
con un compuesto de Fórmula (XI):



35

y una amina para formar un compuesto de Fórmula (VIII).

5 También se describen en el presente documento procesos para preparar un compuesto de Fórmula (VI) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV):

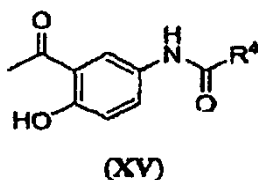


en la que:

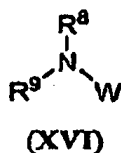
10 R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈ o arilalquilo; o
R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados forman un grupo heterobíclico o un heterociclilo;

15 con metilhidrazina en presencia de un catalizador para formar dicho compuesto de Fórmula (VI).

También se describen en el presente documento procesos para preparar un compuesto de Fórmula (XIV) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV):



20 con un compuesto de Fórmula (XVI):

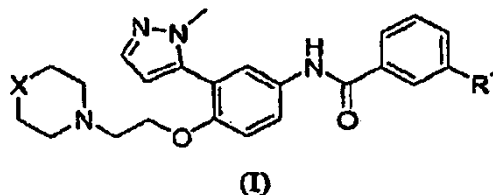


25 en la que:

30 W es formilo o -CH(OR¹⁰)(OR¹¹);
y R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈;

para formar dicho compuesto de Fórmula (XIV).

También se describen en el presente documento procesos para preparar sales de compuestos de Fórmula (I):



35 que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con un ácido formador de sal para formar una sal de un compuesto de Fórmula (I).

40 También se describen en el presente documento sales de compuestos de Fórmula (I) preparadas mediante los procesos descritos en el presente documento.

También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas de compuestos de Fórmula (I) preparadas mediante los procesos descritos en el presente documento.

También se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (II), Fórmula (V) y Fórmula (VII) preparados mediante los procesos descritos en el presente documento.

5 También se describe en el presente documento cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io.

También se describe en el presente documento cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io que tiene la forma cristalina I.

10 También se describe en el presente documento carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io

También se describe en el presente documento carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io que tiene la forma cristalina I.

15 También se describen en el presente documento composiciones que comprenden una forma cristalina descrita en el presente documento.

20 También se describen en el presente documento composiciones que comprenden una forma cristalina descrita en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describen en el presente documento procesos para preparar una forma cristalina descrita en el presente documento así como una forma cristalina preparada mediante los procesos.

25 También se describen en la presente memoria métodos para modular un receptor de 5HT_{2A} que comprende poner en contacto dicho receptor con una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

30 También se describen en la presente memoria métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con 5HT_{2A} que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

35 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de la agregación plaquetaria, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, asma o síntomas de la misma, agitación o un síntoma de la misma, trastornos del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Grilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o no especificada, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia no especificada y trastornos relacionados, trastornos del sueño, trastornos relacionados con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva mediante la administración a un paciente en necesidad de una cantidad terapéuticamente efectiva o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

40 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de la arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus, y fibrilación auricular, que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

45 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de un trastorno asociado con la agregación plaquetaria, que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

50 También se describen en la presente memoria: métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo sometido a angioplastia o cirugía de bypass coronario que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

55 También se describen en la presente memoria métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que sufre fibrilación auricular, que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

60 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de un trastorno del sueño que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

65 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de una disomnia que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de una parasomnia que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

5 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

10 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

15 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de la hipertensión que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

20 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento del dolor que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

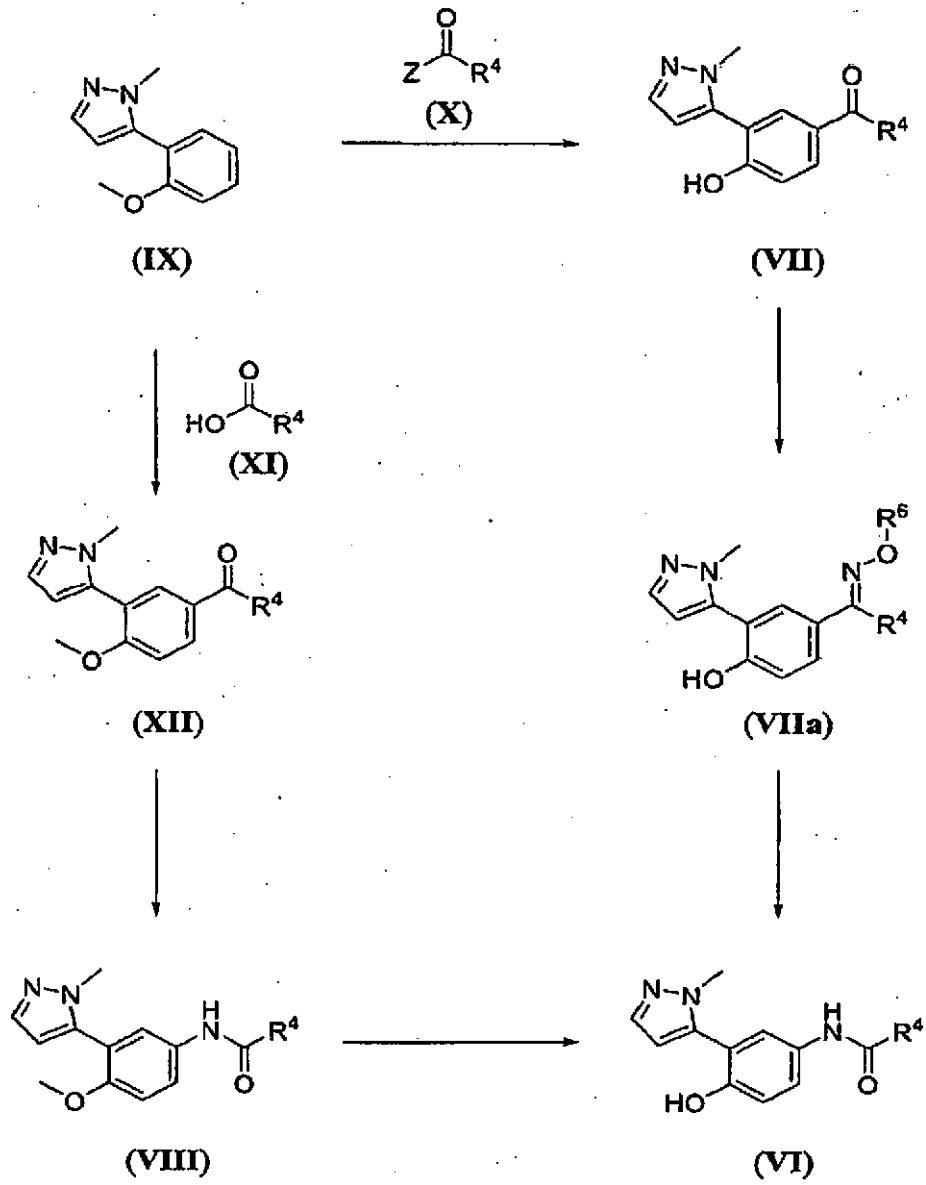
También se describe en la presente memoria el uso de un compuesto o una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en terapia.

25 También se describe en la presente memoria el uso de un compuesto o una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en la preparación de un medicamento para uso en terapia.

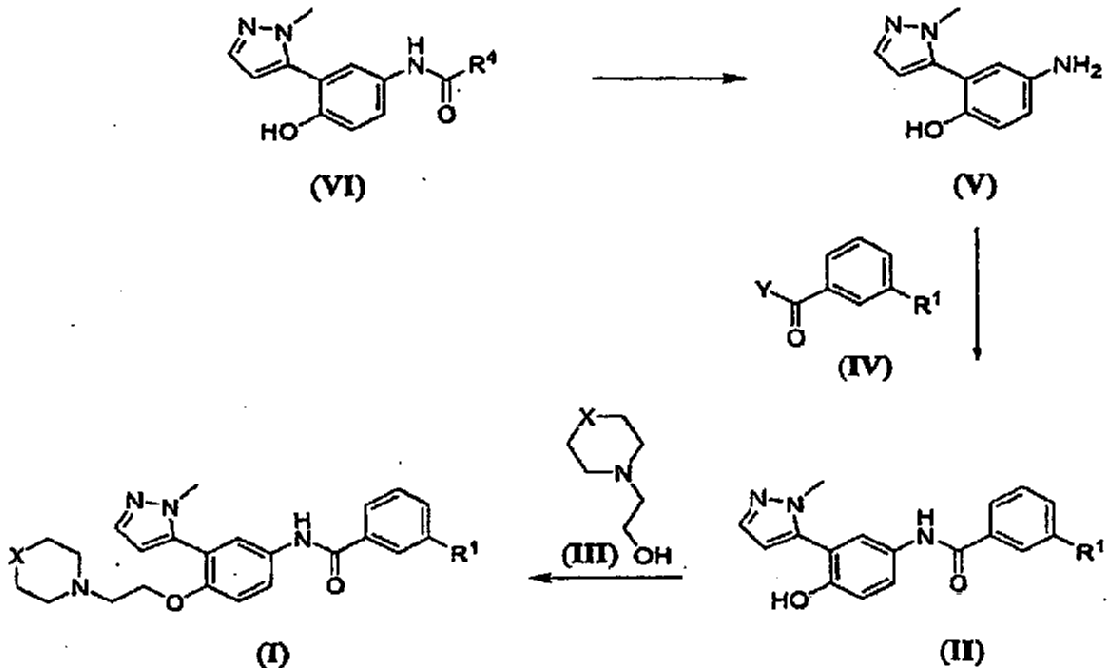
30 En la presente memoria se describen procesos y productos intermedios para la preparación de fenil-pirazoles sustituidos que son útiles como moduladores del receptor de serotonina 5-HT_{2A} para el tratamiento de trastornos asociados con la expresión y/o la actividad del receptor de serotonina 5-HT_{2A}, tal como, por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central (por ejemplo, la demencia, la agitación o síntomas de los mismos, trastornos del comportamiento, psicosis, psicosis orgánica o psicosis no especificada, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, trastorno psicótico, esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia no especificada y trastornos relacionados y similares), trastornos cardiovasculares (por ejemplo, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación auricular, agregación plaquetaria, formación de coágulos de sangre y similares), trastornos del sueño, asma o síntomas de los mismos, trastornos relacionados con la diabetes y similares.

40 Se proporcionan a continuación procesos de ejemplo e intermedios en el Esquema I, Esquema II y Esquema III, en los que cada miembro constituyente de los compuestos representados se definen en el presente documento.

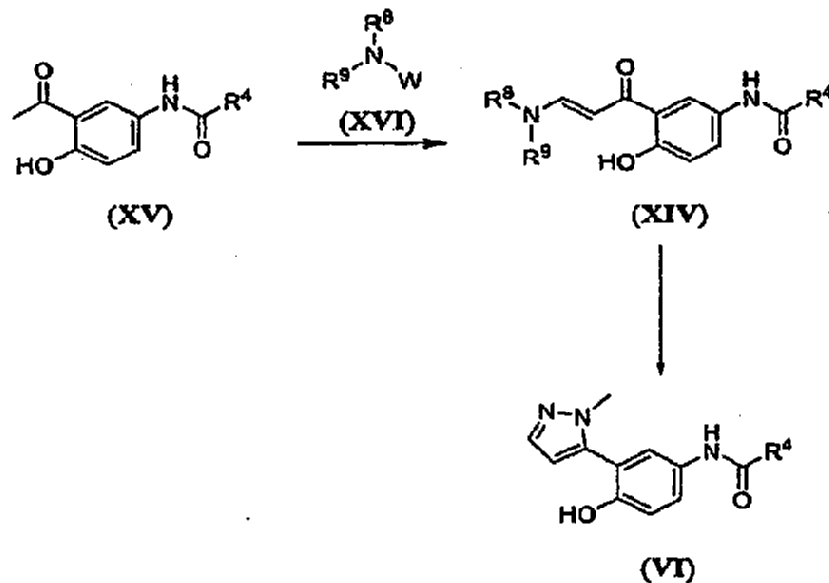
Esquema I



Esquema II



Esquema III



También se describen en el presente documento procesos, tales como los ejemplificados por el Esquema I, Esquema II y Esquema III (*supra*), que implican compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV), (XV) y (XVI) o formas salinas de los mismos, en las que:

R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈;

X es O, S, NR¹ o CHR²;

R² es H, alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₈, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o

alcoxi C₁-C₈;

Y es halo, OH u OC(O)R³;

R³ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₈, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈;

R⁴ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈;

Z es halo o OC(O)R⁵;

R⁵ es alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈;

R⁶ es H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, o SO₂R⁷;

R⁷ es OH, alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈ o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈ o arilalquilo; o

R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados forman un grupo heterobociclico o un heterociclico;

W es formilo o -CH(OR¹⁰)(OR¹¹); y

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈.

Se aprecia que determinadas características descritas en el presente documento, que son, para mayor claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. A la inversa, diversas características descritas en el presente documento, que son, para mayor brevedad, descritas en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse de manera separada o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R^a, R^b, W, X, Y y Z) contenidas dentro de las fórmulas químicas genéricas descritas en el presente documento [(I) (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIV), (XV) y (XVI)] se describen específicamente en el presente documento justo como si fueran explícitamente divulgadas, en la medida que tales combinaciones abarcan compuestos que dan como resultado compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y probarse para actividad biológica).

Como se usa en el presente documento, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico está reemplazado por un sustituyente o grupo no de hidrógeno, el sustituyente o grupo no de hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, se entiende que este grupo está sustituido adicionalmente después con otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico en el presente documento está "sustituido" puede tener la valencia completa de sustitución; por ejemplo, un grupo metilo puede sustituirse con 1, 2 o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede sustituirse con 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede sustituirse con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede sustituirse con 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 sustituyentes y similares.

En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R¹ es alcoxi C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R¹ es metoxi.

En algunas realizaciones, R¹ es halo.

En algunas realizaciones, R¹ es flúor.

En algunas realizaciones, X es O, S, NR² o CHR².

En algunas realizaciones, X es O

En algunas realizaciones, X es NR² y R² es H, alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, C₃-C₇ cicloalquilo, haloalquilo C₁-C₈, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈.

En algunas realizaciones, X es NR² y R² es acilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, X es NC(O)CH₃.

En algunas realizaciones, R¹ es metoxi y X es O.

En algunas realizaciones, R¹ es flúor y R² es acilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R¹ es fluoro y X es NC(O)CH₃.

- En algunas realizaciones, Y es halo, OH u OC(O)R³.
- En algunas realizaciones, Y es halo y R¹ es metoxi.
- 5 En algunas realizaciones, Y es halo y R¹ es flúor.
- En algunas realizaciones, Y es cloro y R¹ es metoxi.
- 10 En algunas realizaciones, Y es cloro y R¹ es flúor.
- En algunas realizaciones, Y es OC(O)R³ y R³ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₈, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈.
- 15 En algunas realizaciones, Y es OC(O)R³ y R³ es 3-metoxifenilo.
- En algunas realizaciones, Y es OC(O)R³ y R³ es 3-fluorofenilo.
- 20 En algunas realizaciones, Y es OC(O)R³, R³ es 3-metoxifenilo y R¹ es metoxi.
- En algunas realizaciones, Y es OC(O)R³, R³ es 3-fluorofenilo y R¹ es flúor.
- 25 En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.
- En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₈.
- En algunas realizaciones, R⁴ es metilo.
- 30 En algunas realizaciones, Z es halo o OC(O)R⁵.
- En algunas realizaciones, Z es halo.
- 35 En algunas realizaciones, Z es halo y R⁴ es alquilo C₁-C₈.
- En algunas realizaciones, Z es halo y R⁴ es metilo.
- En algunas realizaciones, Z es cloro y R⁴ es alquilo C₁-C₈.
- 40 En algunas realizaciones, Z es cloro y R⁴ es metilo.
- En algunas realizaciones, Z es OC(O)R⁵ y R⁵ es alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alqueno C₃-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.
- 45 En algunas realizaciones, Z es OC(O)R⁵ y R⁴ y R⁵ son cada uno alquilo C₁-C₈.
- En algunas realizaciones, Z es OC(O)R⁵ y R⁴ y R⁵ son cada uno metilo.
- 50 En algunas realizaciones:
- R¹ es metoxi;
X es O;
Y es cloro;
R⁴ es metilo; y
- 55 Z es cloro.
- En algunas realizaciones:
- 60 R¹ es flúor;
X es NC(O)CH₃;
Y es cloro;
R⁴ es metilo; y
Z es cloro.
- 65 En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈ o arilalquilo.

En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados un grupo heterobicielo o un heterociclilo.

5 En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ son ambos metilo.

En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ son ambos etilo.

10 En algunas realizaciones, W es formilo.

En algunas realizaciones, W es -CH(OR¹⁰)(OR¹¹).

15 En algunas realizaciones, W es -CH(OR¹⁰)(OR¹¹) y R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, W es -CH(OR¹⁰)(OR¹¹) y R¹⁰ y R¹¹ son ambos metilo.

En algunas realizaciones, W es -CH(OR¹⁰)(OR¹¹) y R¹⁰ y R¹¹ son ambos.

