

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 212**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 31/4152** (2006.01)

**C07D 231/22** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011** E **11702056 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** EP **2531177**

54 Título: **Polimorfos y solvatos de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina**

30 Prioridad:

**09.08.2010 EP 10382226**

**04.02.2010 EP 10382025**

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

**13.10.2016**

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. (100.0%)**

**Avda Mare de Déu de Montserrat 221**

**08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**BERENGUER MAIMÓ, RAMÓN;**

**MEDRANO RUPÉREZ, JORGE;**

**BENET BUCHHOLZ, JORDI;**

**PUIG FERNANDEZ, LAURA y**

**PELLEJÀ PUXEU, LAIA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 586 212 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

Polimorfos y solvatos de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a polimorfos y solvatos de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027), a procedimientos para su preparación, a su uso para preparar la forma de fase I, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

10

**Antecedentes de la invención**

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto enormemente favorecida en los últimos años por un mejor entendimiento de la estructura de proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades objetivo. Una clase importante de estas proteínas es el receptor sigma ( $\sigma$ ), un receptor de superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que puede estar relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opioides. A partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado evidencias de que los ligandos de receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de la psicosis y trastornos de movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J. M. *et al.* *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha notificado que el ligando de receptor sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de la psicosis (Snyder, S. H., Largent B. L. J. *Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrógiros de determinados benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

15

20

25

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse en isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoadictivos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1), y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 ( $\sigma$ -2). Haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Posibles efectos farmacológicos mediados por el sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, respuesta neurotransmisora, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R, *et al.* *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La mayoría de estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos del plasmalema de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que se notifica que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, los sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido una probabilidad de que pudieran servir como conexión entre los tres sistemas.

30

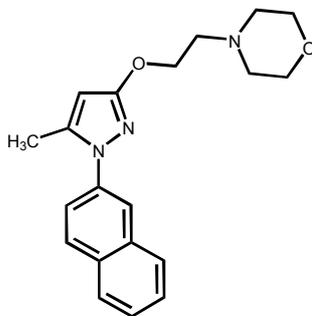
35

En vista de las aplicaciones terapéuticas potenciales de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo para encontrar ligandos selectivos. Por tanto, la técnica anterior da a conocer diferentes ligandos de receptor sigma. 4-[2-[[5-Metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina es uno de tales ligandos de receptor sigma prometedores. El compuesto y su síntesis se dan a conocer y se reivindican en el documento WO2006/021462.

40

45

4-[2-[[5-Metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina es un antagonista de receptor sigma 1 ( $\sigma$ -1) altamente selectivo. Éste ha presentado una actividad analgésica intensa en el tratamiento y la prevención del dolor crónico y agudo y, particularmente, el dolor neuropático. El compuesto tiene un peso molecular de 373,42 uma. La fórmula estructural del compuesto es:



50

Las propiedades físicas del estado sólido de un compuesto farmacéutico pueden verse influidas por las condiciones en las que el compuesto se obtiene en forma sólida. Las propiedades físicas del estado sólido incluyen, por ejemplo, la fluidez del sólido molido que afecta a la facilidad con la que se manipula el compuesto durante el procesamiento para dar un producto farmacéutico. Otra propiedad del estado sólido importante de un compuesto farmacéutico es su velocidad de disolución en fluido acuoso. La velocidad de disolución de un principio activo en el fluido estomacal de

55

un paciente puede tener consecuencias terapéuticas porque impone un límite superior sobre la velocidad a la que un principio activo administrado por vía oral puede alcanzar la sangre. La forma del estado sólido de un compuesto también puede afectar a su solubilidad, biodisponibilidad, comportamiento en compactación, estabilidad, o su naturaleza electrostática.

El polimorfismo es la propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares de adoptar más de una forma cristalina o amorfa en el estado sólido. En general, el polimorfismo se provoca por la capacidad de la molécula de una sustancia para cambiar su conformación o para formar diferentes interacciones intermoleculares e intramoleculares, particularmente enlaces de hidrógeno, lo que se refleja en diferentes disposiciones de los átomos en las estructuras reticulares cristalinas de los diferentes polimorfos. Por consiguiente, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, que tienen propiedades físicas ventajosas y/o desventajas distintas en comparación con otras formas en la familia de polimorfos.

El término "solvato" se refiere a cualquier forma sólida de un compuesto dado en la que dicho compuesto está unido por un enlace no covalente a molécula(s) de disolvente (normalmente un disolvente polar).

El descubrimiento de nuevas formas amorfas o polimórficas cristalinas de un compuesto farmacéutico proporciona una oportunidad para mejorar las características físicas o de rendimiento de un producto farmacéutico porque amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para diseñar, por ejemplo, una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación seleccionado como objetivo u otras características deseadas.

Por lo tanto, aún existe una necesidad en la técnica de formas adicionales de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina para llevar a cabo su desarrollo farmacéutico y dar a conocer su potencial, y facilitar la preparación de mejores formulaciones de este principio activo farmacéutico. A este respecto, formas morfológicas diferentes del compuesto pueden tener propiedades ampliamente diferentes tales como, por ejemplo, estabilidad termodinámica potenciada, pureza superior y biodisponibilidad mejorada (por ejemplo mejores espectros de disolución, absorción) y podrían o bien convertirse en productos intermedios para otras formas o bien proporcionar en sí mismas una formulación aún mejor de este principio activo farmacéutico. Formas de compuesto específicas también pueden facilitar la preparación (por ejemplo fluidez potenciada), manejo y almacenamiento (por ejemplo no higroscópico, larga vida útil de almacenamiento) de las formulaciones del compuesto o permitir el uso de una dosis inferior del agente terapéutico, disminuyendo así sus posibles efectos secundarios. Por tanto, es importante encontrar tales formas, que tienen propiedades deseables para su uso farmacéutico.

## Sumario de la invención

Los inventores de la presente invención han encontrado y demostrado sorprendentemente que nuevas formas sólidas de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) pueden lograr uno o más de los objetivos mencionados anteriormente. Las formas polimórficas y solvatadas novedosas de P027 dadas a conocer en el presente documento son adecuadamente estables con el tiempo y tienen buenas características de flujo y disolución. Particularmente, una forma cristalina nueva y altamente estable del compuesto P027 (forma de fase I) proporciona propiedades de producción, de manipulación, de almacenamiento y terapéuticas ventajosas. Además, algunas de las nuevas formas sólidas de P027 pueden ser útiles como productos intermedios para otras formas útiles tales como la forma de fase I cristalina de P027.

Por tanto, la presente invención se refiere a formas polimórficas y solvatos de P027, a su uso y a varios procedimientos para su preparación.

La sal clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) puede prepararse poniendo en contacto una disolución de la base con ácido clorhídrico. El compuesto P027 tiene un peso molecular 373,88 una, una pKa de 6,73 y un punto de fusión de 194,2°C. El compuesto es muy soluble en agua y libremente soluble en metanol, ácido clorhídrico 1 N y dimetilsulfóxido. Es moderadamente soluble en etanol, ligeramente soluble en acetona y prácticamente insoluble en acetato de etilo y en hidróxido de sodio 1 N. El producto muestra un mejor perfil de disolución y absorción *in vivo* que su base relacionada.

En una realización, la presente invención se refiere a una forma sólida de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, que es la fase polimórfica de forma I (forma de fase I de P027), que puede caracterizarse porque tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos a un ángulo de reflexión [2 $\theta$ ] de aproximadamente 5,9, 8,1, 11,3, 11,7, 14,2, 15,1, 15,8, 16,3, 16,8, 17,8, 18,1, 18,6, 19,8, 20,9, 21,9, 22,8, 23,0, 23,2, 23,6, 23,9, 24,3, 25,0, 25,1, 28,0, 28,3, 28,6, 29,0, 29,2, 30,7 y 30,9, obteniéndose los valores de 2 $\theta$  usando radiación de cobre (Cu $K_{\alpha 1}$  1,54060 Å).

En otra realización, la presente invención se refiere a una forma sólida polimórfica o solvatada de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, seleccionada del grupo que consiste en:

– Fase polimórfica de forma II (forma de fase II de P027), que puede caracterizarse porque tiene un patrón de

difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2 $\theta$ ] de aproximadamente los valores indicados a continuación en la tabla 1:

5 Tabla 1  
Lista de picos seleccionados obtenidos mediante difracción de rayos X de polvo de la fase II

Ángulo (2 $\theta$ )	Valor d (Å)	Intensidad (%)
5,776	15,28888	30,2
11,629	7,60368	8,3
14,558	6,07960	4,4
15,737	5,62658	73,1
15,891	5,57256	37,3
16,420	5,39408	14,1
16,740	5,29166	12,7
17,441	5,08075	23,7
17,635	5,02527	100,0
18,056	4,90895	44,8
18,219	4,86548	23,3
19,232	4,61143	22,9
19,712	4,50004	4,4
20,140	4,40556	2,8
20,685	4,29064	4,3
21,135	4,20016	7,6
21,889	4,05717	33,0
22,108	4,01757	46,8
22,478	3,95233	8,8
22,763	3,90336	14,1
23,219	3,82779	13,5
23,454	3,78998	21,3
23,782	3,73840	12,6
24,689	3,60310	15,6
25,065	3,54983	10,6
25,671	3,46750	13,7

- Fase polimórfica de forma III (forma de fase III de P027), que puede caracterizarse porque tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2 $\theta$ ] de aproximadamente los valores indicados a continuación en la tabla 2:

10

Tabla 2  
Lista de picos seleccionados obtenidos mediante difracción de rayos X de polvo de la fase III

Ángulo (2 $\theta$ )	Valor d (Å)	Intensidad (%)
5,437	16,24165	14,9
5,714	15,45508	31,2
10,918	8,09724	1,9
11,546	7,65777	3,4
12,704	6,96243	2,3
13,344	6,63006	7,3
13,984	6,32777	6,0
14,505	6,10193	3,7
15,606	5,67363	24,1
15,824	5,59613	61,7
16,164	5,47909	40,3
16,646	5,32137	5,1
17,333	5,11195	8,3
17,837	4,96880	80,1
18,719	4,73663	62,4
18,878	4,69703	38,3
19,236	4,61037	10,2
19,533	4,54088	25,1
20,142	4,40496	20,3
20,689	4,28973	15,8
21,337	4,16103	4,2
22,008	4,03562	13,9
22,929	3,87545	19,6
23,596	3,76747	100,0
24,748	3,59457	10,1

Ángulo (2θ)	Valor d (Å)	Intensidad (%)
25,064	3,55008	35,7
25,207	3,53024	47,7
25,737	3,45874	25,5
26,148	3,40521	66,9

- Fase polimórfica de forma IV (forma de fase IV de P027), que puede caracterizarse porque tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ] de aproximadamente los valores indicados a continuación en la tabla 3:

5

Tabla 3

Lista de picos seleccionados obtenidos mediante difracción de rayos X de polvo de la fase IV

Ángulo(2θ)	Valor d (Å)	Intensidad (%)
5,805	15,21150	51,5
11,685	7,56709	30,4
15,559	5,69074	84,9
15,804	5,60321	7,1
16,397	5,40173	49,5
16,879	5,24838	47,7
17,357	5,10514	39,2
17,465	5,07372	42,4
17,621	5,02921	66,8
19,112	4,64012	100,0
19,435	4,56373	3,8
19,923	4,45292	16,1
21,224	4,18278	10,9
21,987	4,03934	83,5
22,167	4,00707	45,4
22,412	3,96379	33,8
22,852	3,88840	18,0
23,059	3,85401	14,4
23,359	3,80517	61,8
23,855	3,72720	13,6
24,092	3,69105	29,7
25,722	3,46066	16,4
26,054	3,41730	10,8
26,649	3,34237	16,3
27,780	3,20885	4,2

10

- Un solvato de dioxano (solvato de dioxano de P027), que puede caracterizarse porque tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ] de aproximadamente los valores indicados a continuación en la tabla 4:

Tabla 4

Lista de picos seleccionados obtenidos mediante difracción de rayos X de polvo del solvato de dioxano

Ángulo (2θ)	Valor d (Å)	Intensidad (%)
4,734	18,65133	12,1
9,317	9,48417	17,2
11,390	7,76280	14,5
13,614	6,49913	6,8
14,290	6,19322	6,6
14,815	5,97468	47,7
16,211	5,46334	17,2
16,432	5,39027	15,0
16,782	5,27852	5,4
17,741	4,99534	4,4
18,056	4,90904	9,2
18,329	4,83643	9,2
18,724	4,73540	82,7
19,070	4,65016	44,1
19,494	4,55001	4,5
20,436	4,34235	21,4
20,762	4,27483	18,4
21,587	4,11339	26,7
22,000	4,03705	100,0

Ángulo (2θ)	Valor d (Å)	Intensidad (%)
22,935	3,87457	24,2
23,084	3,84979	22,3
23,551	3,77450	14,0
23,891	3,72152	5,6
24,721	3,59850	3,6
25,078	3,54803	13,2

- Un solvato de cloroformo (solvato de cloroformo de P027), que puede caracterizarse porque tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [2θ] de aproximadamente los valores indicados a continuación en la tabla 5:

5

Tabla 5

Lista de picos seleccionados obtenidos mediante difracción de rayos X de polvo del solvato de cloroformo

Ángulo (2θ)	Valor d (Å)	Intensidad (%)
11,370	7,77642	10,0
13,396	6,60439	0,9
14,048	6,29920	1,1
15,010	5,89751	33,5
15,303	5,78539	4,0
16,117	5,49492	4,2
16,804	5,27165	1,5
17,040	5,19923	6,6
17,830	4,97065	2,1
18,029	4,91633	8,4
18,661	4,75106	11,3
18,859	4,70167	7,1
19,190	4,62136	2,9
20,150	4,40334	3,1
20,434	4,34278	1,1
21,424	4,14416	2,5
22,279	3,98707	100,0
22,871	3,88527	16,8
23,449	3,79074	9,1
23,918	3,71738	0,9
24,343	3,65347	3,1
24,709	3,60019	4,6
24,820	3,58439	1,8
25,459	3,49576	16,4
26,199	3,39873	7,6

Según otra realización, la forma de fase I cristalina de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina según la presente invención tiene una celda unitaria monoclinica con las siguientes dimensiones aproximadas:

15 a = 29,4(3) Å  
 b = 11,7(11) Å  
 c = 11,0(10) Å  
 $\alpha = 90^\circ$   
 $\beta = 91,3 (2)$   
 $\gamma = 90^\circ$

20 La preparación de las formas polimórficas y solvatadas anteriores representa realizaciones adicionales de la presente invención.

25 La forma de fase I de P027 puede prepararse cristalizando el compuesto P027 en diversos disolventes por medio de diversas técnicas tales como: evaporación de disolvente a diversas temperaturas, cristalización en disoluciones saturadas en caliente, cristalización mediante adición de antidisolvente, cristalización mediante difusión de antidisolvente, cristalización en agua y mezclas de disolventes y preparación de suspensiones.

La forma de fase II de P027 puede obtenerse en cristalizaciones inducidas con polímero mediante evaporación del disolvente.

30 La forma de fase III de P027 puede obtenerse en cristalizaciones inducidas con polímero o bien mediante evaporación del disolvente o bien mediante cristalización mediante adición de antidisolvente.

La forma de fase IV de P027 puede obtenerse en cristalizaciones inducidas con polímero mediante cristalización mediante adición de antisolvente.

5 El solvato de dioxano de P027 puede obtenerse mediante molienda con gotas de disolvente en dioxano o mediante cristalización en una disolución saturada caliente de dioxano.

10 El solvato de cloroformo de P027 puede obtenerse en cristalizaciones inducidas con polímero o bien mediante evaporación del disolvente (cloroformo) o bien mediante cristalización en disoluciones saturadas calientes de cloroformo.

Otra realización de la presente invención incluye la transformación de las formas cristalinas de fase II, fase III y fase IV anteriores en una forma polimórfica más estable tal como la forma de fase I de P027.

15 Otra realización de la presente invención incluye la transformación de un solvato de P027, preferiblemente solvato de cloroformo, en una forma polimórfica más estable tal como la forma de fase I.

20 La presente invención describe adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una de las formas de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina mencionada anteriormente, en particular, la fase I de P027, fase II de P027, fase III de P027, fase IV de P027, solvato de cloroformo de P027 y solvato de dioxano de P027.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se definen adicionalmente en las reivindicaciones.

#### 25 **Breve descripción de las figuras**

**Figura 1:** Espectro de PXRD patrón de la fase I.

**Figura 2:** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de una disolución de compuesto P027.

30 **Figura 3:** Análisis DSC y TGA de la fase I.

**Figura 4:** Análisis FTIR de la fase I.

35 **Figura 5:** Espectros de PXRD seleccionados al azar de diferentes sólidos correspondientes a la fase I en los que pueden observarse efectos de la textura.

**Figura 6:** Espectro de PXRD de muestras de fase I antes y después de la molienda. El espectro de PXRD patrón de la fase I se muestra para fines de comparación.

40 **Figura 7:** Espectros de <sup>1</sup>H-RMN de las muestras representadas en la figura 6.

**Figura 8:** Análisis de DSC de la fase I a una velocidad de calentamiento de 5°C/min.

45 **Figura 9:** Análisis de DSC de la fase I a una velocidad de calentamiento de 20°C/min.

**Figura 10:** Diagrama ORTEP (50%) que muestra el catión orgánico y los dos semi-aniones de cloro independientes contenidos en la celda unitaria.

50 **Figura 11:** Diagrama ORTEP (50%) que muestra la estructura de la fase I. Los puentes de hidrógeno se marcan con líneas discontinuas.

**Figura 12:** Espectro de difracción de polvo simulado generado a partir de datos de monocristal de la fase I.

55 **Figura 13:** Comparación del espectro de difracción de polvo simulado obtenido a partir de datos de monocristal y el espectro de difracción de polvo medido experimentalmente de la fase I.

**Figura 14:** Espectro de PXRD de una forma de fase I obtenida mediante la evaporación de *n*-butanol a -21°C.

60 **Figura 15:** Espectro de PXRD de una forma de fase I obtenida mediante la cristalización lenta de disolución de compuesto P027 saturada caliente en metil etil cetona.

**Figura 16:** Espectro de PXRD de una forma de fase I obtenida mediante cristalización mediante la adición de una disolución de P027 en metanol a una disolución de *n*-heptano.

65 **Figura 17:** Espectro de PXRD de una forma de fase I obtenida mediante cristalización mediante una difusión líquido-líquido de una disolución de P027 en nitrometano y una disolución de isopropil éter.

**Figura 18:** Espectro de PXRD obtenido tras moler una muestra de forma de fase I de P027 junto con diclorometano. El espectro concuerda con el espectro de PXRD de fase I patrón lo que demuestra la estabilidad de fase.

5 **Figura 19:** Espectro de PXRD de una muestra de forma de fase I de P027 tras aplicar una presión de 30 toneladas a la muestra durante 90 minutos. El espectro concuerda con el espectro de PXRD de fase I patrón lo que demuestra la estabilidad de fase.

**Figura 20:** Comparación de los patrones de PXRD obtenidos para la fase II y la fase III.

10 **Figura 21:** Comparación de los patrones de PXRD obtenidos para la fase II y la fase IV.

**Figura 22:** Comparación de los patrones de PXRD obtenidos para la fase III y la fase IV.

15 **Figura 23:** Comparación de los patrones de PXRD obtenidos para la fase I y la fase II.

**Figura 24:** Patrón de PXRD patrón para la fase II.

**Figura 25:** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la fase II.

20 **Figura 26:** Análisis de DSC y TGA de la fase II.

**Figura 27:** Patrón de PXRD patrón de la fase III.

**Figura 28:** Comparación de los patrones de PXRD obtenidos para poli(etilenglicol) y la fase III.

25 **Figura 29:** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la fase III.

**Figura 30:** Espectro <sup>1</sup>H-RMN de poli(etilenglicol).

30 **Figura 31:** Análisis de DSC y TGA de la fase III.

**Figura 32:** Análisis de DSC y TGA de poli(etilenglicol).

**Figura 33:** Análisis de DSC de la fase III con una velocidad de calentamiento de 20°C/min.

35 **Figura 34:** Análisis de DSC de la fase III con una velocidad de calentamiento de 30°C/min.

**Figura 35:** Patrón de PXRD patrón de la fase IV.

40 **Figura 36:** Espectro <sup>1</sup>H-RMN de la fase IV.

**Figura 37:** Análisis de DSC y TGA de la fase IV.

45 **Figura 38:** Patrón de PXRD patrón del solvato de dioxano.

**Figura 39:** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN del solvato de dioxano.

**Figura 40:** Análisis de DSC y TGA del solvato de dioxano.

50 **Figura 41:** Análisis de FTIR del solvato de dioxano.

**Figura 42:** Patrón de PXRD patrón del solvato de cloroformo.

55 **Figura 43:** Análisis de DSC y TGA del solvato de cloroformo.

### Descripción detallada de la invención

Los inventores de la presente invención han encontrado formas sólidas novedosas de la sal de clorhidrato de 4-[2-  
60 [[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027) que proporcionan propiedades de producción, de manipulación, de almacenamiento y terapéuticas ventajosas. Estos compuestos tienen ventajas debido al hecho de que son sólidos, lo que simplifica el aislamiento, la purificación y el manejo. Además, la forma de fase I de este compuesto es altamente estable y puede formularse y administrarse proporcionando composiciones estables y buenas propiedades farmacológicas. Adicionalmente, las nuevas formas de P027 pueden usarse para obtener otras formas, tales como la forma de fase I cristalina de P027.

65

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” significa una ligera variación del valor especificado, preferiblemente dentro del 10 por ciento del valor especificado. No obstante, el término “aproximadamente” puede significar una mayor tolerancia de variación dependiendo de, por ejemplo, la técnica experimental usada. Dichas variaciones de un valor especificado se entienden por el experto y están dentro del contexto de la presente invención. Además, para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que, si el término “aproximadamente” se usa o no de manera explícita, se pretende que cada cantidad dada en el presente documento haga referencia al valor dado real, y se pretende también que haga referencia a la aproximación de tal valor dado que sería razonablemente inferido basándose en la experiencia habitual en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Tal como se usa en el presente documento, “temperatura ambiente” o su abreviatura “ta” se entiende que significa de 20 a 25°C.

Las nuevas formas de P027 dadas a conocer en el presente documento se caracterizaron mediante difracción de rayos x de polvo (PXRD), resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H-RMN), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier. La presente invención se refiere en un aspecto a las nuevas formas sólidas de P027 en sí mismas, independientemente de la técnica usada para su caracterización. Por tanto, las técnicas y los resultados proporcionados en el presente documento no están destinados a limitar la presente invención, sino a servir como caracterización de la misma. El experto podrá, dada la orientación y los resultados descritos en el presente documento, comparar y caracterizar usando las técnicas disponibles los diferentes polimorfos y solvatos del compuesto clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (P027).

Se realizó la preparación de muestras sólidas del compuesto P027 en un conjunto de 40 disolventes (tabla 6). Los disolventes se seleccionaron según la experiencia previa con el objetivo de cubrir una amplia gama de propiedades.

Tabla 6  
Disolventes usados en la selección de cristalización con los códigos correspondientes

Nombre	Código	Nombre	Código
Dimetilsulfóxido	DMS	Dietoximetano	DEM
N,N-Dimetilacetamida	DMA	1,2-Dicloroetano	DCE
N,N-Dimetilformamida	DMF	Isopropanol	IPH
Xileno	XIL	Acetonitrilo	ACN
Clorobenceno	CLB	Ciclohexano	CHE
n-Butanol	NBL	Metil etil cetona	MEC
Metil isobutil cetona	MIC	Butilamina	BUA
Acetato de isobutilo	AIB	Etanol	EOH
Piridina	PYR	Acetato de etilo	AET
Tolueno	TOL	1,1,1-Tricloroetano	TCE
3-Pentanona	POA	n-Hexano	HEX
Acetato de propilo	APR	Diisopropil éter	DIE
Nitrometano	NIM	Tetrahidrofurano	THF
Dioxano	DIX	Metanol	MOH
Agua	H <sub>2</sub> O	Cloroformo	CLF
2-Butanol	BUL	Acetato de metilo	MAC
n-Heptano	HEP	Acetona	ACE
Dimetilcarbonato	CDM	Metil terc-butil éter	MTE
Trietilamina	TEA	Dimetoximetano	DMM
Acetato de isopropilo	AIP	Diclorometano	DCM

Con el fin de planificar la selección de cristalización, se determinó la solubilidad de P027 a temperatura ambiente en el conjunto de disolventes de la tabla 6 usando la siguiente metodología (tabla 7): se suspendieron 10 mg de la

muestra suministrada a temperatura ambiente en 0,2 ml del disolvente correspondiente y se realizaron adiciones sucesivas (inicialmente de 0,2 ml y finalmente de 0,5 ml) de disolvente hasta que el sólido se disolvió completamente o hasta un máximo de 8 ml. Tras cada adición de disolvente, se agitó vigorosamente la suspensión durante 10-15 minutos y se inspeccionó visualmente para determinar si se disolvió completamente el sólido. Los intervalos de solubilidad se enumeran en la tabla 7.

5

Tabla 7  
Solubilidad de P027 en diferentes disolventes a temperatura ambiente

Disolvente	mg/ml	Disolvente	mg/ml
Cloroformo	> 50	Dimetilcarbonato <sup>2</sup>	1-2
Dimetilsulfóxido	> 50	Tetrahidrofurano	< 1,2
Dimetilformamida	> 50	Acetato de metilo	< 1,2
Diclorometano	> 50	Acetato de isobutilo	< 1,2
Metanol	> 50	Acetato de propilo	< 1,2
Butilamina	> 50	Xileno	< 1,2
Agua	> 50	Acetato de isopropilo	< 1,2
N,N-Dimetilacetamida	25-50	Tolueno	< 1,2
Nitrometano	25-50	Acetato de etilo	< 1,2
Piridina	25-50	1,1,1-Tricloroetano	< 1,2
Etanol	15-25	Metil isobutil cetona	< 1,2
1,2-Dicloroetano	15-25	Metil terc-butil éter	< 1,2
Acetonitrilo <sup>1</sup>	10-20	Dimetoximetano	< 1,2
n-Butanol <sup>1</sup>	5-10	Ciclohexano	< 1,2
Acetona	4,0-5,0	Clorobenceno	< 1,2
Isopropanol <sup>1</sup>	4,0-5,0	n-Heptano	< 1,2
2-Butanol <sup>1</sup>	3-4	n-Hexano	< 1,2
Metil etil cetona <sup>1</sup>	2-4	Diisopropil éter	< 1,2
3-Pentanona <sup>2</sup>	1-2	Trietilamina	< 1,2
Dioxano <sup>2</sup>	1-2	Dietoximetano	< 1,2

<sup>1</sup>Se disolvió el sólido a 60°C. Se dejó la disolución a temperatura ambiente y no se observó sólido.

<sup>2</sup>Se disolvió el sólido a 80°C. Se dejó la disolución a temperatura ambiente y no se observó sólido.

10 Se usaron como antidisolventes los disolventes en los P027 era insoluble (por ejemplo, los disolventes que proporcionaron una solubilidad < 1,2 mg/ml). Por ejemplo, se usaron como antidisolventes n-heptano (HEP), metil terc-butil éter (MTE) y diisopropil éter (DIE). Se usaron los otros disolventes como disolventes de disolución en las diferentes estrategias de cristalización sometidas a ensayo.

15 Con el fin de cubrir el intervalo de cristalización más amplio posible, se emplearon varias metodologías de cristalización usando los disolventes descritos en la tabla 6. Se usaron procedimientos orientados a obtener la fase termodinámicamente estable así como procedimientos dirigidos a obtener fases cinéticamente favorecidas. Además, se sometieron a ensayo procedimientos de cristalización mediada por disolvente así como libre de disolvente. Una lista de los procedimientos de cristalización usados en esta invención es tal como sigue:

20

- Evaporación del disolvente a dos velocidades a temperatura ambiente.
- Evaporación del disolvente a diferentes temperaturas: -21,4 y 60°C
- Cristalización en disoluciones saturadas calientes a dos velocidades de enfriamiento
- Cristalización destinada a la preparación de hidratos
- Cristalización mediante la adición de un antidisolvente
- Cristalización mediante la difusión de un antidisolvente
- Experimentos de molienda
- Experimentos de presión
- Experimentos de suspensión

30

Adicionalmente a los procedimientos de cristalización convencionales, se usó una nueva metodología aplicando polímeros para inducir la cristalización de nuevos sólidos. Tal como se describe en la bibliografía, el uso de polímeros podría favorecer la formación de nuevas fases cristalinas (M. Lang *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 14834.; C. Price *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 5512.). Además la presencia de polímeros podría apoyar la formación de monocristales más grandes y estabilizar la formación de solvatos. Se añadió una serie de polímeros (véase la tabla 8) en cantidades catalíticas a una disolución de P027 y se cristalizaron usando las siguientes metodologías:

- Evaporación del disolvente a temperatura ambiente
- Cristalización en disoluciones saturadas calientes
- Cristalización mediante la adición de antidisolvente
- Experimentos de molienda

Tabla 8  
Polímeros usados en esta invención

Nombre	Código
Hidroxipropilmetilcelulosa	HPC
Poli(etilenglicol)	PGY
Polivinilpirrolidona	PVP
Poli(ácido acrílico)	PAA
Nailon 6/6	NYL
Polipropileno	PPL
Poli(estireno-co-divinilbenceno)	PSV
Poli(cloruro de vinilo)	PVC
Poli(tetrafluoroetileno)	PTF
Poli(acetato de vinilo)	PVA
Poli(alcohol vinílico)	PVH
Poliacrilamida	PAD
Polisulfona	PLS
Poli(metacrilato de metilo)	PMM

Tal como se usa en el presente documento haciendo referencia a los polímeros, las “cantidades catalíticas” representan una cantidad subestequiométrica de polímero con respecto al compuesto P027; preferiblemente por debajo de un 25% en peso de la cantidad (peso) del compuesto P027. En una realización particular, las “cantidades catalíticas” representan por debajo de un 20% en peso del compuesto P027. En una realización más particular, las “cantidades catalíticas” representan por debajo de un 10% en peso del compuesto P027.

Se caracterizaron todos los sólidos obtenidos usando las diferentes metodologías de cristalización mediante PXRD y se clasificaron según los diferentes patrones de PXRD obtenidos. También se tuvieron en cuenta análisis adicionales realizados para la clasificación de los sólidos (véase la sección experimental).

Se identificaron las siguientes formas de P027 y se caracterizaron entre los sólidos obtenidos: forma de fase I de P027, forma de fase II de P027, forma de fase III de P027, fase IV de P027, solvato de dioxano de P027 y solvato de cloroformo de P027.

