

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 621**

51 Int. Cl.:

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2010 PCT/US2010/055399**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11056939**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2010 E 10776500 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2496584**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de imidazo[2,1-b][1,3] benzotiazol**

30 Prioridad:

05.11.2009 US 258550 P

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

15.03.2017

73 Titular/es:

**AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)
11080 Roselle Street
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**GROSS, TIMOTHY, DAVID;
PRASAD, ACHAMPETA, RATHAN y
CITINENI, JANAKIRAM, RAO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 605 621 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

Procedimiento para la preparación de derivados de imidazo[2,1-b][1,3] benzotiazol

Se proporcionan en este documento procedimientos para la preparación de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea es útil para tratar, prevenir y/o manejar enfermedades o condiciones, incluyendo, pero no limitado a, enfermedades proliferativas, enfermedades mediadas por FLT-3, y cánceres.

Las proteínaquinas son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo de residuos de proteínas de tirosina, serina y/o treonina. Las proteínaquinas, por ejemplo, las tirosinaquinasas (RTK) de los receptores, pueden actuar como receptores de factores de crecimiento y juegan un papel central en las vías de transducción de señales que regulan las funciones celulares, tales como el ciclo celular, el crecimiento celular, la diferenciación celular, y la muerte celular. La actividad o la desregulación de la actividad aberrante o excesiva de las RTKs se ha observado en muchos estados de enfermedad, incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos, así como trastornos inflamatorios y trastornos del sistema inmunitario que resultan de la activación inapropiada del sistema inmune para provocar, por ejemplo, enfermedades autoinmunes.

Los inhibidores de ciertas quinasas también pueden tener utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que la quinasa, aunque no mal regulada, es esencial para el mantenimiento del estado de enfermedad. En estos casos, la inhibición de la actividad de la quinasa podría actuar tanto como un paliativo o como una cura para estas enfermedades. Por ejemplo, muchos virus, tales como el virus del papiloma humano, interrumpen el ciclo celular y conducen a las células a la fase S del ciclo celular. Véase, por ejemplo, Vousden, *FASEB J.* 7, 872-879 (1993). La inhibición de las actividades que inician la fase S esencial por inhibidores de la quinasa evita que las células entren en la fase de síntesis de ADN después de la infección vírica, de esta forma alterando el ciclo de vida del virus y previniendo la replicación del virus. El mismo principio también se puede usar para proteger las células normales del cuerpo de la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos de células de ciclo específico. Véase, por ejemplo, Stone *et al.*, *Cancer Res.* 56, 3199-3202 (1996); Kohn *et al.*, *J. Cell. Biochem.* 54, 44-52 (1994).

La tirosina quinasa 3 tipo Fms (FLT3), que también se conoce como FLK-2 (quinasa 2 del hígado fetal) y STK-1 (quinasa 1 de células madre), juega un papel importante en la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas. El receptor de quinasa FLT3 se expresa en las células normales hematopoyéticas, placenta, gónadas, y cerebro. Esta quinasa se expresa a niveles muy altos en las células de más del 80% de los pacientes mieloides y en una fracción de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Esta enzima también se puede encontrar en las células de pacientes con leucemia mielode crónica en crisis blástica linfoide.

Además, la quinasa FLT3 está mutada en el 30% de la leucemia mielode aguda (AML) y en un subconjunto de la leucemia linfoblástica aguda (ALL). Véase, por ejemplo, Gilliland *et al.*, *Blood* 100, 1532-1542 (2002); Stirewalt *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* 3, 650-665 (2003). Las mutaciones activadoras más comunes en FLT3 son duplicaciones en tándem internas dentro de la región de la juxtamembrana. Las mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en el dominio de la quinasa son menos comunes. Algunas de estas quinasas FLT3 mutantes son constitutivamente activas. Las mutaciones de FLT3 se han asociado con un mal pronóstico. Véase, por ejemplo, Malempati *et al.*, *Blood* 104, 11 (2004).