20 En algunas realizaciones:

R¹ es metoxi;

X es O;

Y es cloro;

25 R⁴ es metilo;

R⁸ es metilo;

R⁹ es metilo;

W es -C(OR¹⁰)(OR¹¹);

R¹⁰ es metilo; y

30 R¹¹ es metilo.

En algunas realizaciones:

R¹ es flúor;

35 X es NC(O)CH₃;

Y es cloro;

R⁴ es metilo;

R⁸ es metilo;

R⁹ es metilo;

40 W es C(OR¹⁰)(OR¹¹);

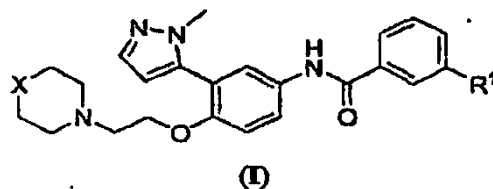
R¹⁰ es metilo; y

R¹¹ es metilo.

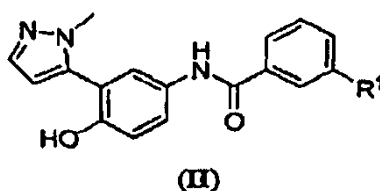
Etapa de formación de éter

45

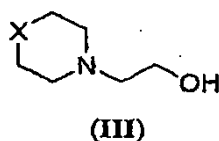
También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (I):



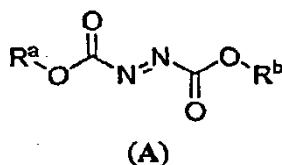
50 o una forma salina de los mismos, que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):



con un compuesto de Fórmula (III):



en presencia de una fosfina trisustituída y un compuesto que tiene la Fórmula (A):



en la que, R^a y R^b son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₇ para formar un compuesto de Fórmula (I).

La fosfina trisustituída puede ser cualquier fosfina terciaria adecuada, tal como, una fosfina que tiene la fórmula P(R)₃, donde cada R es, independientemente, alquilo C₁-C₈, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclicalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más halo, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₄.

En algunas realizaciones, la fosfina trisustituída es una triarilfosfina.

En algunas realizaciones, la fosfina trisustituída es trifenilfosfina.

Un compuesto adecuado de Fórmula (A) puede seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. En algunas realizaciones, R^a y R^b son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₁₀. En otras realizaciones, R^a y R^b son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₄. Aún en otras realizaciones, R^a y R^b son ambos prop-2-ilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (III) se añade a una mezcla que contiene el compuesto de Fórmula (II), el compuesto de Fórmula (A) y la fosfina trisustituída.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (A) se añade a una mezcla que contiene el compuesto de Fórmula (II), el compuesto de Fórmula (III) y la fosfina trisustituída.

En algunas realizaciones, pueden añadirse después de la reacción inicial porciones adicionales de fosfina y/o porciones adicionales del compuesto de Fórmula (A) y/o porciones adicionales del compuesto de Fórmula (III).

En algunas realizaciones, la cantidad total de fosfina se añade en dos o más porciones.

En algunas realizaciones, la cantidad total del compuesto de Fórmula (A) se añade en dos o más porciones.

En algunas realizaciones, la cantidad total del compuesto de Fórmula (III) se añade en dos o más porciones.

La reacción de un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) puede realizarse a cualquier temperatura adecuada.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -25 °C a aproximadamente 50 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C.

La reacción de un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) también puede realizarse opcionalmente en un disolvente. Los disolventes adecuados pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. Ejemplos de disolventes incluyen disolventes polares a moderadamente polares o disolventes con alto punto de ebullición, tales como, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano, *N*-metilpirrolidinona o aminas terciarias que incluyen aminas cíclicas.

En algunas realizaciones, el disolvente es *N*-metilmorfolina.

En algunas realizaciones, el disolvente es un éter.

5 En algunas realizaciones, el éter es un éter cíclico.

En algunas realizaciones, el éter es tetrahidrofurano.

10 La reacción de un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) puede realizarse donde la relación molar del compuesto de Fórmula (A) al compuesto de Fórmula (II) es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1,8:1 a aproximadamente 1,2:1; o de aproximadamente 1,6:1 a aproximadamente 1,4:1.

15 En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto de Fórmula (A) al compuesto de Fórmula (II) es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1; de aproximadamente 1,8:1 a aproximadamente 1,1:1; de aproximadamente 1,6:1 a aproximadamente 12:1.

20 En algunas realizaciones, la relación molar de fosfina trisustituida al compuesto de Fórmula (II) es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, 1,8:1 a aproximadamente 1,2:1, o de aproximadamente 1,6:1 a aproximadamente 1,4:1.

En algunas realizaciones, la relación molar de fosfina trisustituida al compuesto de Fórmula (II) es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1; 1,8:1 a aproximadamente 1,1:1; o de aproximadamente 1,6:1 a aproximadamente 1,4:1.

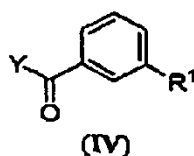
25 En otras realizaciones, la relación molar del compuesto de Fórmula (A) a fosfina trisustituida es de aproximadamente 1:1.

30 Aún en otras realizaciones, la relación molar del compuesto de Fórmula (II) al compuesto de Fórmula (III) es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 0,5:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1.

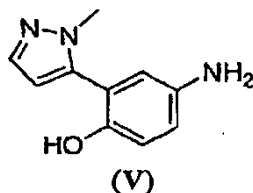
Aún en otras realizaciones, la relación molar del compuesto de Fórmula (III) al compuesto de Fórmula (II) es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 0,5:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:1.

Etapa de formación de amida

35 También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (II) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV):



40 con un compuesto de Fórmula (V):



45 o una sal del mismo para formar un compuesto de Fórmula (II).

50 En algunas realizaciones, Y es halo o OC(O)R³ y R³ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₈, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈.

En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (V) puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier base adecuada, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

55

En algunas realizaciones, la base es una base inorgánica. Ejemplos de bases inorgánicas incluyen amoníaco y carbonatos, hidróxidos e hidrogenocarbonatos de metales, tales como, sodio, potasio, magnesio, calcio, cesio y similares.

5 En algunas realizaciones, la base es una base orgánica. Ejemplos de bases orgánicas incluyen aminas alifáticas y aromáticas, tales como, trietilamina, *N*-etil-diisopropilamina, dibencilamina o piridina.

En algunas realizaciones, la base es una mezcla de piridina y *N,N*-dimetilaminopiridina.

10 En algunas realizaciones, la base es *N*-metilmorfolina

En algunas realizaciones, la base es bicarbonato sódico.

15 En algunas realizaciones, la base es piridina.

En algunas realizaciones, la Y es OH y la reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (V) puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier agente de acoplamiento adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia. Los ejemplos de reactivos de acoplamiento incluyen, pero sin limitación, HATU, HOAt, HODhbt, HAPyU, TAPipU, HBTU, TBTU, TPTU, TSTU, TNTU, TOTU, BOP, PyBOP, BroP, PyBroP, BOI, MSNT, TDO, DCC, EDCI, CDI, HOBT, HOSu, NEPIS, BBC, BDMP, BOMI, AOP, BDP, PyAOP, TDBTU, BOP-Cl, CIP, DEPBT, Dpp-Cl, EEDQ, FDPP, HOTT, TOTT, PyCloP y similares.

25 La reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (V) puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado seleccionado fácilmente por un experto en la materia. Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes polares a moderadamente polares o disolventes con alto punto de ebullición, tales como, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano, *N*-metilpirrolidinona o aminas terciarias que incluyen aminas cíclicas.

30 En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente polar aprótico. Los ejemplos de disolventes incluyen *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona y similares.

En algunas realizaciones, el disolvente es una amida.

35 En algunas realizaciones, el disolvente es *N,N*-dimetilacetamida.

En algunas realizaciones, el disolvente es un alcohol, tal como, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y similares.

En algunas realizaciones, el disolvente es isopropanol.

40 En algunas realizaciones, la reacción de un compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (V) puede realizarse a cualquier temperatura adecuada.

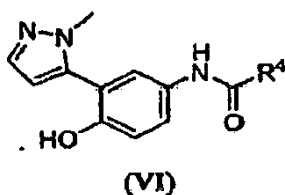
45 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -60 °C a aproximadamente 75 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -35 °C a aproximadamente 50 °C.

50 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 25 °C.

Etapa de escisión de amida

55 También se describen en el presente documento procesos para preparar un compuesto de Fórmula (V) que hacen reaccionar un compuesto de Fórmula (VI):



60 con un agente de escisión para formar un compuesto de Fórmula (V) o una sal dl mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (V) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VI) con cualquiera de los numerosos agentes de escisión de amida conocidos en la técnica. Los ejemplos de agentes de escisión incluyen, pero sin limitación, HCl, hidrazina, H₂/paladio, peróxido de hidrógeno, hidróxido sódico, tetrafluoroborato de trietiloxonio, acilasas, sodio, metóxido sódico, borohidruro sódico, carbonato potásico, amoníaco, yodo, acetato de cobre, HF y DIBAL. La química de las desprotecciones de amida pueden encontrarse, por ejemplo, en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., Wiley & Sons, 1999.

En algunas realizaciones, el reactivo de escisión es un ácido. Los ejemplos de ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico y similares.

En algunas realizaciones, el reactivo de escisión es ácido sulfúrico.

La reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un reactivo de escisión puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

En algunas realizaciones, el disolvente es un alcohol, tal como, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y similares.

En algunas realizaciones, el disolvente es metanol.

La reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un reactivo de escisión puede realizarse a cualquier temperatura adecuada, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 90 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 75 °C.

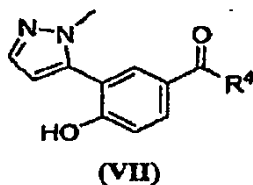
En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 65 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 55 °C.

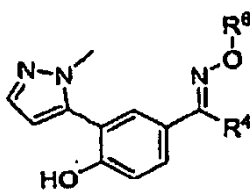
Etapa de reordenamiento

También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (VI) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII):



con una amina en presencia de un ácido para formar un compuesto de Fórmula (VI).

En algunas realizaciones, el ácido se añade en dos o más porciones en la que la segunda porción se añade después de la formación de un compuesto de la Fórmula (VIIa):



(VIIa)

formado por la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina en presencia de un ácido.

- 5 En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₈.

- 10 En algunas realizaciones, R⁴ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, o SO₂R⁷ y R⁷ es OH, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈ o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.

- 15 En algunas realizaciones, R⁶ es H.

A modo de ejemplo, se observó que el ion molecular (m/z 232,3) del compuesto de Fórmula (VIIa) en la que R⁴ es metilo y R⁶ es H por espectrometría de masa en la reacción del compuesto de Fórmula (VII) con hidroxilamina en presencia de ácido sulfúrico.

- 20 En algunas realizaciones, la amina es hidroxilamina.

En algunas realizaciones, la amina es una sal de hidroxilamina. Los ejemplos de sales hidroxilamina incluyen, pero sin limitación, HCl, fosfato, oxalato, nitrato, EDTA y sulfato.

- 25 En algunas realizaciones, la amina es clorhidrato de hidroxilamina.

El ácido puede ser cualquier ácido adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

- 30 En algunas realizaciones, el ácido es ácido sulfúrico.

La reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

- 35 En algunas realizaciones, el disolvente es un ácido carboxílico, tal como, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico y similares.

En algunas realizaciones, el disolvente es ácido acético.

- 40 La reacción de un compuesto de Fórmula (VI) con un reactivo de escisión puede realizarse a cualquier temperatura adecuada, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 105 °C.

- 45 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 95 °C.

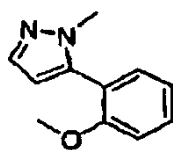
En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 85 °C.

- 50

Etapa de acilación

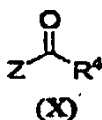
También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (VII) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX):

- 55



(IX)

con un compuesto de la Fórmula (X):



(X)

5

en presencia de un ácido de Lewis para formar un compuesto de Fórmula (VII).

10

El ácido de Lewis puede ser cualquier ácido de Lewis adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia. Los ejemplos de ácidos de Lewis incluyen AlCl_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 , AlBr_3 , ZnBr_2 , TiCl_4 , SnCl_4 y similares.

En algunas realizaciones, el ácido de Lewis es AlCl_3 .

15

La reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen disulfuro de carbono; éteres tales como éter dietílico, MTBE y THF; haloalcanos tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; nitroalcanos tales como nitrometano y nitroetano; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; y disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno, piridina, clorobenceno, nitrobenceno y similares.

20

En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente aromático con alto punto de ebullición.

En algunas realizaciones, el disolvente es 1,2-diclorobenceno.

25

La reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de la Fórmula (X) puede realizarse a cualquier temperatura adecuada, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

30

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente $25\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $175\text{ }^\circ\text{C}$.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente $50\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $130\text{ }^\circ\text{C}$.

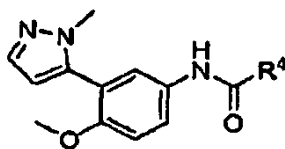
35

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente $75\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $85\text{ }^\circ\text{C}$.

Etapa de desmetilación

40

También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (VI) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII):



(VIII)

45

con un agente de desmetilación para formar un compuesto de Fórmula (VI).

50

El agente de desmetilación puede ser cualquier reactivo adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia. Los ejemplos de agentes de desmetilación incluyen trimetilsilyloduro; ácidos de Lewis tales como BCl_3 , BBr_3 , BI_3 , AlCl_3 , AlBr_3 , TiCl_4 y SnCl_4 ; HBr en ácido acético; tiolatos tales como sulfuro sódico, tiolatos de alquilo C_1 - C_{18} , tiocresolato sódico, tiofenóxido potásico y trimetilsilanotiolato sódico; bencil seleniuro sódico; metales alcalinos, tales como, sodio/ NH_3 y potasio/18-corona-6; haluros de litio; bases fuertes, tales como, NaHMDS y LDA ; cianuro sódico en

DMSO o 9-Br-BBN y similares.

En algunas realizaciones, el agente de desmetilación es un alquiltioalato C₁-C₁₈.

5 En algunas realizaciones, el agente de desmetilación es un dodeciltiolato sódico.

La reacción de un compuesto de Fórmula (VIII) con un agente de desmetilación puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen ácidos, tales como, ácido acético o ácido propiónico; éteres, tales como, éter dietílico, MTBE y THF; haloalcanos, tales como, diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo o amidas, tales como, N,N-dimetilformida y N,N-dimetilacetamida y N-metil- pirrolidinona y similares.

En algunas realizaciones, el disolvente es una amida.

15 En algunas realizaciones, el disolvente es N,N-dimetilacetamida.

La reacción de un compuesto de Fórmula (VIII) con un agente de desmetilación puede realizarse a cualquier temperatura adecuada, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

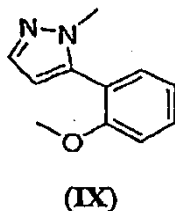
20 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 165 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 155 °C.

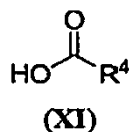
25 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 145 °C.

Etapa de reordenamiento-acilación

30 También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (VIII) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX):



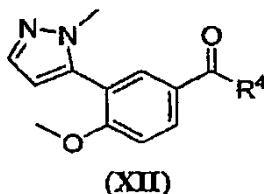
35 con un compuesto de Fórmula (XI):



40 y una amina para formar un compuesto de Fórmula (VIII).

En algunas realizaciones, la amina está presente al comienzo de la reacción con lo que las etapas de acilación y reordenamiento se comprimen en un solo proceso.

45 En algunas realizaciones, se añaden las aminas *in situ* después de la formación de un intermedio de Fórmula (XII):



formado mediante la acilación del compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (XI).

En algunas realizaciones, la amina es hidroxilamina.

En algunas realizaciones, la amina es una sal de hidroxilamina. Los ejemplos de sales hidroxilamina incluyen, pero sin limitación, HCl, fosfato, oxalato, nitrato, EDTA y sulfato.

En algunas realizaciones, la amina es clorhidrato de hidroxilamina.

La reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (XI) y una amina puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

En algunas realizaciones, el disolvente es ácido fosfórico.

En algunas realizaciones, el disolvente es pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico (Reactivo de Eaton).

La reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (XI) y una amina puede realizarse a cualquier temperatura adecuada, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

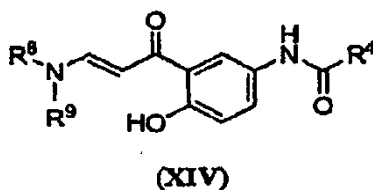
En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 140 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 120 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C.

Etapa de formación de pirazol

También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (VI) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV):



con metilhidrazina en presencia de un catalizador para formar dicho compuesto de Fórmula (VI).

El catalizador puede ser cualquier catalizador adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen ácidos de Lewis, ácidos de Brønsted, ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, bases orgánicas, bases inorgánicas y montmorillonitas.

En algunas realizaciones, el catalizador es un ácido de Lewis. Ejemplos de ácidos de Lewis incluyen BF₃, BCl₃, BBr₃, BI₃, AlCl₃, FeCl₃, ZnCl₂, AlBr₃, ZnBr₂, TiCl₄, SnCl₄ y similares.

En algunas realizaciones, el ácido de Lewis es dietiléterato de trifluoruro de boro.

En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈ o arilalquilo.

En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están enlazados, forman un grupo heterociclilo o un heterociclilo.