En una realización de la presente invención, la forma de fase I de P027 se obtiene disolviendo el compuesto P027 en un disolvente adecuado y después evaporando el disolvente hasta obtener la forma cristalina de fase I. Según una variante de este procedimiento, se disuelve el compuesto P027 a una temperatura que oscila desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 120°C. En otra variante de este procedimiento, se evapora el disolvente a una temperatura que oscila desde aproximadamente -21°C hasta aproximadamente 60°C. En una variante adicional de este procedimiento, se deja que la disolución de P027 se enfríe lentamente. Aún en otra variante de este procedimiento, la disolución de P027 se enfría rápidamente.

En otra realización de la presente invención, la forma de fase I de P027 se obtiene mezclando una disolución de P027 y un antidisolvente. En una variante de este procedimiento, se añade la disolución de P027 al antidisolvente. En otra variante de este procedimiento, se añade el antidisolvente a la disolución de P027. En una variante adicional

de este procedimiento se mezclan la disolución de P027 y el antidisolvente a una temperatura que oscila desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 90°C.

5 En una realización adicional de la presente invención, la forma de fase I de P027 se obtiene combinando una disolución de P027 y un antidisolvente mediante difusión. En una variante de este procedimiento, la difusión es una difusión líquido-líquido. En otra variante de este procedimiento, la difusión es una difusión gas-líquido.

10 En otra realización de la presente invención, se recoge la forma de fase I de P027 a partir de mezclas de P027, agua y disolventes.

Aún en una realización adicional de la presente invención, la forma de fase I de P027 se obtiene a partir de suspensiones que contienen el compuesto P027. En una variante de este procedimiento, se mantiene la suspensión a una temperatura que oscila desde aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 80°C.

15 En una realización adicional de la presente invención, se mezclan una disolución de ácido clorhídrico y 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina para obtener el compuesto P027. Preferiblemente, se añade un antidisolvente a la mezcla para inducir la cristalización del compuesto P027.

20 Varias de las realizaciones anteriores pueden requerir etapas adicionales, tales como centrifugación, para aislar adicionalmente la forma de fase I de P027.

25 La forma de fase II, la forma de fase III y la forma de fase IV de P027 Pueden obtenerse en cristalizaciones inducidas por polímero o bien mediante evaporación del disolvente o bien mediante cristalización mediante la adición de antidisolvente. Por tanto, otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de formas polimórficas de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, que comprende:

- 30 a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado en presencia de cantidades catalíticas de un polímero, y  
b) o bien evaporar el disolvente o los disolventes o bien añadir un antidisolvente.

En una realización preferida, se prepara la forma de fase II de P027 mediante la evaporación de una disolución de P027 en agua con la presencia de cantidades catalíticas de poli(alcohol vinílico).

35 En otra realización preferida, se prepara la forma de fase III de P027 mediante la evaporación de una disolución de P027 en agua o acetona con la presencia de cantidades catalíticas de poli(etilenglicol). La forma de fase III de P027 también puede prepararse convenientemente mediante la adición de diisopropil éter como antidisolvente a una disolución de P027 en agua con la presencia de cantidades catalíticas de poli(etilenglicol).

40 En otra realización preferida, se prepara la forma de fase IV de P027 usando cloroformo como disolvente, diisopropil éter como antidisolvente y los siguientes polímeros: polivinilpirrolidona (PVP), poli(ácido acrílico) (PAA), polipropileno (PPL), poli(estireno-co-divinilbenceno) (PSV), poli(tetrafluoroetileno) (PTF), poli(alcohol vinílico) (PVH), poliacrilamida (PAD) y poli(metacrilato de metilo) (PMM).

45 Puede obtenerse solvato de dioxano de P027 en un experimento de molienda con gotas de disolvente en dioxano o mediante cristalización a partir de una disolución saturada caliente de dioxano. Puede obtenerse solvato de cloroformo de P027 en cristalizaciones inducidas por polímero o bien mediante evaporación del disolvente (cloroformo) o bien mediante cristalización de disoluciones saturadas calientes de cloroformo.

50 Por tanto, otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de formas solvatadas de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, que comprende al menos una de las 3 alternativas i) a iii):

- 55 i) una molienda con gotas de disolvente, que comprende:  
a) cargar la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina junto con cantidades catalíticas de un disolvente adecuado en un recipiente de molino de bolas; y  
b) moler;
- 60 ii) cristalización en una disolución saturada caliente de un disolvente adecuado; o  
iii) una cristalización inducida por polímero, que comprende:  
a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en un disolvente adecuado en presencia de cantidades catalíticas de un polímero, y  
65 b) o bien evaporar el disolvente o bien cristalizar en una disolución saturada caliente del disolvente.

En una realización preferida, se prepara solvato de dioxano de P027 mediante:

i) una molienda con gotas de disolvente que comprende:

- 5 a) cargar la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina junto con cantidades catalíticas de dioxano en un recipiente de molino de bolas; y  
b) molienda; o mediante

10 ii) cristalización a partir de una disolución saturada caliente de dioxano.

En una realización preferida, se prepara solvato de cloroformo de P027:

- 15 a) disolviendo la sal de clorhidrato 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en cloroformo en presencia de cantidades catalíticas de un polímero seleccionado del grupo que consiste en: poli(etilenglicol), polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico), nailon 6/6, polipropileno, poli(tetrafluoroetileno), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), poli(acrilamida) y polisulfona; y  
b) o bien evaporando el cloroformo o bien cristalizando en una disolución saturada caliente de cloroformo.

20 Otra realización de la presente invención incluye el uso de las formas cristalinas fase II, fase III y fase IV de P027 en la obtención de la forma de fase I polimórfica de P027 más estable. En una realización, la transformación es mediante el calentamiento de las formas cristalinas fase II, fase III y fase IV para dar la forma de fase I polimórfica.

25 En el análisis de DSC de las fases II, III y IV, se observaron picos exotérmicos anchos que corresponden a una transición sólido-sólido. La transición sólido-sólido (recristalización) de fase II a fase I se observó a 145°C. La transición sólido-sólido (recristalización) de fase III a fase I se observó en el intervalo de 150-170°C. La transición sólido-sólido (recristalización) de fase IV a fase I se observó a 147°C.

30 Por tanto, en otra realización la invención se refiere a la preparación de la forma de fase I de P027 que comprende la etapa de calentamiento de las formas cristalinas fase II, fase III y/o fase IV de P027 a una temperatura entre aproximadamente 140°C y aproximadamente 170°C.

35 Otra realización de la presente invención incluye la transformación de un solvato de P027, preferiblemente solvato de cloroformo, en una forma polimórfica más estable tal como la forma de fase I. Tras secar el solvato de dioxano durante 4 horas a 60°C, 80°C y 100°C se observó la transformación a fase I. Los sólidos obtenidos se caracterizaron mediante PXRD.

40 La presente invención describe adicionalmente composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una de las formas de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina mencionada anteriormente, en particular, la fase II de P027, fase III de P027, fase IV de P027, solvato de dioxano de P027 y solvato de cloroformo de P027.

Habiendo descrito la invención en términos generales, ésta se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos que se presentan como ilustración y no están destinados a limitar la presente invención.

#### 45 Ejemplos

##### ***Equipo usado en la caracterización de las formas sólidas de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina***

- 50 a) Análisis de difracción de rayos X de polvo (PXRD)

Se prepararon aproximadamente 20 mg de las muestras sin manipular en portamuestras convencionales usando dos láminas de poliacetato.

55 Se adquirieron patrones de difracción de polvo en un sistema de difracción de polvo D8 Advance Series 2Theta/Theta usando radiación de  $\text{Cu}_{K\alpha}$  en geometría de transmisión (longitud de onda: 1,54060). Se equipó el sistema con un PSD contador de fotones individuales VÁNTEC-1, un monocromador de germanio, una plataforma cambiadora de muestras automática de noventa posiciones, ranuras de divergencia fijas y Soller radial. Programas usados: Recogida de datos con DIFFRAC plus XDR Commander V.2.5.1 y evaluación con el EVA V.12.0.

- 60 b) Resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN)

65 Se registraron los análisis de resonancia magnética nuclear de protón en cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) en un espectrómetro de RMN Bruker Avance 400 Ultrashield, equipado con una sonda de BBO (Broadband Observe) de 5 mm de gradiente z con ATM y un inyector automático BACS-120. Se adquirieron los espectros disolviendo de 2-10 mg de muestra en 0,6 ml del disolvente deuterado.

## c) Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se registraron análisis de DSC convencionales en un aparato Mettler Toledo DSC822e. Se pesaron muestras de 1-2 mg en crisoles de aluminio de 40  $\mu$ l con una tapa perforada, y se calentaron, bajo nitrógeno (50 ml/min.), desde 30 hasta 300°C a 10°C/min. La recogida y evaluación de los datos se realizó con el software STARE.

## d) Análisis termogravimétrico (TGA)

Se registraron los análisis termogravimétricos en un aparato Mettler Toledo SDTA851e. Se pesaron muestras de 3-4 mg (usando una microbalanza MX5, Mettler) en crisoles de aluminio de 40  $\mu$ l abiertos con una tapa perforada, y se calentaron a 10°C/min. entre 30 y 500°C, bajo nitrógeno (80 ml/min.). La recogida y evaluación de los datos se realizó con el software STARE.

## e) Análisis de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR)

Se registraron los espectros de FTIR usando un aparato Bruker Tensor 27, equipado con un sistema ATR de única reflexión MKII Golden Gate, una fuente de infrarrojo medio como la fuente de excitación y un detector DTGS. Se adquirieron los espectros en 32 barridos a una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$ . No se requirió ninguna preparación de la muestra para realizar el análisis.

## f) Análisis de difracción de rayos X de monocristal (SCXRD)

Los cristales medidos se seleccionaron usando un estereomicroscopio Zeiss usando luz polarizada y se prepararon en condiciones inertes sumergidos en perfluoropoliéter como aceite protector para la manipulación. La determinación de la estructura del cristal se llevó a cabo usando un difractómetro Bruker-Nonius equipado con un detector de área APPEX 2 4K CCD, un ánodo giratorio FR591 con radiación de  $\text{MoK}\alpha$ , espejos Montel como monocromador y un dispositivo a baja temperatura Kryoflex ( $T = 100 \text{ K}$ ). Barridos omega y phi de recogida de datos de la esfera completa. Programas usados: recogida de datos Apex2 V. 1.0-22 (Bruker-Nonius 2004), reducción de datos Saint + versión 6.22 (Bruker-Nonius 2001) y corrección de absorción SADABS V. 2.10 (2003). Se alcanzó la disolución de la estructura de cristal usando métodos directos tal como se implementa en SHELXTL versión 6.10 (Sheldrick, Universität Göttingen (Alemania), 2000) y se visualizó usando un programa XP. Los átomos que faltaban se ubicaron posteriormente a partir de síntesis de Fourier de diferencia y se añadieron a la lista de átomos. Se llevó a cabo el refinado de los mínimos cuadrados sobre  $F_0^2$  usando todas las intensidades medidas usando el programa SHELXTL versión 6.10 (Sheldrick, Universität Göttingen (Alemania), 2000). Se refinaron todos los átomos distintos de hidrógeno incluyendo parámetros de desplazamiento anisotrópico.

**Síntesis inicial del compuesto P027**

Se obtuvo clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina según los siguientes protocolos:

- 1) Se añadieron 50,8 litros de una disolución de ácido clorhídrico 6 N/propan-2-ol a una disolución de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (85 kg) en etanol (290 l) a  $T > 35^\circ\text{C}$ . Después, se añadieron 213 litros de metil terc-butil éter a la suspensión. Posteriormente se enfrió la mezcla a  $0-5^\circ\text{C}$ . Se aisló el sólido resultante mediante centrifugación para dar 90 kg del compuesto P027.
- 2) Se añadieron 27 ml de una disolución de ácido clorhídrico 6 N/propan-2-ol a una disolución de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (44,5 g) en etanol (120 mL) y metil terc-butil éter (112 mL) a  $T > 35^\circ\text{C}$ . A continuación, se enfrió la suspensión a  $0-5^\circ\text{C}$ . Se aisló el sólido resultante mediante filtración para dar 47 g del compuesto P027.

**Ejemplo 1****Preparación y caracterización de la forma cristalina de fase I de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina***Ejemplo 1.1: Evaporación de disolvente a dos velocidades a temperatura ambiente*

Se disolvieron entre 10 y 20 mg del compuesto P027 en la cantidad mínima de los disolventes relevantes a temperatura ambiente ( $t_a$ ), a  $60^\circ\text{C}$  y  $80^\circ\text{C}$ . Se dejaron evaporar las disoluciones resultantes rápidamente en viales abiertos o lentamente en tubos cerrados perforados con una aguja a temperatura ambiente (véanse las tablas 9 y 10). Se dejó que las disoluciones que no se evaporaron completamente tras 3 meses se evaporaran a temperatura ambiente en viales abiertos. Se analizaron las muestras sólidas obtenidas mediante PXRD. Las muestras mostraron un espectro que coincidía con el espectro de fase I de PXRD patrón.

Tabla 9  
Evaporación de disolvente rápida a temperatura ambiente

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60°C
BUL	3,2	60°C
CDM	8,0	80°C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DIX	7,0	80°C
DMF	0,2	ta
EOH	0,6	ta
H2O	0,2	ta
IPH	2,5	60°C
MEC	3,5	60°C
MOH	0,2	ta
NBL	1,4	60°C
NIM	0,4	ta
PYR	0,4	ta

5

Tabla 10  
Evaporación de disolvente lenta a temperatura ambiente

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60°C
CDM	8,0	80°C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DMF	0,2	ta
EOH	0,6	ta
H2O	0,2	ta
IPH	2,5	60°C
MEC	3,5	60°C
NIM	0,4	ta
PYR	0,4	ta

*Ejemplo 1.2: Evaporación de disolvente a diferentes temperaturas*

10

Se disolvieron entre 10 y 20 mg del compuesto P027 en la cantidad mínima de los disolventes relevantes a temperatura ambiente (ta), a 60°C o a 80°C. Se dejaron evaporar las disoluciones resultantes, en viales abiertos, a tres temperaturas diferentes: 60°C, 4°C y -21°C (véanse las tablas 11, 12 y 13). Se dejó que las disoluciones que no se evaporaron completamente tras 3 meses se evaporaran a temperatura ambiente en viales abiertos. Se analizaron las muestras sólidas obtenidas mediante PXRD. Las muestras mostraron un espectro que coincidía con el espectro

de fase I de PXRD patrón. La figura 14 ilustra el espectro de PXRD de una forma de fase I obtenida mediante la evaporación de una disolución de n-butanol a -21°C según el presente protocolo.

5

Tabla 11  
Evaporación de disolvente a 60°C

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60°C
BUL	3,2	60°C
CDM	8,0	80°C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DIX	7,0	80°C
DMA	0,4	ta
DMF	0,2	ta
DMS	0,2	ta
EOH	0,6	ta
H2O	0,2	ta
IPH	2,5	60°C
MEC	3,5	60°C
MOH	0,2	ta
NBL	1,4	60°C
NIM	0,4	ta
POA	6,0	80°C
PYR	0,4	ta

Tabla 12  
Evaporación de disolvente a 4°C

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60°C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DIX <sup>1</sup>	7,0	80°C
DMF <sup>1</sup>	0,2	ta
EOH	0,6	ta
IPH	2,5	60°C
MEC	3,5	60°C
MOH	0,2	ta
NBL <sup>1</sup>	1,4	60°C
NIM	0,4	ta

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución
POA <sup>1</sup>	6,0	80°C
PYR	0,4	ta

<sup>1</sup> Se dejó que la disolución se evaporara en un vial abierto a temperatura ambiente.

Tabla 13  
Evaporación de disolvente a -21°C

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución
ACE	2,5	ta
ACN	0,8	60°C
BUL	3,2	60°C
CLF	0,2	ta
DCE	0,6	ta
DCM	0,2	ta
DMF	0,2	ta
EOH <sup>1</sup>	0,6	ta
IPH	2,5	60°C
MEC <sup>1</sup>	3,5	60°C
MOH	0,2	ta
NBL	1,4	60°C
NIM	0,4	ta
PYR <sup>1</sup>	0,4	ta

<sup>1</sup> Se dejó que la disolución se evaporara en un vial abierto a temperatura ambiente.

### Ejemplo 1.3: Cristalización en disoluciones saturadas en caliente

Se disolvieron entre 20 y 30 mg del compuesto P027 en la cantidad mínima de los disolventes relevantes a alta temperatura para obtener disoluciones saturadas. Entonces se enfriaron las disoluciones mediante dos métodos diferentes:

- 1) Enfriamiento lento a temperatura ambiente (cristalización lenta) [véase la tabla 14].
- 2) Enfriamiento rápido mediante inmersión en baño de hielo (cristalización rápida) [véase la tabla 15].

Tras enfriar a temperatura ambiente se separaron los sólidos obtenidos mediante filtración o centrifugación. Si no se formaron sólidos, se mantuvo la disolución a 4°C durante algunos días en una primera etapa. Todos los sólidos formados durante esta etapa se separaron de la disolución. Si no se formaron sólidos durante la primera etapa, se mantuvo la disolución a -21°C durante algunos días adicionales. Todos los sólidos formados durante esta segunda etapa se separaron de la disolución. Se dejó que las disoluciones que no se cristalizaron durante la segunda etapa se evaporaran hasta sequedad a temperatura ambiente. Se eliminó el sólido mediante filtración en algunos experimentos cuando se produjo cristalización antes de la evaporación completa.

Se analizaron las muestras sólidas obtenidas mediante PXRD. Las muestras mostraron un espectro que coincidía con el espectro de fase I de PXRD patrón. La figura 15 ilustra el espectro de PXRD de una forma de fase I obtenida mediante la cristalización lenta de una disolución saturada caliente de compuesto P027 en metil etil cetona.

Tabla 14  
Cristalización lenta en disoluciones saturadas en caliente

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución	Condiciones de cristalización
ACE	3,7	56°C	a -21°C
ACN	0,6	80°C	a ta
BUL	0,4	98°C	a ta

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución	Condiciones de cristalización
CLF	0,2	ta	Evaporación
DCE	0,4	80°C	a ta
DCM	0,4	40°C	Evaporación
DIX	1,0	101°C	a ta
DMA	0,2	100°C	a -21°C
DMF	0,2	100°C	Evaporación
EOH	0,4	78°C	a ta
H2O	0,2	100°C	Evaporación
IPH	0,6	80°C	a ta
MEC	2,7	80°C	a 4°C
MOH	0,2	56°C	a -21°C
NBL	0,4	118°C	a ta
NIM	0,4	101°C	a -21°C
PYR	0,2	ta	Evaporación

Tabla 15  
Cristalización rápida en disoluciones saturadas en caliente

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución	Condiciones de cristalización
ACE	4,0	56°C	Inmediatamente
ACN	0,6	80°C	a -21°C
BUL	0,4	98°C	Inmediatamente
CLF	0,2	ta	Evaporación
DCE	0,4	80°C	a -21°C
DCM	0,4	40°C	a -21°C
DIX	1,0	101°C	Inmediatamente
DMA	0,2	100°C	Evaporación
DMF	0,2	100°C	Evaporación
EOH	0,4	78°C	a -21°C
H2O	0,2	ta	Evaporación
IPH	0,6	80°C	a -21°C
MEC	2,7	80°C	a -21°C
MOH	0,2	56°C	a -21°C
NBL	0,4	118°C	Inmediatamente
NIM	0,4	101°C	Inmediatamente
PYR	0,2	ta	Inmediatamente

5 *Ejemplo 1.4: Cristalización a pequeña escala mediante adición de un antidisolvente*

Se disolvieron entre 10 y 20 mg del compuesto P027 en la cantidad mínima del agente de disolución relevante a alta temperatura o a temperatura ambiente. Se usaron diisopropil éter (DIE) y n-heptano (HEP) como antidisolventes. Se realizaron los siguientes protocolos:

- 10
- 1) Se añadió gota a gota el antidisolvente a una disolución de P027 con agitación vigorosa a temperatura

ambiente o a alta temperatura (véanse las tablas 16 y 17).

2) Se añadió gota a gota una disolución de P027 a 4 mL del antidisolvente con agitación vigorosa a temperatura ambiente o a alta temperatura (véanse las tablas 18 y 19).

5 Se separaron los sólidos obtenidos tras mezclar el agente de disolución y el antidisolvente de la disolución mediante filtración o centrifugación. Si no se formaron sólidos, se mantuvo la disolución a 4°C durante algunos días en una primera etapa. Todos los sólidos formados durante esta etapa se separaron de la disolución. Si no se formaron sólidos durante la primera etapa, se mantuvo la disolución a -21°C durante algunos días adicionales. Todos los sólidos formados durante esta segunda etapa se separaron de la disolución. Se dejó que las disoluciones que no  
10 cristalizaron durante la segunda etapa se evaporaran hasta sequedad a temperatura ambiente. Se eliminó el sólido mediante filtración en algunos experimentos cuando se produjo cristalización antes de la evaporación completa.

Se analizaron las muestras sólidas obtenidas mediante PXRD. Las muestras mostraron un espectro que coincidía con el espectro de fase I de PXRD patrón. La figura 16 ilustra el espectro de PXRD de una forma de fase I obtenida  
15 mediante cristalización mediante la adición de un antidisolvente a una disolución de P027 en metanol a una disolución de n-heptano.

Tabla 16

Cristalización mediante la adición de un antidisolvente a una disolución de P027 a temperatura ambiente

Disolvente de disolución	Antidisolvente	Condiciones de cristalización
ACE	DIE	a -21°C
	HEP	Evaporación
ACN	DIE	Inmediatamente
	HEP <sup>1</sup>	a 4°C
BUL	DIE <sup>1</sup>	Inmediatamente
	HEP <sup>1</sup>	Inmediatamente
CLF	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente
DCE	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente
DCM	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente
DIX	DIE <sup>1</sup>	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente
DMA	DIE	Inmediatamente
	HEP <sup>1</sup>	Evaporación
EOH	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente
IPH	DIE	a 4°C
	HEP	a 4°C
MEC	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente
MOH	DIE	Inmediatamente
	HEP <sup>1</sup>	Inmediatamente
NBL	DIE	Inmediatamente
	HEP <sup>1</sup>	Inmediatamente
NIM	DIE	Inmediatamente
	HEP	Evaporación
PYR	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente

<sup>1</sup>El disolvente y el antidisolvente eran inmiscibles.

Tabla 17

Cristalización mediante la adición de un antidisolvente a una disolución de P027 a alta temperatura

Disolvente de disolución	T (°C)	Antidisolvente	Condiciones de cristalización
ACN	65	DIE	Inmediatamente
	80	HEP	a -21°C
BUL	65	DIE	Inmediatamente
	90	HEP	Inmediatamente
CLF	60	DIE	Inmediatamente
	60	HEP	Inmediatamente
DCE	65	DIE	Inmediatamente
	80	HEP	Inmediatamente
DCM	40	DIE	Inmediatamente
	40	HEP	Inmediatamente
DIX	65	DIE	Inmediatamente
	90	HEP	a -21°C
DMA	65	DIE	Inmediatamente
	90	HEP	Evaporación
EOH	65	DIE	Inmediatamente
	75	HEP	Inmediatamente
IPH	65	DIE	a -21°C
	80	HEP	a -21°C
MEC	65	DIE	Inmediatamente
	80	HEP	Inmediatamente
MOH	65	DIE	Inmediatamente
	65	HEP	Inmediatamente
NBL	65	DIE	Inmediatamente
	90	HEP	Inmediatamente
NIM	65	DIE	Inmediatamente
	90	HEP	Evaporación

5

Tabla 18

Cristalización mediante la adición de una disolución de P027 a un antidisolvente a temperatura ambiente

Disolvente de disolución	Antidisolvente	Condiciones de cristalización
ACE	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente
ACN	DIE	Inmediatamente
	HEP <sup>1</sup>	Inmediatamente
BUL	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente
CLF	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente
DCE	DIE	Inmediatamente
	HEP	Inmediatamente

Disolvente de disolución	Antidisolvente	Condiciones de cristalización
DCM	DIE	Inmediatamente
DIX	HEP	Inmediatamente
	DIE	Inmediatamente
DMA	HEP	Inmediatamente
	DIE	Inmediatamente
EOH	HEP <sup>1</sup>	Inmediatamente
	DIE	Inmediatamente
IPH	HEP	Inmediatamente
	DIE	Inmediatamente
MEC	HEP	Inmediatamente
	DIE	Inmediatamente
MOH	HEP	Inmediatamente
	DIE	Inmediatamente
NBL	HEP <sup>1</sup>	Evaporación
	DIE	Inmediatamente
NIM	HEP <sup>1</sup>	Inmediatamente
	DIE	Inmediatamente
	HEP <sup>1</sup>	Evaporación

<sup>1</sup>El disolvente y el antidisolvente eran inmiscibles.

5

Tabla 19  
Cristalización mediante la adición de una disolución de P027 a un antidisolvente a alta temperatura

Disolvente de disolución	T (°C)	Antidisolvente	Condiciones de cristalización
ACE	55	DIE	Inmediatamente
	55	HEP	Inmediatamente
ACN	65	DIE	Inmediatamente
	80	HEP <sup>1</sup>	a 4°C
BUL	65	DIE	a 4°C
	90	HEP	Inmediatamente
CLF	60	DIE	Inmediatamente
	60	HEP	Inmediatamente
DCE	65	DIE	Inmediatamente
	80	HEP	Inmediatamente
DCM	40	DIE	Inmediatamente
	40	HEP	Inmediatamente
DMA	65	DIE	Inmediatamente
	90	HEP	Inmediatamente
EOH	65	DIE	Inmediatamente
	75	HEP	Inmediatamente
IPH	65	DIE	a 4°C
	80	HEP	Inmediatamente
MEC	65	DIE	Inmediatamente
	80	HEP	Inmediatamente

Disolvente de disolución	T (°C)	Antidisolvente	Condiciones de cristalización
MOH	65	DIE	Inmediatamente
	65	HEP <sup>1</sup>	Evaporación
NBL	65	DIE	a 4°C
	90	HEP	Inmediatamente
NIM	65	DIE	Inmediatamente
	90	HEP <sup>1</sup>	Evaporación

<sup>1</sup>El disolvente y el antidisolvente eran inmiscibles.

*Ejemplo 1.5: Cristalización a gran escala mediante adición de un antidisolvente*

- 5 Se añadieron 133 litros de metil terc-butil éter a una disolución de compuesto P027 (45 kg) en etanol (265 l) a T>35°C. A continuación, se enfrió la suspensión a 0-5°C. Se aisló el sólido resultante mediante centrifugación para dar 40,2 kg de clorhidrato de 4-[2-[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.

*Ejemplo 1.6: Cristalización mediante difusión de un antidisolvente*

- 10 Se disolvieron entre 10 y 50 mg del compuesto P027 en la cantidad mínima de los disolventes relevantes a alta temperatura o a temperatura ambiente. Se usaron diversos agentes de disolución. Se realizaron los siguientes protocolos:

- 15 1) Difusión líquido-líquido. Se añadió cuidadosamente el antidisolvente sobre una disolución de P027 formando dos fases separadas. El sólido se cristalizó debido a la difusión de las fases (véase la tabla 20).  
2) Difusión gas-líquido. Se introdujo un primer recipiente con una disolución de P027 dentro de un segundo recipiente más grande que contenía el antidisolvente. La difusión de gas del antidisolvente sobre la disolución de P027 indujo la cristalización de la fase I (véase la tabla 21).

- 20 Se analizaron las muestras sólidas obtenidas mediante PXRD. Las muestras mostraron un espectro que coincidía con el espectro de fase I de PXRD patrón. La figura 17 ilustra el espectro de PXRD de una forma de fase I obtenida mediante cristalización mediante una difusión líquido-líquido de isopropil éter en una disolución de P027 en nitrometano.

25

Tabla 20  
Cristalización mediante difusión líquido-líquido

Disolvente de disolución	V de disolvente (mL) <sup>1</sup>	Antidisolvente	Condiciones de cristalización
ACN	0,8	DIE	Cristalización
		HEP	Cristalización
CLF	1	DIE	Cristalización
		HEP	Cristalización
DCE	1,2	DIE	Cristalización
		HEP	Cristalización
DCM	1	DIE	Cristalización
		HEP	Cristalización
EOH	1,2	DIE	Cristalización
		HEP	Cristalización
IPH	2,5	DIE	Evaporación
		HEP	Cristalización
MOH	1	DIE	Evaporación
		HEP	Evaporación
NIM	1	DIE	Evaporación
		HEP	Evaporación
PYR	1	DIE	Evaporación

Disolvente de disolución	V de disolvente (mL) <sup>1</sup>	Antidisolvente	Condiciones de cristalización
		HEP	Cristalización

<sup>1</sup>Se añadieron cantidades iguales de disolvente de disolución y antidisolvente.

Tabla 21  
Cristalización mediante difusión gas-líquido

Disolvente de disolución	Antidisolvente	Condiciones de cristalización
ACN	HEP	Evaporación
	DIE	Cristalización
CLF	HEP	Cristalización
	DIE	Cristalización
DCE	HEP	Cristalización
	DIE	Cristalización
DCM	HEP	Cristalización
	DIE	Cristalización
DMF	HEP	Cristalización
	DIE	Cristalización
EOH	HEP	Cristalización
	DIE	Cristalización
MOH	HEP	Cristalización
	DIE	Cristalización
NIM	HEP	Evaporación
	DIE	Evaporación
PYR	HEP	Cristalización
	DIE	Cristalización

5

*Ejemplo 1.7: Cristalización en mezclas de agua y disolvente*

Se disolvieron entre 10 y 20 mg del compuesto P027 en la cantidad mínima del disolvente relevante saturado con agua. Se mezclaron los disolventes a diversas razones con agua según su miscibilidad (véase la tabla 22).

10

Se dejó que las disoluciones cristalizaran a temperatura ambiente en un tubo cerrado durante dos semanas. Si no se formaron sólidos, se mantuvo la disolución a 4°C durante algunos días. Todos los sólidos formados durante esta etapa se separaron de la disolución. Si no se formaron sólidos durante la primera etapa, se dejó que la disolución se evaporara hasta sequedad a temperatura ambiente.

15

Se analizaron las muestras sólidas obtenidas mediante PXRD. Las muestras mostraron un espectro que coincidía con el espectro de fase I de PXRD patrón.