Más de una docena de inhibidores de FLT3 conocidos están siendo desarrollados y algunos han mostrado efectos clínicos prometedores contra la AML. Véase, por ejemplo, Levis *et al.* *Int. J. Hematol.* 82, 100-107 (2005). Se ha informado de que algunos inhibidores de FLT3 de molécula pequeña son eficaces en la inducción de apoptosis en líneas celulares con mutaciones activadoras en FLT3 y la prolongación de la supervivencia de los ratones que expresan FLT3 mutante en sus células de la médula ósea. Véase, por ejemplo, Levis *et al.*, *Blood* 99, 3885-3891 (2002); Kelly *et al.*, *Cancer Cell* 1, 421-432 (2002); Weisberg *et al.*, *Cancer Cell* 1, 433-443 (2002); Yee *et al.*, *Blood* 100, 2941-2949 (2002).

Además, el cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo. Sólo en los Estados Unidos, aproximadamente 560.000 personas murieron de cáncer en 2006. Véase, por ejemplo, los datos de mortalidad de Estados Unidos de 2006, National Center for Health Statistic, Center for Disease Control and Prevention (2009). Se han descrito muchos tipos de cáncer en la literatura médica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la sangre, hueso, piel, pulmón, colon, mama, próstata, ovario, cerebro, riñón, vejiga, páncreas e hígado. La incidencia del cáncer continúa subiendo a medida que envejece la población en general y que se desarrollan nuevas formas de cáncer. Existe una necesidad continua de terapias eficaces para tratar sujetos con cáncer.

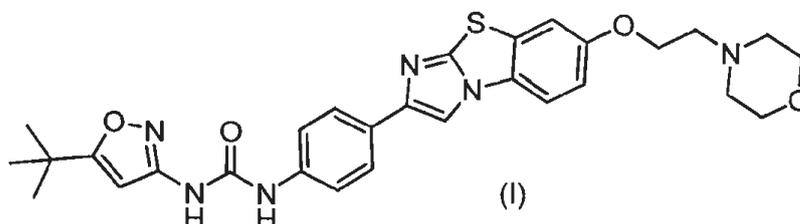
Los inhibidores de la quinasa se están estudiando actualmente para el tratamiento de enfermedades tales como las enfermedades proliferativas, enfermedades mediadas por FLT-3, y cánceres. A pesar del éxito en la identificación de pequeñas moléculas que inhiben quinasas, sigue existiendo una necesidad de nuevos compuestos inhibidores de la quinasa y de procedimientos seguros, eficientes, escalables y/o económicamente viables para la preparación de estos compuestos inhibidores de quinasa, tales como, por ejemplo, procedimientos para preparar inhibidores de la quinasa a escala comercial adecuada para uso humano, y/o procedimientos que tengan otras ventajas potenciales.

Chao *et al.* (Identification of *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea dihydrochloride (AC220), a unique potent, selective, and efficacious FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT-3) inhibitor", *J. Med. Chem.*, vol.52, 2009, páginas 7808-7816) describe la identificación de AC220 como un compuesto único, potente, selectivo y eficaz.

- 5 El documento de patente internacional WO 2009/0387578 (Ambit Biosciences Corp) revela formas sólidas de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea y los métodos de su uso para el tratamiento de varias enfermedades.

Se proporcionan en este documento nuevos procedimientos para preparar *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea. *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea se describe en las solicitudes de patente de los Estados Unidos
10 Números 2007/0232604, 2009/0123418, y 2009/0131426.