En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ son cada uno metilo.

La reacción de un compuesto de Fórmula (XIV) con metilhidrazina pueden realizarse opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

En algunas realizaciones, el disolvente es un alcohol, tal como, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y similares.

En algunas realizaciones, el disolvente es metanol.

La reacción del compuesto de Fórmula (XIV) con metilhidrazina puede realizarse a cualquier temperatura adecuada.

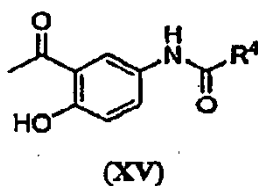
En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 30 °C.

5 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C.

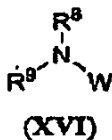
10 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

Etapa de formación de enamino

15 También se describen en el presente documento procesos para preparar compuestos de Fórmula (XIV) que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV):



20 con un compuesto de Fórmula (XVI):



para formar dicho compuesto de Fórmula (XIV).

25 En algunas realizaciones, W es formilo.

En algunas realizaciones, W es -CH(OR¹⁰)(OR¹¹) y R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente alquilo C₁-C₈;

30 En algunas realizaciones, W es -CH(OR¹⁰)(OR¹¹) y R¹⁰ y R¹¹ son ambos metilo.

La reacción de un compuesto de Fórmula (XV) con un compuesto de Fórmula (XVI) puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.

35 En algunas realizaciones, el disolvente es un alcohol, tal como, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y similares.

En algunas realizaciones, el disolvente es isopropanol.

40 La reacción de un compuesto de Fórmula (XV) con un compuesto de Fórmula (XVI) puede realizarse a cualquier temperatura adecuada.

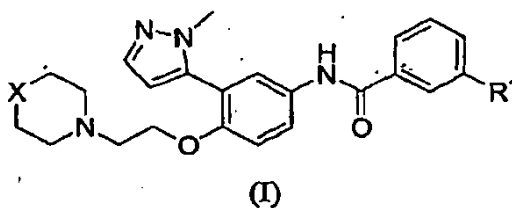
En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90 °C.

45 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C.

50 **Formación de sal**

También se describen en el presente documento procesos para preparar sales de compuestos de Fórmula (I):



que comprenden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con un ácido formador de sal para formar una sal de un compuesto de Fórmula (I) con la condición de que el ácido que forme la sal no sea ácido trifluoroacético.

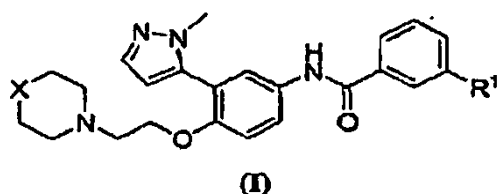
- 5 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈.
- En algunas realizaciones, R¹ es alcoxi C₁-C₈.
- 10 En algunas realizaciones, R¹ es metoxi.
- En algunas realizaciones, R¹ es halo.
- En algunas realizaciones, R¹ es flúor.
- 15 En algunas realizaciones, X es O, S, NR² o CHR².
- En algunas realizaciones, X es O
- 20 En algunas realizaciones, X es NR² y R² es H, alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₈, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈.
- En algunas realizaciones, X es NR² y R² es acilo C₁-C₈.
- 25 En algunas realizaciones, X es NC(O)CH₃.
- En algunas realizaciones, R¹ es metoxi y X es O.
- 30 En algunas realizaciones, R¹ es fluoro y R² es acilo C₁-C₈.
- En algunas realizaciones, R¹ es fluoro y X es NC(O)CH₃.
- En algunas realizaciones, el ácido que forma la sal es ácido clorhídrico.
- 35 En algunas realizaciones, el ácido que forma la sal es ácido oxálico.
- La reacción de un compuesto de Fórmula (I) con un ácido formador de sal para formar una sal de un compuesto de Fórmula (I) puede realizarse opcionalmente en presencia de cualquier disolvente adecuado, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.
- 40 En algunas realizaciones, el disolvente es un alcohol, tal como, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y similares.
- 45 En algunas realizaciones, el disolvente es metanol.
- En algunas realizaciones, el disolvente es isopropanol.
- En algunas realizaciones, el disolvente es etanol.
- 50 La reacción de un compuesto de Fórmula (I) con un ácido formador de sal para formar una sal de un compuesto de Fórmula (I) puede realizarse a cualquier temperatura adecuada, seleccionado fácilmente por un experto en la materia.
- En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura anterior al punto de congelación del disolvente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.
- 55 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente temperatura de reflujo.

En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 80 °C.

5 En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

Sales farmacéuticamente aceptables

10 También se describen en el presente documento sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I):



con la condición de que la sal farmacéuticamente aceptable no sea una sal trifluoroacetato.

15 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R¹ es alcoxi C₁-C₈.

20 En algunas realizaciones, R¹ es metoxi.

En algunas realizaciones, R¹ es halo.

En algunas realizaciones, R¹ es flúor.

25 En algunas realizaciones, X es O, S, NR² o CHR².

En algunas realizaciones, X es O

30 En algunas realizaciones, X es NR² y R² es H, alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, haloalquilo C₁-C₈, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈.

En algunas realizaciones, X es NR² y R² es acilo C₁-C₈.

35 En algunas realizaciones, X es NC(O)CH₃.

En algunas realizaciones, R¹ es metoxi y X es O.

40 En algunas realizaciones, R¹ es flúor y R² es acilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R¹ es flúor y X es NC(O)CH₃.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 80 % o mayor.

45 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 90 % o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 95 % o mayor.

50 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 99 % o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable tiene una pureza del 99,5 % o mayor.

55 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) y un compuesto de Fórmula (I) en una relación de aproximadamente 4:1 o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) y un compuesto de Fórmula (I) en una relación de aproximadamente 9:1 o mayor.

60 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) y un compuesto de Fórmula (I) en una relación de aproximadamente 19:1 o mayor.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) y un compuesto de Fórmula (I) en una relación de aproximadamente 99:1 o mayor.

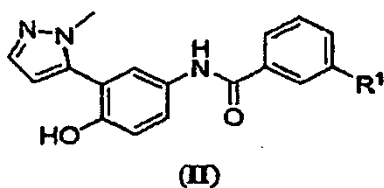
5 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato.

En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal oxalato.

Intermedios

10 También se describen en el presente documento intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) y sales de los mismos.

Algunas realizaciones conciernen a compuestos de Fórmula (II):



15

Algunas realizaciones conciernen a compuestos de Fórmula (II) y sales de los mismos.

20 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁-C₈, halo, haloalquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈. En algunas realizaciones, R¹ es alcoxi C₁-C₈.

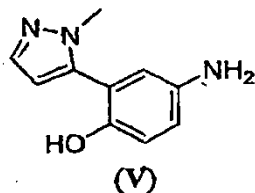
En algunas realizaciones, R¹ es metoxi.

25 En algunas realizaciones, R¹ es halo.

25

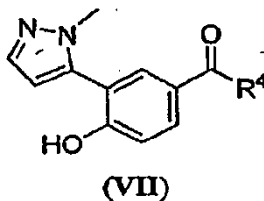
En algunas realizaciones, R¹ es flúor.

Algunas realizaciones conciernen a un compuesto de Fórmula (V):



30

Algunas realizaciones conciernen a compuestos de Fórmula (VII):



35

Algunas realizaciones conciernen a compuestos de Fórmula (VII) y sales de los mismos.

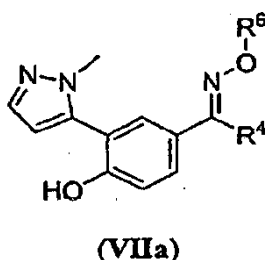
40 En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.

40

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R⁴ es metilo.

45 Algunas realizaciones conciernen a compuestos de Fórmula (VIIa):



En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₈, alquenoilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R⁴ es metilo.

En algunas realizaciones, R⁶ es H, alquilo C₁-C₈, alquenoilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈, o SO₂R⁷ y R⁷ es OH, alquilo C₁-C₈, alquenoilo C₁-C₈, alquinilo C₁-C₈ o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.

En algunas realizaciones, R⁶ es H.

Formas cristalinas

La forma cristalina del cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-ilo, (Compuesto 7), designado Forma I y la forma cristalina del carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-ilo (Compuesto 9), designado como Forma I pueden identificarse por sus firmas de estado único con respecto a, por ejemplo, calorimetría de barrido diferencial (DSC), difracción de rayos-X de polvo (XRPD) y otros métodos de estado sólido. La caracterización adicional con respecto al agua o al contenido de disolvente de las formas cristalinas puede medirse por cualquiera de los siguientes métodos por ejemplo, análisis termogravimétrico (TGA), DSC y similares. Para DSC, se conoce que las temperaturas observadas dependerán de la velocidad de cambio de temperatura así como la técnica de preparación de la muestra y el instrumento particular empleado. Por lo tanto, los valores indicados en el presente documento en relación a los termogramas DSC pueden variar en más o menos aproximadamente 4 °C. Para XRPD, las intensidades relativas de los picos pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la técnica y el instrumento particular empleado. Además, la variación del instrumento y otros factores pueden afectar a menudo a los valores 2-theta. Por lo tanto, las asignaciones de picos de patrones de difracción pueden variar en más o menos aproximadamente 0,2 °. Las propiedades físicas de las formas cristalinas del compuesto 7 y del compuesto 9 descritos en el presente documento se resumen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

	Compuesto 7 Forma I	Compuesto 9 Forma I
TGA	Figura 1: pérdida de peso insignificante por debajo de 150 °C	Figura 5: pérdida de peso total del 0,7 % observado hasta ~ 240 °C
DSC	Figura 2: 218 °C (melt)	Figura 6: 240 °C (melt)
XRPD	Figura 3: Picos de intensidad relativa > 30 % a 5,2, 14,4, 15,3, 15,8, 17,3, 19,8, 20,1,23,1,25,6 y 27,1 °2θ	Figura 7: Picos de intensidad relativa > 2 % a 7,0, 12,5, 13,9, 18,16, 20,9, 23,2, 26,0 y 33,4 °2θ
DVS	Figura 4: Absorción no higroscópica de menos que 0,4 % al 95 % de humedad relativa	Figura 8: Absorción de aproximadamente 11 % al 95 % de humedad relativa
Hábito	Placas	No conocidas

La pérdida de peso insignificante observada en los datos TGA sugiere que el Compuesto 7 Forma I y el Compuesto 9 Forma I ambos son anhidros, formas de cristal no solvatados. Las trazas DSC individuales revelan además una endotermia de fusión/descomposición a aproximadamente 218 °C para el Compuesto 7 Forma I y una endotermia de fusión/descomposición a aproximadamente 240 °C para el Compuesto 9 Forma I.

Los datos DVS para el Compuesto 7 Forma I revelan que no es higroscópico, con absorción de menos del 0,4 % a una humedad relativa del 95 %. En contraste, los datos DVS en relación con el Compuesto 9 Forma I revelan que absorbe aproximadamente el 11 % a una humedad relativa del 95 %.

Los picos de difracción de rayos-X de polvo para el Compuesto 7 Forma I y el Compuesto 9 Forma I se muestran en las en Tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2

Compuesto 7 Forma I (grados 2 θ)				
5,2	16,5	21,6	27,5	33,8
9,8	17,3	22,7	28,0	34,1
12,1	17,9	23,1	28,6	34,7
13,0	19,0	23,7	29,5	36,0
13,5	19,5	24,2	30,0	36,6
14,4	19,8	24,6	30,4	37,1
15,1	20,1	25,2	31,2	37,5
15,3	20,4	25,6	31,5	37,8
15,8	21,0	26,0	32,3	39,0
16,1	21,4	27,1	32,7	39,4

5

Tabla 3

Compuesto 9 Forma I (grados 2 θ)				
5,1	15,9	20,9	27,9	33,4
7,0	16,7	22,3	29,0	34,6
9,5	17,8	23,2	29,6	35,3
11,0	18,6	24,4	30,6	37,5
12,5	19,1	24,9	31,1	38,5
13,9	19,6	26,0	31,5	
14,5	20,1	26,6	32,0	
15,5	20,3	27,2	32,8	

Compuestos 7 Forma I

10 También se describe en el presente documento una forma cristalina del cloruro de
 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io (Forma I) que tiene un patrón de
 difracción de rayos-X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ , a aproximadamente $14,4^\circ$. En algunas
 realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo que comprende un pico, en términos
 15 de 2θ , a aproximadamente $5,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X
 de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $14,4^\circ$ y aproximadamente $25,6^\circ$. En algunas
 realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo que comprende picos, en términos
 de 2θ , a aproximadamente $5,2^\circ$ y aproximadamente $25,6^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón
 de difracción de rayos-X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $14,4^\circ$,
 20 aproximadamente $5,2^\circ$ y aproximadamente $25,6^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de
 difracción de rayos-X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $14,4^\circ$, aproximadamente
 $5,2^\circ$, aproximadamente $25,6^\circ$, aproximadamente $17,3^\circ$, aproximadamente $27,1^\circ$, aproximadamente $15,8^\circ$ y
 aproximadamente $20,1^\circ$. En otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo
 que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $14,4^\circ$, aproximadamente $5,2^\circ$, aproximadamente $25,6^\circ$,
 25 aproximadamente $17,3^\circ$, aproximadamente $27,1^\circ$, aproximadamente $15,8^\circ$, aproximadamente $20,1^\circ$,
 aproximadamente $19,8^\circ$, aproximadamente $23,1^\circ$ y aproximadamente $15,3^\circ$. Aún en otras realizaciones, la forma
 cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 3, en la que
 por "sustancialmente" se entiende que los picos indicados pueden variar en aproximadamente $\pm 2^\circ$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del cloruro de
 30 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io (Forma I) tiene un rastro de la
 calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia a aproximadamente 218°C . En otras realizaciones,
 la forma cristalina tiene sustancialmente un rastro de la calorimetría diferencial de barrido como se muestra en la
 Figura 2, en la que por "sustancialmente" se entiende que las características DSC indicadas pueden variar en
 35 aproximadamente $\pm 4^\circ$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io (Forma I) tiene un hábito cristalino que es similar a una placa.

- 5 En algunas realizaciones, la forma cristalina del cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io (Forma I) tiene un perfil de sorción de vapor dinámico como se muestra sustancialmente en la Figura 4, en la que por "sustancialmente" se entiende que las características DVS indicadas pueden variar en aproximadamente ± 5 % RH.
- 10 En algunas realizaciones, la forma cristalina del cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io (Forma I) tiene un perfil de análisis termogravimétrico como se muestra sustancialmente en la Figura 1, en la que por "sustancialmente" se entiende que las características TGA indicadas pueden variar aproximadamente ± 5 °C.
- 15 El Compuesto 7 Forma I puede prepararse por cualquiera de los procedimientos adecuados conocidos en la técnica para preparar polimorfos cristalinos. En algunas realizaciones la Forma I puede prepararse como se describe en el Ejemplo de Ref. 6. En algunas realizaciones el Compuesto 7 de Forma I puede prepararse como se describe en el Ejemplo de Ref. 12. En algunas realizaciones, el Compuesto 7 Forma I puede prepararse calentando cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io cristalino, donde el cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io cristalino contiene una o más formas cristalinas distintas de la Forma I. En algunas realizaciones, el Compuesto 7 Forma I puede prepararse volviendo a cristalizar cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io cristalino, donde el cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io cristalino contiene una o más formas cristalinas distintas a la Forma I.

25

Compuesto 9 Forma I

También se describe en el presente documento una forma cristalina del carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io (Forma I) que tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ , a aproximadamente $7,0^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo que comprende un pico, en términos de 2θ , a aproximadamente $13,9^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $7,0^\circ$ y aproximadamente $12,5^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $13,9^\circ$ y aproximadamente $12,5^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $7,0^\circ$, aproximadamente $13,9^\circ$, aproximadamente $12,5^\circ$, aproximadamente $20,9^\circ$, aproximadamente $23,2^\circ$, aproximadamente $14,5^\circ$ y aproximadamente $18,6^\circ$. En otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo que comprende picos, en términos de 2θ , a aproximadamente $7,0^\circ$, aproximadamente $13,9^\circ$, aproximadamente $12,5^\circ$, aproximadamente $20,9^\circ$, aproximadamente $23,2^\circ$, aproximadamente $14,5^\circ$, aproximadamente $18,6^\circ$, aproximadamente $26,0^\circ$ y aproximadamente $33,4^\circ$. Aún en otras realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo como se muestra sustancialmente en la Figura 7, en la que por "sustancialmente" se entiende que los picos indicados pueden variar en aproximadamente $\pm 0,2^\circ$.

45

En algunas realizaciones, la forma cristalina del carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io (Forma I) tiene un rastro de la calorimetría diferencial de barrido que comprende una endotermia a aproximadamente 240°C . En otras realizaciones, la forma cristalina tiene sustancialmente un rastro de la calorimetría diferencial de barrido como se muestra en la Figura 6, en la que por "sustancialmente" se entiende que las características DSC indicadas pueden variar en aproximadamente $\pm 4^\circ$.

50

En algunas realizaciones, la forma cristalina del carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io (Forma I) tiene un perfil de sorción de vapor dinámico como se muestra sustancialmente en la Figura 8, en la que por "sustancialmente" se entiende que las características DVS indicadas pueden variar en aproximadamente ± 5 % RH.