20

Tabla 22  
Cristalización en mezclas de agua y disolvente

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución (°C)	Saturación con agua	Observaciones
ACN	0,2	60	50%	Evaporación
	0,2	60	75%	Evaporación
CLF	0,9	60	0,2%	Evaporación
DCE	0,4	70	0,15%	Evaporación
DCM	0,4	40	0,15%	Evaporación
DIX	0,2	60	50%	Evaporación

Disolvente	V (mL)	Temperatura de disolución (°C)	Saturación con agua	Observaciones
	0,2	60	75%	Evaporación
IPH	0,2	60	25%	Evaporación
	0,2	60	50%	Evaporación
MEC	0,2	60	10%	Evaporación
MOH	0,2	60	25%	Evaporación
NBL	0,2	60	15%	Cristalización

*Ejemplo 1.8: Molienda*

5 Se transfirieron aproximadamente 40 mg de fase I de P027 a un recipiente de triturador de bolas junto con cantidades catalíticas del disolvente relevante (tres gotas). Se molieron la fase I de P027 y el disolvente a una frecuencia máxima de  $30 \text{ s}^{-1}$  durante 30 minutos (véase la tabla 23).

10 Se analizaron las muestras sólidas obtenidas mediante PXR. Las muestras mostraron un espectro que coincidía con el espectro de fase I de PXR patrón, demostrando así que la fase I de P027 es estable tras la molienda. La figura 18 ilustra el espectro de PXR de una forma de fase I obtenida moliendo P027 junto con diclorometano.

Tabla 23  
Disolventes usados en ensayos de molienda

ACE	DCE	EOH	NIM
ACN	DCM	IPH	POA
BUL	DMA	MEC	PYR
CDM	DMF	MOH	THF
CLF	DMS	NBL	

15 *Ejemplo 1.9: Presión*

Se prepararon comprimidos de fase I de P027 en una prensa hidráulica a tres presiones diferentes (5, 7,5 y 10 toneladas) durante tres tiempos diferentes (5, 30 y 90 minutos) [véase la tabla 24].

20 Se analizaron las muestras sólidas obtenidas mediante PXR. Las muestras mostraron un espectro que coincidía con el espectro de fase I de PXR patrón, demostrando así que la fase I de P027 es estable a presión. La figura 19 ilustra el espectro de PXR de una forma de fase I obtenida aplicando una presión de 30 toneladas a P027 durante 90 minutos.

25

Tabla 24  
Parámetros de presión

Presión (toneladas)	Tiempo (min)
5	5
5	30
5	90
7,5	5
7,5	30
7,5	90
10	5
10	30
10	90

*Ejemplo 1.10: Preparación de suspensiones*

Se agitaron entre 30 y 400 mg del compuesto P027 en 4 mL del disolvente relevante durante: i) 48 horas a temperatura ambiente o ii) 24 horas a 80°C (véase la tabla 25).

Se filtraron todas las suspensiones. Se analizaron las muestras sólidas obtenidas mediante PXRD. Las muestras mostraron un espectro que coincidía con el espectro de fase I de PXRD patrón.

Tabla 25  
Suspensiones espesas

Disolvente	T (°C)
DIE	ta
	65
HEP	ta
	80
TCE	ta
	70

*Caracterización de la forma cristalina de fase I de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina*

La forma de fase I de P027 muestra un espectro de PXRD que tiene picos característicos a un ángulo de reflexión [2 $\theta$ ] de aproximadamente 5,9, 8,1, 11,3, 11,7, 14,2, 15,1, 15,8, 16,3, 16,8, 17,8, 18,1, 18,6, 19,8, 20,9, 21,9, 22,8, 23,0, 23,2, 23,6, 23,9, 24,3, 25,0, 25,1, 28,0, 28,3, 28,6, 29,0, 29,2, 30,7 y 30,9 obteniéndose los valores de 2 $\theta$  usando radiación de cobre (C $_{\text{U}\alpha 1}$  1,54060 Å).

Pueden observarse diferencias en las intensidades de los picos del espectro de PXRD dependiendo del procedimiento de cristalización o el disolvente de cristalización usado (véase la figura 5). Fuertes diferencias en las intensidades de los picos pueden deberse a orientaciones preferidas, efectos de textura, de los cristales y no son indicativas de la presencia de fases cristalinas diferentes. Las fases cristalinas no ideales se definen por las posiciones de los picos y no por las intensidades de los picos. Las diferencias en las intensidades de los picos pueden deberse a diferentes configuraciones de los dispositivos de medición (transmisión frente a reflexión) o a efectos de textura relacionados con las orientaciones preferidas de los cristales.

Con el fin de verificar si las diferencias en las intensidades de los picos se debían a efectos de textura, algunas muestras seleccionadas se molieron suavemente en un mortero de ágata y se midieron. Tras homogeneizar las muestras, los efectos de textura se volvieron menos pronunciados o desaparecieron (véase la figura 6).

Además, se analizaron varias muestras de fase I mediante <sup>1</sup>H-RMN con el fin de comprobar la estabilidad de la sal. Los desplazamientos químicos y las integraciones de las señales de <sup>1</sup>H-RMN coincidieron para todas las muestras y no pudieron observarse signos de la pérdida de HCl o descomposición de las muestras (véase la figura 7).

Se realizó un análisis de DSC de muestras de fase I con una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Los análisis presentaron un pico endotérmico pronunciado, que no recupera la línea de base, con un inicio a 194°C y una entalpía de 103 J/g correspondiente a la fusión seguido por la descomposición del producto (véase la figura 3). En análisis de DSC adicionales de la misma muestra, realizados con una velocidad de calentamiento de 5°C/min y de 20°C/min, se observó que la temperatura de inicio del pico endotérmico no varía con la velocidad de calentamiento (véanse las figuras 8 y 9).

En un TGA de una muestra de fase I se observó una pérdida de peso, debida a la descomposición de la muestra, a temperaturas superiores a 195°C (véase la figura 3). No se observó pérdida de peso a temperaturas por debajo de 195°C, indicando la ausencia de disolvente. La temperatura de inicio de la pérdida de peso en TGA coincide con la temperatura de fusión, lo que confirma que la muestra se descompone al fundirse.

El espectro de FTIR de la fase I de P027 presentaba picos intensos a aproximadamente 2965, 2609, 1632, 1600, 1559, 1508, 1490, 1439, 1376, 1301, 1257, 1242, 1169, 1129, 1103, 1042, 1010, 932, 914, 862, 828 y 753 cm<sup>-1</sup> (véase la figura 4).

*Determinación de la estructura de la forma cristalina de fase I de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina mediante difracción de rayos X de monocristal*

Se sometió a ensayo la identidad y la estructura del cristal de la fase I del compuesto P027 mediante una determinación de la estructura de rayos X de monocristal. Se obtuvieron cristales adecuados mediante difusión lenta de *n*-heptano en una disolución concentrada del producto en acetona. Dado que los cristales seleccionados eran gemelos, se separó un pequeño fragmento de una placa (0,30 x 0,30 x 0,07 mm<sup>3</sup>) con un microbisturí y se usó para la determinación de la estructura de rayos X de monocristal. La tabla 26 muestra las condiciones de medición usadas, las constantes de la celda y los resultados obtenidos en un análisis de difracción de la estructura de rayos X de monocristal. La tabla 27 representa ángulos y distancias de enlace seleccionadas de la fase I para una determinación de la estructura de rayos X realizada a 100 K.

Tabla 26  
Análisis de difracción de la estructura de rayos X de monocristal de fase I  
Condiciones de medición, constantes de la celda y resultados

Parámetro	Valor
Fórmula empírica	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Peso fórmula	373,87 UMA
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Dimensiones de la celda unitaria	a = 29,367(3) Å, α = 90° b = 11,6704(11) Å, β = 91,284 (2)° c = 11,0437(10) Å, γ = 90°
Volumen	3784,0(6) Å <sup>3</sup>
Z	8
Densidad (calculada)	1,313 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0,221 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1584
Tamaño del cristal	0,40 x 0,40 x 0,10 mm <sup>3</sup>
Intervalo de theta para recogida de datos	de 2,64 a 38,06°
Intervalos de índices	-50 < h <= 50, -20 < k <= 18, -17 < l <= 19
Reflexiones recogidas	42960
Reflexiones independientes	10292 [R(int) = 0,0414]
Complejidad hasta theta = 38,06°	99,5%
Corrección de absorción	SADABS (Bruker-Nonius)
Transmisión máx. y mín.	0,9782 y 0,9167
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa sobre F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	10292 / 0 / 237
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,043
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0540, wR2 = 0,1409
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0733, wR2 = 0,1586
Mayor diferencia entre pico y valle	2,152 y -1,013 e.Å <sup>-3</sup>

Tabla 27  
Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] de la fase I

O(1)-C(1)	1,3601(12)	N(3)-C(16)	1,4995(13)	C(8)-C(9)	1,4141(18)
O(1)-C(15)	1,4357(13)	N(3)-C(20)	1,5028(13)	C(9)-C(10)	1,3770(16)
N(1)-C(3)	1,3545(14)	N(3)-C(17)	1,5055(13)	C(10)-C(11)	1,4211(14)
N(1)-N(2)	1,3774(12)	C(3)-C(14)	1,4887(15)	C(11)-C(12)	1,4225(14)
N(1)-C(4)	1,4271(13)	C(4)-C(5)	1,3749(14)	C(12)-C(13)	1,3755(14)
C(1)-N(2)	1,3290(13)	C(4)-C(13)	1,4156(15)	C(15)-C(16)	1,5063(14)
C(1)-C(2)	1,4056(14)	C(5)-C(6)	1,4192(14)	C(17)-C(18)	1,5157(15)
O(2)-C(18)	1,4184(15)	C(6)-C(7)	1,4228(15)	C(19)-C(20)	1,5127(15)
O(2)-C(19)	1,4339(16)	C(6)-C(11)	1,4277(14)		
C(2)-C(3)	1,3802(14)	C(7)-C(8)	1,3749(16)		
C(1)-O(1)-C(15)	114,73(8)	C(4)-C(5)-C(6)	120,37(9)		
C(3)-N(1)-N(2)	112,83(8)	C(5)-C(6)-C(7)	121,81(9)		
C(3)-N(1)-C(4)	126,90(9)	C(5)-C(6)-C(11)	118,87(9)		
N(2)-N(1)-C(4)	120,27(8)	C(7)-C(6)-C(11)	119,32(9)		
N(2)-C(1)-O(1)	122,26(9)	C(8)-C(7)-C(6)	120,56(11)		

N(2)-C(1)-C(2)	113,61(8)	C(7)-C(8)-C(9)	120,09(11)
O(1)-C(1)-C(2)	124,13(9)	C(10)-C(9)-C(8)	120,77(10)
C(1)-N(2)-N(1)	102,71(8)	C(9)-C(10)-C(11)	120,51(10)
C(18)-O(2)-C(19)	109,40(9)	C(10)-C(11)-C(12)	122,21(9)
C(3)-C(2)-C(1)	104,03(9)	C(10)-C(11)-C(6)	118,74(9)
C(16)-N(3)-C(20)	113,52(8)	C(12)-C(11)-C(6)	119,05(9)
C(16)-N(3)-C(17)	109,85(8)	C(13)-C(12)-C(11)	121,07(9)
C(20)-N(3)-C(17)	108,42(8)	C(12)-C(13)-C(4)	119,39(9)
N(1)-C(3)-C(2)	106,81(9)	O(1)-C(15)-C(16)	109,35(8)
N(1)-C(3)-C(14)	122,28(9)	N(3)-C(16)-C(15)	113,87(8)
C(2)-C(3)-C(14)	130,90(10)	N(3)-C(17)-C(18)	109,94(9)
C(5)-C(4)-C(13)	121,24(9)	O(2)-C(18)-C(17)	111,58(9)
C(5)-C(4)-N(1)	119,67(9)	O(2)-C(19)-C(20)	111,61(10)
C(13)-C(4)-N(1)	119,09(9)	N(3)-C(20)-C(19)	109,54(9)

La forma de fase I se cristaliza en el espacio centrosimétrico  $C2/c$  con una molécula catiónica y dos semi-átomos de cloro aniónicos independientes en la celda unitaria (véase la figura 10). Cada molécula catiónica comparte dos aniones de cloro con moléculas catiónicas vecinas. Uno de los átomos de cloro compartidos está unido a los grupos N-H cargados positivamente de dos moléculas catiónicas vecinas formando dos puentes de hidrógeno (distancia Cl1...N3: 3,13 Å) [véanse las figuras 10 y 11]. El segundo anión de cloro compartido está ubicado en el espacio intermolecular formando sólo interacciones débiles con las moléculas circundantes (la distancia más corta es la distancia Cl2...C17: 3,56 Å).

El espectro de difracción de polvo simulado a partir de datos de monocristal muestra una buena correspondencia con el espectro de difracción de polvo de fase I patrón medido experimentalmente. La superposición confirma la pureza de fase. Pequeñas variaciones en las posiciones de los picos se deben a la diferencia de temperatura a la que se midieron los difractogramas de polvo comparados (simulado a  $-173^{\circ}\text{C}$  y medido experimentalmente a temperatura ambiente). Las figuras 12 y 13 muestran el espectro de difracción de polvo simulado de fase I y su comparación con el espectro medido experimentalmente, respectivamente.

## Ejemplo 2

### **Preparación y caracterización de la forma cristalina de fase II de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina**

En la selección inicial, se obtuvo una mezcla de la fase I y la fase II mediante evaporación del disolvente en varios disolventes (metanol, agua, diisopropil éter-agua, nitrometano dioxano-agua y heptano-agua). Esta nueva fase II pudo reproducirse pura en la selección realizada usando polímeros mediante evaporación de una disolución de P027 en agua y con la presencia de cantidades catalíticas de poli(alcohol vinílico).

Cristalización de la forma de fase II mediante evaporación del disolvente a temperatura ambiente: Se disolvió una muestra de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg) en la mínima cantidad de agua (0,7 ml) a temperatura ambiente y se añadió una pequeña cantidad de poli(alcohol vinílico) (2-3 mg) a la disolución correspondiente. Se dejó evaporar la disolución o suspensiones resultantes durante dos semanas en viales abiertos a temperatura ambiente.

En la figura 23 se muestra una comparación de los patrones de PXRD de la fase I y la fase II. Puede observarse que la fase II obtenida usando poli(alcohol vinílico) es pura y no puede detectarse en el patrón ningún pico de la fase I.

En la figura 24 se muestra un patrón de PXRD patrón para la forma de fase II.

En las figuras 25 y 26 se muestra la caracterización mediante  $^1\text{H-RMN}$ , DSC y TGA.

El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  obtenido a partir de la mezcla de las fases I y II es idéntico al obtenido para la fase I, lo que indica que la fase II no es un producto de descomposición. En la figura 25 se comparan los espectros obtenidos para la fase I y la fase II. No puede observarse ninguna diferencia en los desplazamientos de átomos de hidrógeno relevantes.

El análisis de DSC de la fase II, realizado con una velocidad de calentamiento de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ , muestra un pico exotérmico ancho débil con un inicio a  $145^{\circ}\text{C}$  y una entalpía de 4 J/g y un pico exotérmico marcado con un inicio a  $194^{\circ}\text{C}$  y una entalpía de 92 J/g, que corresponde a la fusión seguida de la descomposición del producto (figura 26). El pico exotérmico pequeño a  $145^{\circ}\text{C}$  sugiere que la fase II debe ser una fase metaestable monotrópicamente relacionada con la fase I. Además, la DSC muestra en realidad una transición sólido-sólido de la fase II a I, seguido de la fusión de la fase I.

En el análisis TG de la fase II (figura 26), se observa una pérdida de peso, debido a la descomposición de la muestra, a temperaturas superiores a 195°C. La temperatura de partida de la pérdida de peso en el TGA coincide con la temperatura de fusión, confirmando que la muestra se descompone en la fusión. No se observa pérdida de peso a temperaturas por debajo de 180°C, lo que indica la ausencia de disolvente. El análisis TG del sólido que contiene la fase II es idéntico al obtenido para la fase I.

### Ejemplo 3

#### **Preparación y caracterización de la forma cristalina de fase III de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina**

Se generó la forma de fase III mediante cristalización inducida por polímero. Se obtuvo este sólido en cuatro experimentos siempre en presencia de poli(etilenglicol). Se obtuvo en tres casos mediante evaporización de agua o acetona y en un caso se obtuvo mediante adición de diisopropil éter como antidisolvente a la disolución en agua.

Cristalización de la forma de fase III mediante evaporación del disolvente a temperatura ambiente: Se disolvió una muestra de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg) en la mínima cantidad de agua (0,7 ml) o acetona (5,7 ml) a temperatura ambiente y se añadió una pequeña cantidad de poli(etilenglicol) (2-3 mg) a la disolución correspondiente. Se dejó evaporar la disolución o suspensiones resultantes durante dos semanas en viales abiertos a temperatura ambiente.

Cristalización de la forma de fase III mediante adición de un antidisolvente: Se disolvió una muestra de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg) junto con poli(etilenglicol) (3-4 mg) en la mínima cantidad de agua a temperatura ambiente y se añadió diisopropil éter (10 ml) con agitación vigorosa. Se dejó evaporar la suspensión final.

Se caracterizó la fase III mediante PXRD, <sup>1</sup>H-RMN, DSC y TGA. En la figura 27 se muestra un patrón de PXRD representativo para la fase III. Comparando el patrón de PXRD para la fase III con el patrón de poli(etilenglicol) pueden distinguirse claramente las dos señales características más marcadas del polímero a 19,1° y 23,2° en 2θ (véase la comparación en la figura 28). Puede observarse el pico a 19,1° en 2θ como una señal débil y puede observarse también el pico ancho a 23,2° en 2θ ligeramente desplazado hacia 23,6° en 2θ en el patrón de la fase III.

En las figuras 29 y 31 se muestra la caracterización mediante <sup>1</sup>H-RMN, DSC y TGA.

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la fase III la presencia de las señales características de P027 indica que la muestra no se descompuso. Adicionalmente, en todos los espectros medidos, se observó el pico característico correspondiente a poli(etilenglicol) lo que indicaba que la fase III se mezcla siempre con este polímero. En la figura 30 se representa el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de poli(etilenglicol).

El análisis de DSC de la fase III (véase la figura 31), realizado con una velocidad de calentamiento de 10°C/min., presenta un primer pico endotérmico marcado con un inicio a 56°C y una entalpía de 46 J/g que corresponde a la fusión del poli(etilenglicol). En la figura 32, se muestra la DSC de poli(etilenglicol) puro. En el intervalo de desde 150 hasta 170°C, la DSC muestra un pico doble, primero endotérmico y luego exotérmico, que corresponde probablemente a la fusión de la fase III solapada con la recristalización de la fase I. Finalmente puede observarse un pico endotérmico con un inicio a 190°C y una entalpía de 47 J/g, que corresponde a la fusión seguida de la descomposición de la fase I. Adicionalmente, se realizaron análisis de DSC de la misma muestra, realizados con una velocidad de calentamiento de 20°C/min. (figura 33) y 30°C/min. (figura 34) mostrando que la temperatura de inicio de los picos endotérmicos no varía con la velocidad de calentamiento. Esto indica que los picos endotérmicos corresponden a los puntos de fusión.

En el análisis TG de la fase III (figura 31) se observa una pérdida de peso, debido a la descomposición de la muestra, a temperaturas superiores a 180°C. No se observa ninguna pérdida de peso a temperaturas por debajo de 180°C, lo que indica la ausencia de disolvente. La temperatura de inicio de la pérdida de peso en el TGA coincide con la temperatura de fusión, confirmando que la muestra se descompone en la fusión.

### Ejemplo 4

#### **Preparación y caracterización de la forma cristalina de fase IV de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina**

Sólo se generó la forma de fase IV mediante cristalización inducida por polímero. Se formó esta fase en experimentos realizados usando cloroformo como disolvente y diisopropil éter como antidisolvente. Se obtuvo el sólido de fase IV con los siguientes polímeros: polivinilpirrolidona (PVP), poli(ácido acrílico) (PAA), polipropileno (PPL), poli(estireno-co-divinilbenceno) (PSV), poli(tetrafluoroetileno) (PTF), poli(alcohol vinílico) (PVH), poliacrilamida (PAD) y poli(metacrilato de metilo) (PMM). Los polímeros PVP, PAA, PSV, PVH, PAD y PMM son amorfos y los polímeros PPL y PTF son cristalinos. Sólo en la muestra de la fase IV obtenida con PTF cristalino, pudo detectarse

un pico débil del polímero en el patrón de PXRD.

Cristalización de la forma de fase IV mediante adición de un antidisolvente: Se disolvió una muestra de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg) junto con 3-4 mg del polímero correspondiente (polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico), polipropileno, poli(estireno-co-divinilbenceno), poli(tetrafluoroetileno), poli(alcohol vinílico), poli(acrilamida, poli(metacrilato de metilo)), en la mínima cantidad de cloroformo a temperatura ambiente y se añadió diisopropil éter (2 ml) con agitación vigorosa. Se separó el sólido final obtenido mediante centrifugación.

Se caracterizó la forma de fase IV mediante PXRD, <sup>1</sup>H-RMN, DSC y TGA.

En la figura 35 se muestra un patrón de PXRD representativo para la fase IV.

En las figuras 36 y 37 se muestra la caracterización mediante <sup>1</sup>H-RMN, DSC y TGA.

En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la fase IV (véase la figura 36) la presencia de las señales características de P027 indica que la muestra no se descompuso. No pudo detectarse ninguna señal correspondiente a los polímeros.

El análisis de DSC de la fase IV (véase la figura 37), realizado con una velocidad de calentamiento de 10°C/min., presenta un pico exotérmico ancho con un inicio a 147°C y una entalpía de 9 J/g que corresponde probablemente a la transición sólido-sólido de la fase IV a la fase I. Finalmente, puede observarse un pico endotérmico con un inicio a 191°C y una entalpía de 71 J/g, que corresponde a la fusión seguida de la descomposición de la fase I.

En el análisis TG de la fase IV (figura 37) puede observarse una pequeña pérdida de peso, que corresponde al 1,4% de la muestra, entre 120 y 170°C. Se observa la descomposición de la muestra a temperaturas superiores a 190°C. La pérdida de peso corresponde probablemente a pequeñas cantidades de agua o diclorometano que se pierde en el proceso de transición. La temperatura de inicio de la pérdida de peso superior en el TGA coincide con la temperatura de fusión, confirmando que la muestra se descompone en la fusión.

### 30 **Ejemplo 5**

#### **Preparación y caracterización de solvato de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina con dioxano**

Se obtuvo una nueva fase solvatada cristalina, solvato de dioxano marcado, en un experimento de molienda con gotas de disolvente en dioxano y mediante cristalización en una disolución saturada caliente en dioxano. El solvato de dioxano cristaliza en forma de pequeños cristales pegajosos. En la figura 38 se muestra un patrón de PXRD representativo del solvato. En las figuras 39 a 41 se muestra la caracterización mediante <sup>1</sup>H-RMN, DSC, TGA y FTIR.

Experimento de molienda: Se molieron 50 mg de compuesto junto con cantidades catalíticas de dioxano (tres gotas) en un molino de bolas a 30 s<sup>-1</sup> durante 30 minutos. Se usó para los experimentos de molienda un molino de bolas Retsch MM400.

Cristalización en una disolución saturada caliente: Se disolvieron 0,5 g de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en dioxano (80 ml) a 80°C. Se enfrió la disolución resultante a 40°C y el sólido empezó a cristalizar. Se mantuvo la suspensión resultante a 40°C durante 2 horas con agitación suave, se enfrió hasta temperatura ambiente y se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas con agitación suave. El sólido final se separó por filtración.

El análisis de DSC del solvato de dioxano, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min., presenta dos picos endotérmicos solapados con inicios a 124°C y 130°C, probablemente debido a la pérdida de dioxano, y un tercer pico endotérmico marcado con un inicio a 192°C y una entalpía de 73 J/g, correspondiente a la fusión seguida de la descomposición del producto (figura 40).

En el análisis TG del solvato de dioxano (figura 40) puede observarse una pérdida de peso del 14,6%, debido a la pérdida de dioxano (el contenido en dioxano teórico para un monosolvato de dioxano es del 19%), entre 100 y 160°C. Se observa la descomposición de la muestra a temperaturas superiores a 190°C. La temperatura de inicio de la pérdida de peso debida a la descomposición en el TGA coincide con el pico endotérmico en la DSC, confirmando que la muestra se descompone en la fusión. En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN puede observarse la señal característica de dioxano confirmando la presencia de este disolvente (véase la figura 39).

En la figura 41 se representa el espectro de FTIR característico para el solvato de dioxano y presenta picos intensos a 3138, 3055, 2959, 2857, 2660, 2572, 2540, 2444, 1633, 1600, 1556, 1509, 1488, 1446, 1372, 1304, 1289, 1255, 1168, 1118, 1099, 1083, 1039, 933, 872, 861, 819, 771 y 748 cm<sup>-1</sup>.

Se realizó el aumento a escala solvato de dioxano empezando desde 50, 100 y 500 mg del compuesto. En la tabla 28 se reúnen los resultados obtenidos en cada caso.

5

Tabla 28  
Aumento a escala del solvato de dioxano

Entrada	Escala <sup>1</sup>	Nº exp.	Procedimiento	Disolvente	Observaciones
1	50 mg	3	molienda	dioxano	solvato
2	100 mg	1	cristalización en disolución saturada caliente	dioxano	solvato
3	500 mg	3	cristalización en disolución saturada caliente	dioxano	solvato

1)- Respecto al compuesto de partida P027

Los sólidos obtenidos en la selección inicial y en el aumento escala a 100 y 500 mg dieron la misma fase cristalina. A 50 mg de escala, se obtuvo el sólido mediante experimentos de molienda con gotas de disolvente en dioxano. A 100 mg y 500 mg de escala, el sólido cristalizó durante el enfriamiento hasta temperatura ambiente de una disolución saturada caliente en dioxano.

10

### Ejemplo 6

#### 15 **Preparación y caracterización de solvato de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina con cloroformo**

Se obtuvo una nueva fase solvatada cristalina, solvato de cloroformo marcado, en cristalizaciones inducidas por polímero. Se obtuvo el solvato de cloroformo de P027 mediante evaporación de una disolución de cloroformo o mediante cristalización de disoluciones de cloroformo saturadas calientes usando los siguientes polímeros: poli(etilenglicol) (PGY), polivinilpirrolidona (PVP), poli(ácido acrílico) (PAA), nailon 6/6 (NYL), polipropileno (PPL), poli(tetrafluoroetileno) (PTF), poli(acetato vinílico) (PVA), poli(alcohol vinílico) (PVH), poliacrilamida (PAD) y polisulfona (PLS). Los polímeros PGY, PPL y PTF son cristalinos y los demás amorfos. No pudo observarse ninguna señal de los polímeros cristalinos en los patrones de PXRD. El solvato de cloroformo cristaliza en la mayoría de los casos en forma de grandes cristales que se estabilizan probablemente por la presencia de los polímeros. En la figura 42 se muestra un patrón de PXRD representativo del solvato. En la figura 43 se muestra la caracterización mediante DSC y TGA.

20

25

Cristalización del solvato de cloroformo mediante evaporación del disolvente: Se disolvió una muestra de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina (20-25 mg) en 0,6 ml de cloroformo y se añadieron 3-4 mg del polímero correspondiente (poli(etilenglicol), polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico), nailon 6/6, polipropileno, poli(tetrafluoroetileno), poli(acetato vinílico), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida, polisulfona). Se dejó evaporar la suspensión. Tras 24 horas, se analizó el sólido obtenido mediante PXRD, DSC y TGA.

30

El análisis de DSC del solvato de cloroformo medido con una velocidad de calentamiento de 10°C/min. presenta un pico endotérmico ancho con un inicio a 67°C y una entalpía de 42 J/g, debido a la pérdida de cloroformo, y un segundo pico endotérmico marcado con un inicio a 194°C y una entalpía de 73 J/g, correspondiente a la fusión seguida de la descomposición de la fase I (figura 43).

35

En el análisis TG del solvato de cloroformo (figura 43) puede observarse una pérdida de peso del 21,5%, debido a la pérdida de cloroformo (el contenido en cloroformo teórico para un monosolvato de cloroformo es el 22,6%). Se observa la descomposición de la muestra a temperaturas superiores a 190°C.