Se proporcionan en este documento procedimientos útiles para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea se representa por la estructura;
15



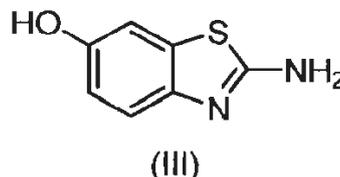
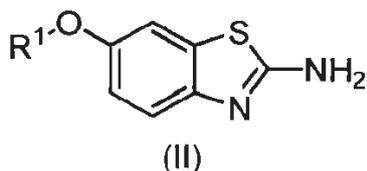
En una forma de realización, se proporcionan en este documento, entre otras cosas, procedimientos seguros, eficientes, rentables, y/o procedimientos fácilmente escalables útiles para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. En una forma de realización, se proporcionan en este documento procedimientos útiles para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que es sustancialmente puro. En otra forma de realización, este documento proporciona procedimientos útiles para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que es adecuado para uso en seres humanos.
20
25

Se proporciona en este documento procedimientos para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol con un derivado de 5-*tert*-butilisoxazol-3-ilcarbamato para dar *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3] benzo-tiazol-2-il]fenil}urea (etapa F descrita en este documento en otra parte). En una forma de realización, el derivado de 5-*tert*-butilisoxazol-3-ilcarbamato es fenil 5-*tert*-butilisoxazol-3-ilcarbamato.
30

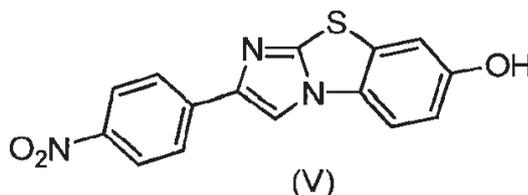
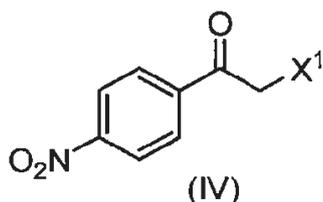
En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento comprenden además una cualquiera de una, dos, tres, cuatro, cinco, o seis de las etapas A, B, C, D, E, y G descritas en este documento en otra parte.
35

En una forma de realización, el procedimiento proporcionado en este documento comprende la etapa ("etapa A") de convertir 2-amino-6-alcoxibenzotiazol (II), en donde R¹ es un grupo protector adecuado del hidroxil fenólico, a 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (III). Grupos protectores adecuados del hidroxil fenólico, se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, Wiley Interscience, 2006, y Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thieme, 2005. En una forma de realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ no sustituido. En una forma de realización, R¹ es metilo o etilo. En una forma de realización, R¹ es metilo. En una forma de realización, la reacción de la etapa A se lleva a cabo en condiciones adecuadas para la desprotección del grupo hidroxil fenólico de protección. Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, Wiley Interscience, 2006; Kocienski, "Protecting Groups," 3ª edición, Thieme, 2005. En una forma de realización, la reacción de la etapa A se lleva a cabo en presencia de ácido bromhídrico (HBr), tribromuro de boro (BBr₃), ácido yodhídrico (HI), o yodotrimetilsilano (TMSI). En una forma de realización, la reacción de la etapa A se lleva a cabo en presencia de ácido bromhídrico. En una forma de realización, la reacción de la etapa A se lleva a cabo en HBr acuoso. En una forma de realización, la reacción de la etapa A se lleva a cabo en HBr acuoso. En una forma de realización, la reacción de la etapa A se
40
45
50

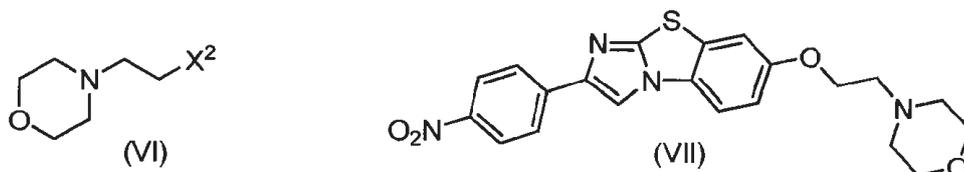
lleva a cabo en HBr acuoso en condiciones de reflujo. En una forma de realización, la reacción de la etapa A se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 105° C y aproximadamente 110° C. En una forma de realización, el producto de la Etapa A se recoge por filtración o centrifugación