55

En algunas realizaciones, la forma cristalina del carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io (Forma I) tiene un perfil de análisis termogravimétrico como se muestra sustancialmente en la Figura, en la que por "sustancialmente" se entiende que las características TGA indicadas pueden variar en aproximadamente ± 5 °C.

60

El Compuesto 9 Forma I puede prepararse por cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica para preparar polimorfos cristalinos. En algunas realizaciones el Compuesto 9 Forma I pueden prepararse como se describe en el Ejemplo de Ref. 8. En algunas realizaciones, el Compuesto 9 Forma I puede prepararse calentando carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io cristalino, donde el

65

carboxiformato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io cristalino contiene una o más formas cristalinas distintas de la Forma I. En algunas realizaciones, el Compuesto 9 Forma I puede prepararse cristalizando de nuevo el carboxiformato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io cristalino, donde el carboxiformato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io cristalino contiene una o más formas cristalinas distintas de la Forma I.

Composiciones

También se describen en el presente documento composiciones que contienen la Forma I del cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen al menos aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30 o aproximadamente 40 % por peso del Compuesto 7 Forma I.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen al menos aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 96, aproximadamente 97, aproximadamente 98 o aproximadamente 99 % por peso del Compuesto 7 Forma I.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen Compuesto 7 Forma I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describen en el presente documento composiciones que contienen la Forma I del carboxiformato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen al menos aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30 o aproximadamente 40 % por peso del Compuesto 9 Forma I.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen al menos aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 96, aproximadamente 97, aproximadamente 98 o aproximadamente 99 % por peso del Compuesto 9 Forma I.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento incluyen Compuesto 9 Forma I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Métodos

Las formas cristalinas y sales descritas en este documento tienen actividad como moduladores del receptor 5-HT_{2A}. En consecuencia, se pueden usar formas cristalinas o sales descritas en la presente memoria en los métodos para modular el receptor 5-HT_{2A} poniendo en contacto el receptor con una forma cristalina o una sal, o composiciones de las mismas, descritas en la presente memoria. En realizaciones adicionales, puede usarse una forma cristalina o una sal descrita en la presente memoria para modular los receptores de la 5-HT_{2A} en un individuo en necesidad de tal modulación mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina o una sal descrita en la presente memoria.

También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor 5-HT_{2A} en un individuo (por ejemplo, paciente) mediante la administración al individuo en necesidad de tal tratamiento de una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria o una composición farmacéutica de la misma. Ejemplos de enfermedades pueden incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente ligada a la expresión o actividad del receptor 5-HT_{2A}.

Ejemplos de enfermedades incluyen la agregación plaquetaria, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación auricular, formación de coágulos de sangre, asma o síntomas de la misma, agitación o un síntoma de la misma, trastornos del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o psicosis no especificada, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia no especificada y trastornos relacionados, trastornos del sueño, trastornos relacionados con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, y similares.

También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de la arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus, y fibrilación auricular, que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria.

También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de un trastorno asociado con la agregación plaquetaria, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria.

5 También se describen en la presente memoria métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo sometido a angioplastia o cirugía de derivación coronaria que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria.

10 También se describen en la presente memoria métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que sufre fibrilación auricular, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria.

15 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de un trastorno del sueño que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

20 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de una disomnia que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

25 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de una parasomnia que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

30 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

35 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento de la hipertensión que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

40 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento del dolor que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

45 En algunas realizaciones, los métodos anteriores comprenden además la etapa de identificar un paciente, donde el paciente está en necesidad de tratamiento para la enfermedad particular que se trata, en el que la etapa de identificación se lleva a cabo antes de la administración al paciente de la cantidad terapéuticamente eficaz de una sal o una forma cristalina como se describe en la presente memoria.

También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

50 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado del cuerpo humano o animal relacionado con 5RT_{2A} mediante terapia.

55 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria en un método de tratamiento de la agregación plaquetaria, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación auricular, formación de coágulos de sangre, asma o síntomas de la misma, agitación o un síntoma de la misma, trastornos del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o psicosis no especificada, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia no especificada y trastornos relacionados, trastornos del sueño, trastornos relacionados con la diabetes o leucoencefalopatía multifocal progresiva en el cuerpo humano o animal mediante terapia.

60 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método de tratamiento de la arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus o fibrilación auricular en el cuerpo humano o animal mediante terapia.

65

- También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para tratar un trastorno asociado con la agregación plaquetaria en el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 5 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo sometido a una angioplastia o cirugía de bypass coronario mediante terapia.
- 10 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que sufre fibrilación auricular mediante terapia.
- 15 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño en el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para el tratamiento de una parasomnia en el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 20 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para tratar una disomnia en el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 25 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para tratar un trastorno relacionado con la diabetes en el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 30 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 35 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para el tratamiento de la hipertensión en el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para su uso en un método para tratar el dolor en el cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 40 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor 5HT_{2A}.
- 45 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agregación plaquetaria, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación auricular, formación de coágulos de sangre, asma o síntomas de la misma, agitación o un síntoma de la misma, trastornos del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maníaco, psicosis orgánica o psicosis no especificada, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia no especificada y trastornos relacionados, trastornos del sueño, trastornos relacionados con la diabetes y leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- 50 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, ictus, y fibrilación auricular.
- 55 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la afección asociada con la agregación plaquetaria.
- También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo sometido a una angioplastia o cirugía de bypass coronario.
- 60 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que padece fibrilación auricular.
- 65 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno del sueño.

También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una disomnia.

5 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una parasomnia.

También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con la diabetes.

10 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar la hipertensión.

15 También se describe en la presente memoria el uso de una sal o una forma cristalina descrita en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “tratamiento” se refiere a, por ejemplo, prevenir, inhibir, así como mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “individuo” o “paciente”, utilizado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferiblemente seres humanos.

25 Como se utiliza en la presente memoria, la frase “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o clínica en un tejido, sistema, animales, individuo o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

- 30 (1) prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevención de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta ni presenta la patología o sintomatología de la enfermedad;
- 35 (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología), tales como la estabilización de la carga viral en el caso de una infección viral; y
- 40 (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), tales como la reducción de la carga viral en el caso de una infección viral.

Composiciones farmacéuticas

45 También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos como se describe en la presente memoria y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Algunas realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden una sal como se describe en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Algunas realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina descrita en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 También se describe en la presente memoria un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria incluyen un método de producción de una composición farmacéutica que comprende mezclar una sal descrita en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 También se describe en la presente memoria un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar una forma cristalina descrita en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones se pueden preparar por cualquier método adecuado, generalmente mezclando uniformemente el compuesto activo(s) con líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas, y luego, si es necesario, formando la mezcla resultante en una forma deseada.

65 Los excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, agentes humectantes aceptables,

lubricantes de formación de comprimidos, y disgregantes pueden utilizarse en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas o aceitosas y jarabes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que puede ser reconstituido con agua u otro vehículo líquido adecuado antes del uso. A las preparaciones líquidas se pueden añadir aditivos adicionales, tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes, aromatizantes y colorantes. Las formas farmacéuticas parenterales se pueden preparar por disolución de un compuesto descrito en la presente memoria en un vehículo líquido adecuado y esterilizando por filtración la solución antes de llenar y cerrar un vial o ampolla adecuado. Estos son sólo algunos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en la técnica para preparar formas farmacéuticas.

Un compuesto descrito en la presente memoria puede formularse en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, fuera de los aquí mencionados, son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^a Ed, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro, A. R., et al.).

Si bien es posible que, para su uso en el tratamiento, un compuesto descrito en la presente memoria se puede administrar, en un uso alternativo, como un producto químico crudo o puro, es sin embargo preferible presentar el compuesto o principio activo como una formulación o composición farmacéutica que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describen en la presente invención formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables del mismo y/o componentes profilácticos. El vehículo(s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación y no demasiado perjudicial para el receptor de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sub-lingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación, insuflación o por un parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una velocidad controlada mediante la presentación del fármaco para la absorción de una manera eficiente con un mínimo de degradación del fármaco. Generalmente, los parches transdérmicos comprenden una capa de soporte impermeable, un adhesivo sensible a la presión individual y una capa protectora separable con un revestimiento de liberación. Un experto ordinario en la técnica entenderá y conocerá las técnicas apropiadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

Los compuestos descritos en la presente memoria, junto con un adyuvante, vehículo, o diluyente convencionales, pueden ser presentados, por tanto, en forma de formulaciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en tal forma pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias de las mismas pueden comprender componentes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo acorde con el intervalo de administración diaria que se pretende emplear.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se elabora preferiblemente en la forma de una unidad de administración que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de administración son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El principio activo también puede administrarse por inyección como una composición en la que, por ejemplo, se puede usar solución salina, dextrosa o agua como un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado.

Los compuestos descritos en la presente memoria o un solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos pueden usarse como principios activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores de los receptores 5-HT_{2A}. El término "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y significa un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico principal, en oposición a un "componente inactivo", el cual generalmente se reconoce como que no proporciona beneficio farmacéutico.

La dosis cuando se utilizan los compuestos descritos en la presente memoria puede variar dentro de amplios límites, como es habitual y es conocido por el médico, se puede adaptar a las condiciones individuales en cada caso. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, del trastorno del paciente, del compuesto empleado o de si se trata un estado patológico agudo o crónico o si se realiza profilaxis o si se administran

5 otros compuestos activos además de los compuestos descritos en la presente memoria. Dosis representativas descritas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5.000 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2.500 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1.000 mg, 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg, y aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Las dosis múltiples pueden ser administradas durante el día, especialmente cuando se consideran necesarias cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 o 4, dosis. Dependiendo de la persona y según se considere apropiado desde el punto de vista del médico o del cuidador del paciente, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosis descritas en la presente memoria.

10 La cantidad de principio activo, o una sal activa o derivado del mismo, requerida para uso en el tratamiento variará no sólo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y condición del paciente y se determinará en último término a discreción del médico o clínico. En general, un experto en la técnica sabe cómo extrapolar los datos *in vivo* obtenidos en un sistema modelo, 15 generalmente en un modelo animal, a otro, tal como un humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones simplemente pueden estar basadas en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano, sin embargo, más a menudo, estas extrapolaciones no se basan simplemente en los pesos, sino que más bien incorporan varios factores. Factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y estado de salud del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones 20 farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto particular empleado, si se utiliza un sistema de administración de fármacos, o si se está tratando un estado patológico agudo o crónico o si se lleva a cabo la profilaxis o si se administran otros compuestos activos además de los compuestos descritos en la presente memoria y como parte de una combinación de fármacos. El régimen posológico para tratar un estado patológico con compuestos y/o composiciones descritos en la presente memoria se selecciona 25 de acuerdo con varios factores como se cita anteriormente. Por lo tanto, el régimen posológico real empleado puede variar ampliamente y, por tanto, puede desviarse de un régimen posológico preferido y un experto en la técnica sabrá si se puede probar la dosis y régimen posológico fuera de estos intervalos típicos y, en su caso, si se puede utilizar en los métodos descritos en la presente memoria.

30 La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones discretas espaciadas libremente. La dosis diaria puede dividirse, especialmente cuando se administran cantidades relativamente grandes según se considere apropiado, en varias, por ejemplo 2, 3 o 4, administraciones parciales. Si es apropiado, dependiendo del 35 comportamiento individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender, como componente activo, ya sea un compuesto descrito en la presente memoria o 40 una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en la presente memoria, la selección de un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las 45 preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante.

50 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

55 Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades variables de porcentaje del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede contener de 0,5 a aproximadamente 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, un experto en la técnica sabría cuando son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los vehículos adecuados para polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo 60 punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que por lo tanto está en asociación con él. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas sublinguales. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas sublinguales pueden utilizarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

65 Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de

ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y de ese modo solidifica.

- 5 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del principio activo, vehículos tales como se conocen en la técnica por ser apropiados.

10 Preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosas o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o disolvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se pueden usar en la preparación de inyectables.

20 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden, por lo tanto, ser formulados para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en envases multi-dosis con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, estéril, agua exenta de pirógenos, antes de su uso.

30 Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizantes y agentes de espesamiento adecuados, según se desee.

35 Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden hacer dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

40 También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

45 Para la administración tópica a la epidermis los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

50 Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o agentes gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes.

55 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas sublinguales que comprenden agente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

60 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverización. Las formulaciones pueden proporcionarse en una forma monodosis o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo por medio de una bomba de pulverización de atomización dosificadora.

65 La administración al tracto respiratorio también puede conseguirse por medio de una formulación en aerosol en la que se proporciona el principio activo en un envase presurizado con un propelente adecuado. Si los compuestos descritos en la presente memoria o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o por inhalación, esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un pulverizador, un

nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador dosificador o un inhalador de polvo seco. Formas farmacéuticas para la administración de los compuestos descritos en la presente memoria como un aerosol se pueden preparar por procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica. Para su preparación, por ejemplo, se pueden utilizar soluciones o dispersiones de los compuestos descritos en la presente memoria en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas usando aditivos habituales, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros, y, si es apropiado, propelentes habituales, por ejemplo incluyen dióxido de carbono, CFCs, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano y similares. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula dosificadora.

En formulaciones destinadas a la administración al tracto respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, el compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 10 micras o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. Si se desea, se pueden emplear formulaciones adaptadas para dar una liberación sostenida del principio activo.

Alternativamente, los principios activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases tipo blíster de los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas farmacéuticas unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas, y polvos envasados en viales o ampollas. También, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla sublingual en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma envasada.

Los comprimidos o las cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa son composiciones preferidas.

También se describe en la presente memoria un método para producir una composición farmacéutica para "terapia combinada" que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de compuestos descritas en la presente memoria, junto con al menos un agente farmacéutico conocido como se describe en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se observa que cuando los moduladores del receptor 5-HT_{2A} se utilizan como principios activos en una composición farmacéutica, éstos no están destinados para el uso solamente en seres humanos, sino también en otros mamíferos no humanos. De hecho, según los últimos avances realizados en el área de la salud animal, se recomienda tener en cuenta el uso de agentes activos, tales como los moduladores del receptor 5-HT_{2A}, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediada por 5-HT_{2A} en los animales domésticos (por ejemplo, como gatos y perros) y en otros animales domésticos (por ejemplo, como vacas, pollos, pescado, etc.). A los expertos en la técnica se les atribuye fácilmente la comprensión de la utilidad de dichos compuestos en dichos contextos.

Definiciones

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se entiende para referirse a un grupo de hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificada. Los ejemplo de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4 o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplo de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Los ejemplo de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares. Un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno puede referirse como "perhaloalquilo."

Como se usa en la presente memoria, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, tales

como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indano, indeno y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos no aromáticos que incluyen grupos alquilo ciclado, alqueno y alquino. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono, bi o policíclicos, así como dobles y triples enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexadieno, cicloheptatrieno, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo, restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados con (es decir, que tiene un enlace en común con) el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, benzoderivados de pentano, hexano y similares.

Como se usa en la presente memoria, "heterobíclicilo" pretende indicar un anillo bíclicico, como se describe en el presente documento, en el que 1, 2 o 3 carbonos del anillo se reemplazan con un heteroátomo o grupo seleccionado entre, pero sin limitación, el grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)₂ y NH, en el que el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido, y 1 o 2 carbonos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o tiooxo, por lo tanto juntos forman un grupo carbonilo o tiocarbonilo respectivamente. En algunas realizaciones, uno de los anillos es aromático. Los ejemplos de un grupo heterobíclicico incluyen, pero sin limitación, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-ilo, 1,3-dihidroisindolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, octahidro-ciclopenta[c]pirrolilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, "heterocíclicilo" se refiere a un grupo que puede ser un grupo carbocíclicilo saturado o insaturado en el que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del grupo carbocíclicilo están reemplazados por un heteroátomo, tal como, O, S o N. Los grupos heterocíclicilo pueden ser aromáticos (por ejemplo, "heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, "heterocicloalquilo"). Los grupos heterocíclicilo pueden corresponder a grupos heteroarilo hidrogenados o parcialmente hidrogenados. Los grupos heterocarbocíclicilo pueden contener, además de al menos un heteroátomo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 átomos de carbono y pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o heteroátomo. En algunas realizaciones, los grupos heterocíclicilo pueden tener de 3 a 20, 3 a 10, 3 a 7 o 5 a 7 átomos que forman el anillo. Además, los grupos heterocíclicilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos de grupos heterocíclicilo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobencofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares así como cualquiera de los grupos enumerados para heteroarilo y heterocicloalquilo.

Como se usa en la presente memoria, los grupos "heteroarilo" son hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos que tienen al menos un heteroátomo miembro del anillo, tal como, azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzotienil-S-óxido, 2,3-dihidrobenzotienil-S-dióxido, benzoxazolin-2-on-ilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y similares. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden tener de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo tienen de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 de o 1 a 2 heteroátomos.

Como se usa en la presente memoria, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en la presente memoria, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Los ejemplos de los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

Como se usa en la presente memoria, "haloalcoxi" se refiere a alcoxi sustituido con al menos un halo.