40

## REIVINDICACIONES

1. Forma sólida de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, que es la forma de fase I polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [ $2\theta$  en grados] de aproximadamente 5,9, 8,1, 11,3, 11,7, 14,2, 15,1, 15,8, 16,3, 16,8, 17,8, 18,1, 18,6, 19,8, 20,9, 21,9, 22,8, 23,0, 23,2, 23,6, 23,9, 24,3, 25,0, 25,1, 28,0, 28,3, 28,6, 29,0, 29,2, 30,7 y 30,9; obteniéndose los valores de  $2\theta$  usando radiación de cobre ( $\text{Cu}_{K\alpha 1}$  1,54060 Å).
2. Forma sólida polimórfica o solvatada de la sal de clorhidrato 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina, seleccionada del grupo que consiste en:
- una forma de fase II polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [ $2\theta$  en grados] de aproximadamente 5,776, 11,629, 14,558, 15,737, 15,891, 16,420, 16,740, 17,441, 17,635, 18,056, 18,219, 19,232, 19,712, 20,140, 20,685, 21,135, 21,889, 22,108, 22,478, 22,763, 23,219, 23,454, 23,782, 24,689, 25,065 y 25,671;
  - una forma de fase III polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [ $2\theta$  en grados] de aproximadamente 5,437, 5,714, 10,918, 11,546, 12,704, 13,344, 13,984, 14,505, 15,606, 15,824, 16,164, 16,646, 17,333, 17,837, 18,719, 18,878, 19,236, 19,533, 20,142, 20,689, 21,337, 22,008, 22,929, 23,596, 24,748, 25,064, 25,207, 25,737 y 26,148;
  - una forma de fase IV polimórfica, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [ $2\theta$  en grados] de aproximadamente 5,805, 11,685, 15,559, 15,804, 16,397, 16,879, 17,357, 17,465, 17,621, 19,112, 19,435, 19,923, 21,224, 21,987, 22,167, 22,412, 2,852, 23,059, 23,359, 23,855, 24,092, 25,722, 26,054, 26,649 y 27,780;
  - un solvato de dioxano que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [ $2\theta$  en grados] de aproximadamente 4,734, 9,317, 11,390, 13,614, 14,290, 14,815, 16,211, 16,432, 16,782, 17,741, 18,056, 18,329, 18,724, 19,070, 19,494, 20,436, 20,762, 21,587, 22,000, 22,935, 23,084, 23,551, 23,891, 24,721 y 25,078; y
  - un solvato de cloroformo que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos a un ángulo de reflexión [ $2\theta$  en grados] de aproximadamente 11,370, 13,396, 14,048, 15,010, 15,303, 16,117, 16,804, 17,040, 17,830, 18,029, 18,661, 18,859, 19,190, 20,150, 20,434, 21,424, 22,279, 22,871, 23,449, 23,918, 24,343, 24,709, 24,820, 25,459 y 26,199;
- obteniéndose los valores de  $2\theta$  usando radiación de cobre ( $\text{Cu}_{K\alpha 1}$  1,54060 Å).
3. Procedimiento para la preparación de la forma de fase I polimórfica según la reivindicación 1, que comprende:
- disolver clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en un disolvente adecuado, y
  - evaporar el disolvente.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que se disuelve clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina a una temperatura que oscila desde temperatura ambiente hasta 120°C y/o se evapora el disolvente a una temperatura que oscila desde -21°C hasta 60°C.
5. Procedimiento para la preparación de la forma de fase I polimórfica según la reivindicación 1, en el que se mezclan una disolución que comprende clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina y un antidisolvente adecuado.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el mezclado se realiza a una temperatura que oscila desde temperatura ambiente hasta 90°C.
7. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el mezclado se realiza mediante una difusión líquido-líquido o una difusión gas-líquido.
8. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que se añade agua a la disolución.
9. Procedimiento para la preparación de la forma de fase I polimórfica según la reivindicación 1, en el que se prepara una suspensión que comprende clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que se mantiene la suspensión a una temperatura que oscila desde temperatura ambiente hasta 80°C.
11. Procedimiento para la preparación de la forma de fase II polimórfica según la reivindicación 2, que comprende:

- a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en agua en presencia de cantidades catalíticas de poli(alcohol vinílico), y
- b) evaporar el agua.
- 5 12. Procedimiento para la preparación de la forma de fase III polimórfica según la reivindicación 2, que comprende:
- a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en agua o acetona en presencia de cantidades catalíticas de poli(etilenglicol), y
- 10 b) evaporar el agua o la acetona;
- o que comprende:
- 15 a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en agua en presencia de cantidades catalíticas de poli(etilenglicol), y
- b) añadir diisopropil éter como antidisolvente.
- 20 13. Procedimiento para la preparación de la forma de fase IV polimórfica según la reivindicación 2, que comprende:
- a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en cloroformo en presencia de cantidades catalíticas de un polímero seleccionado del grupo que consiste en: polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico), polipropileno, poli(estireno-co-divinilbenceno), poli(tetrafluoroetileno), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida y poli(metacrilato de metilo), y
- 25 b) añadir diisopropil éter como antidisolvente.
14. Procedimiento para la preparación del solvato de dioxano según la reivindicación 2, que comprende un procedimiento seleccionado de:
- 30 a) molienda con gotas de disolvente que comprende:
- a) cargar la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina junto con cantidades catalíticas de dioxano en un recipiente de molino de bolas; y
- 35 b) moler;
- b) cristalización en una disolución saturada caliente de dioxano.
- 40 15. Procedimiento para la preparación del solvato de cloroformo según la reivindicación 2, que comprende:
- a) disolver la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina en cloroformo en presencia de cantidades catalíticas de un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli(etilenglicol), polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico), nailon 6/6, polipropileno, poli(tetrafluoroetileno), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida y polisulfona; y
- 45 b) o bien evaporar el cloroformo o bien cristalizar en una disolución saturada caliente de cloroformo.
- 50 16. Uso de la forma de fase II polimórfica, forma de fase III polimórfica, forma de fase IV polimórfica, solvato de dioxano o solvato de cloroformo según la reivindicación 2 para obtener la forma de fase I de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina.
17. Procedimiento para la preparación de la forma de fase I de la sal de clorhidrato de 4-[2-[[5-metil-1-(2-naftalenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]etil]morfolina que comprende la etapa de calentar las formas cristalinas fase II, fase III y/o fase IV de este compuesto a una temperatura entre 140°C y 170°C.
- 55

FIGURA 1

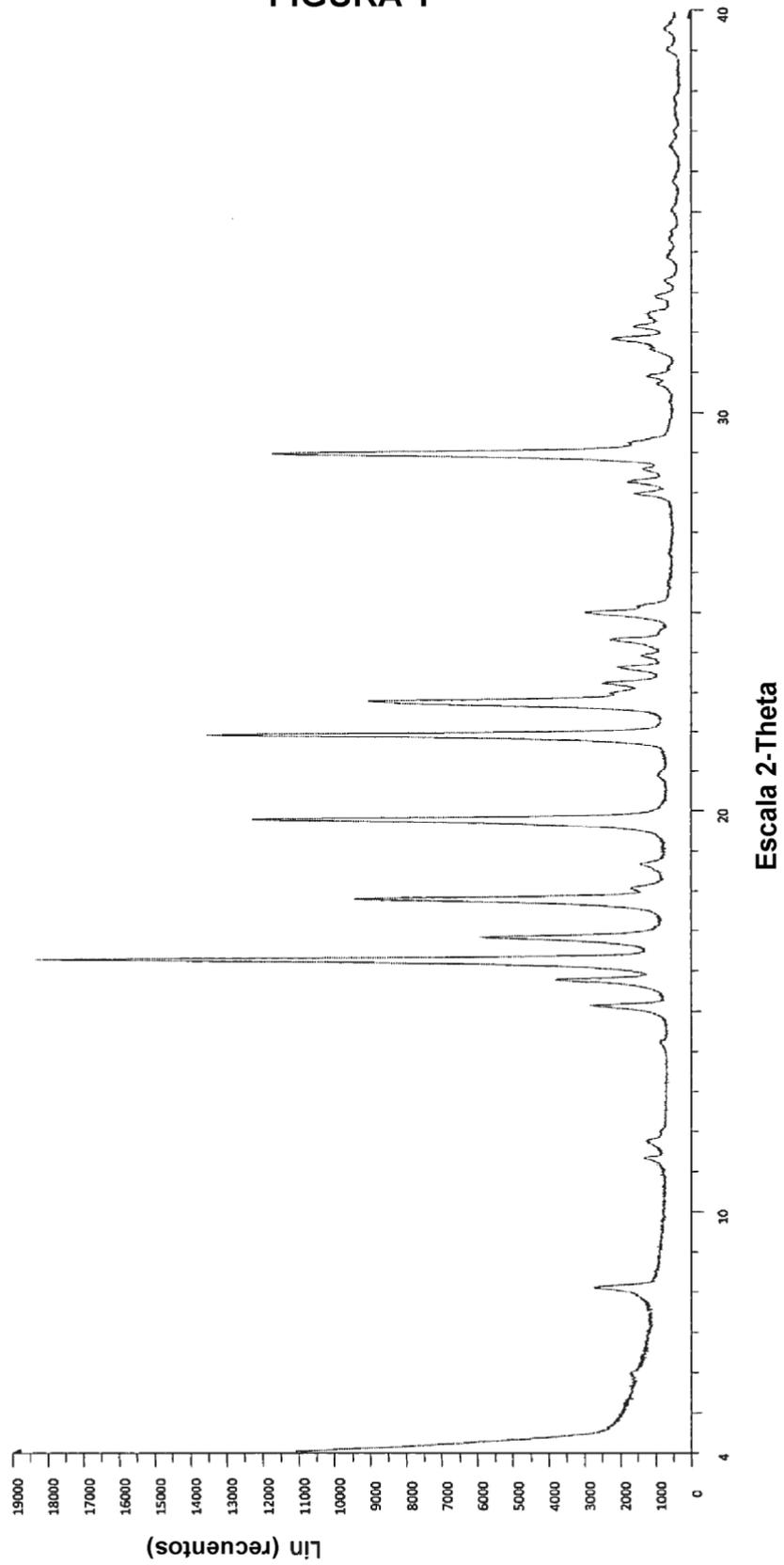


FIGURA 2

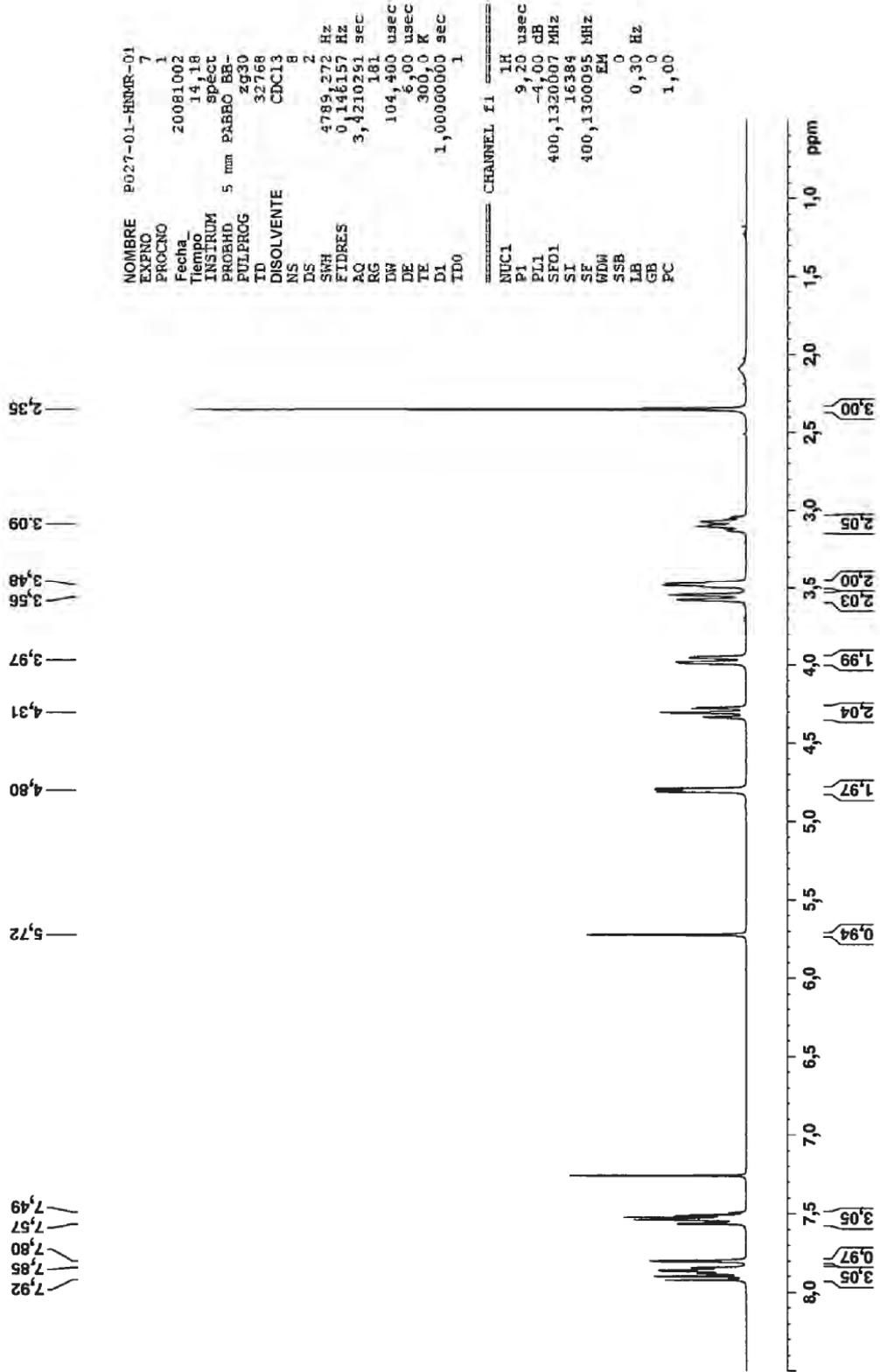


FIGURA 3

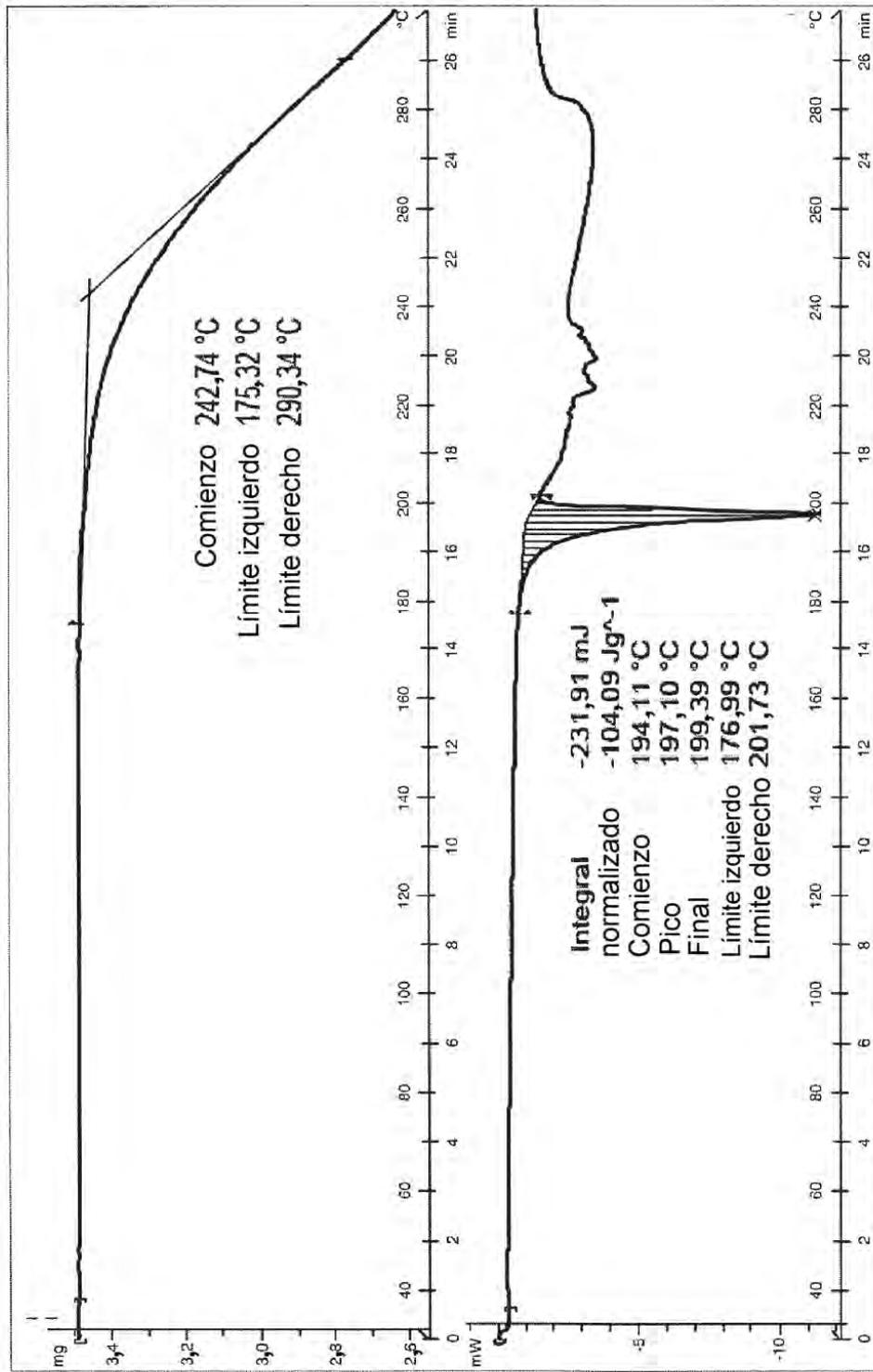


FIGURA 4

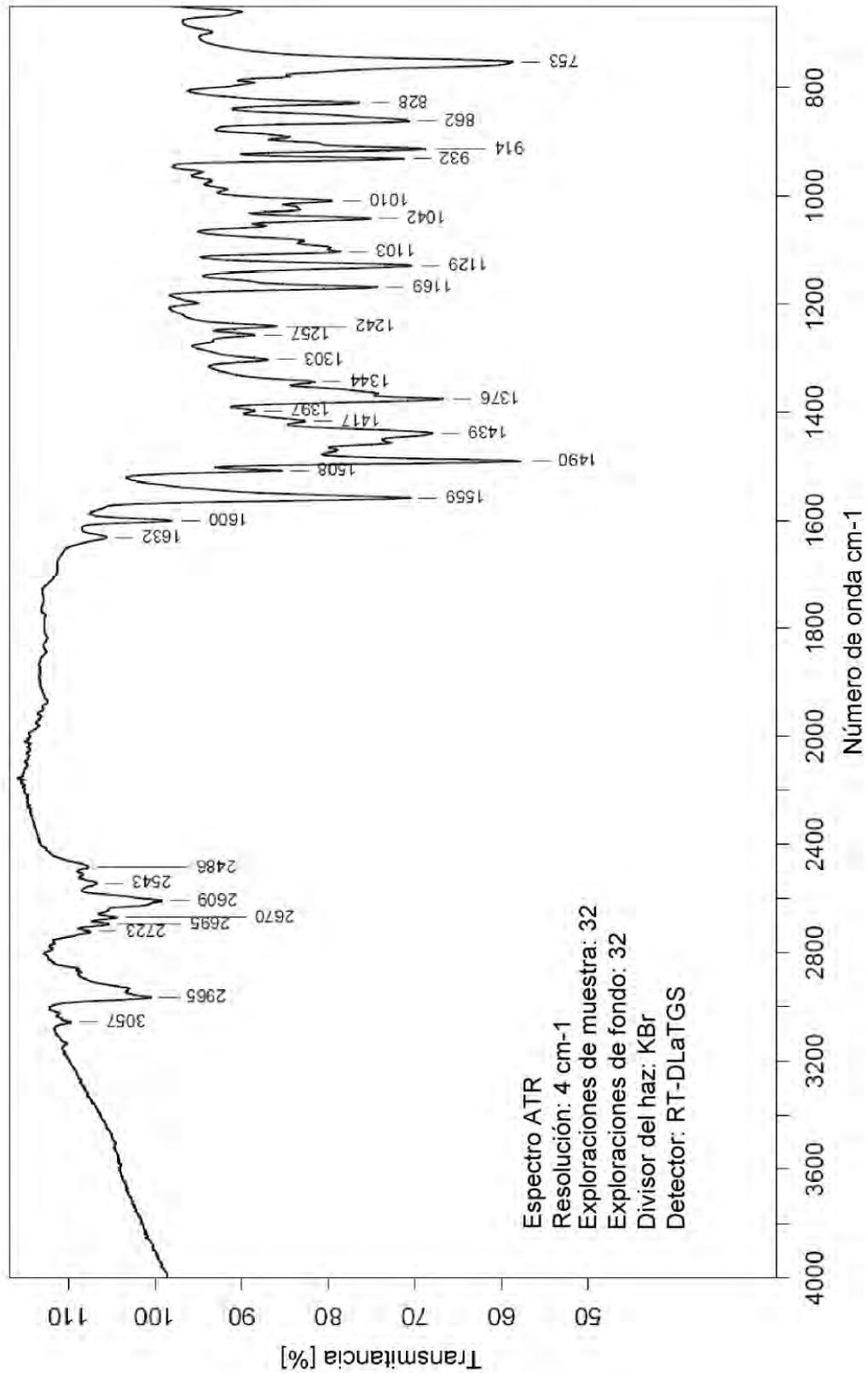


FIGURA 5

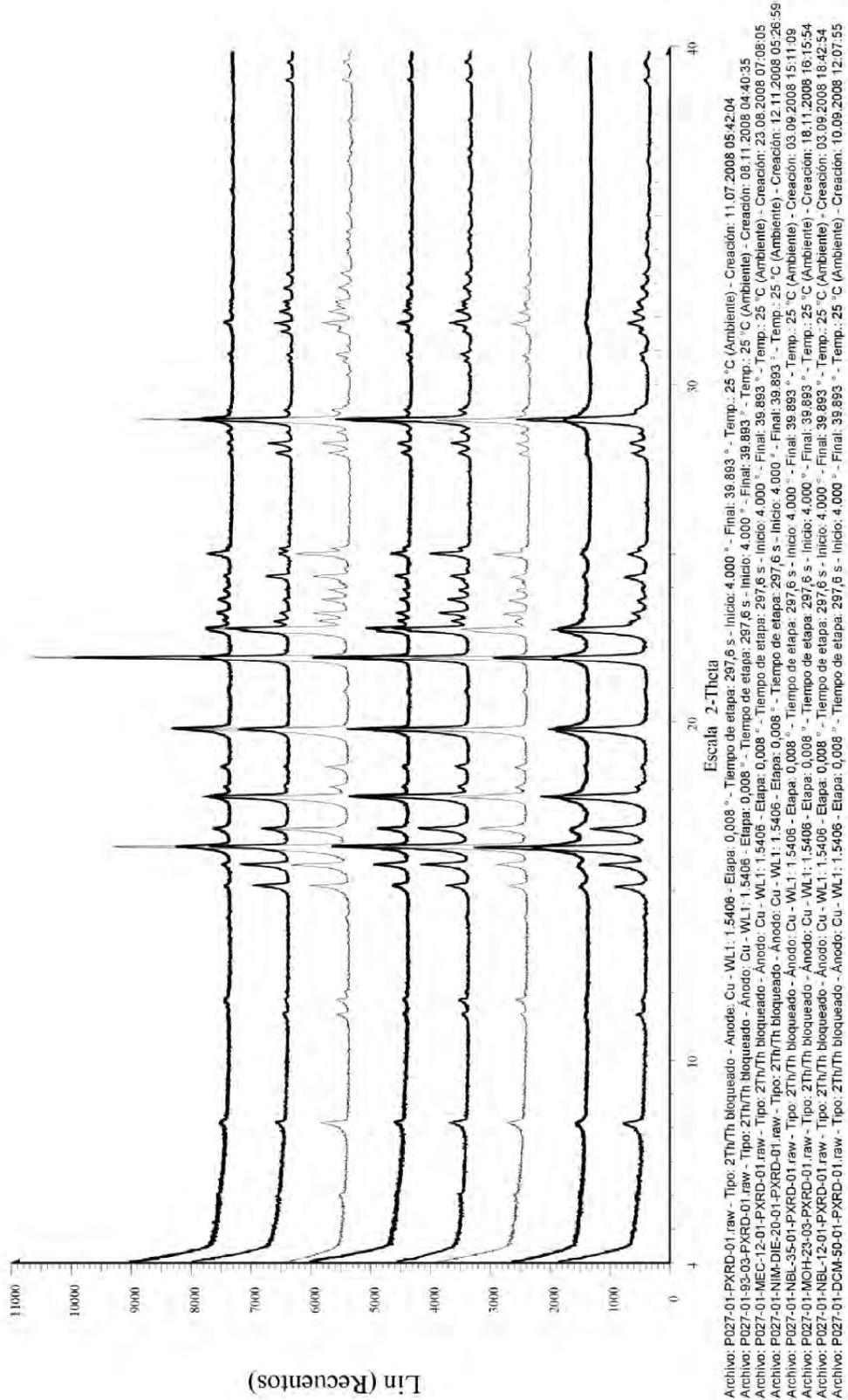
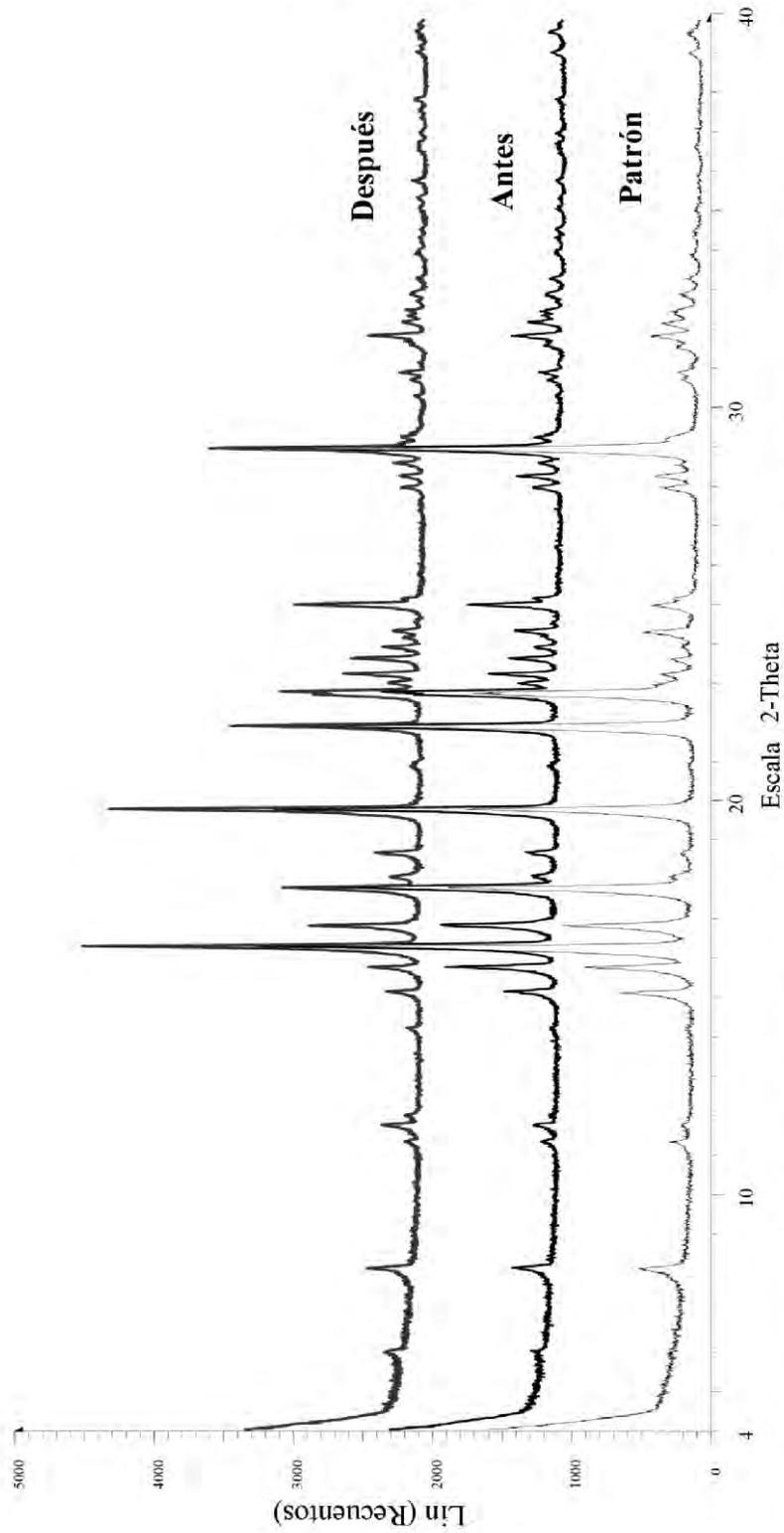


FIGURA 6



Archivo: P027-01-PXRD-01.raw - Tipo: 2Th/Th bloqueado - Anodo: Cu - WL1: 1.5406 - Etapa: 0.008 s - Tiempo de etapa: 297.6 s - Inicio: 4.000 ° - Final: 39.893 ° - Temp.: 25 °C (Ambiente) - Creación: 11.07.2008 05:42:04  
 Archivo: P027-01-NIM-DIE-20-01-PXRD-01.raw - Tipo: 2Th/Th bloqueado - Anodo: Cu - WL1: 1.5406 - Etapa: 0.008 s - Tiempo de etapa: 297.6 s - Inicio: 4.000 ° - Final: 39.893 ° - Temp.: 25 °C (Ambiente) - Creación: 12.11.2008 05:26:59  
 Archivo: P027-01-NIM-DIE-20-01-PXRD-02.raw - Tipo: 2Th/Th bloqueado - Anodo: Cu - WL1: 1.5406 - Etapa: 0.008 s - Tiempo de etapa: 297.6 s - Inicio: 4.000 ° - Final: 39.893 ° - Temp.: 25 °C (Ambiente) - Creación: 17.12.2008 14:11:37

FIGURA 7

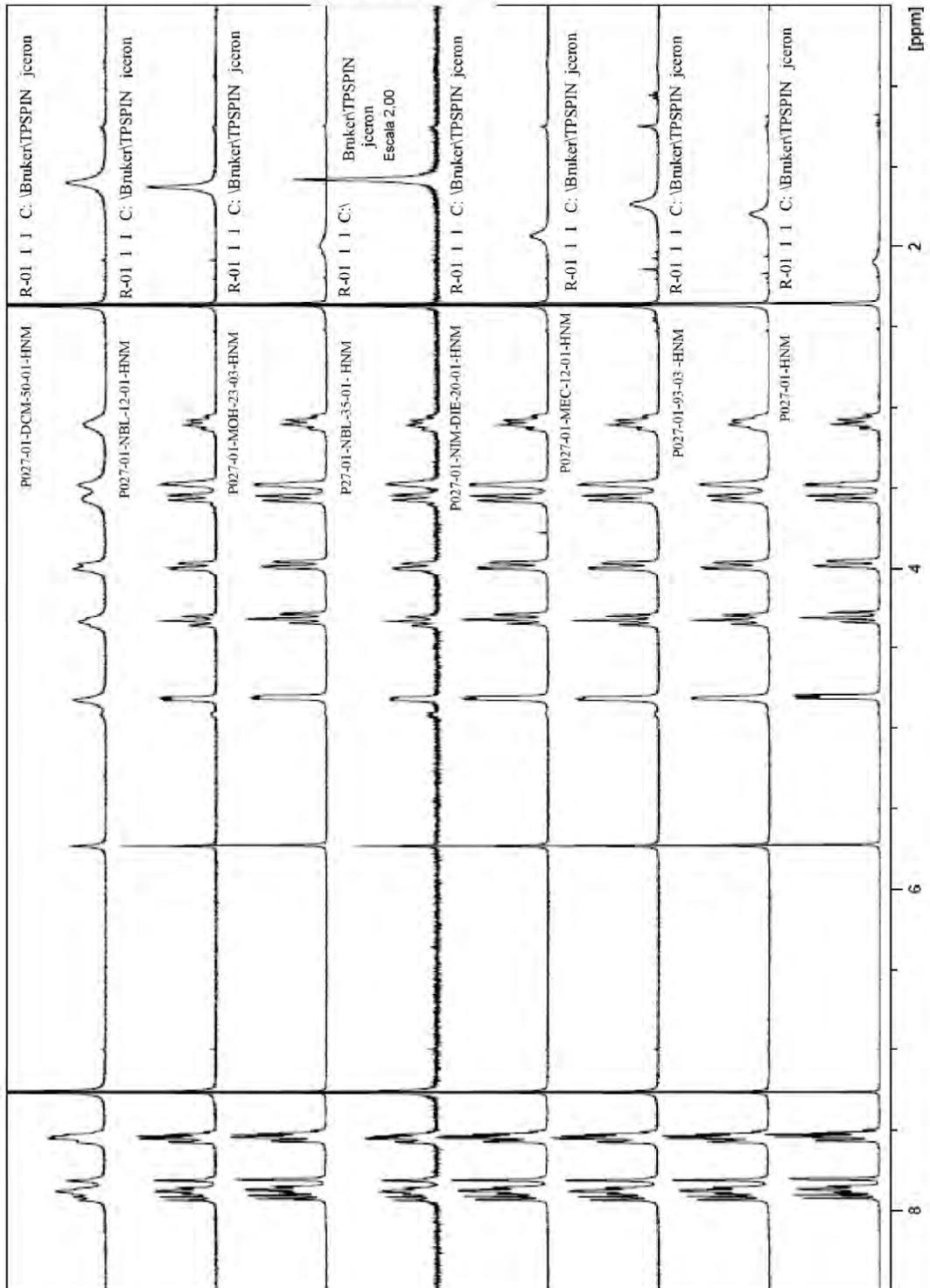


FIGURA 8

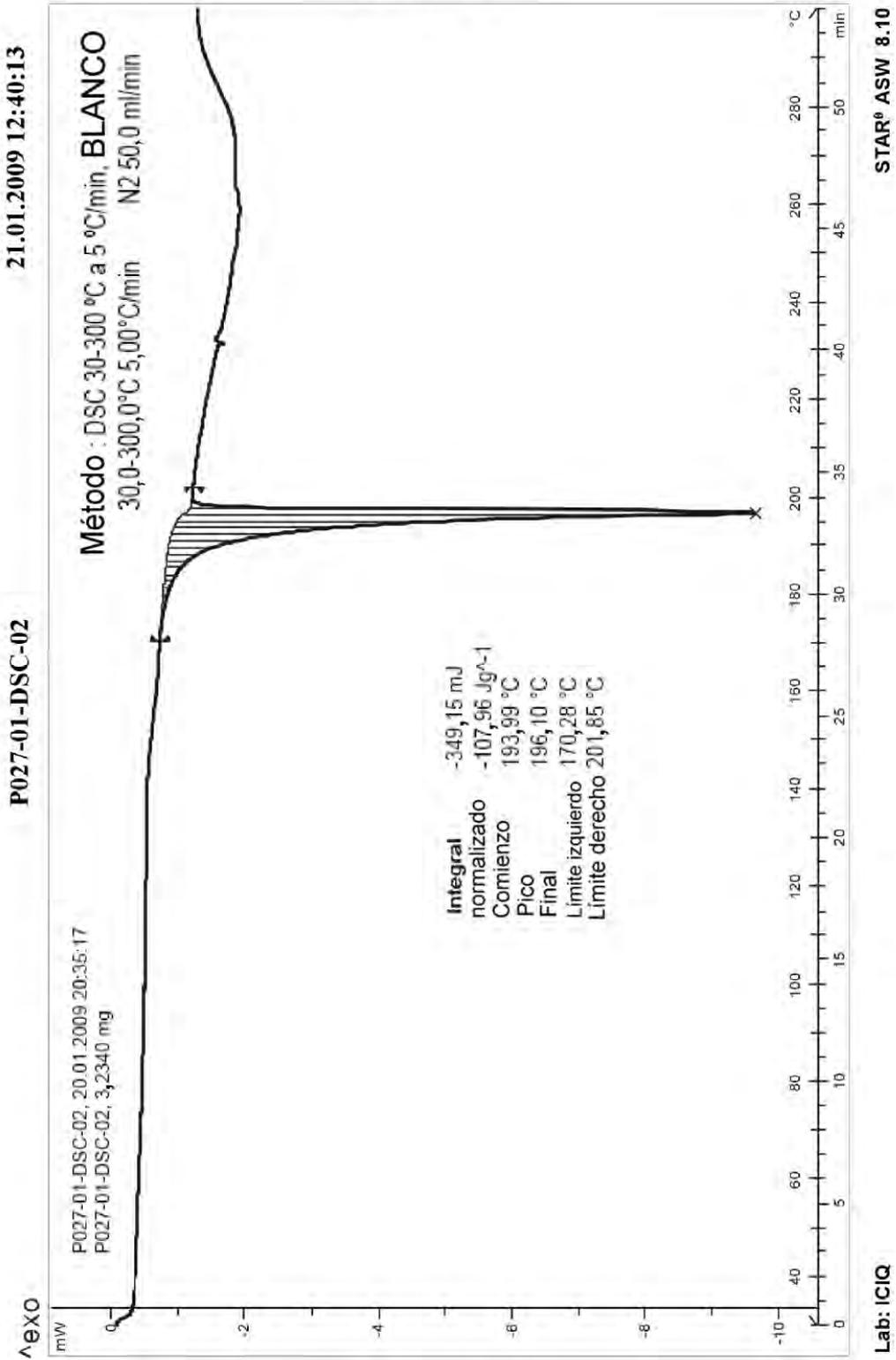
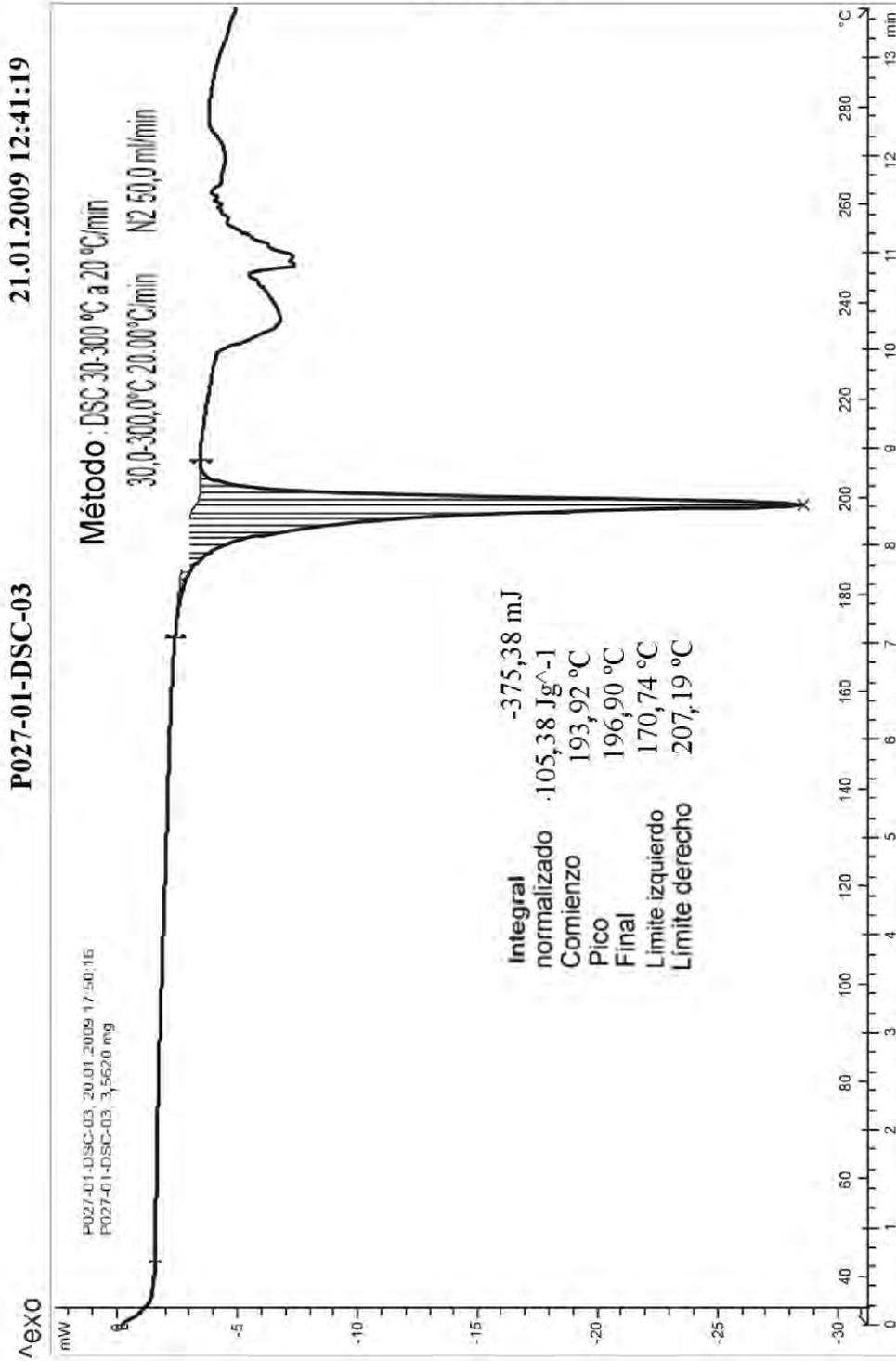