Como se usa en la presente memoria, "acilo" se refiere a un grupo carbonilo sustituido con H, alquilo, alqueno, alquino o carbocíclicilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo o acetilo.

Como se usa en la presente memoria, "arilalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de los grupos arilalquilo incluyen grupos bencilo, fenilo y naftilmetilo. En algunas realizaciones, los grupos arilalquilo tienen de 7 a 20 o de 7 a 11 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, "heterocicloalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heterocíclicilo.

Como se usa en la presente memoria, "cicloalquilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con cicloalquilo.

Como se usa en la presente memoria, "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "reacción" se usa como se conoce en la técnica y se refiere

generalmente a la unión de los reactivos químicos de tal manera con el fin de permitir su interacción a nivel molecular para alcanzar una transformación química o física de al menos un reactivo químico.

5 Como se usa en la presente memoria, el término "sustituido" se refiere a el reemplazo de un resto de hidrógeno con un resto no de hidrógeno en una molécula o grupo.

10 Los procesos descritos en el presente documento pueden controlarse de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía de infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas o por cromatografía, tal como, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía de capa fina.

15 En algunas realizaciones, la preparación de compuestos puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección y la selección de grupos protectores apropiados pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Syntheses*, 3^a Ed., Wiley & Sons, 1999.

20 Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento puede realizarse en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia de síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que se realizan las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede realizarse en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción en particular, pueden seleccionarse los disolventes adecuados para una etapa de reacción en particular. En algunas realizaciones, las reacciones pueden realizarse en ausencia de disolvente, tal como cuando al menos uno de los reactivos es un líquido o gas.

30 Los disolventes adecuados pueden incluir disolventes halogenados, tales como, tetracloruro de carbono, bromodichlorometano, dibromoclorometano, bromoformo, cloroformo, bromoclorometano, dibromometano, cloruro de butilo, diclorometano, tetracloroetileno, tricloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano, 1,1-dicloroetano, 2-cloropropano, hexafluorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, *o*-diclorobenceno, clorobenceno, fluorobenceno, fluorotriclorometano, clorotrifluorometano, bromotrifluorometano, tetrafluoruro de carbono, diclorofluorometano, clorodifluorometano, trifluorometano, 1,2-diclorotetrafluoroetano y hexafluoroetano.

35 Los disolventes de éster adecuados incluyen: dimetoximatano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furano, éter dietílico, etilenglicol éter dimetílico, etilenglicol éter dietílico, dietilenglicol éter dimetílico, dietilenglicol éter dietílico, trietilenglicol éter dimetílico, anisol o metil *t*-butil éter.

40 Los disolventes próticos pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, agua, metanol, etanol, 2- nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, etilenglicol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, *i*-butil alcohol, *t*-butil alcohol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2-, o 3- pentanol, neo-pentil alcohol, *t*-pentil alcohol, dietilenglicol éter monometílico, dietilenglicol éter monoetílico, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol o glicerol.

45 Los disolventes apróticos adecuados pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, *N*-metilpirrolidinona, formamida, *N*-metilacetamida, *N*-metilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, propionitrilo, formiato de etilo, acetato de metilo, hexacloroacetona, acetona, etil metil cetona, acetato de etilo, sulfolano, *N,N*-dimetilpropionamida, tetrametilurea, nitrometano, nitrobenzeno o hexametilfosforamida.

50 Los disolventes de hidrocarburo adecuados incluyen benceno, ciclohexano, pentano, hexano, tolueno, cicloheptano, metilciclohexano, heptano, etilbenceno, *o*, *m*- o *p*-xileno, octano, indano, nonano o naftaleno.

El dióxido de carbono supercrítico también puede usarse como un disolvente.

55 Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento pueden realizarse a temperaturas apropiadas que pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia. Las temperaturas de reacción dependerán, por ejemplo, de los puntos de fusión y ebullición de los reactivos y disolvente, si está presente; la termodinámica de la reacción (por ejemplo, reacciones vigorosamente exotérmicas pueden necesitar realizarse a temperaturas reducidas); y la cinética de la reacción (por ejemplo, una barrera de alta energía de activación puede necesitar temperaturas elevadas).

60 Las reacciones de los procesos descritos en el presente documento pueden realizarse en el aire o en una atmósfera inerte. Normalmente, las reacciones que contienen reactivos o productos que son sustancialmente reactivos con el aire pueden realizarse usando técnicas sintéticas sensibles al aire que son bien conocidas por un experto en la materia.

65 En algunas realizaciones, la preparación de compuestos pueden implicar la adición de ácidos o bases para efectuar,

por ejemplo, catálisis de una reacción deseada o formación de formas salinas, tales como, sales de adición de ácidos.

Los ejemplos de ácidos pueden ser ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico. los ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido propiólico, ácido butírico, ácido 2-butinóico, ácido vinilacético, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

Los ejemplos de bases incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, litio carbonato, carbonato sódico y carbonato potásico. Algunos ejemplos de bases fuertes incluyen, pero sin limitación, hidróxido, alcóxidos, amidas metálicas, hidruros metálicas, dialquilamidas metálicas y arilaminas, en los que; los alcóxidos incluyen sales de litio, sodio y potasio de metilo, óxidos de etilo y *t*-butilo; las amidas metálicas incluyen amida sódica, amida potásica y amida de litio; los hidruros metálicos incluyen hidruro sódico, hidruro potásico e hidruro de litio; y las dialquilamidas metálicas incluyen sales sódicas y potásicas de metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, trimetilsililo y amidas sustituidas con ciclohexilo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). A menos que se indique lo contrario, se pretenden incluir todos los estereoisómeros, tales como, enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos descritos en el presente documento que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre como preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida son conocidos en la técnica, tales como, por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva.

Los procesos descritos en el presente documento pueden ser estereoselectivos, de tal manera que cualquier reacción dada a partir de uno o más reactivos quirales enriquecidos en un estereoisómero forma un producto que también está enriquecido en un estereoisómero. La reacción puede llevarse a cabo de tal manera que el producto de la reacción conserva sustancialmente uno o más centros quirales presentes en los materiales de partida.. La reacción también puede llevarse a cabo de tal manera que el producto de la reacción contiene un centro quiral que está sustancialmente invertido con respecto a un centro quiral correspondiente presente en los materiales de partida.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse por cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye recristalización fraccional (por ejemplo, resolución salina diastereomérica) usando un "ácido de resolución quiral" que es un ácido orgánico que forma una sal ópticamente activo. Son agentes de resolución adecuados para métodos de recristalización fraccional, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas *D* y *L* del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos, tales como, ácido β -alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas puras estereoisoméricamente de β -metilbencilamina (por ejemplo, formas *S* y *R*, o formas puras diastereoméricamente), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diamino-ciclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede realizarse por elución en una columna compactada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del disolvente de elución adecuado puede determinarse por un experto en la materia.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incluir todos los isótopos de átomos suceden en los intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero distinto número másico. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

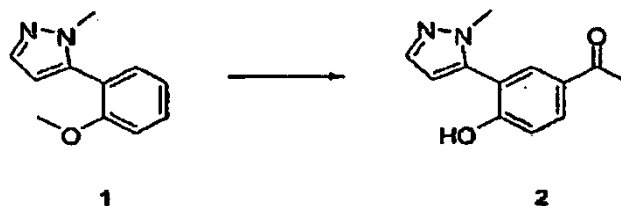
Los compuestos descritos en el presente documento también pueden incluir formas tautoméricas, tales como, tautómeros ceto-enol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma por sustitución apropiada.

Al realizarse la preparación de los compuestos de acuerdo con los procesos descritos en el presente documento, las operaciones habituales de aislamiento y purificación, tales como, concentración, filtración, extracción, extracción en fase sólida, recristalización, cromatografía y similares, pueden usarse, para aislar los productos deseados.

La invención describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente diversos parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 1-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)etanona (Compuesto 2).

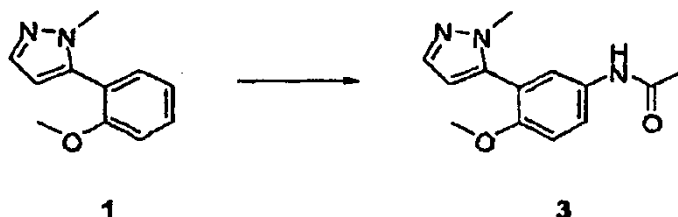


5

A una solución en agitación de 5-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol (5,00 g, 26,56 mmol) en 1,2-diclorobenceno (30 ml) se le añadió cloruro de acetilo (3,13 g, 39,85 mmol) seguido de cloruro de aluminio (10,63 g, 79,69 mmol). La reacción se volvió de color ámbar y se calentó a 55 °C durante 40 minutos. La temperatura aumentó a 80 °C y la reacción se agitó durante 2 horas más, después de que se obtuviese una suspensión espesa. Los análisis de CLEM mostraron la conversión a 1-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)etanona y la formación parcial del análogo acilado de O. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo lentamente con agua (50 ml) para formar un precipitado. Esta se filtró, se lavó con agua (30 ml) y heptano (50 ml) y se secó en un horno de vacío (12 Torr) durante una noche a 60 °C para obtener el compuesto (2) en forma de un sólido de color blanco (3,80 g, 66 %). CLEM: m/z 217 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,0 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

10

15

Ejemplo de Ref. 2a: Preparación de *N*-(4-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 3).

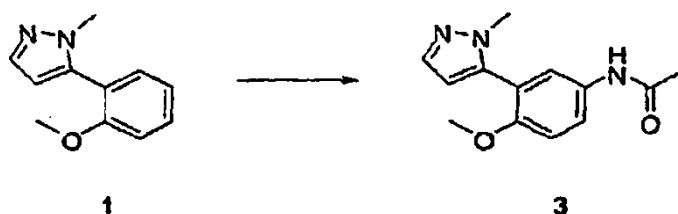
20

Se transfirió ácido polifosfórico (15 g) se transfirió a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con un agitador mecánico. Una solución de 5-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol (1,50 g, 7,97 mmol) en ácido acético (9,57 g, 9,12 ml, 15,9 mmol) se transfirió en el matraz de reacción seguido de clorhidrato de hidroxilamina (6,08 g, 8,75 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 3,5 horas. Se añadieron ácido acético (1 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (0,61 g) y la reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas más. Después la reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. Se añadieron cantidades adicionales de ácido acético (1 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (0,61 g) y se continuó la agitación a 100 °C durante 1 hora más. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua enfriada con hielo (40 ml) con refrigeración en un baño de hielo. El pH se ajustó a 5 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 % para formar un precipitado. El sólido se aisló por filtración y la torta se lavó con agua. El material en bruto se purificó por cristalización en metanol-agua para obtener el compuesto (3) (1,00 g, 51 %). CLEM: m/z 246 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,9 (s, 1H), 7,62 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

25

30

35

Ejemplo de Ref. 2b: Preparación de *N*-(4-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 3).

40

A una solución de 5-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol (2,00 g, 10,62 mmol) en ácido acético (1,27 g, 1,21 ml, 21,25 mmol) se le añadió pentóxido de fósforo (7,7 % en peso en ácido metanosulfónico, 20 ml) y la solución se agitó a 60 °C durante 15 minutos. Se añadió un segundo baño de ácido acético (1,27 g) y la reacción se agitó a 60 °C durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,47 g, 21,25 mmol) y la reacción se agitó durante 40 minutos. Se añadió otro baño de clorhidrato de hidroxilamina (1,47 g, 21,25 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 10 minutos más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua enfriada con hielo (50 ml) con refrigeración en un baño de hielo y la mezcla se basificó a pH 5 mediante la adición de NaOH acuoso al 50 %. Se formó

45

un precipitado gomoso, que se solidificó gradualmente. Este se filtró y la torta se lavó con agua. El producto se cristalizó en metanol-agua para dejar el compuesto (3) (1,23 g, 50 %). CLEM: m/z 246 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,9 (s, 1H), 7,61 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 =$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

5

Ejemplo 3a: Preparación de *N*-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 4).

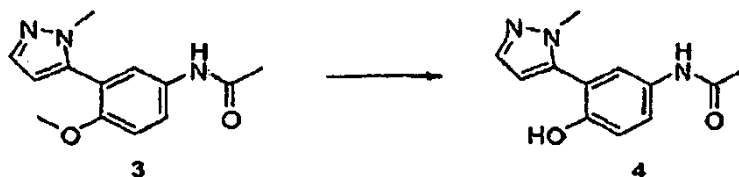


10 Una suspensión de 1-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)etanon (2,50 g, 11,56 mmol) en ácido acético (12,5 ml) se agitó a 70 °C para obtener una solución transparente. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,60 g, 23,02 mmol) seguido de H₂SO₄ (98 %, 1,25 ml). La temperatura aumentó a 80 °C y la reacción se agitó durante 30 minutos. Los análisis de CLEM mostraron la formación del intermedio de oxima mientras que no se detectó el material de partida. Se añadió H₂SO₄ (98 %, 5 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió más H₂SO₄ (2 ml) en dos porciones durante 2 horas, tiempo después del cual la reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 4 horas más. Se añadió una cantidad adicional de H₂SO₄ (98 %, 0,5 ml) y la reacción se agitó y se calentó a 80 °C durante 30 minutos más. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua enfriada (80 ml). La mezcla se basificó a pH 4-5 mediante la adición de NaOH acuoso NaOH (50 %) con refrigeración en un baño de hielo. El producto se cristalizó y se filtró, se lavó con agua y se secó para dar compuesto (4) en forma de un polvo de color blanquecino (1,83 g, 68 %). CLEM: m/z 232,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,79 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

15

20

Ejemplo de Ref. 3b: Preparación de *N*-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)acetamida (Compuesto 4).



25

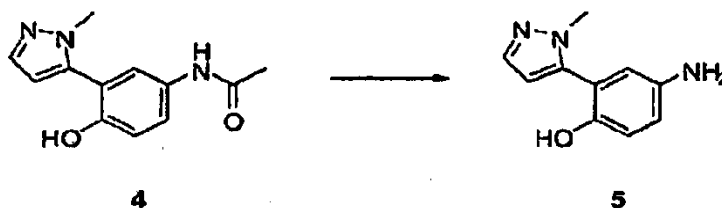
30

35

En una atmósfera de nitrógeno, se transfirió *N,N*-dimetilacetamida (13,47 kg) en un recipiente de reacción encamisado de 30 l y se añadió 1-dodecanotiol (4,894 Kg, 24,18 mol) con agitación seguida de la adición en porciones de etóxido sódico (1,63 Kg, 23,97 mol) durante 1 hora. La temperatura de reacción alcanzó 41 °C debido a una exotermia suave. La temperatura aumentó gradualmente a 63 °C y se añadió *N*-(4-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)acetamida (3,504 Kg, 14,29 mol) y la reacción se calentó hasta 135-136 °C y se agitó durante una noche punto en el cual el análisis de CLEM no mostró la permanencia de materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró por destilación del disolvente a presión reducida. Se añadió agua (14,41 Kg) a la reacción con agitación. Se añadió HCl (37 %) en porciones para ajustar el pH de la reacción a 3 y el producto se cristalizó. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (2 x 6,56 Kg) seguido de heptano (2 x 5,374 Kg). La torta sólida secada (3,26 Kg) se suspendió de nuevo en heptano (10,92 Kg) y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. Se retiró una porción del heptano por destilación, que retiró azeotrópicamente el agua residual en el producto. La suspensión se enfrió a 20 °C y se filtró. La torta sólida se lavó con heptano y se secó para obtener el compuesto (4) (3,09 Kg, 93 %). CLEM; m/z 232 (M+H).

40

Ejemplo de Ref. 4: Preparación de 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (Compuesto 5).

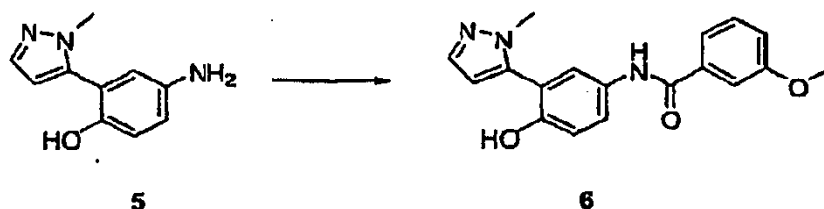


45

Una suspensión en agitación de *N*-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)acetamida (1,77 g, 7,65 mmol) en metanol (7,0 ml) se calentó (45-50 °C) para obtener una solución transparente. Se añadió lentamente H₂SO₄ (98 %, 1,22 ml) a la mezcla de reacción, que después se calentó a reflujo durante 5,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se neutralizó a pH 7 mediante la adición de NaOH acuoso NaOH (50 %) y después se basificó a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado. El producto se cristalizó y se filtró y se secó para proporcionar el compuesto (5) (1,13 g, 78 %). CLEM: m/z 190,2 (M+H)⁺;

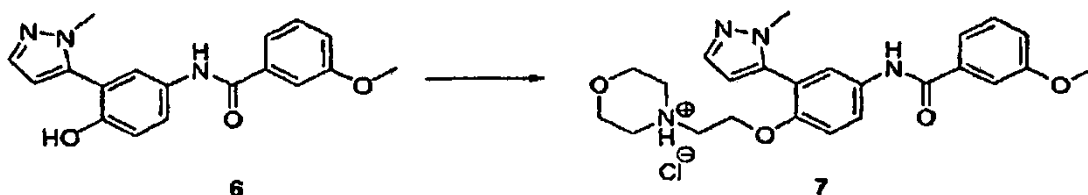
RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

Ejemplo de Ref. 5: Preparación de N-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (Compuesto 6).