FIGURA 9



STAR<sup>®</sup> ASW 8.10

Lab: ICIQ

FIGURA 10

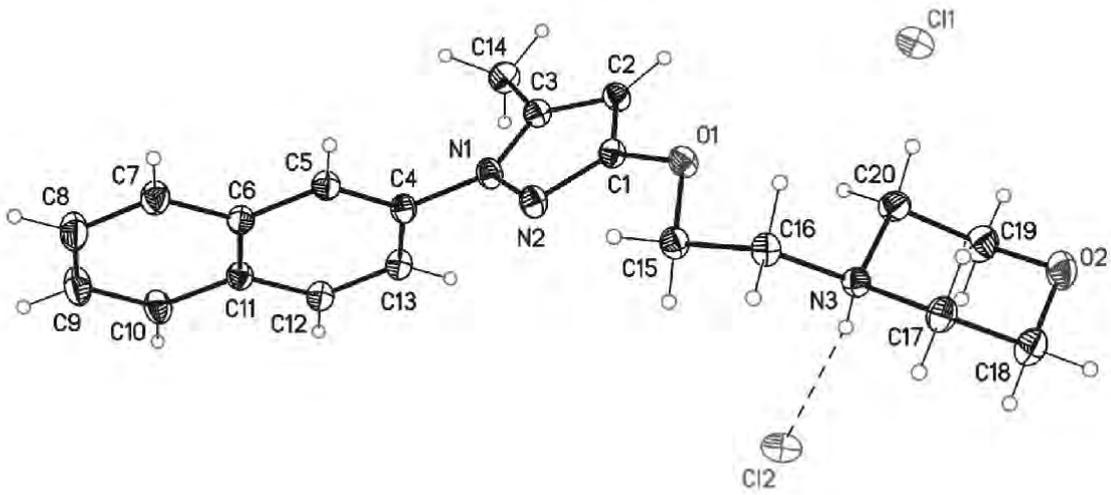


FIGURA 11

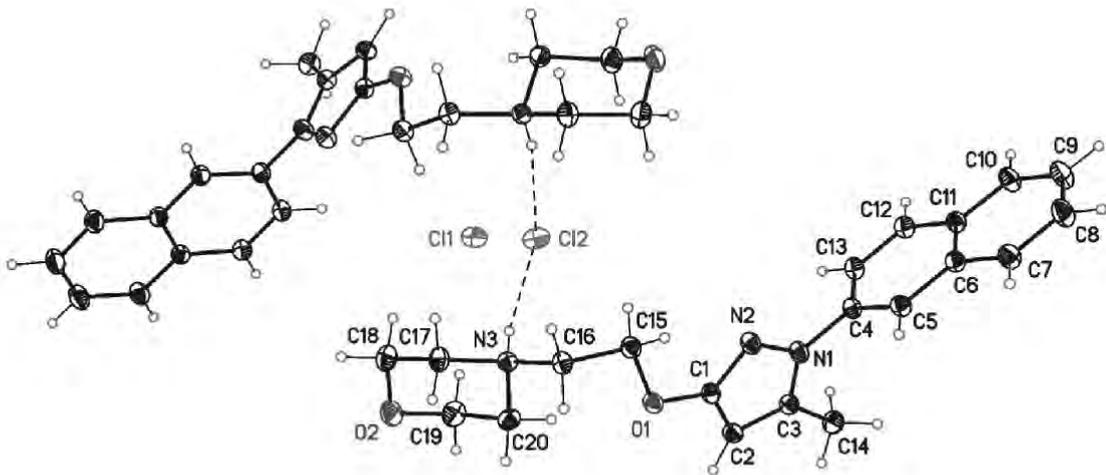


FIGURA 12

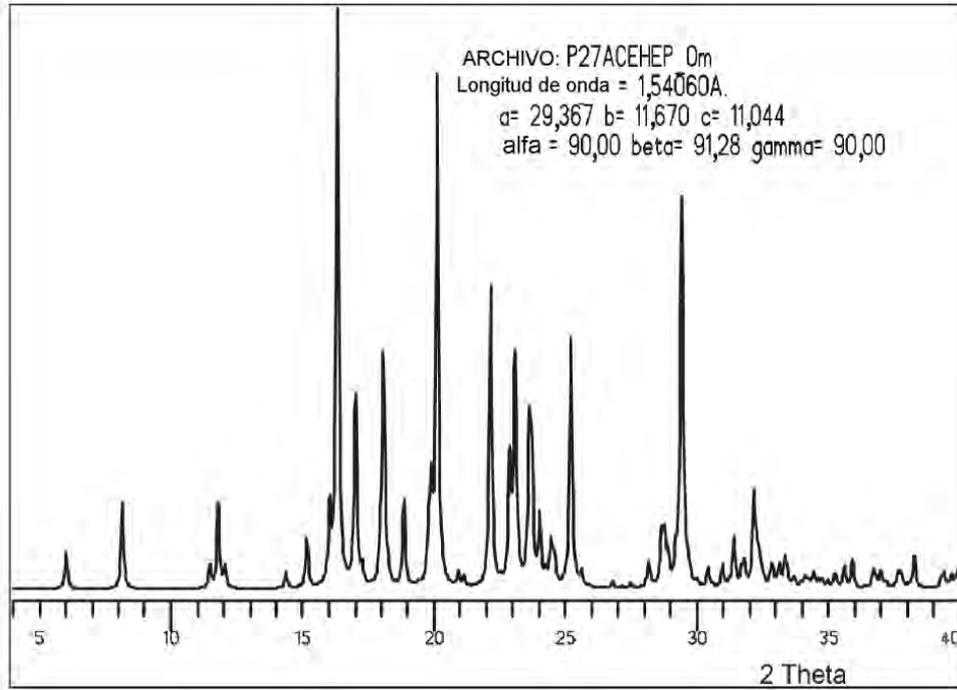


FIGURA 13

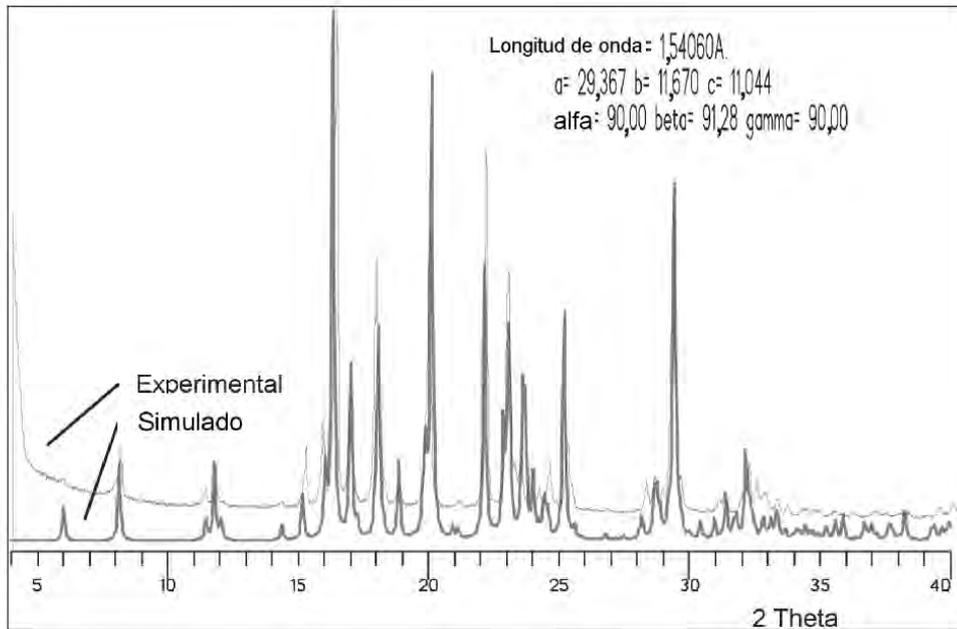


FIGURA 14

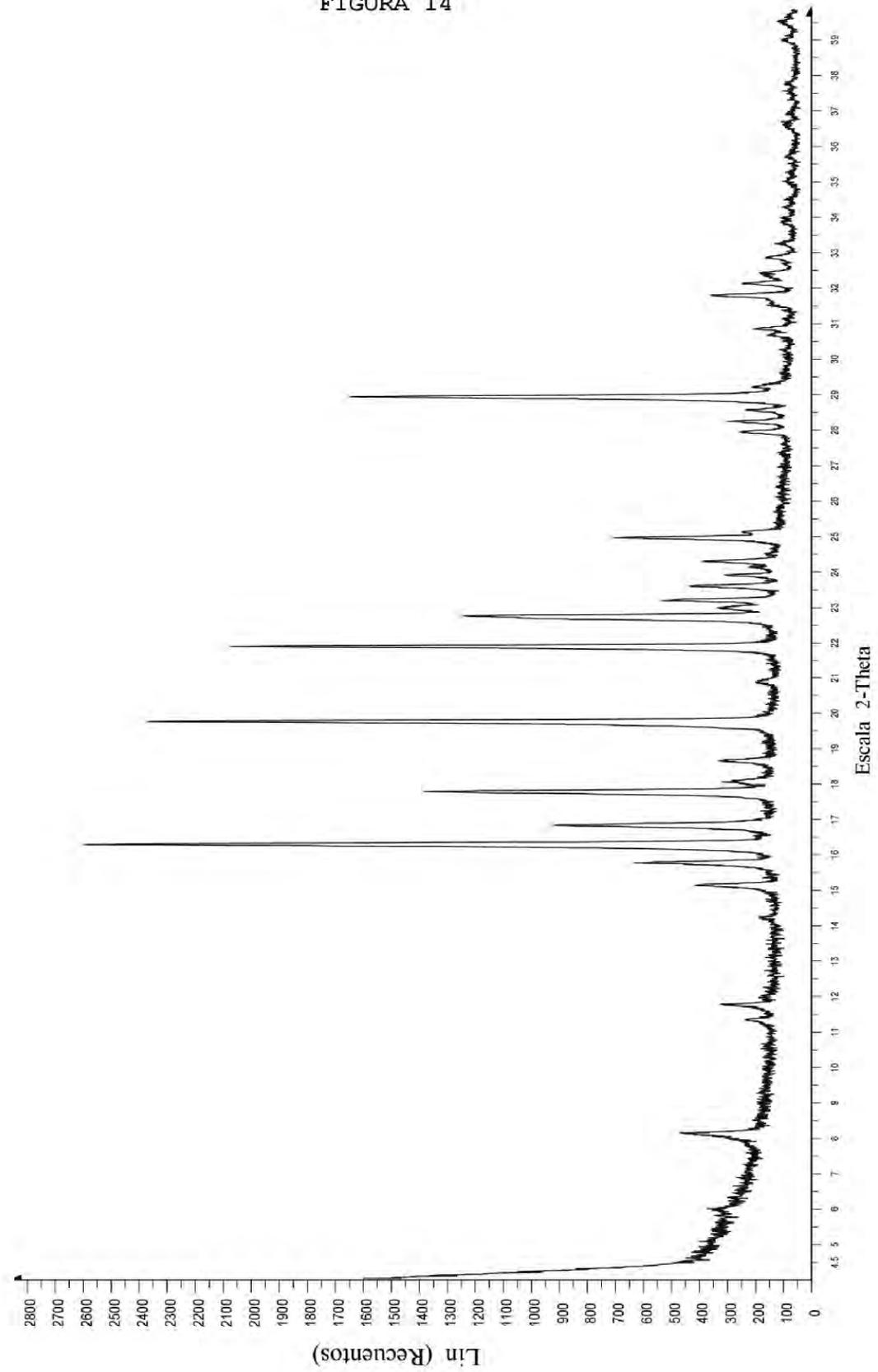


FIGURA 15

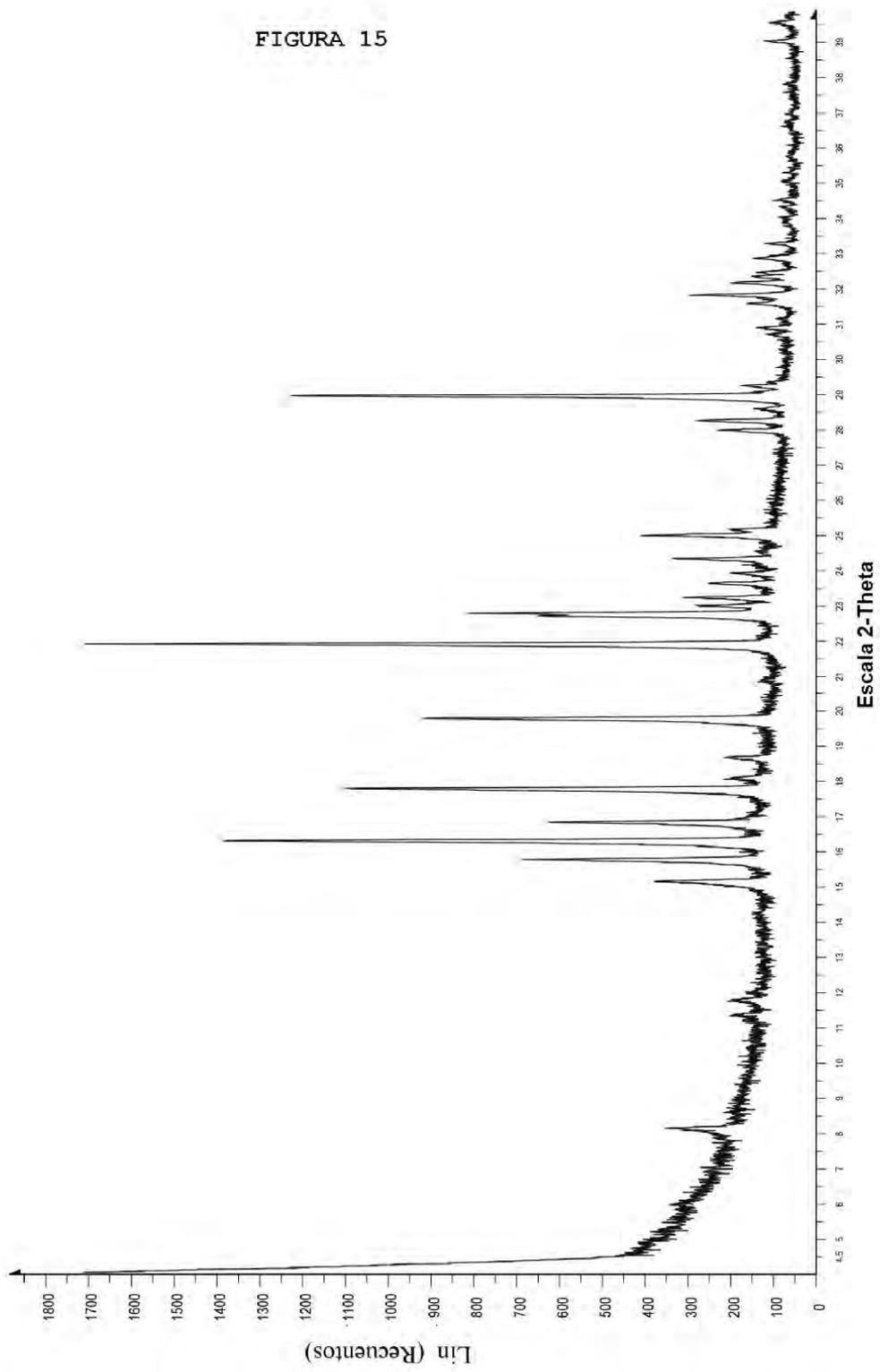


FIGURA 16

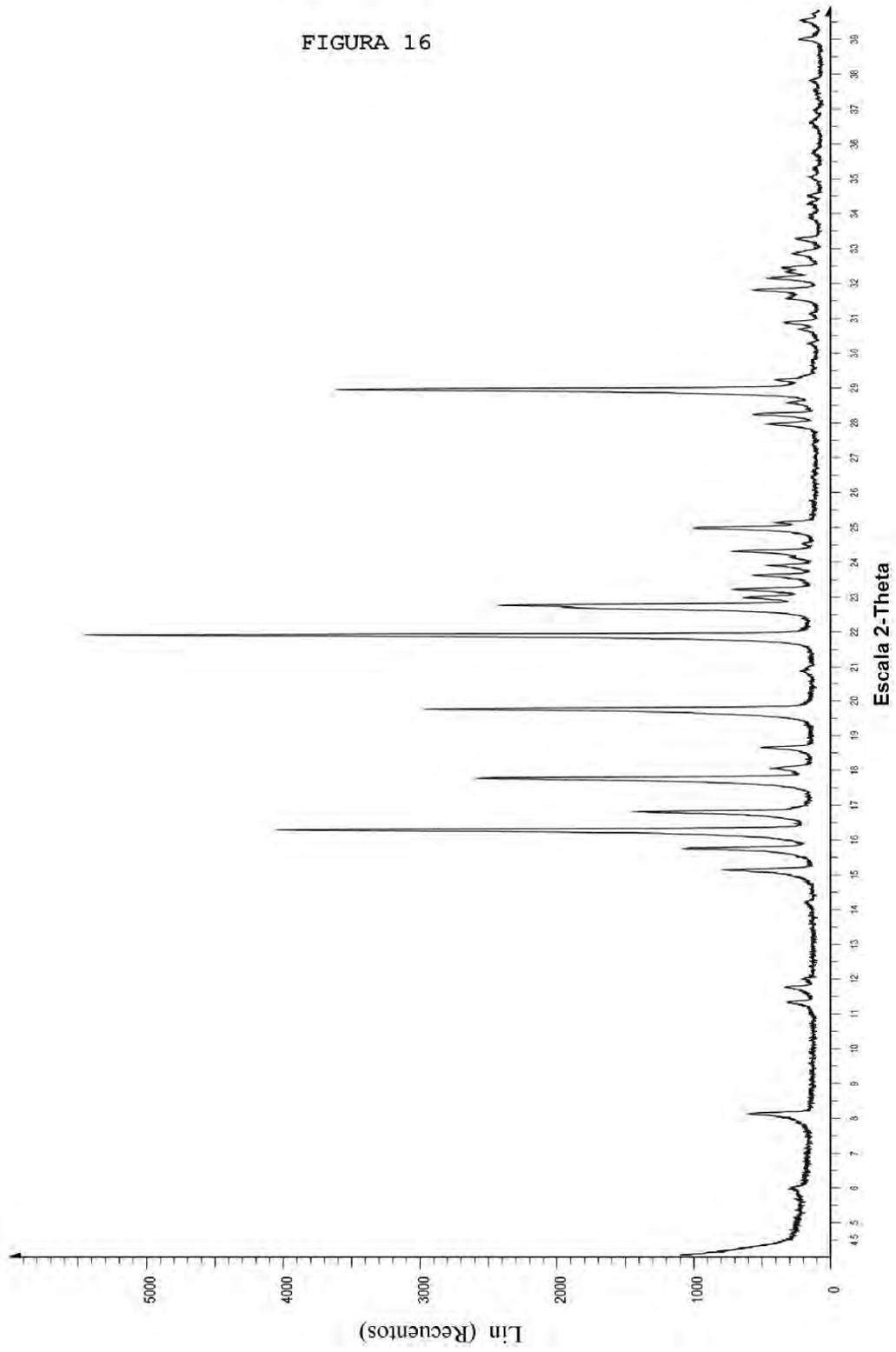


FIGURA 17

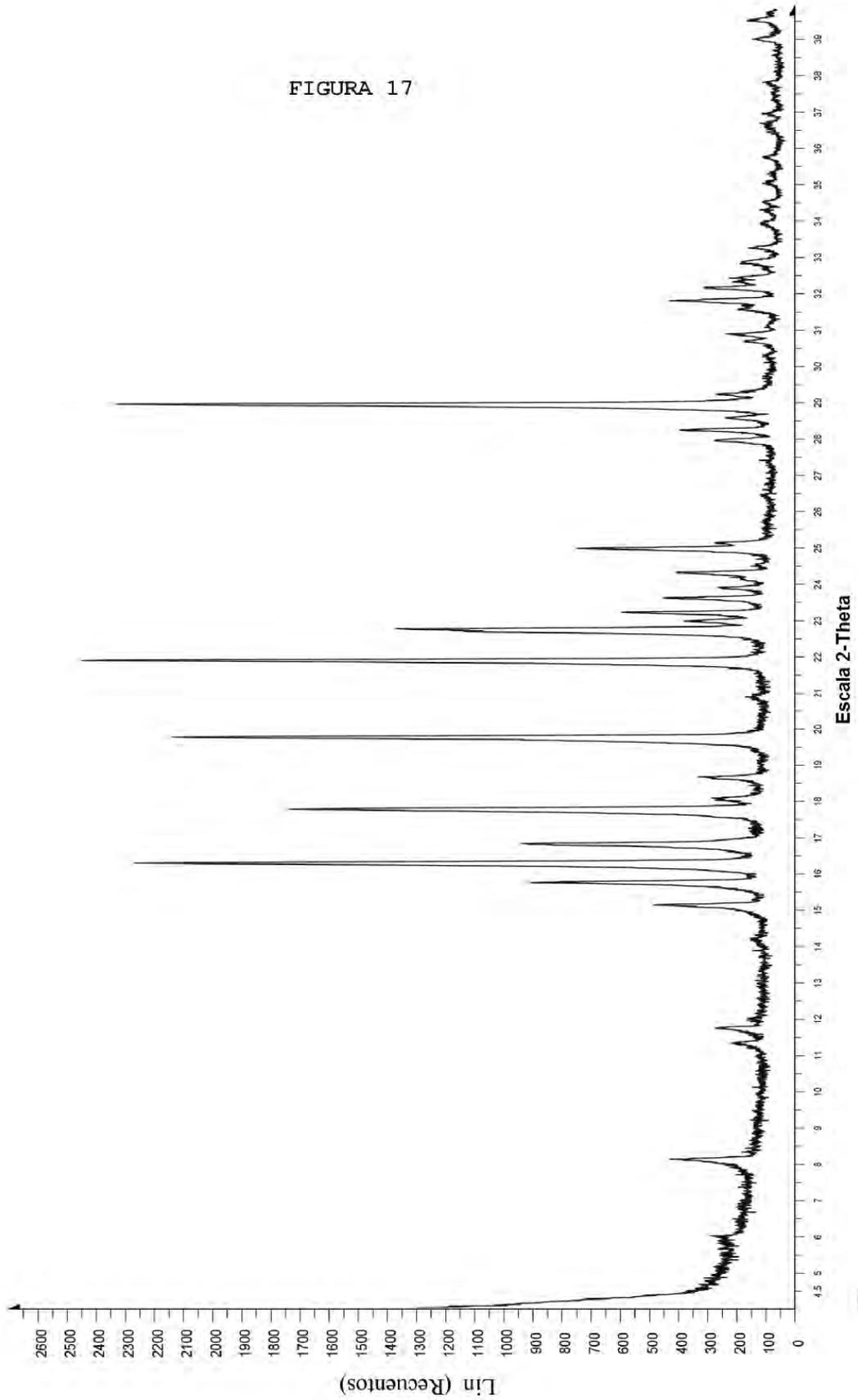


FIGURA 18

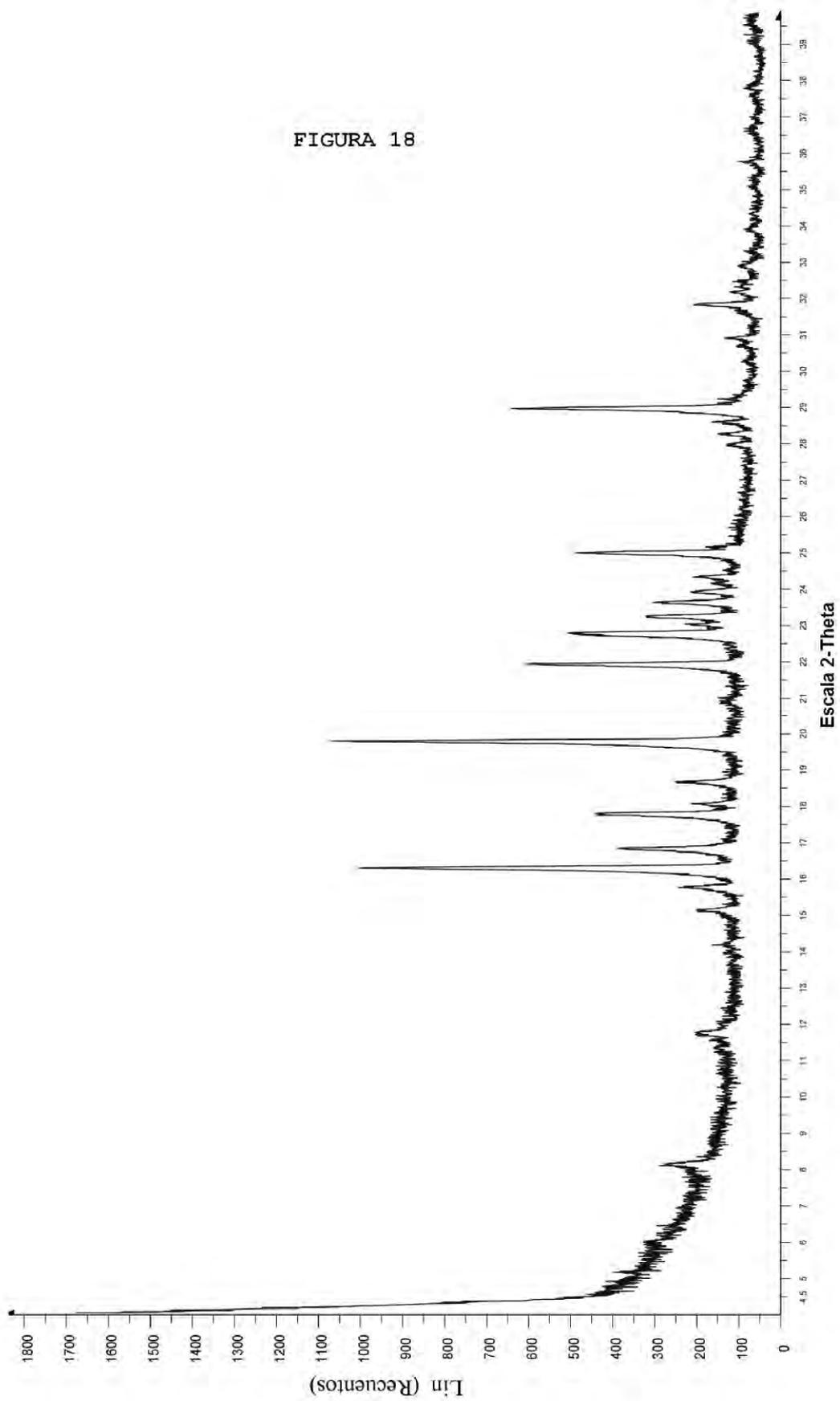


FIGURA 19

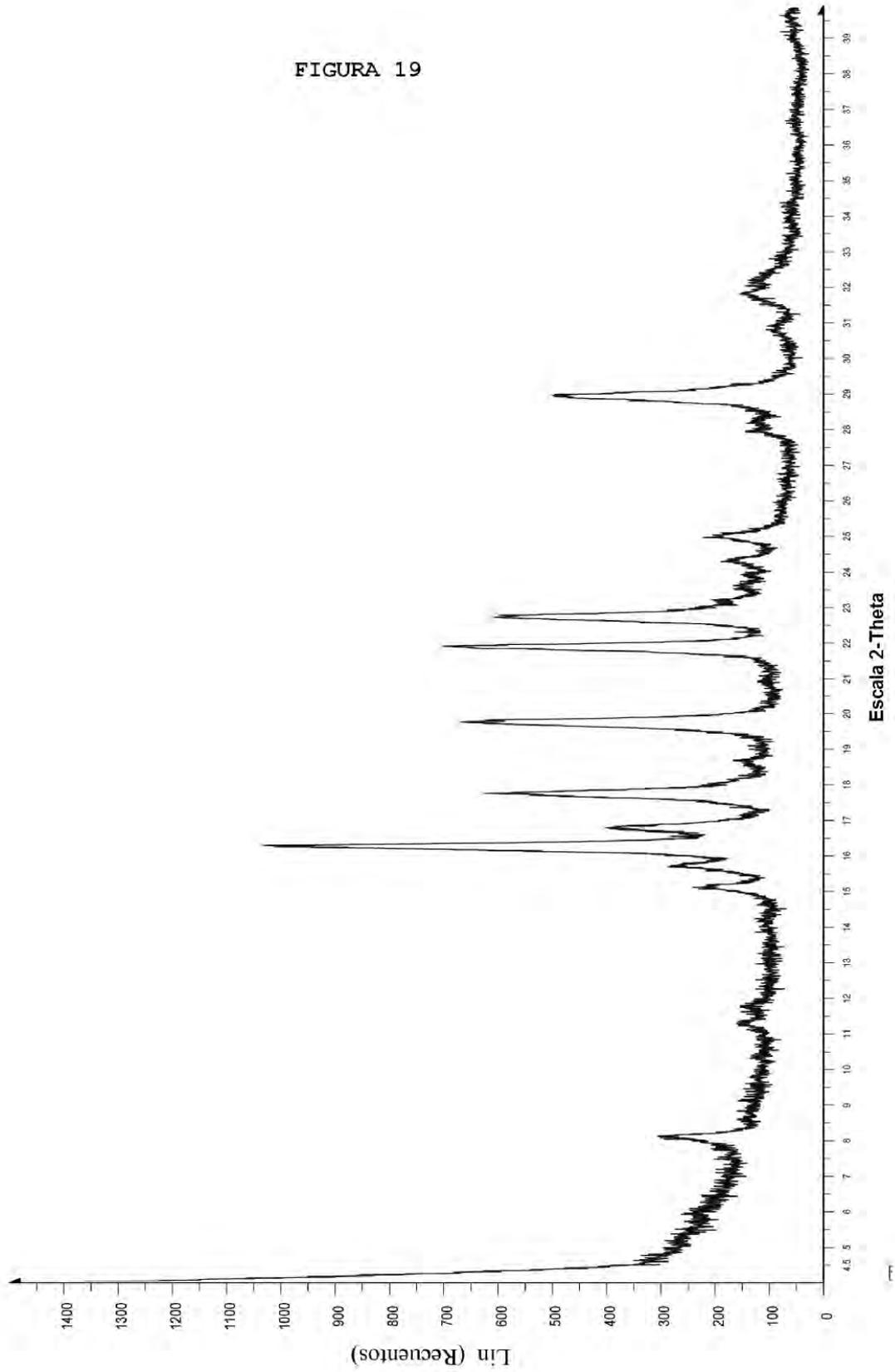


FIGURA 20