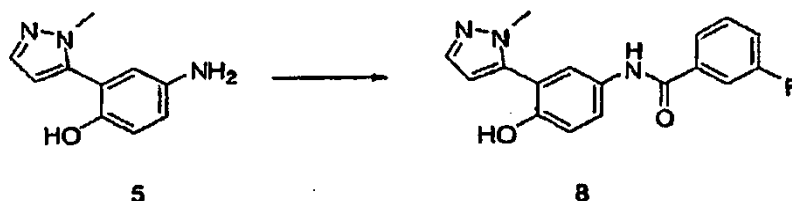
A una solución en agitación de 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (1,08 g, 5,71 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6,5 ml) se le añadió NaHCO_3 (0,48 g, 5,08 mmol) y la mezcla se enfrió a -10 °C. Se añadió gota a gota cloruro de 3-metoxibenzoilo (0,82 ml, 6,00 mmol) y en la finalización de la adición, la reacción se agitó a -10 °C durante 15 minutos más y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió gota a gota agua (16,2 ml) y el producto se cristalizó y se aisló por filtración. La torta sólida se lavó con NaHCO_3 acuoso al 10 % (2 x 20 ml) seguido de agua y después se secó para obtener el compuesto (6) (1,66 g, 90 %). CLEM: m/z 324,3 (M+H) $^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 10,11 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

Ejemplo de Ref. 6: Preparación de cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io (Compuesto 7).

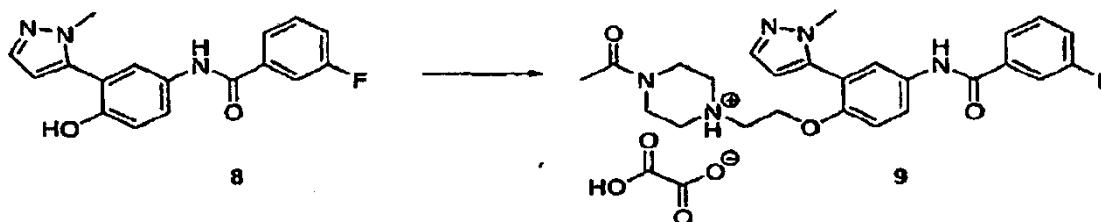


A una solución en agitación de N-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (22,2 g, 0,069 mol) en THF (246 ml) se le añadió trifetilfosfina (27,0 g, 0,103 mol). La solución se enfrió a -15 °C y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (20,8 g, 0,103 mol). En la finalización de la adición, la mezcla se calentó a 5 °C y se añadió gota a gota 2-morfolinoetanol (13,5 g, 0,092 mol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. En la finalización de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se completó después de 30 minutos en el punto en el que el THF se retiró por destilación y el residuo se disolvió en isopropanol (225 ml). La solución se calentó a 70 °C con agitación; Se añadió en porciones HCl (37 %, 9,9 ml, 0,119 mol) mientras que se mantenía la temperatura interna de la reacción entre 70 y 80 °C. La sal HCl del producto cristalizó en refrigeración gradual hasta temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, se lavaron con isopropanol y se secaron para dejar el compuesto (7) (26,0 g, 80 %).

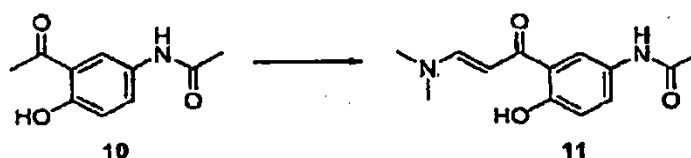
Una solución en agitación de N-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (11,7 Kg, que contenía agua al 5,2 %, 34,3 mol) en THF (107 Kg) se destiló a presión atmosférica para retirar aproximadamente el 70-80 % del disolvente. Se añadió THF (99 Kg) seguido de trifetilfosfina (14,14 Kg, 53,91 mol). La solución se enfrió a -12 °C y se añadió en porciones azodicarboxilato de diisopropilo (11,02 Kg, 52,5 mol) mientras que se mantenía la temperatura interna entre -10 °C y 0 °C. En la finalización de la adición, la mezcla se agitó a -10 °C to 3 °C durante 40 minutos. Se añadió en porciones 2-morfolinoetanol (7,10 Kg, 54,13 mol) a $2-6$ °C. En la finalización de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Aproximadamente el 70-80 % del THF se retiró por destilación y se añadió isopropanol (92 Kg). Un adicional de 111 Kg de la mezcla de disolvente se retiró por destilación y se añadió isopropanol (109 Kg) añadió. Se añadió en porciones HCl (37 %, 5,70 Kg, 57,8 mol) mientras que se mantenía la temperatura interna de la reacción entre 60 y 70 °C. La sal HCl del producto cristalizó después de la refrigeración hasta temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, se lavaron con isopropanol y se secaron para dejar el compuesto (7) (14,53 Kg, 90 %). CLEM: m/z 437 (M+H) $^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 11,3 (s a, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,91 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H, 1H), 7,44 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82-3,70 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H).

Ejemplo de Ref. 7: Preparación de 3-fluoro-*N*-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)benzamida (Compuesto 8).

En una atmósfera de nitrógeno, se transfirió *N,N*-dimetilacetamida (7,83 l) a un recipiente de reacción encamisado de 30 l seguido de 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (1,57 Kg, 8,28 mol). La reacción se enfrió a 8 °C y se añadió piridina (0,65 Kg, 8,28 mol). La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente a -6 °C y se añadió lentamente cloruro de 3-fluorobenzoílo (1,312 Kg, 8,27 mol) mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 3 °C. Después de la finalización de la adición del cloruro de 3-fluorobenzoílo, la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 15 min y después a 20 °C durante 75 min. Los análisis de CLEM de una muestra de reacción indicaron la conversión completa al producto. Se añadió lentamente agua (19,58 l) mientras se mantenía la temperatura de reacción a ≤ 35 °C. El producto precipitó y la suspensión se agitó a 28 °C durante 15 min y después se filtró. La torta sólida se lavó con agua (20 l) seguido de heptano (2 x 4 l) y se secó a 60 °C a bajo vacío para obtener compuesto (8) (2,766 Kg que contenía agua al 5,5 %, 101 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,2 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).

Ejemplo de Ref. 8: Preparación de carboxiformiato 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il) fenoxi)etil) piperazin-1-io (Compuesto 9).

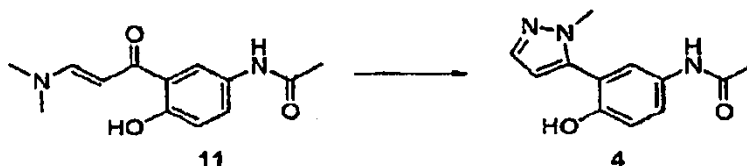
En una atmósfera de nitrógeno, se transfirió THF (18 l) a un recipiente de reacción encamisado de 30 l. Se añadieron 3-fluoro-*N*-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)benzamida (1,82 Kg, 5,84 mol), trifetilfosfina (2,30 Kg, 8,77 mol) y 1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etanona (1,550 Kg of 76, pureza del 2 %, 6,85 mol). La reacción se enfrió a 15 °C y se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,77 Kg, 8,77 mol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C. La reacción se enfrió a 20 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadieron cantidades adicionales de trifetilfosfina (0,77 Kg, 2,92 mol), 1-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)etanona (0,503 Kg de pureza del 76,2 %, 2,23 mol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,59 Kg, 2,92 mol) y la reacción se agitó durante 30 minutos más. Se añadieron trifetilfosfina (1,53 Kg, 5,84 mol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,18 Kg, 5,85 mol) y la reacción se agitó durante 35 minutos más. Se añadieron cantidades adicionales de trifetilfosfina (0,77 Kg, 2,92 mol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,59 Kg, 2,92 mol) y la reacción se agitó durante 10 minutos más. Los análisis de CLEM de una muestra de reacción indicaron la conversión al producto y no se detectó el material de partida. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se destiló THF (aproximadamente 14,4 l) a presión reducida y se añadió etanol (8 l). El THF residual se retiró por destilación (método de intercambio de disolvente). Se transfirió una cantidad adicional de etanol (9 l) en el reactor seguido de una solución de ácido oxálico (0,74 Kg, 8,18 mol) en etanol (3 l) y después de agua (4 l). La sal oxalato de 3-fluoro-*N*-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-*N*-acetil-piperazinil-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida se cristalizó después de agitar la mezcla a 20 °C durante 2,5 horas. El producto cristalizado se filtró, se lavó con etanol (2 x 2,5 l) y se secó 60 °C a bajo vacío para proporcionar el compuesto (9) (1,70 Kg, 52 %). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,32 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,70 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 8 Hz, 2H) 3,70 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 2,82 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,43 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 1,98 (s, 3H).

Ejemplo de Ref. 9: Preparación de *N*-(3-(3-(dimetilamino)acrilóil)-4-hidroxifenil)acetamida (Compuesto 11).

Una mezcla en agitación de *N*-(3-acetil-4-hidroxifenil)acetamida (148,8 g, 0,770 mol), dimetilacetal dimetilformamida (206,2 ml, 185,0 g, 1,552 mol) y 2-propanol (1500 ml) se calentó a 45 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de

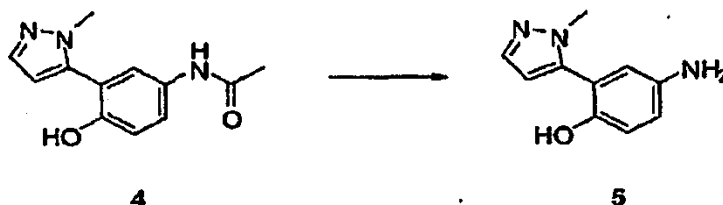
haberse agitado la mezcla a 45 °C durante aproximadamente 18 horas, la conversión de *N*-(3-acetil-4-hidroxifenil)acetamida a *N*-(3-(3-(dimetilamino)acriloil)-4-hidroxifenil)acetamida fue >98 % mediante área de pico de HPLC. Se añadió agua (1500 ml) y después se retiraron 1500 ml del disolvente por destilación a presión reducida a 55 °C. Los contenidos del reactor se enfriaron a 15 °C y después se filtraron. La torta de filtro se secó a presión reducida a 65 °C para proporcionar el compuesto (11) (167,0 g, 87 %), (pureza >98 % mediante pureza de área de pico de HPLC). RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 14,07 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*₁ = 8,8, *J*₂ = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 3,25 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

10 **Ejemplo de Ref. 10: Preparación de 5-(2'-hidroxi-5'-acetamidofenil)-1-metil-1H-pirazol (Compuesto 4).**



Se añadieron *N*-(3-(3-(dimetilamino)acriloil)-4-hidroxifenil)acetamida (51,6 g, 208 mmol) y después dietileterato de trifluoruro de boro (5,22 ml, 5,85 g, 41,2 mmol) a un matraz que contenía metanol (502 ml) agitado a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Mientras la mezcla resultante se agitó a 2-4 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió metilhidrazina (15,32 ml 13,27 g). Después de que los contenidos del reactor se hubieran agitado durante una noche a 5 °C, la conversión de *N*-(3-(3-(dimetil- amino)acriloil)-4-hidroxifenil)acetamida a una mezcla 87,9:12,1 del compuesto (4) y su regioisómero 3-(2'-hidroxi- 5'-acetamidofenil)-1-metil-1H-pirazol fue >99,5 % mediante área de pico de HPLC. Después, la mayoría del metanol se retiró por destilación a presión reducida con una temperatura en camisa de 30 °C. Se añadió heptano (250 ml) al residuo oleoso y la destilación del disolvente a presión reducida se continuó hasta que los sólidos comenzaron a precipitar. Se añadió una mezcla de heptano (126 ml) y acetato de etilo (377 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El producto sólido se filtró y se volvió a suspender en agua (377 ml) premezclada con ácido clorhídrico acuoso al 37 % en peso (1,57 ml, 1,89 g, 19,1 mmol). La suspensión resultante se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido filtrado se secó a presión reducida a 65 °C para proporcionar compuesto (4) (39,4 g, 82 %), (>99 % pureza de pico de área de HPLC). RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 9,80 (s, 1H), 9,69 (s, 1 H), 7,43 (dd, *J*₁ = 8,8, *J*₂ = 2,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 0,7 Hz, 2H), 6,89 (dd, *J*₁ = 8,0, *J*₂ = 1,0 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 1,81 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

30 **Ejemplo de Ref. 11: Preparación de 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (Compuesto 5).**

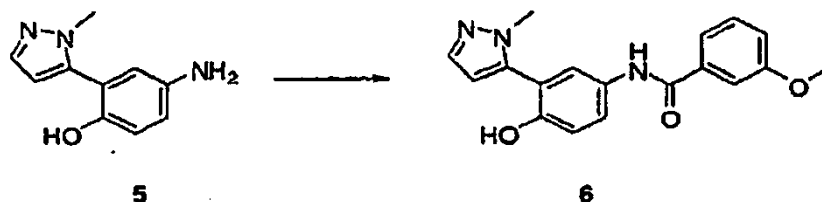


A un matraz que contenía una mezcla de *N*-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)acetamida (4,39,1 g, 169 mmol) y metanol (170 ml), agitada en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (23 ml, 42,3 g, 431 mmol). Cuando se finalizó la adición, la mezcla de reacción era una solución transparente a 55 °C. Después de calentarse a reflujo la mezcla de reacción agitada reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante siete horas, después la mayoría del metanol se retiró por destilación a presión reducida con un baño a 70 °C. Después de añadirse agua (80 ml) al residuo de destilación, después se separó por destilación la mayoría del agua de la mezcla del producto a presión reducida con un baño a 70 °C. El contenido de metanol del residuo de destilación se determinó por integración RMN ¹H para ser aproximadamente el 7,7 % en peso del compuesto 5 contenido. Después de añadirse más agua (80 ml) al residuo de destilación, la mayoría del agua se separó por destilación de nuevo de la mezcla del producto a presión reducida con un baño a 70 °C. El contenido de metanol del residuo de destilación se determinó por integración RMN ¹H para ser aproximadamente el 2,2 % en peso del compuesto 5 contenido. El residuo de destilación se diluyó con agua adicional (80 ml) y se añadió hidróxido sódico acuoso (50 % en peso, 41 ml, 62,5 g, 782 mmol) mientras la mezcla del producto agitado se mantuvo a 30-35 °C con un baño de refrigeración. Durante la adición, el producto comenzó a precipitar y el pH de la mezcla del producto aumentó a 5,8-6,1. Después se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml, 53,2 g, 55,7 mmol) mientras que la mezcla del product agitado se mantuvo a aproximadamente 25 °C con un baño de refrigeración. Como resultado, el pH de la mezcla del producto aumento a 7. Después de haber agitado la mezcla del producto a aproximadamente 23 °C durante dos horas, su pH se redujo a 6,2. Después de una hora más de agitación a aproximadamente 23 °C, se añadió más bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml, 26,6 g, 27,9 mmol), y como resultado, el pH de la mezcla del producto aumento a 7 Después de media hora más de agitación a 23 °C, la mezcla del producto se filtró. La torta de filtro sólida se lavó con agua (3 x 80 ml) y se secó al vacío a 60 °C a peso constante para proporcionar el compuesto 5 (29,7 g, rendimiento del 93 %, pureza del 99,40 %

mediante área de HPLC).

Ejemplo de Ref. 12: Preparación de cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io (Compuesto 7).

5 **Etapla A: Preparación de *N*-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (Compuesto 6).**

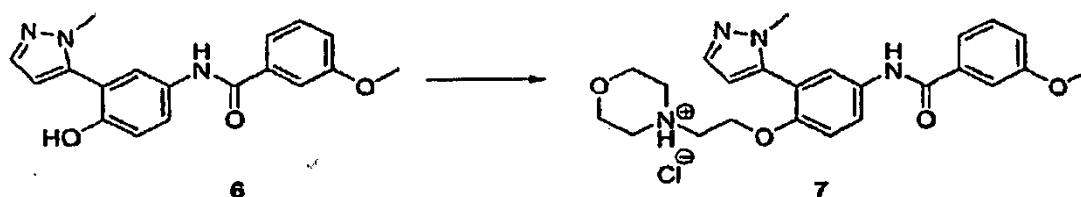


10 A una mezcla de 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (5, 50,0 g, 264,3 mmol, 1,00 equiv.), bicarbonato sódico (28,9 g, 344 mmol, 1,30 equiv.) y 2-propanol (200 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió cloruro de 3-metoxibenzoílo (49,6 g, 290,8 mmol, 1,10 equiv.) de manera suficientemente lenta para mantener la mezcla de reacción a 0-5 °C con un reactor de refrigeración encamisado. Después de haber agitado la solución de color pardo resultante a 5 °C durante una hora y a 10-15 °C durante una hora más, se añadió agua (300 ml) de manera

15 suficientemente lenta para mantener la mezcla de reacción agitada a 20-25 °C con un reactor de refrigeración encamisado. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 23 °C durante dos horas más y después se filtró. La torta de filtro sólida se lavó con agua (3 x 150 ml) y se secó al vacío a 65 °C durante aproximadamente 16 horas y después a 75-80 °C a peso constante para proporcionar el compuesto 6 (80 g, 247 mmol, rendimiento del 93,6 %, pureza del 99,24 % por área de HPLC). El contenido de agua del preparado 6 mediante este procedimiento es

20 normalmente de aproximadamente el 0,1 % en peso.