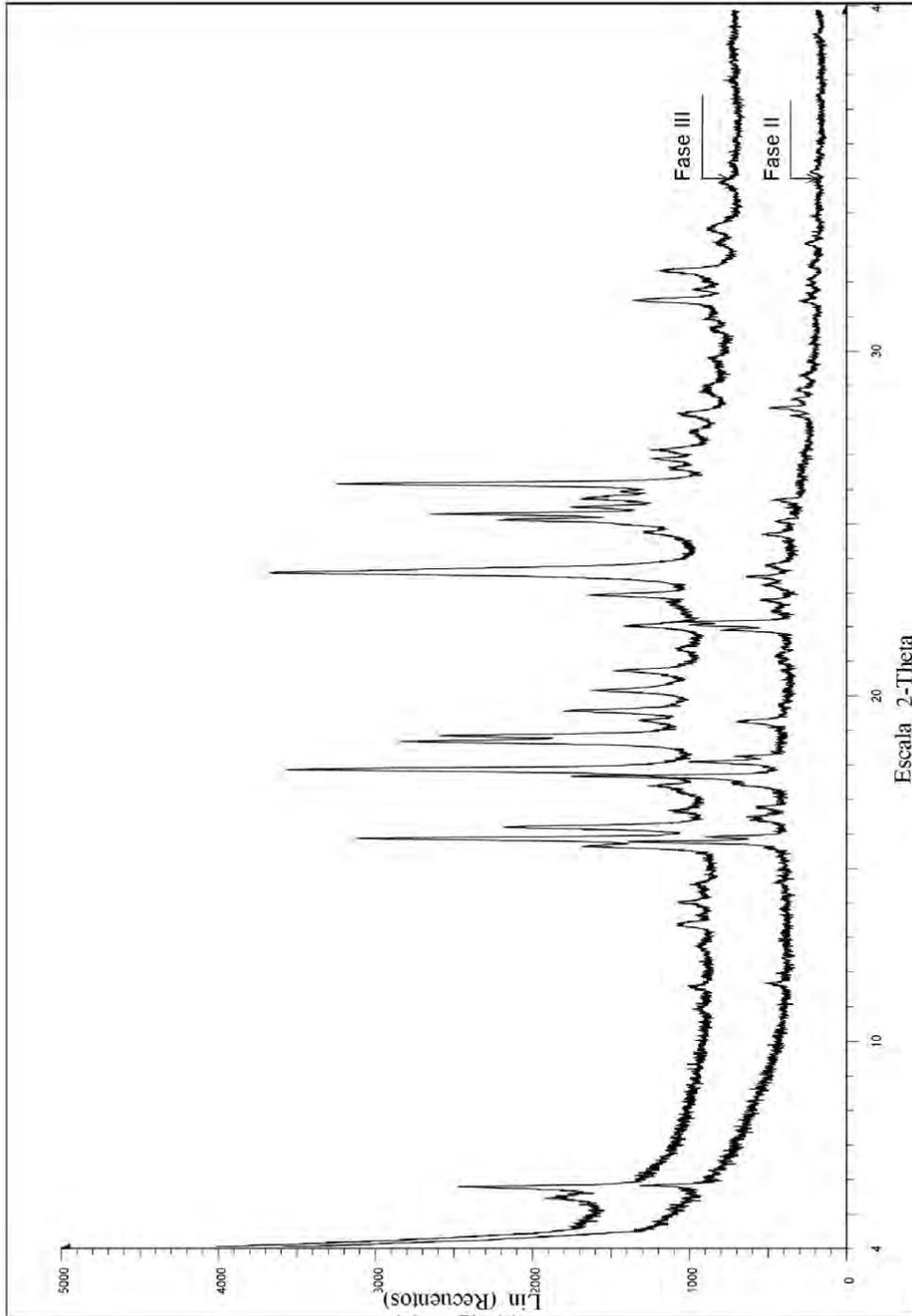


FIGURA 21

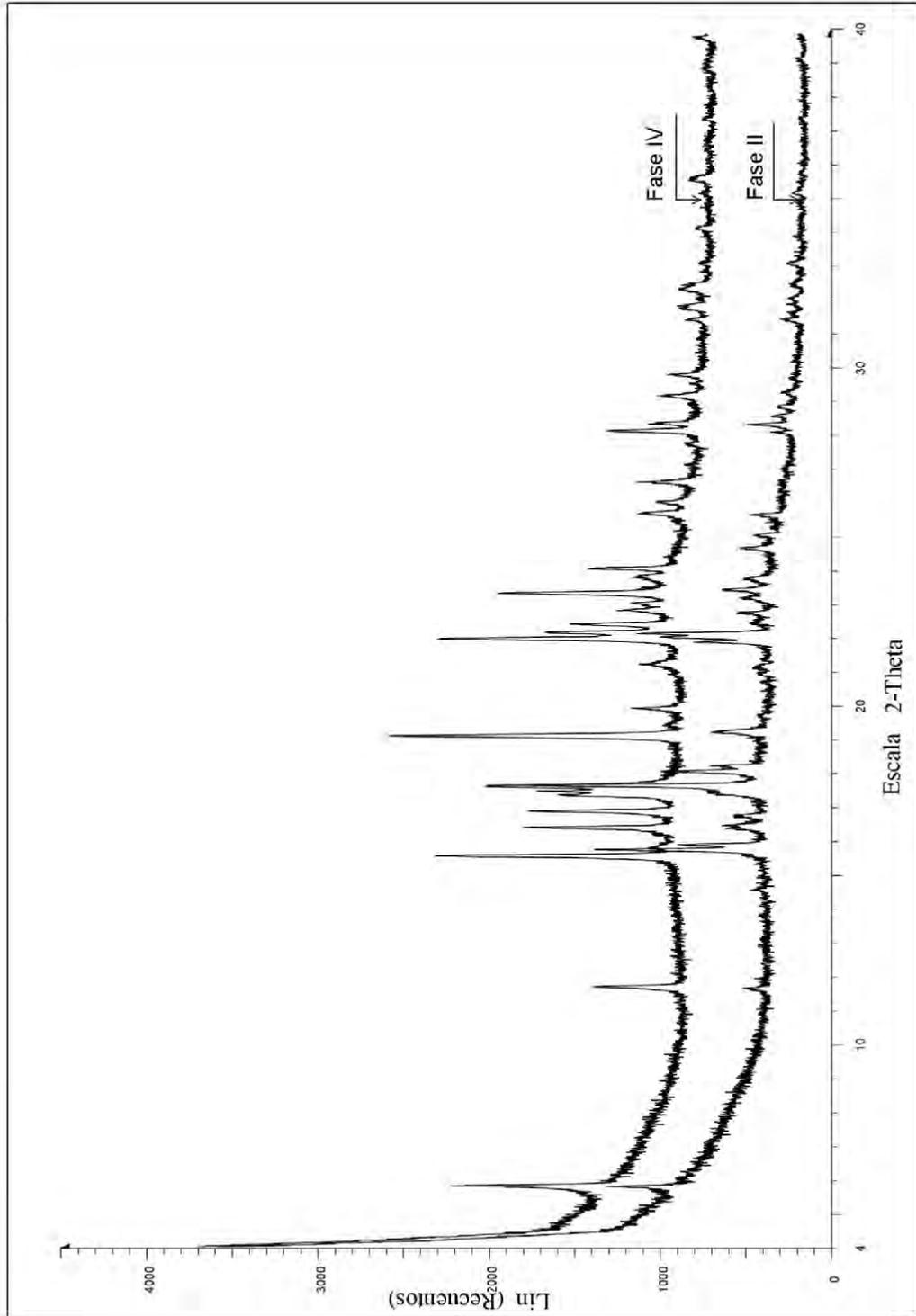


FIGURA 22

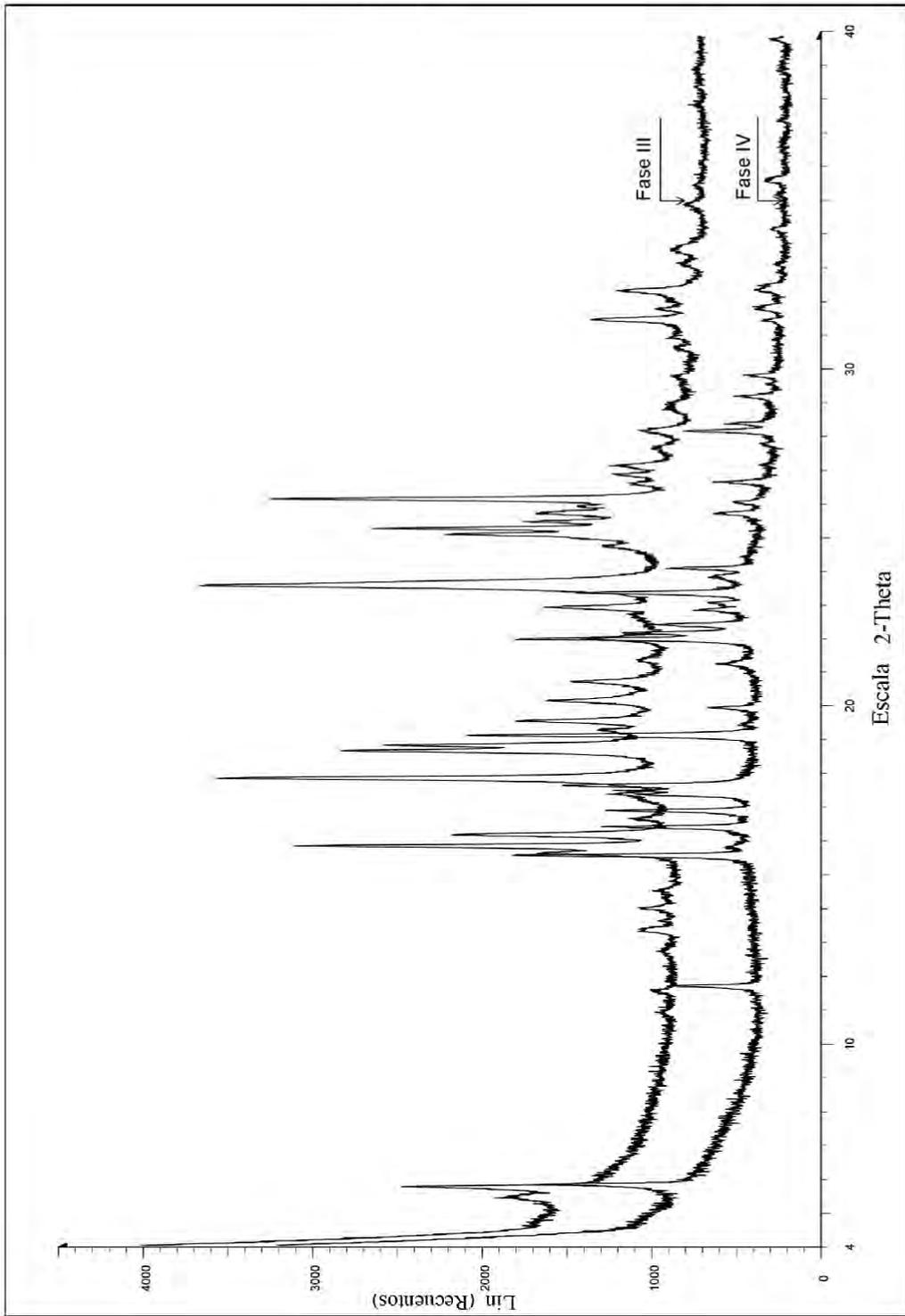


FIGURA 23

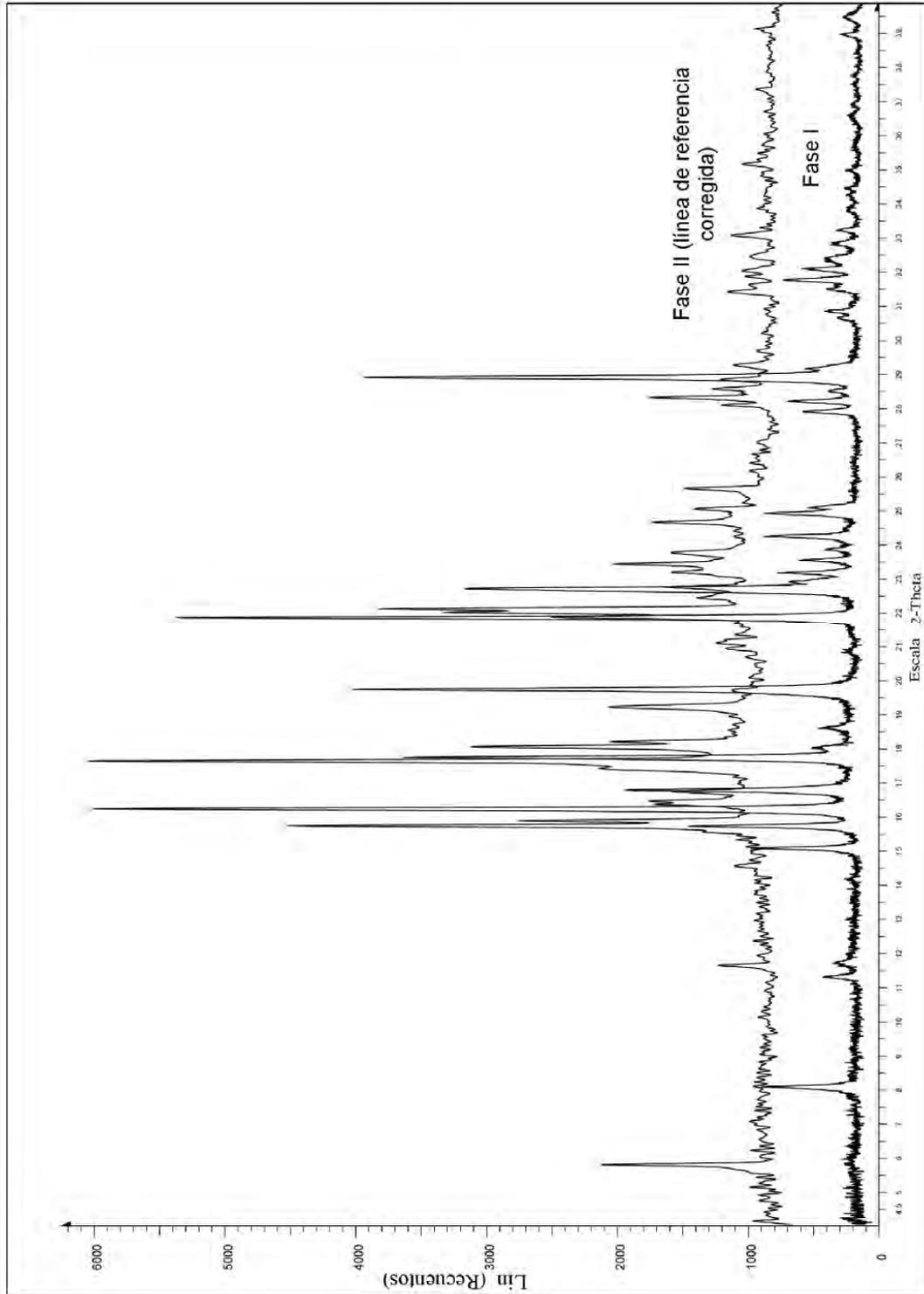


FIGURA 24

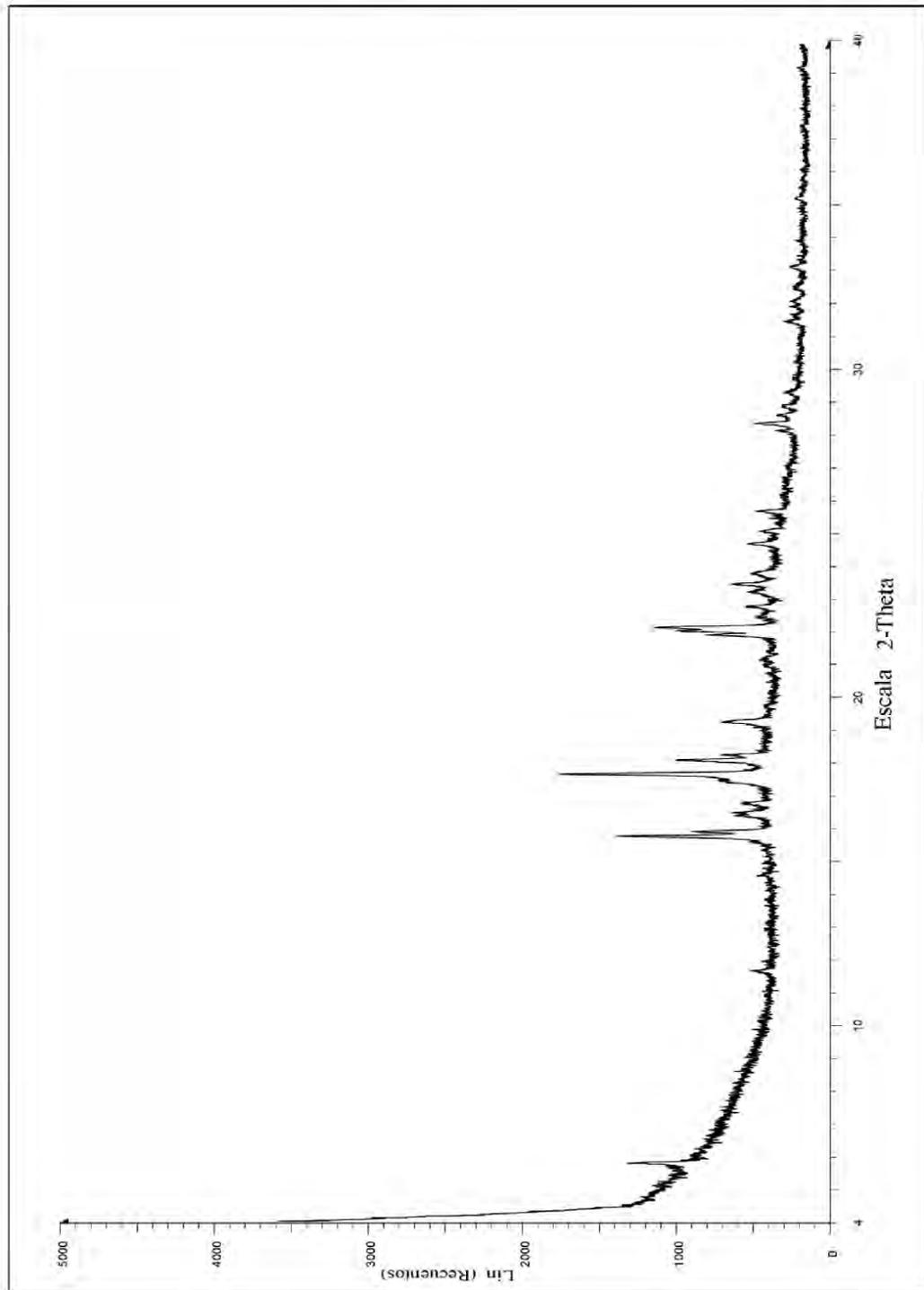


FIGURA 25

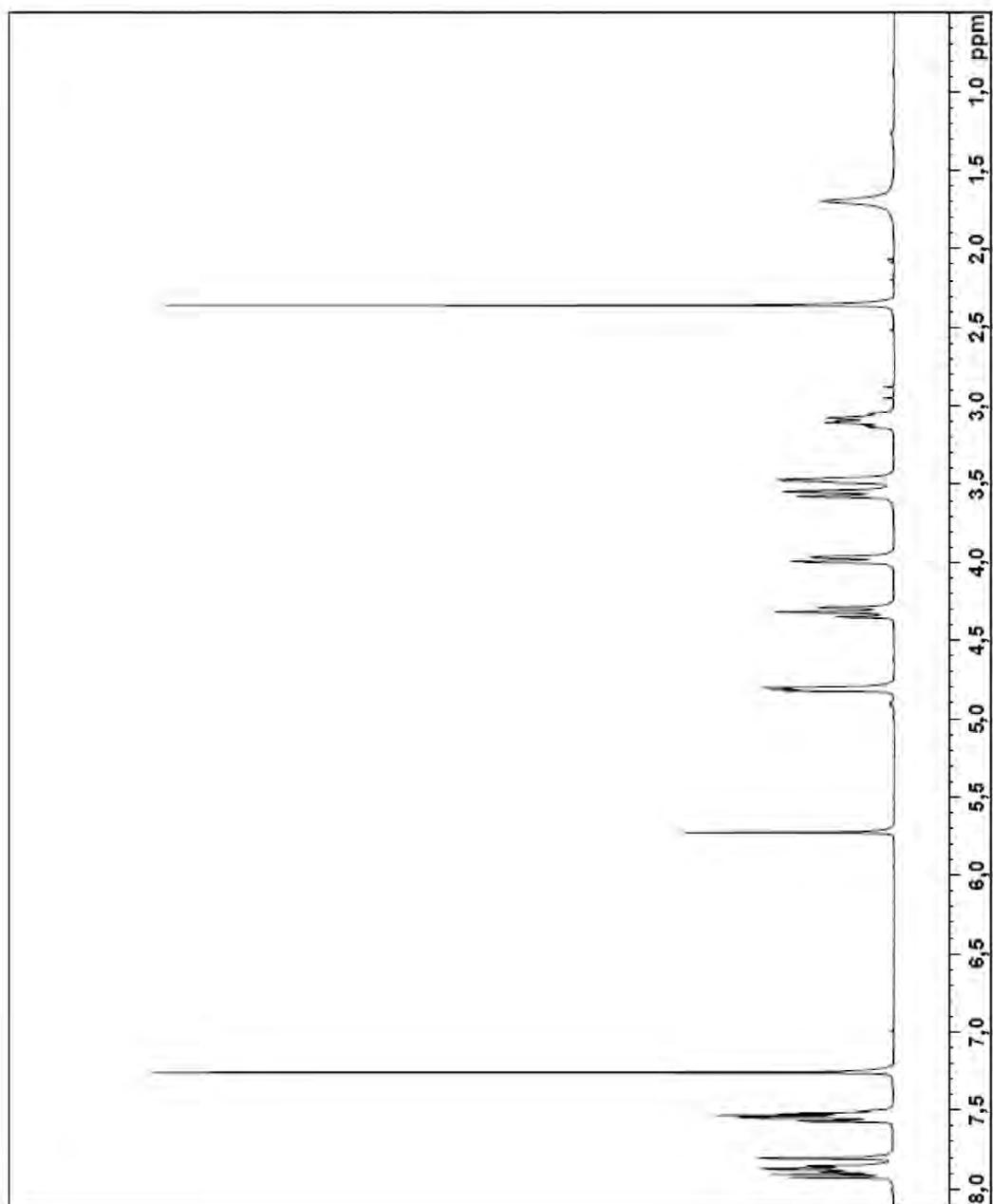


FIGURA 26

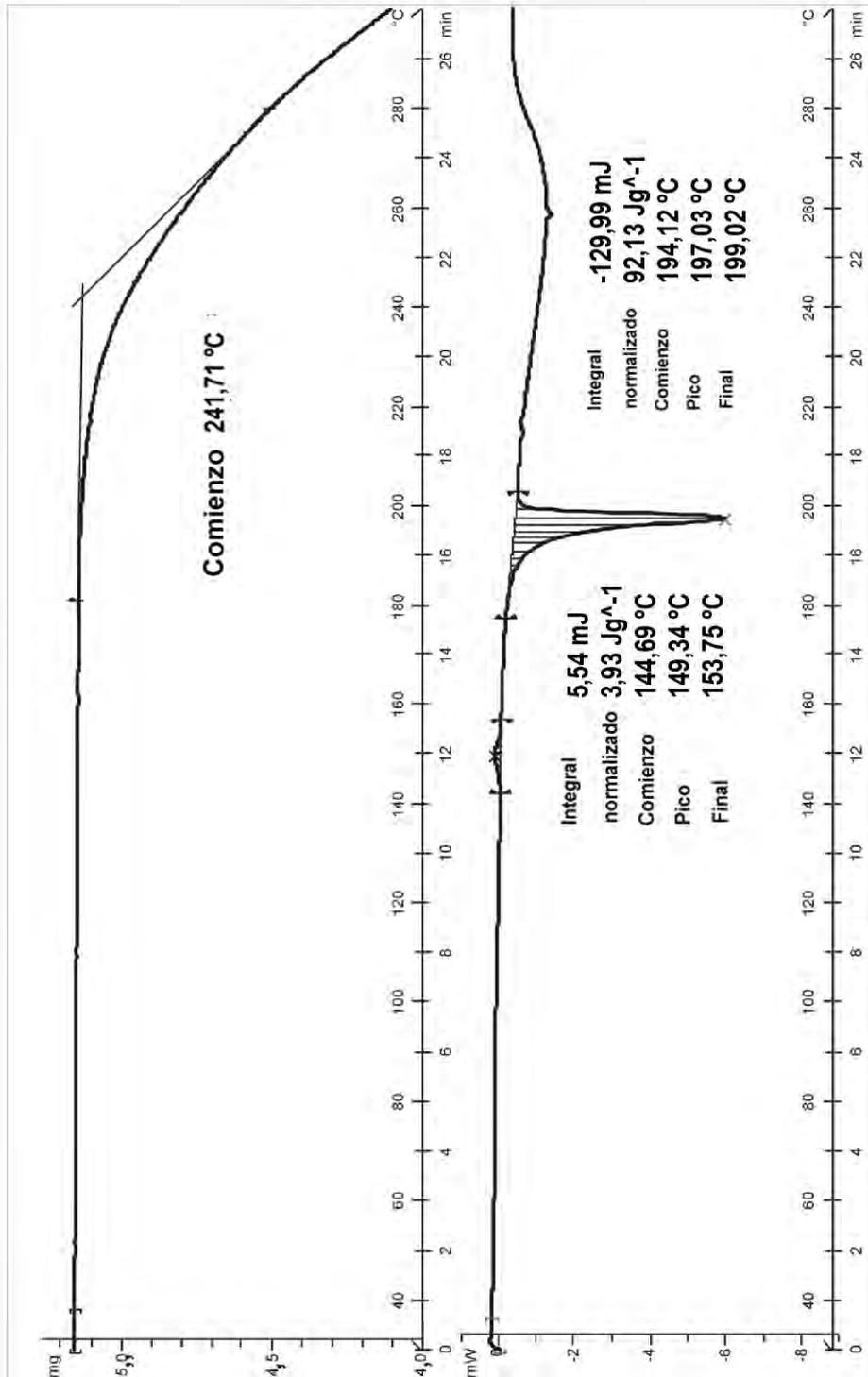


FIGURA 27

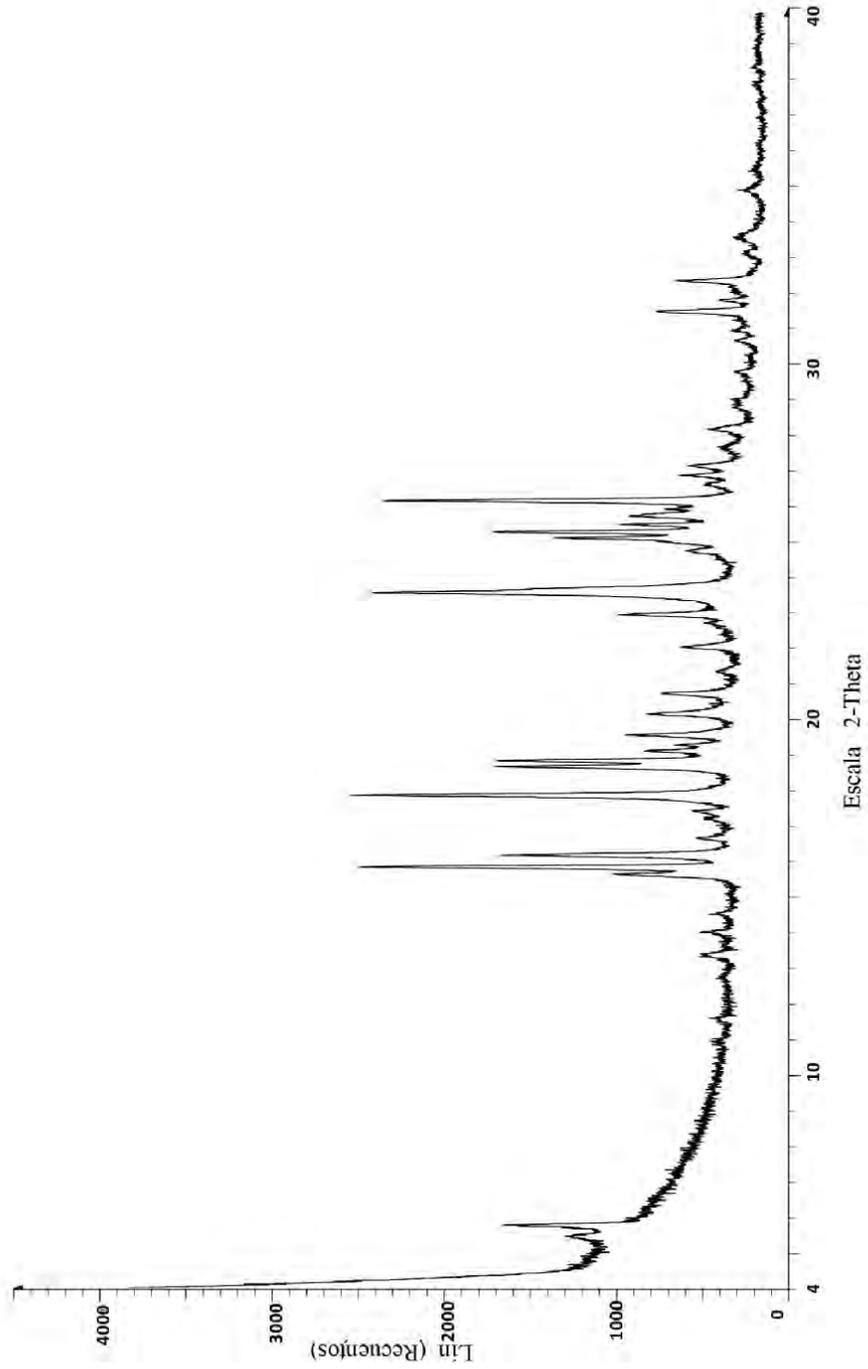


FIGURA 28

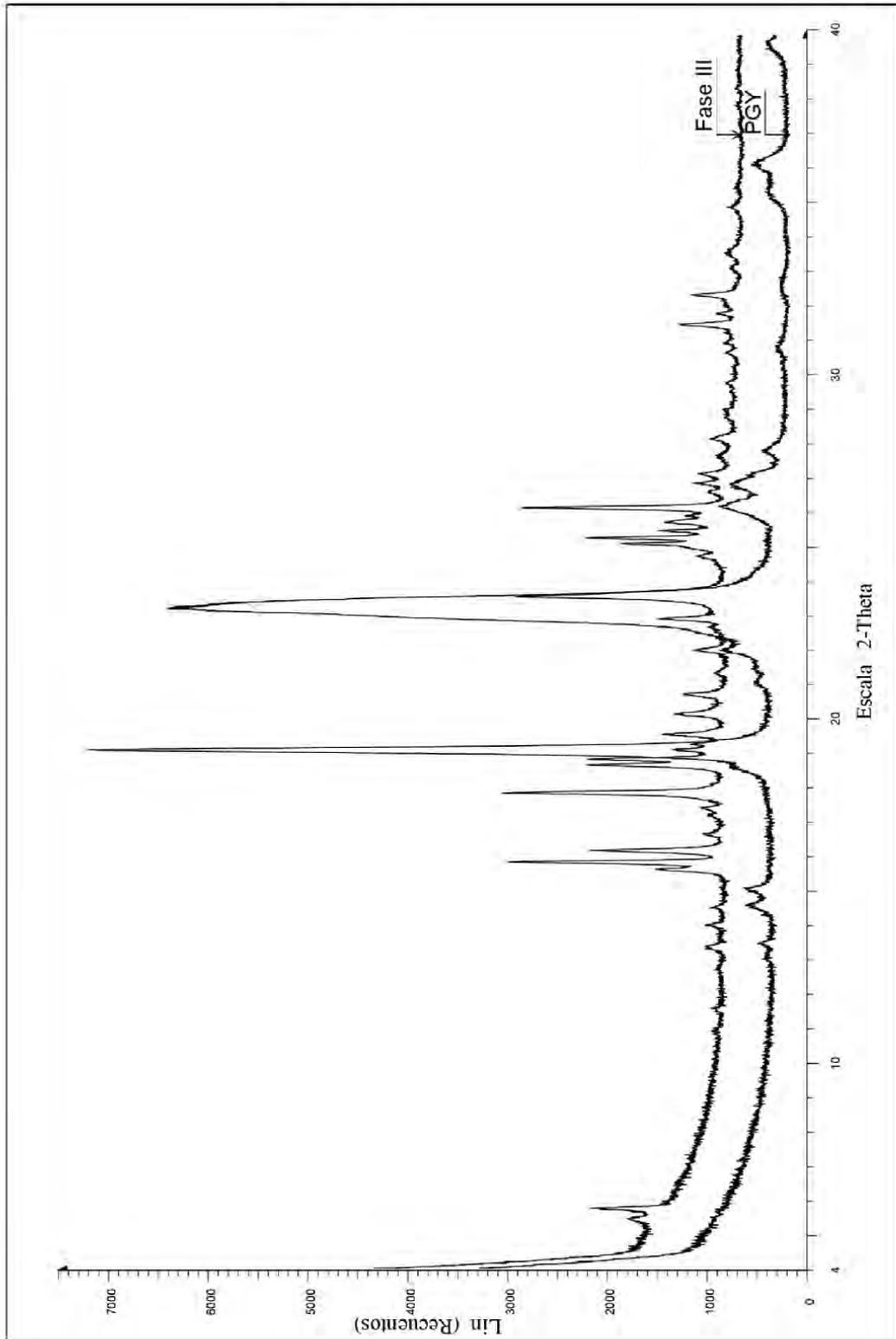


FIGURA 29

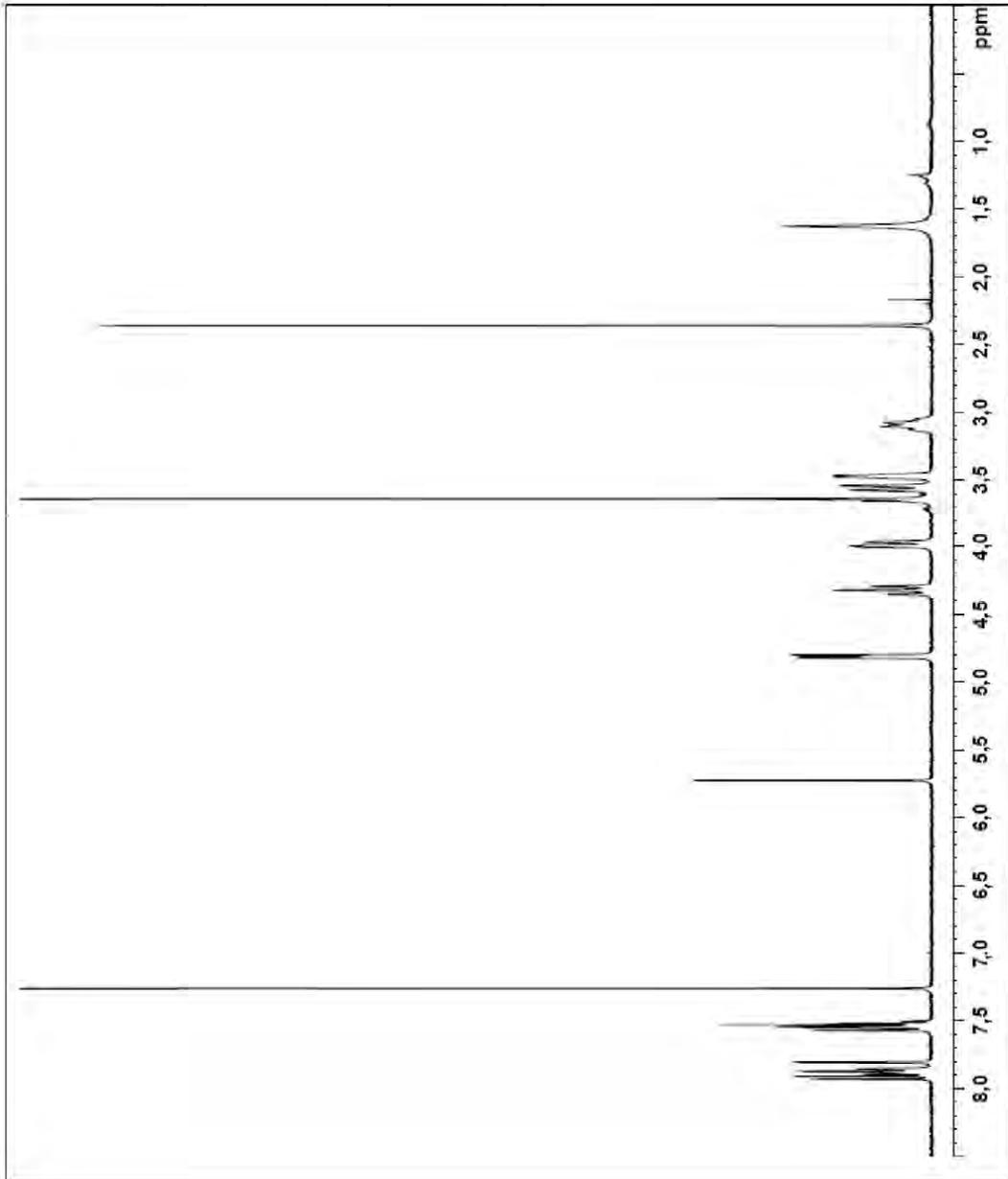


FIGURA 30

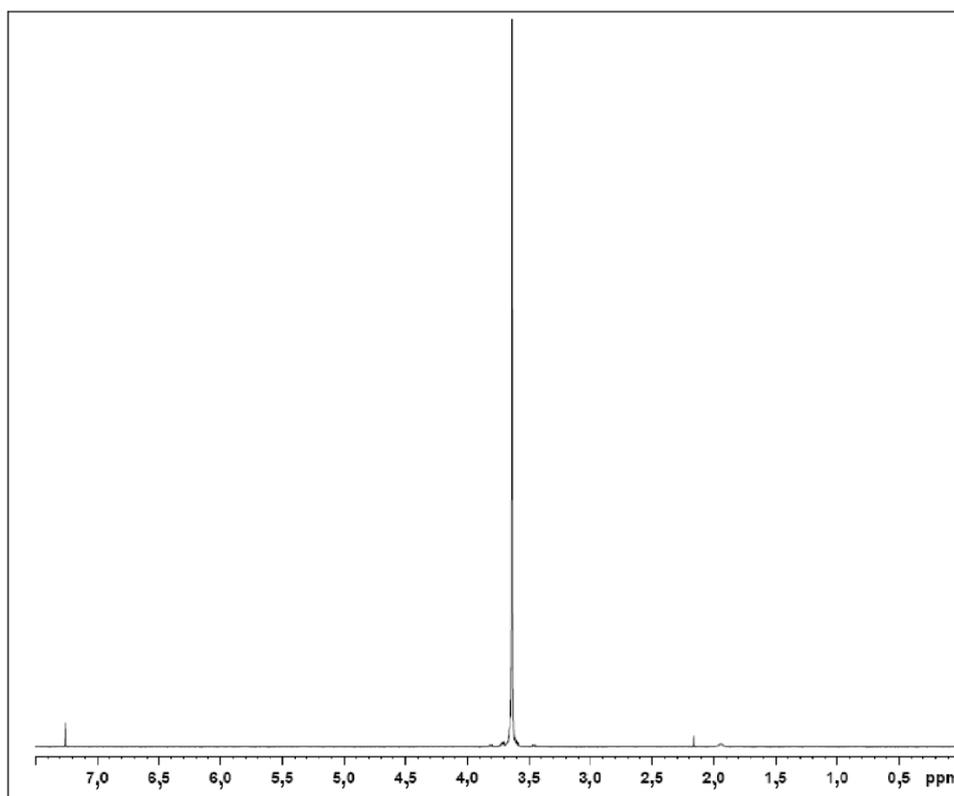


FIGURA 31

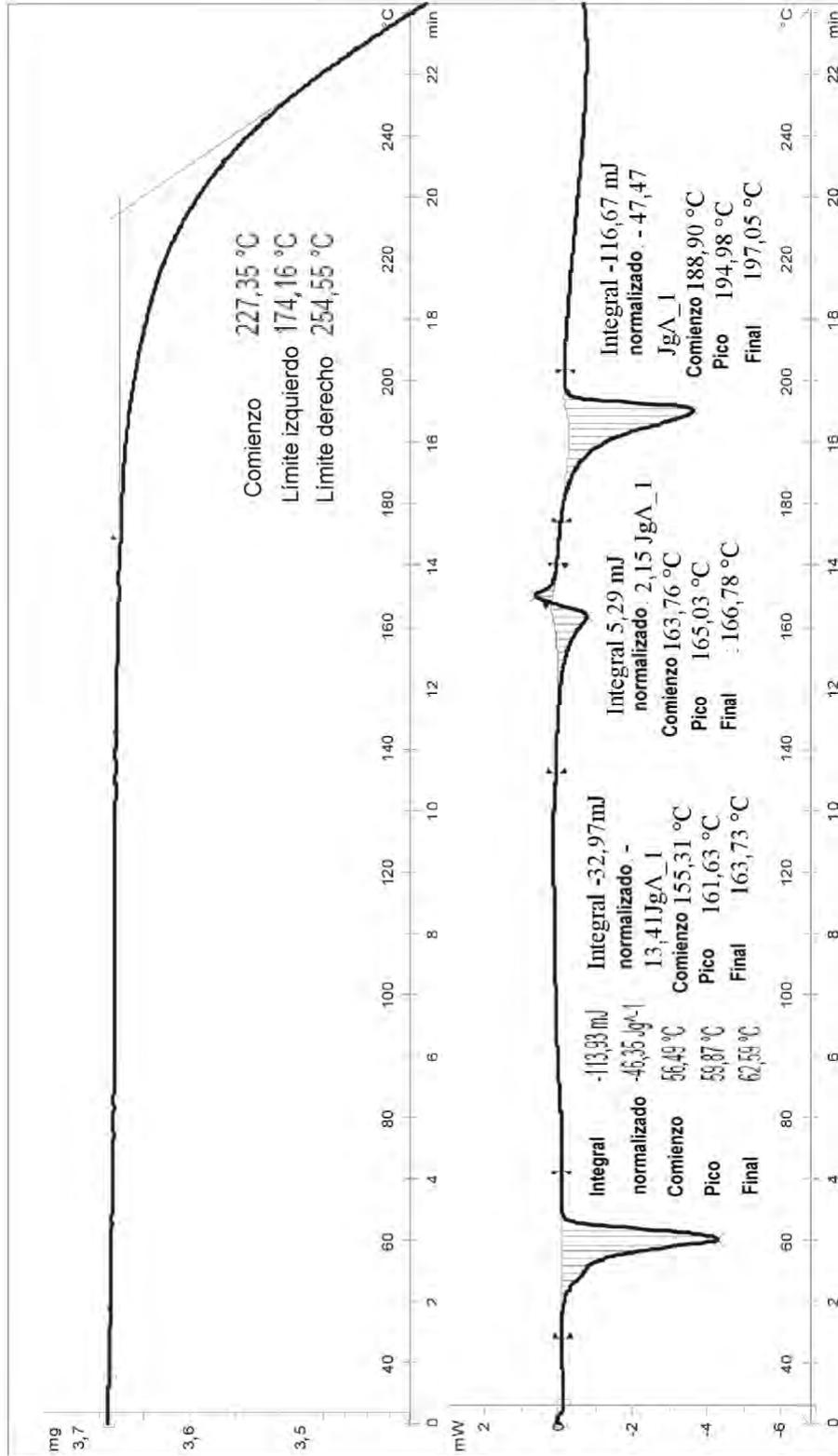