Etapla B: Preparación de cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io (Compuesto 7).



25 Una mezcla de *N*-(4-hidroxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida preparada por el método del Ejemplo de Ref. 12, **Etapla A** (6, 50,0 g, 154,6 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (THF, 500 ml) se agitó y se calentó para lograr la disolución de 6. La solución resultante se enfrió a aproximadamente 25 °C y se añadió trifetilfosfina (52,7 g, 200,9 mmol, 1,30 equiv.). Después de haberse enfriado la solución resultante de -5 °C a 0 °C, se añadió de manera

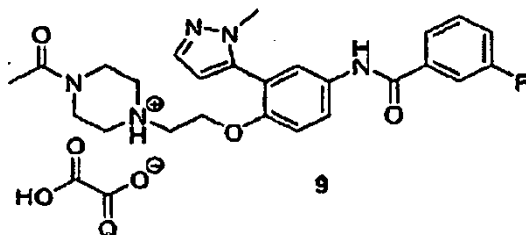
30 suficientemente lenta azodicarboxilato de diisopropilo (40,6 g, 200,8 mmol, 1,30 equiv.) para mantener la mezcla de reacción agitada de -5 °C a 0 °C con un reactor de refrigeración externo. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 23 °C durante cuatro y después se enfrió a 15 °C. Después se añadió 2-morfolinetanol (28,4 g, 216,5 mmol, 1,40 equiv.), haciendo que la mezcla de reacción agitada se calentase a aproximadamente 23 °C,

35 temperatura a la que se continuó agitando durante dos horas. La mayoría del THF se separó por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida y a ≤ 60 °C. Se añadió 2-propanol (600 ml) y después la mayoría del 2-propanol se separó por destilación de la mezcla del producto a presión reducida y at < 60 °C. Se añadió más 2-propanol (600 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado acuoso (25,8 g, 21,46 ml, 261 mmol, 1,69 equiv.) a la solución en agitación a 60 °C para lograr un pH de 2,0. Después, la mezcla del producto se enfrió a aproximadamente 23 °C y se agitó a esa temperatura durante tres horas. La suspensión del producto precipitado se filtró, y el sólido filtrado se lavó con 2-propanol (3 x 150 ml) y después se secó al vacío a 65 °C a peso

40 constante para proporcionar 7 (66,18 g, 139,9 mmol, rendimiento del 90,5 %, pureza del 99,24 % mediante área de HPLC).

45

Ejemplo de Ref. 13: Purificación del carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1-H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io (Compuesto 9).



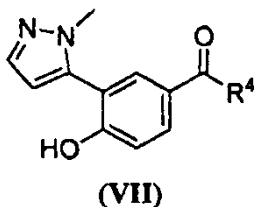
5

10

Una mezcla de 1,70 Kg of 9 (1,70 Kg, preparada de acuerdo con el Ejemplo de Ref. 8) y una porción adicional de 9 (800 g, preparado de manera similar pero no secado a presión reducida) se purificó como sigue a continuación. Una mezcla de ambas porciones de 9, agua purificada (11,1 Kg) y etanol (7,10 Kg) se agitó y se calentó a reflujo (84,3 °C) para lograr la disolución parcial. Después, aproximadamente 4 l de disolvente se destilaron y la mezcla en agitación se enfrió a 20-22 °C. El producto sólido se recuperó por filtración por succión, se lavó con etanol (0,710 Kg) y se secó a presión reducida a 60 °C a peso constante para proporcionar el compuesto del título (2,13 Kg, rendimiento del 49 % a partir de 8, pureza del 99,1 % mediante área de pico de HPLC).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de Fórmula (VII) y de los mismos:



5

en la que:

10 R^4 es alquilo C_1-C_8 , alquenoilo C_1-C_8 , alquinoilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_8 .

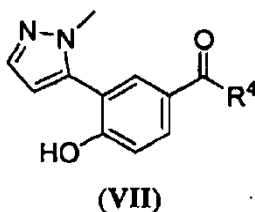
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los compuestos de Fórmula (VII).

15 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^4 es alquilo C_1-C_8 .

15

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^4 es metilo.

5. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (VII):



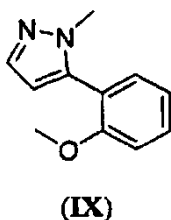
20

en la que:

25 R^4 es alquilo C_1-C_8 , alquenoilo C_1-C_8 , alquinoilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_8 ;

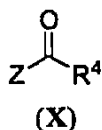
25

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX):



30

con un compuesto de Fórmula (X):



35 en la que:

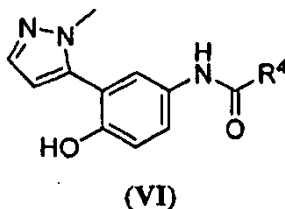
Z es halo o $OC(O)R^5$; y

R^5 es alquilo C_1-C_8 , acilo C_1-C_8 , alquenoilo C_1-C_8 , alquinoilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_8 ;

40 en presencia de un ácido de Lewis para formar dicho compuesto de Fórmula (VII).

40

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₈.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R⁴ es metilo.
- 5 8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que el ácido de Lewis se selecciona entre AlCl₃, FeCl₃, ZnCl₂, AlBr₃, ZnBr₂, TiCl₄ y SnCl₄.
9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que el ácido de Lewis es AlCl₃.
- 10 10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado entre disulfuro de carbono, un éter, un haloalcano, un nitroalcano, un nitrilo y un disolvente aromático.
- 15 11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza en presencia de un disolvente seleccionado entre disulfuro de carbono, éter dietílico, MTBE, THF, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, nitrometano, nitroetano, acetonitrilo, propionitrilo, benceno, tolueno, piridina, clorobenceno y nitrobenceno.
- 20 12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza en presencia de un disolvente que es un disolvente aromático con alto punto de ebullición.
- 25 13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza en presencia de un disolvente que es 1,2-diclorobenceno.
- 30 14. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza a una temperatura de 25 °C a 175 °C.
15. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza a una temperatura de 50 °C a 130 °C.
- 35 16. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (IX) con un compuesto de Fórmula (X) se realiza a una temperatura de 75 °C a 85 °C.
17. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (VI):

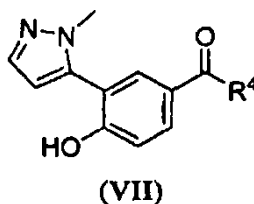


en la que:

- 40 R⁴ es alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₇, arilalquilo, arilo, heteroarilo o heteroarilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII):

45



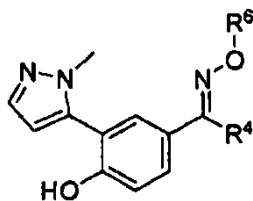
con una amina en presencia de un ácido para formar dicho compuesto de Fórmula (VI).

- 50 18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₈.

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R⁴ es metilo.

20. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que se añade el ácido en dos o más porciones, en donde la segunda porción se añade después de la formación de un compuesto de la Fórmula (VIIa):

5



(VIIa)

formado por la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina en presencia de un ácido; en el que:

10

R⁸ es H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈ o SO₂R⁷ y R⁷ es OH, alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alquino C₁-C₈ o arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₈.

21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R⁶ es H.

15

22. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que la amina es hidroxilamina.

23. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que la amina es una sal de hidroxilamina.

20

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la sal de hidroxilamina se selecciona entre las sales de HCl, fosfato, oxalato, nitrato, EDTA y sulfato.

25. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que la amina es clorhidrato de hidroxilamina.

25

26. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25, en el que el ácido es ácido sulfúrico.

27. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza en presencia de un disolvente que es un ácido carboxílico.

30

28. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza en presencia de un disolvente que se selecciona entre ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido isobutírico.

35

29. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza en presencia de un disolvente que es ácido acético.

30. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 29, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza a una temperatura de 25 °C a 105 °C.

40

31. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 29, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza a una temperatura de 50 °C a 95 °C.

45

32. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 29, en el que la reacción de un compuesto de Fórmula (VII) con una amina se realiza a una temperatura de 75 °C a 85 °C.

Figura 1
Cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamida)-2-(1-metil-1H-
pirazol-5-il(fenoxi)etil)morfolin-4-io Forma I I
Análisis termogravimétrico (TGA)

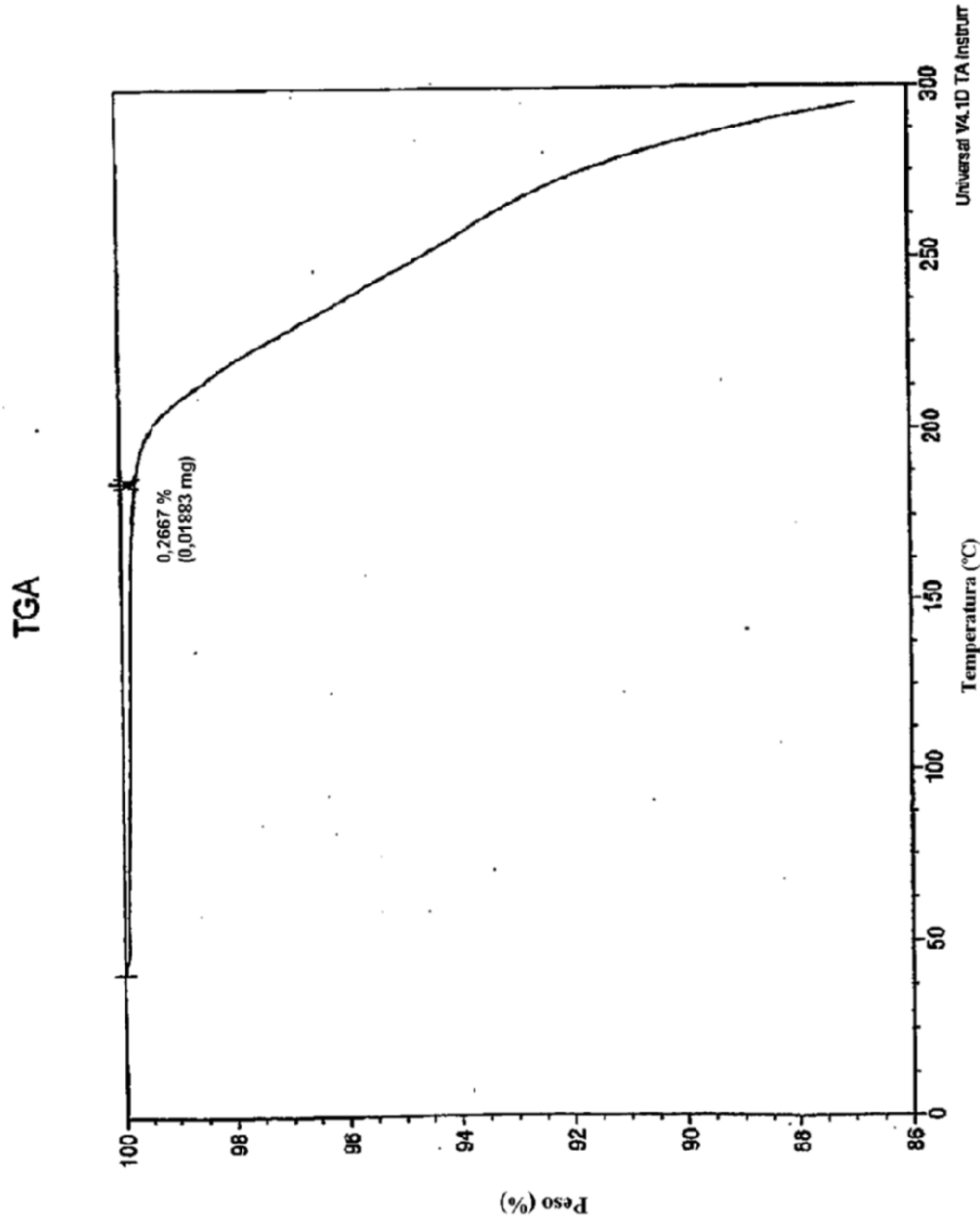


Figura 2
4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-io Forma I
Calorimetría de barrido digital (DSC)

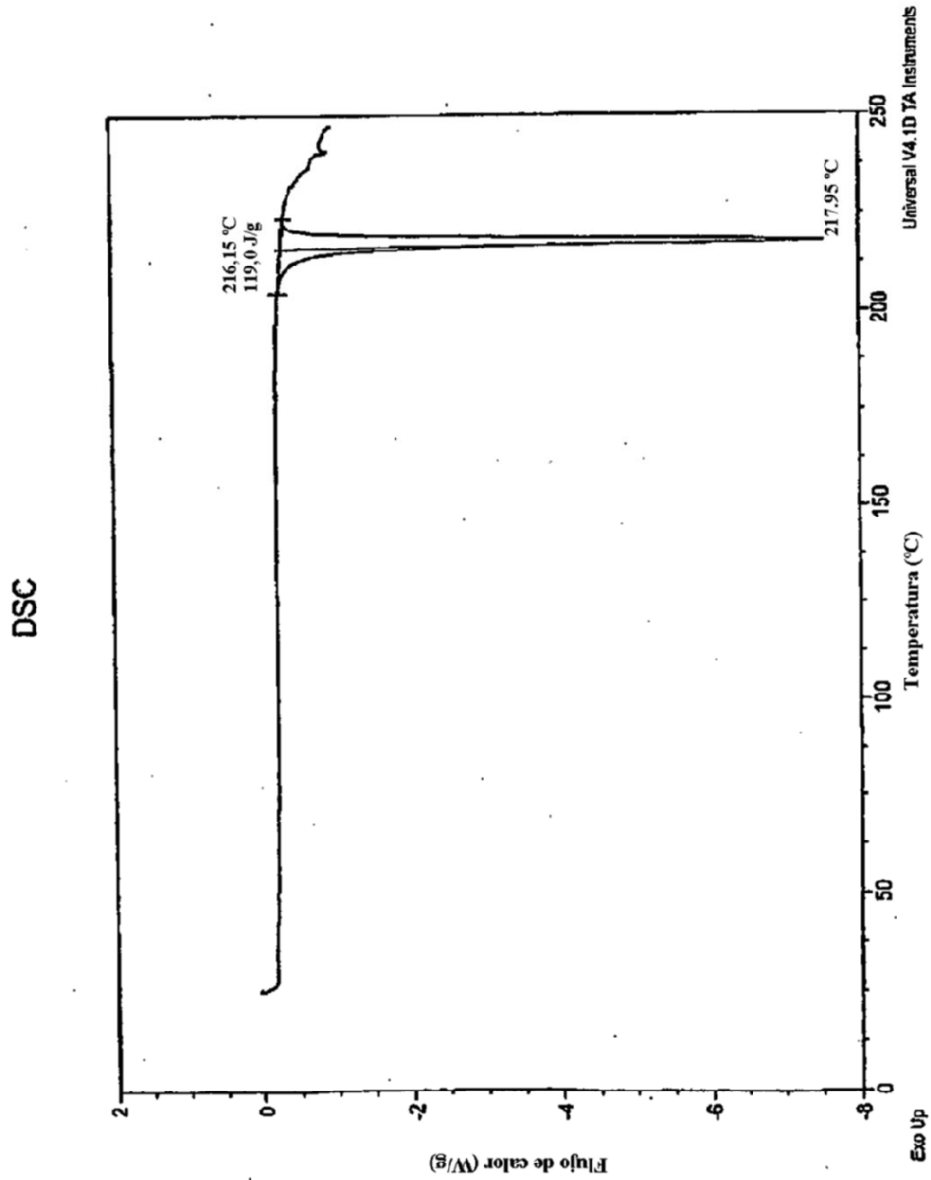


Figura 3
Cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-ilo Forma I
Difracción de rayos-X de polvo (PXR)