FIGURA 32

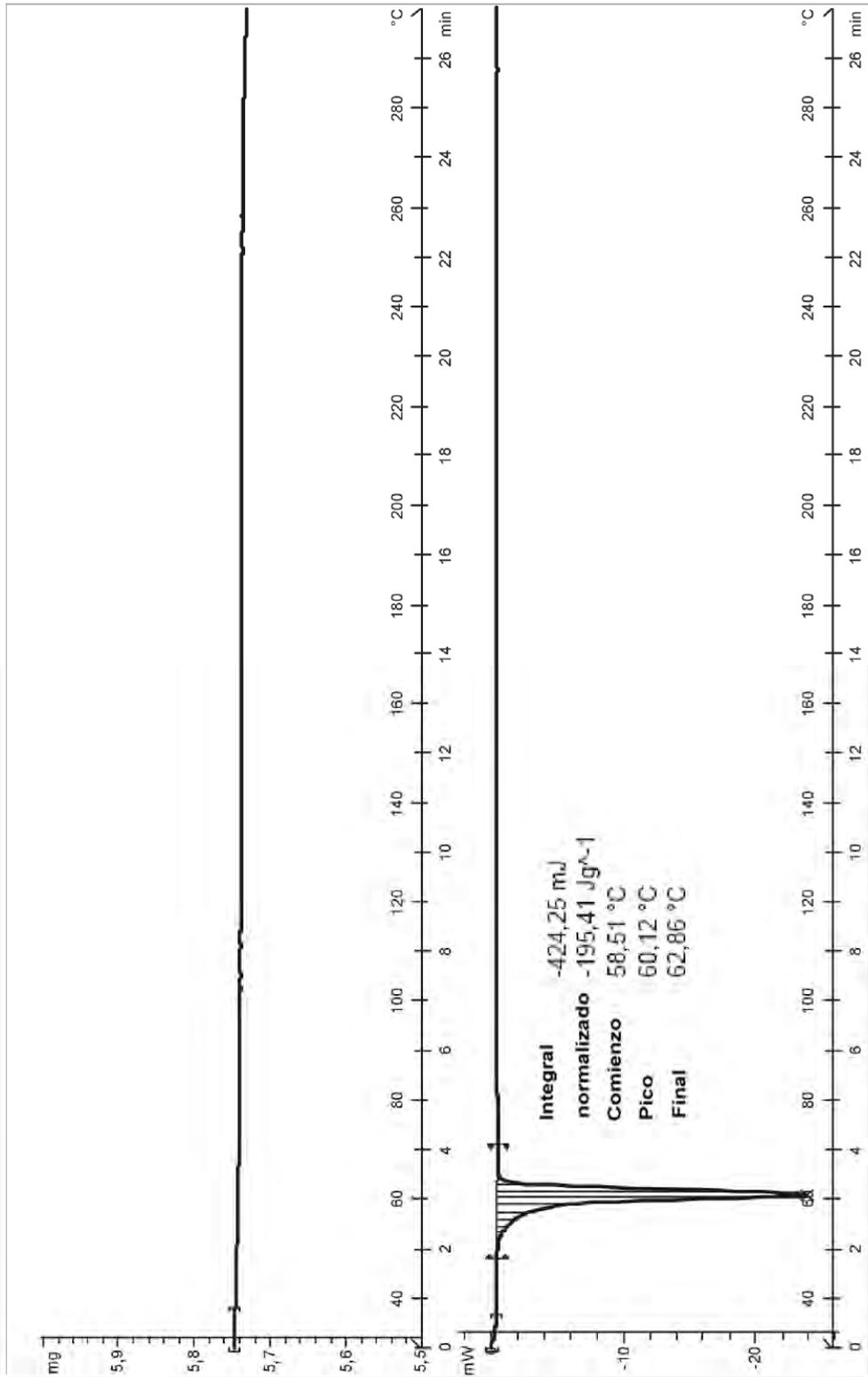


FIGURA 33

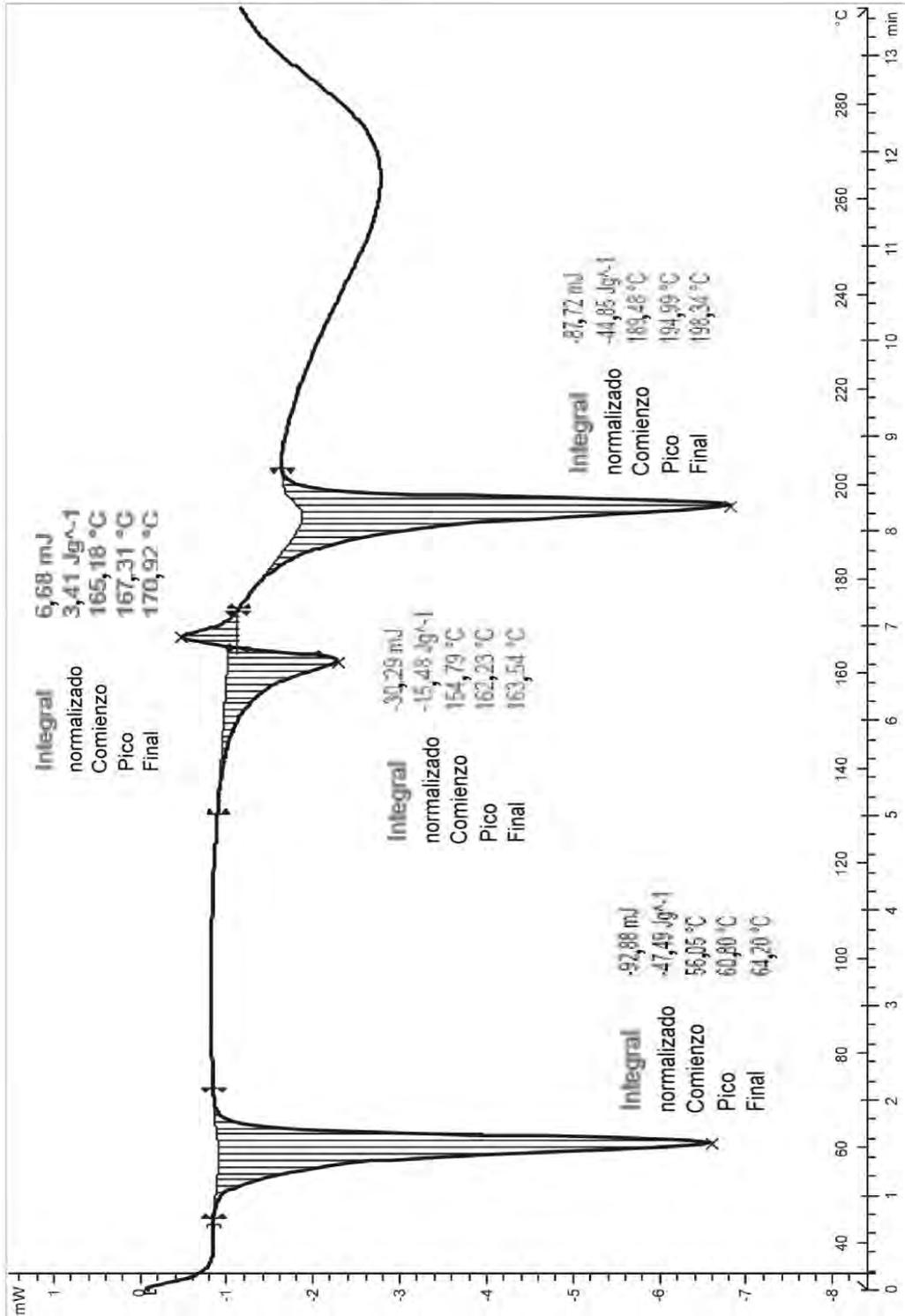


FIGURA 34

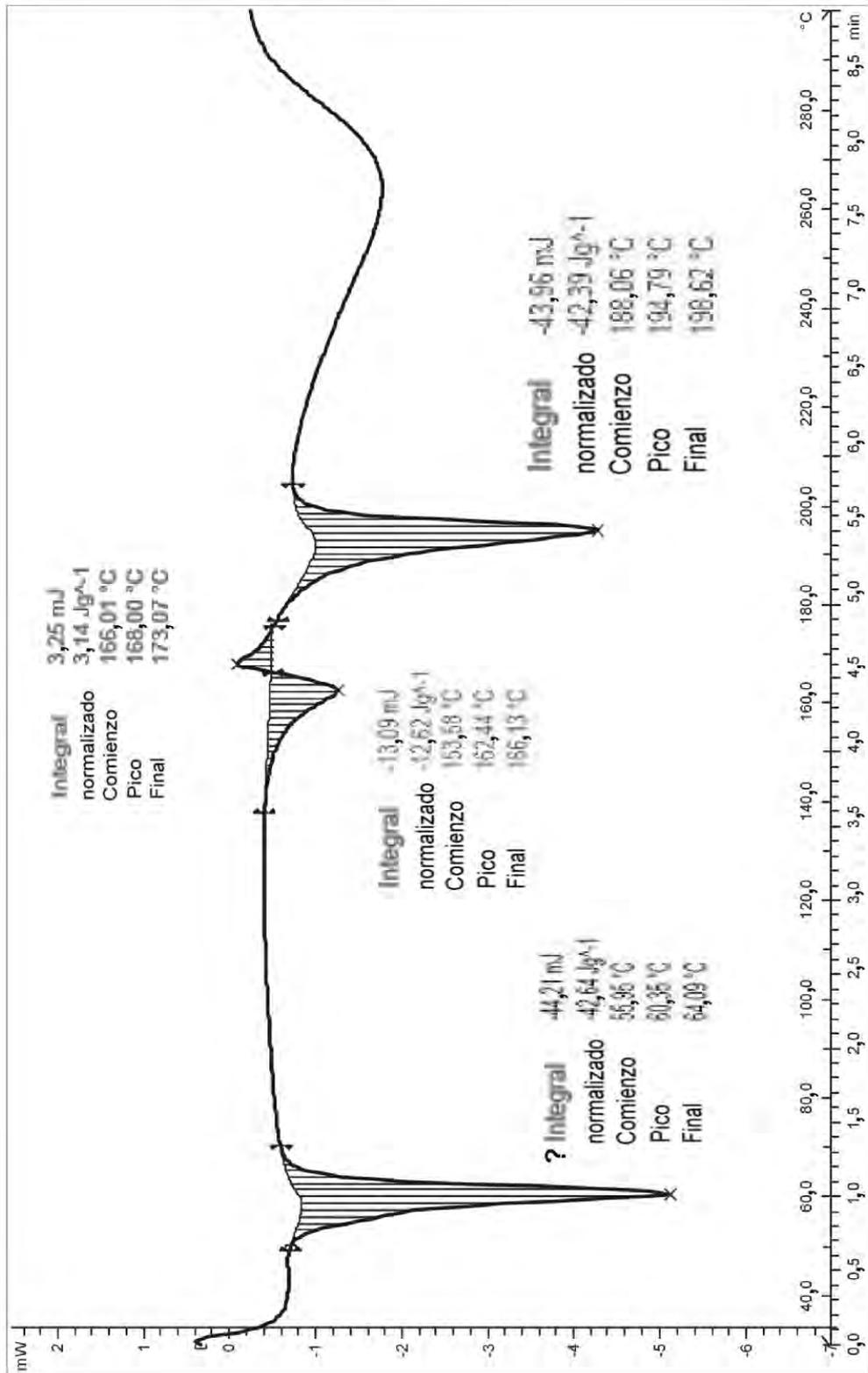


FIGURA 35

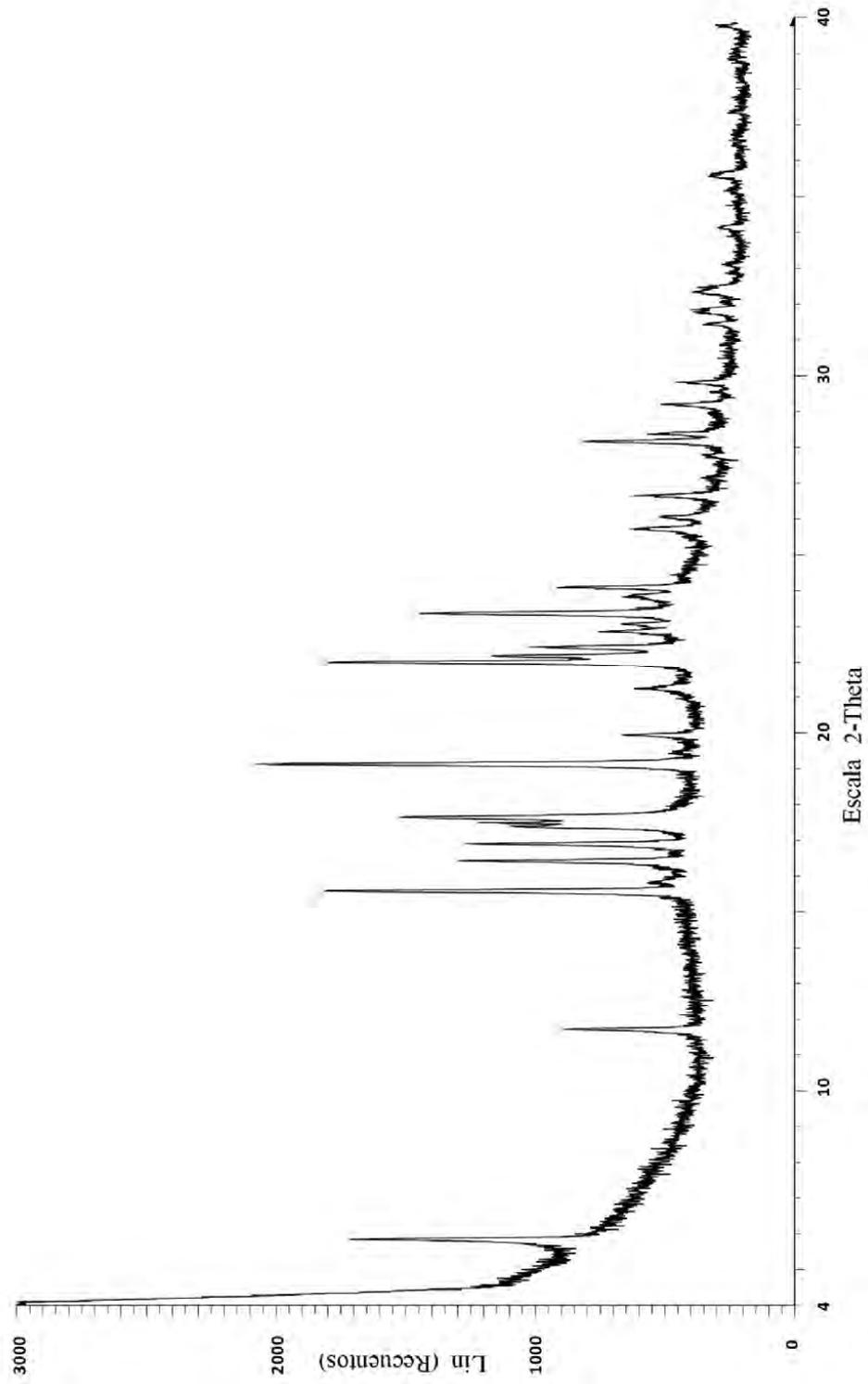


FIGURA 36

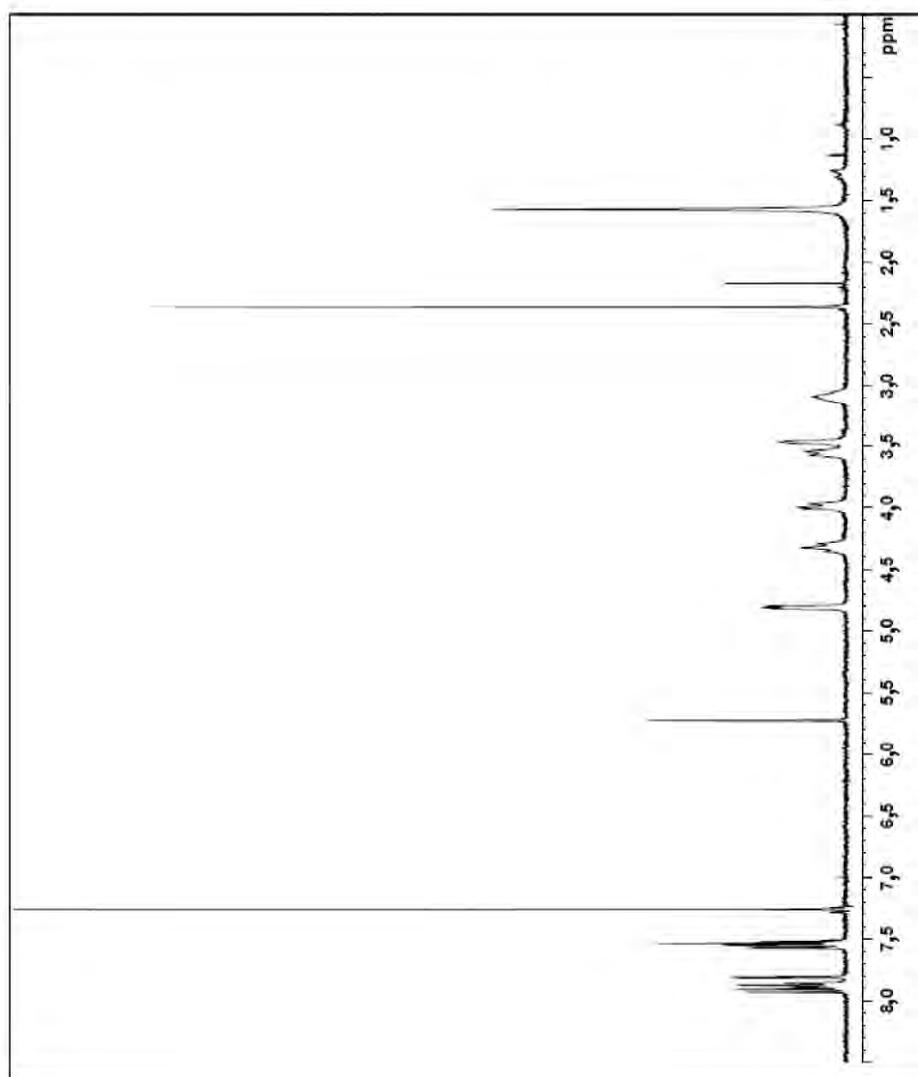


FIGURA 37

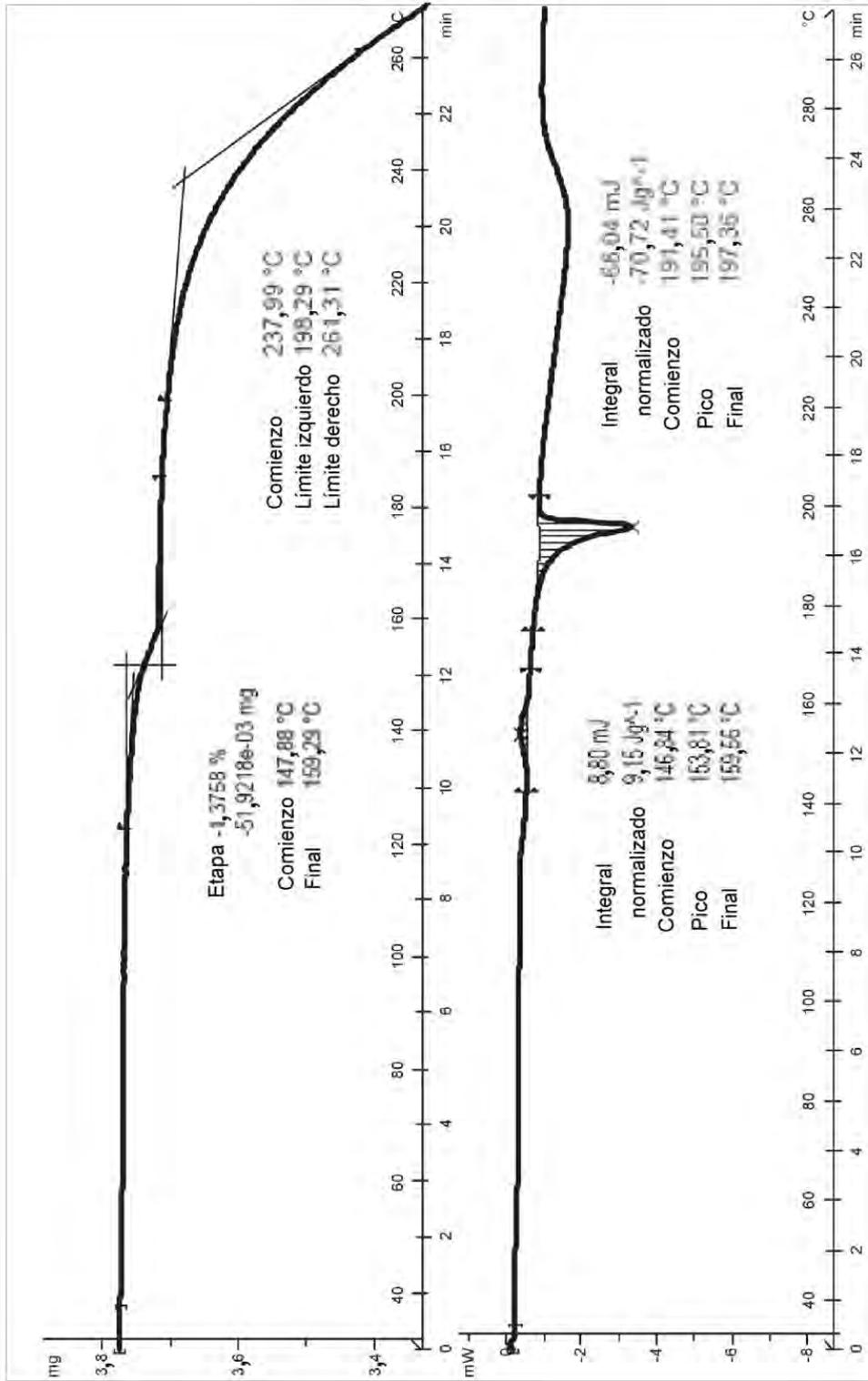


FIGURA 38

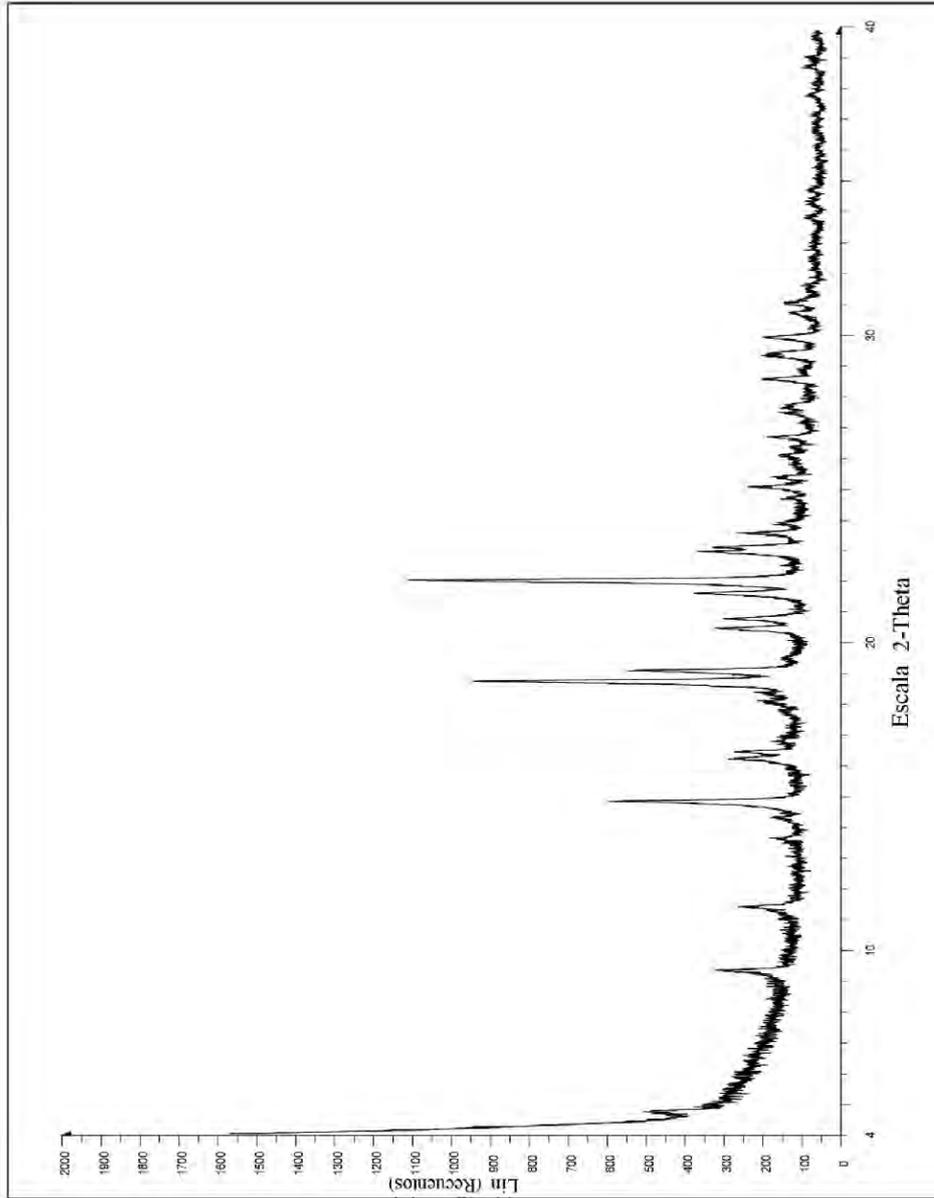


FIGURA 39

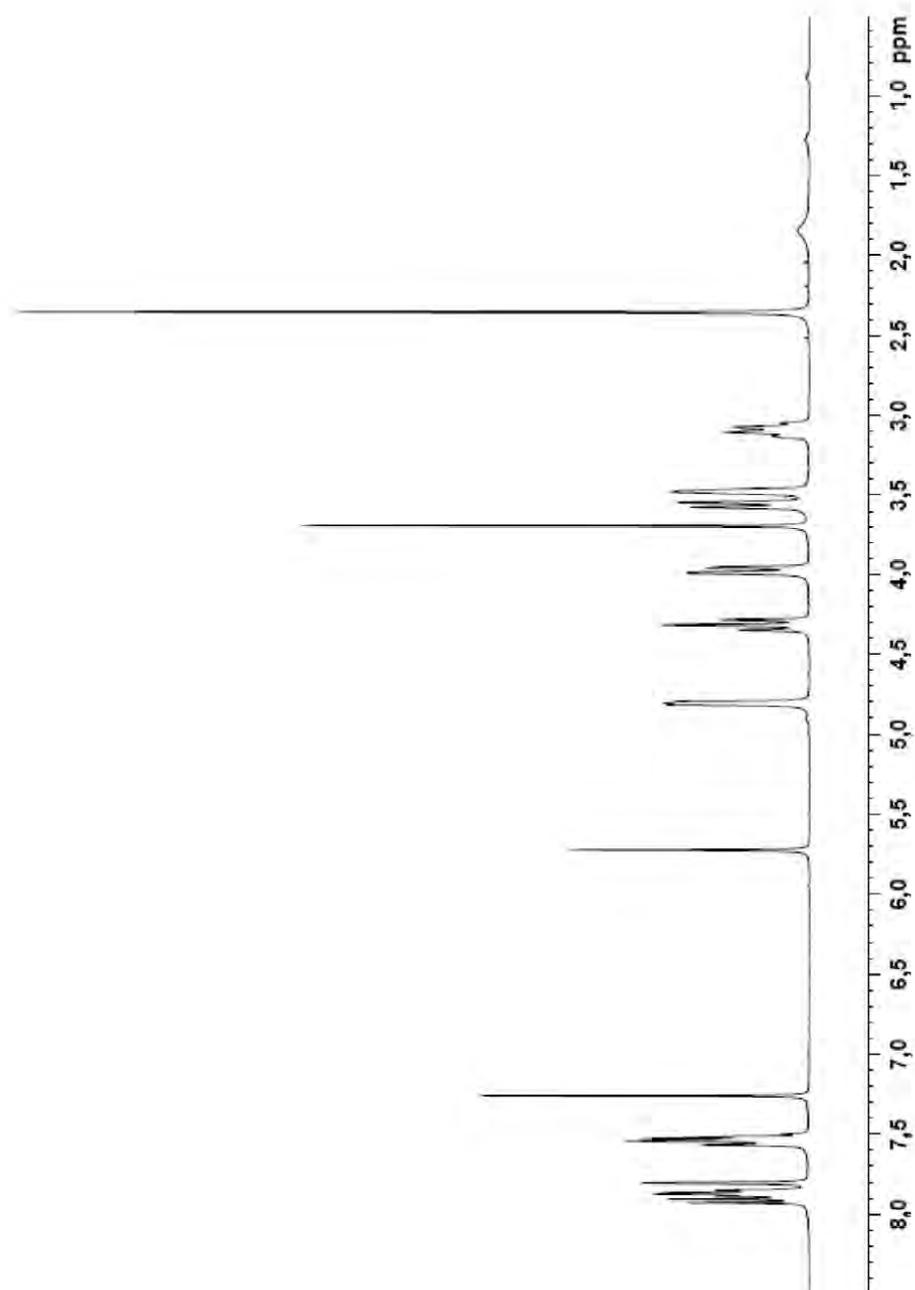


FIGURA 40

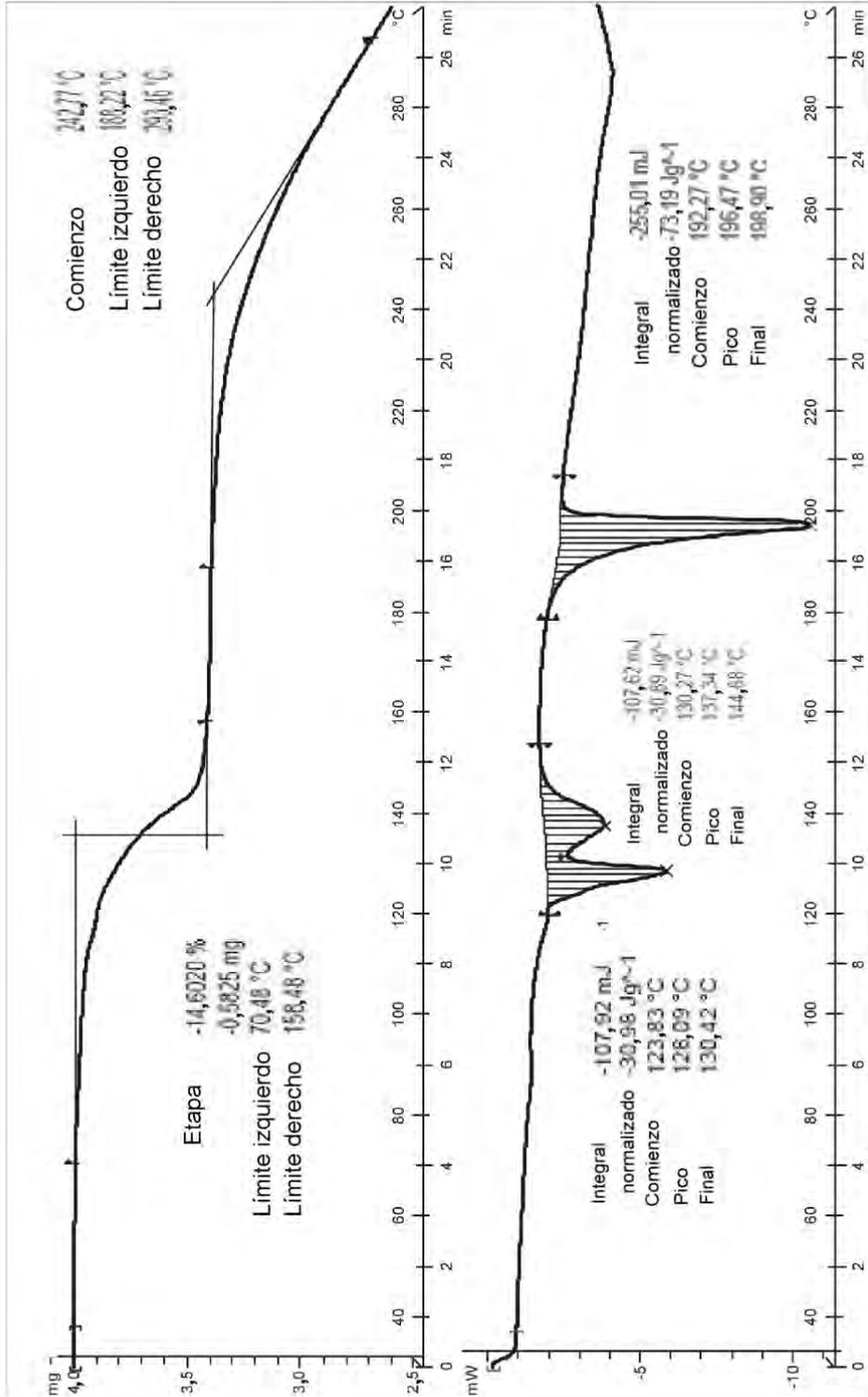


FIGURA 41

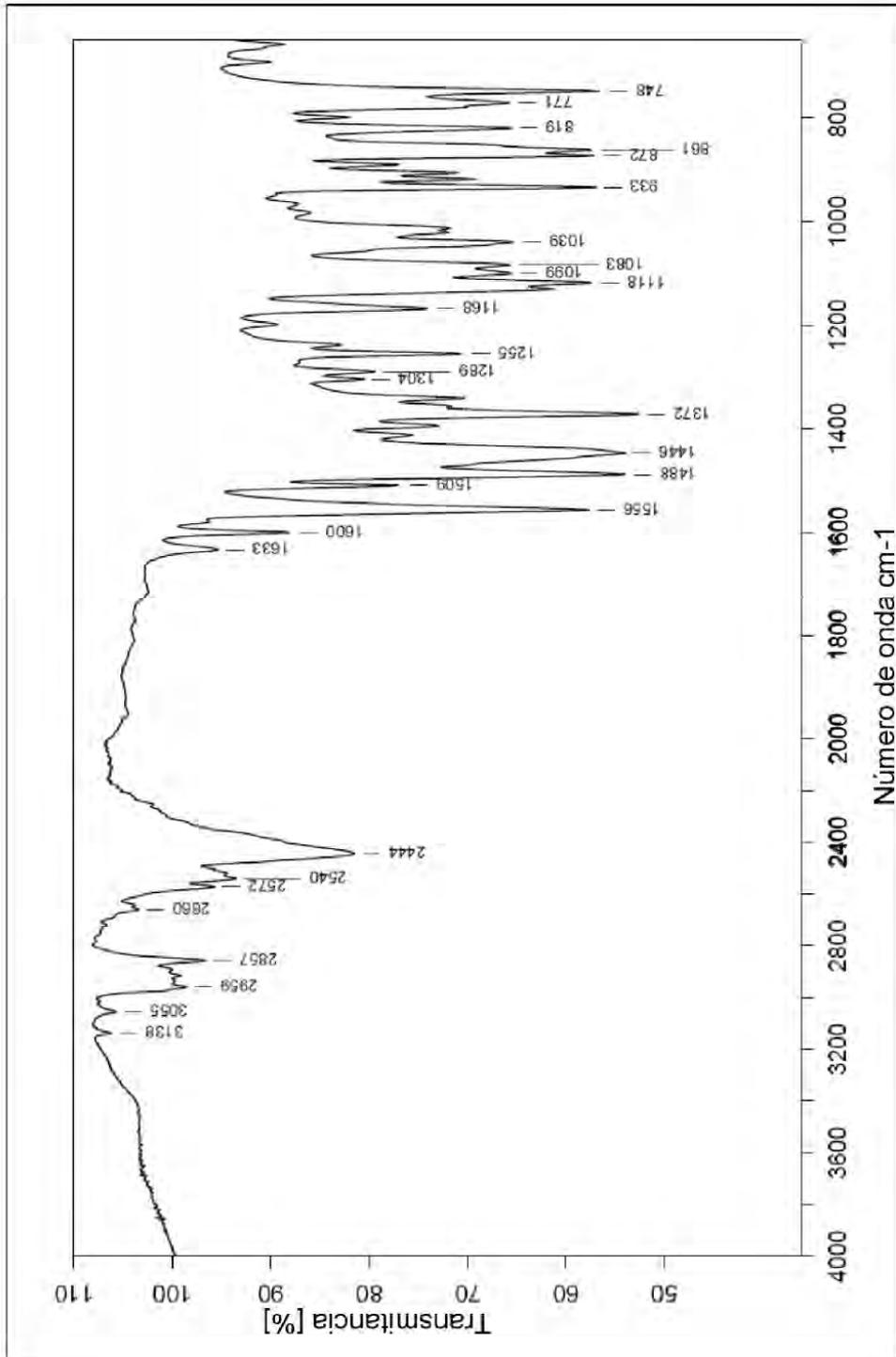


FIGURA 42

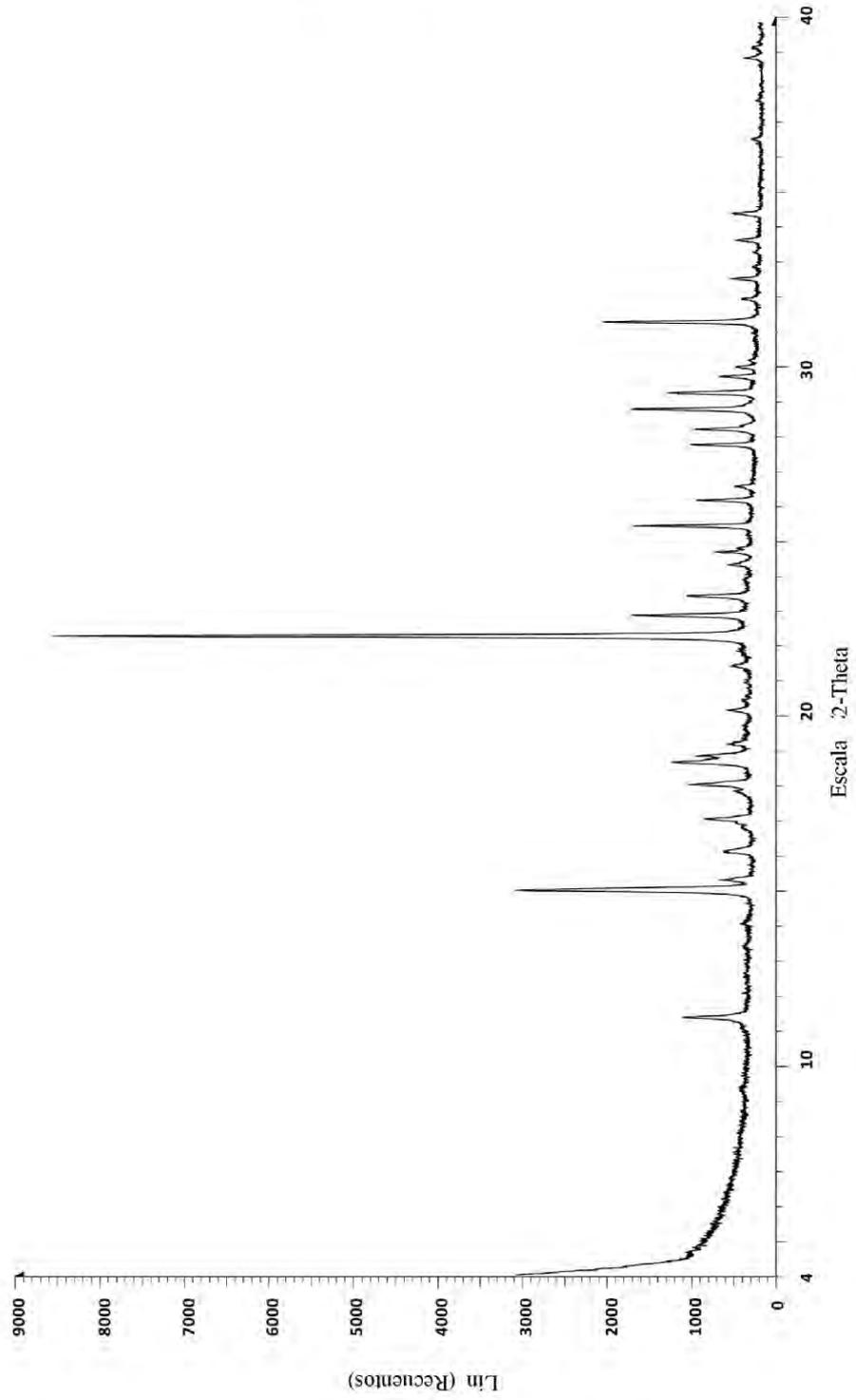


FIGURA 43