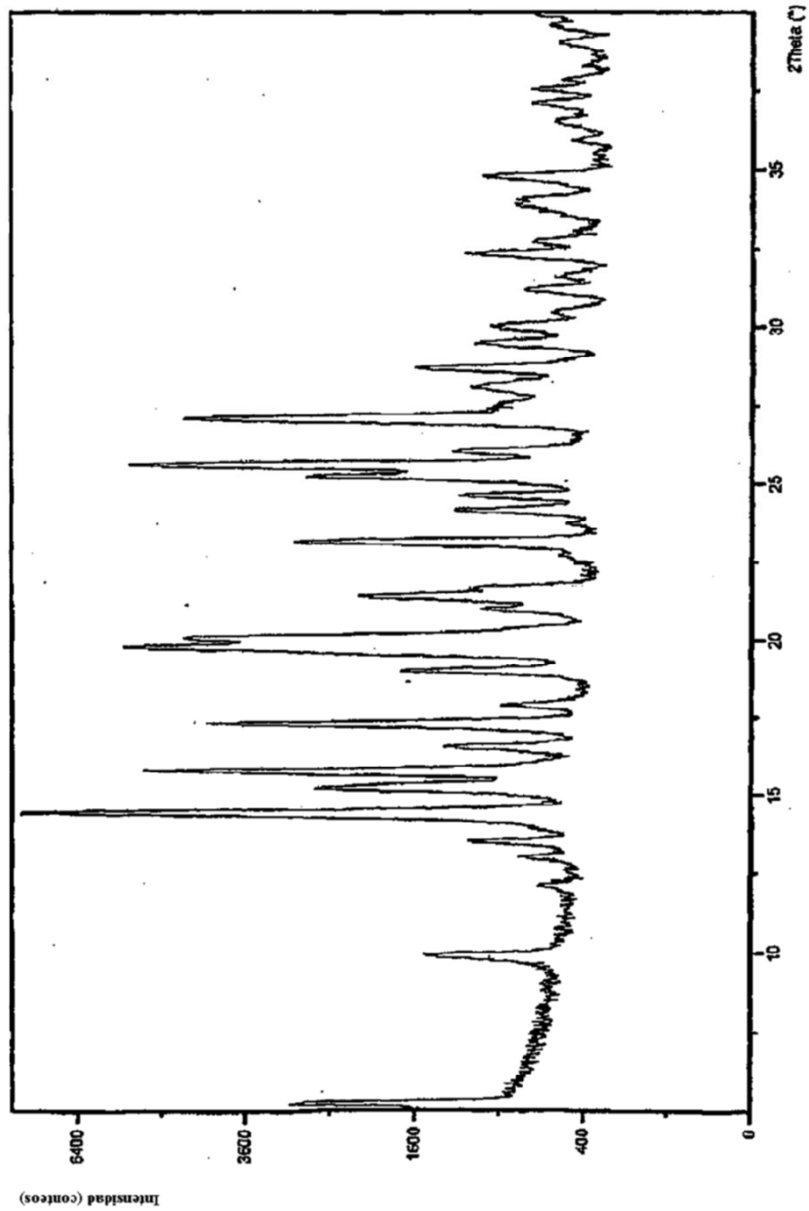


Figura 4
 Cloruro de 4-(2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-
 pirazol-5-il)fenoxi)etil)morfolin-4-ilo Forma I
 Sorción de vapor dinámico (DVS)

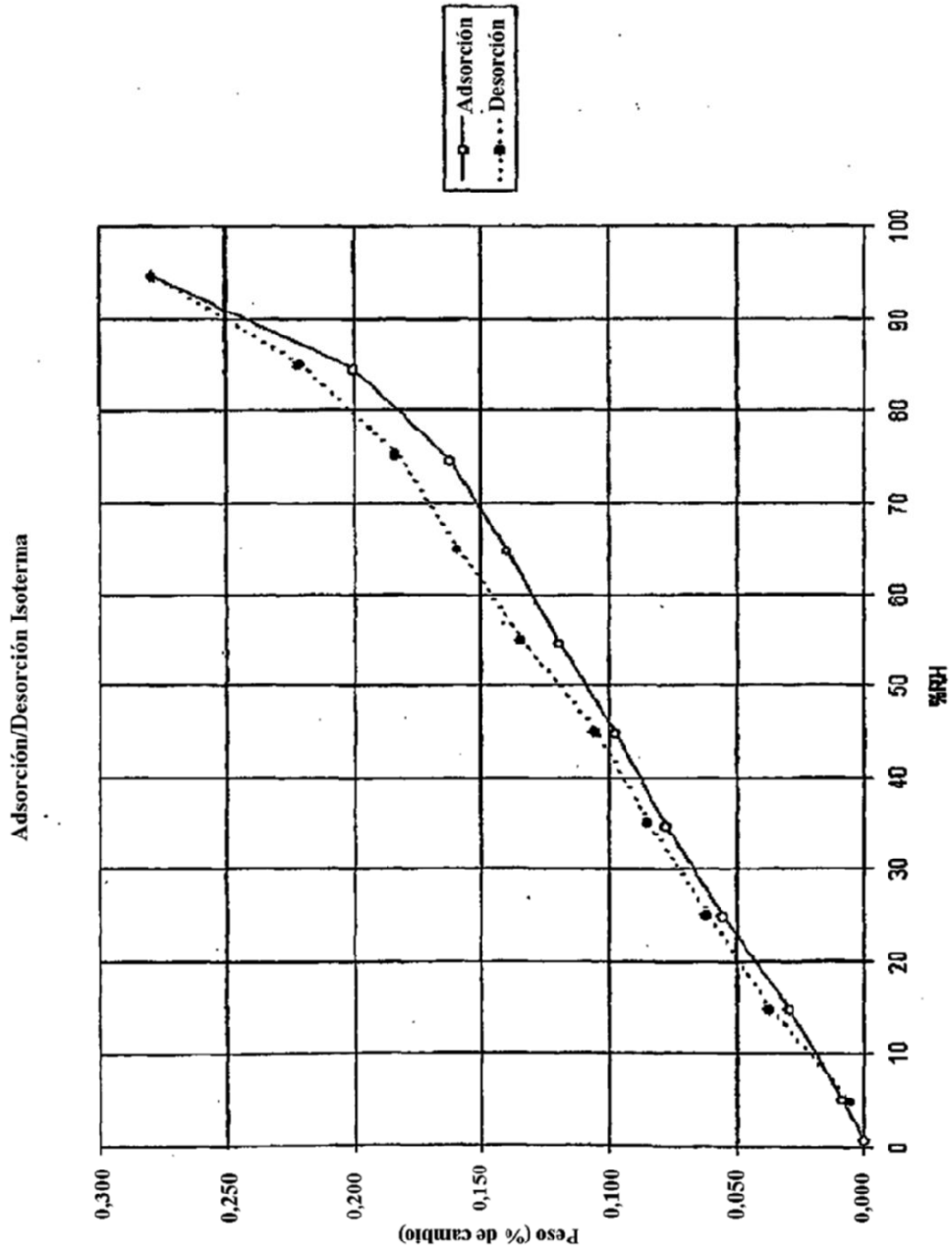


Figura 5
Carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido) -2-(1-metil-1H
-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io Forma I
Análisis termogravimétrico (TGA)

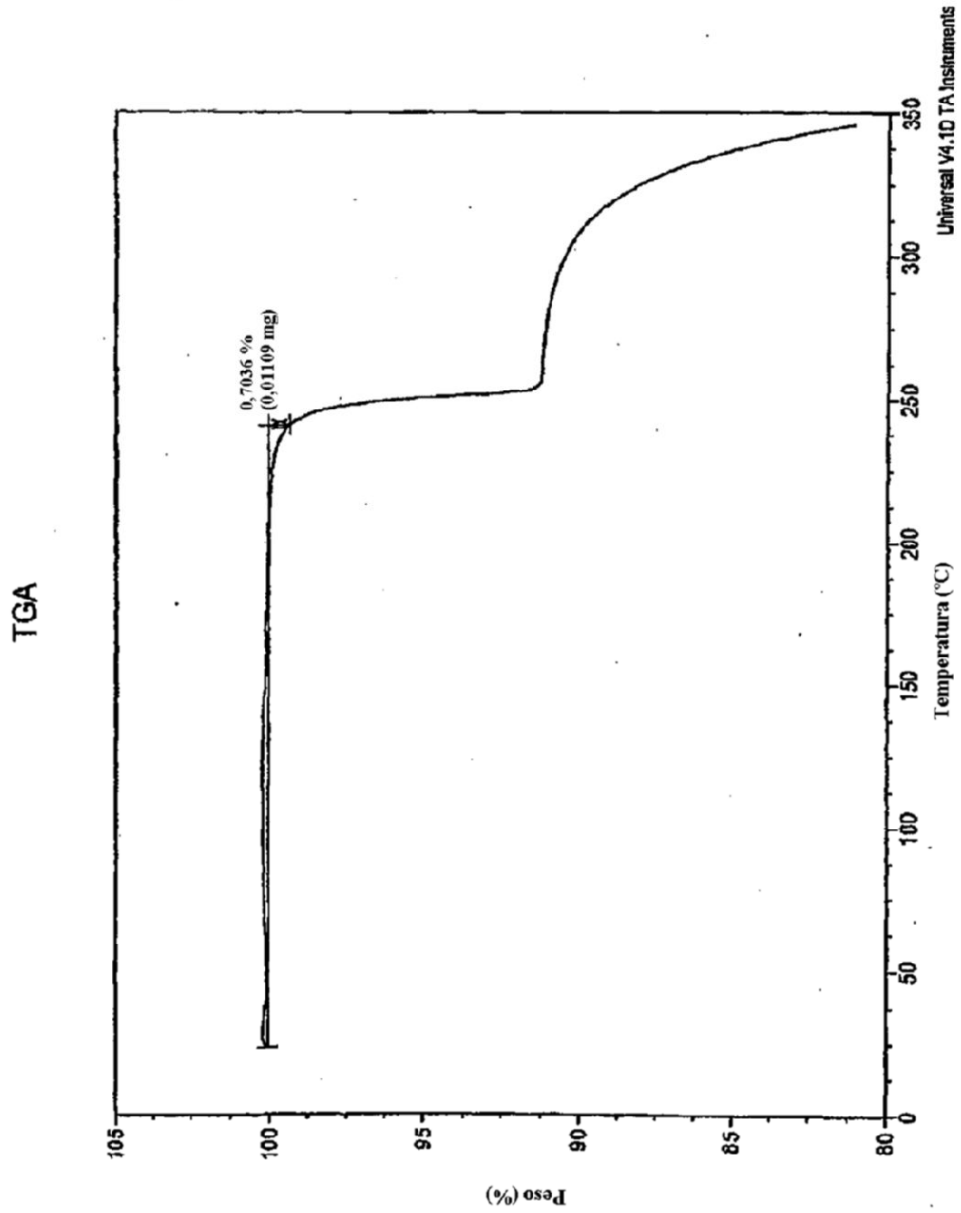


Figura 6
Carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H
-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io Forma I
Calorimetría de barrido digital (DSC)

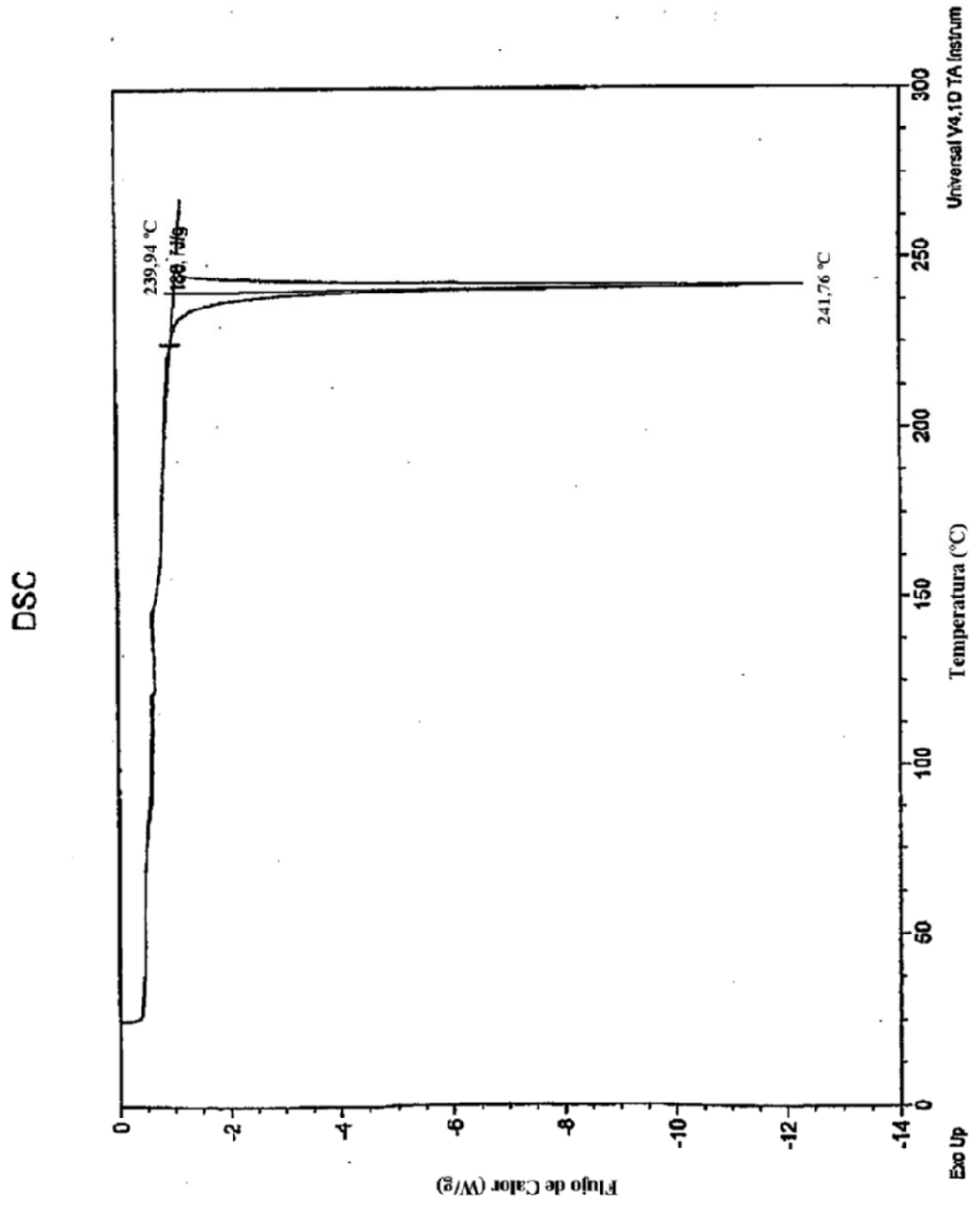


Figura 7
Carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4-(3-fluorobenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-ilo Forma I
Difracción de rayos-X de polvo (PXR)

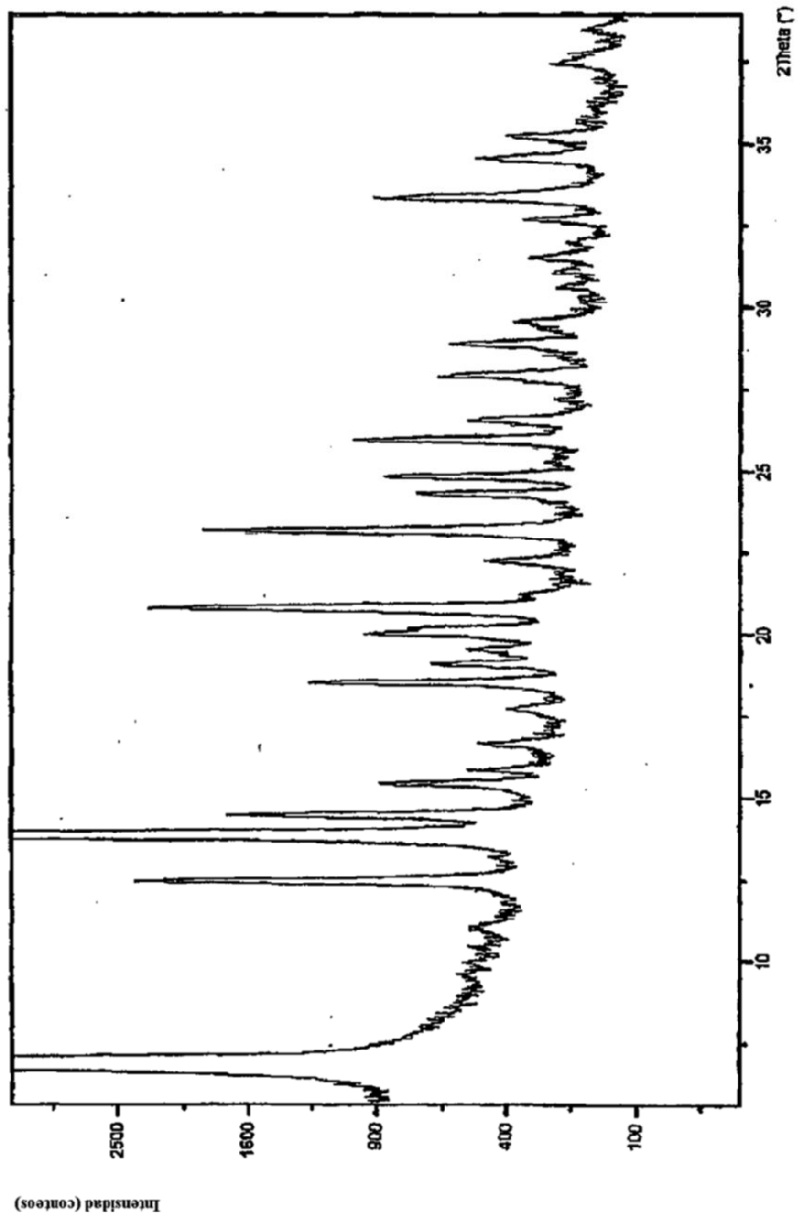


Figura 8
Carboxiformiato de 4-acetil-1-(2-(4(3-fluorobenzamido) -2-(1-metil-1H
-pirazol-5-il)fenoxi)etil)piperazin-1-io Forma I
Sorción de vapor dinámico (DVS)