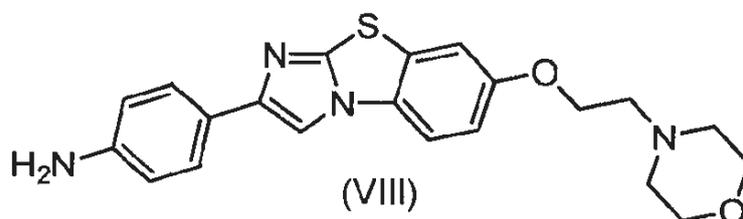
- 5 En una forma de realización, el procedimiento proporcionado en este documento comprende la etapa ("Etapa B") de hacer reaccionar 2-amino-6-hidroxi-benzotiazol (III) con el compuesto (IV), en donde X¹ es un grupo saliente, para producir 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1b]benzotiazol-7-ol (V). En una forma de realización, X¹ es halo, alquilsulfonato, o arilsulfonato. Véase, por ejemplo, Prakash, *et al*, *Synlett* 1994, 221; Moriarty, *et al*, *Synthesis* 1992, 845. En una forma de realización, X¹ es halo. En una forma de realización, el compuesto (IV) es 2-bromo-4'-nitroacetofenona. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de bicarbonato de sodio. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en un disolvente prótico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en un disolvente alcohólico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en *n*-butanol. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en alcohol en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en alcohol en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en *n*-butanol en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en *n*-butanol en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en *n*-butanol en condiciones de reflujo. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 110° C y aproximadamente 115° C. En una forma de realización, el producto de la Etapa B se recoge por filtración o centrifugación



- 25 En una forma de realización, el procedimiento proporcionado en este documento comprende la etapa ("Etapa C") de hacer reaccionar 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1b]benzotiazol-7-ol (V) con el compuesto (VI), en donde X² es un grupo saliente, para dar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1b]benzotiazol (VII). En una forma de realización, X² es halo, alquilsulfonato, o arilsulfonato. Véase, por ejemplo, Prakash, *et al.*, *Synlett* 1994, 221; Moriarty, *et al.*, *Synthesis* 1992, 845. En una forma de realización, X² es halo. En una forma de realización, X² es tosilato, nosilato, mesilato o triflato. En una forma de realización, el compuesto (VI) es 4-(2-cloroetil)morfolina. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de yoduro de tetrabutilamonio. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio y yoduro de tetrabutilamonio. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en *N,N*-dimetilformamida (DMF). En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 90° C y aproximadamente 110° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 110° C. En una forma de realización, el producto de la Etapa C se recoge por filtración o centrifugación.

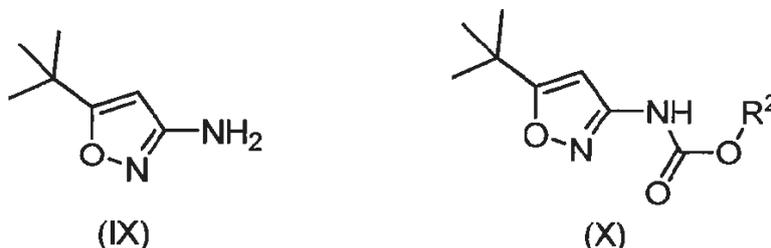


En una forma de realización, el procedimiento proporcionado en este documento comprende la etapa ("Etapa D") de reducir 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1b]benzotiazol (VII) para dar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1b]benzotiazol (VIII). En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de hidrógeno, o un reactivo de transferencia de hidrógeno, incluyendo pero no limitado a, ácido fórmico, formiato de amonio, y ciclohexadieno. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de hidrógeno. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de un agente reductor, incluyendo, pero no limitado a, cloruro de estaño, estaño metálico o hierro en presencia de ácido, hidruro de litio y aluminio, ditionito de sodio, y samario metálico en presencia de un catalizador de piridinio. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de un catalizador de reducción, incluyendo pero no limitado a, un catalizador de paladio, un catalizador de rodio, y un catalizador de rutenio. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de un catalizador de reducción, incluyendo pero no limitado a, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, y níquel Raney (Ni Raney). En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de Ni Raney. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de Ni Raney en atmósfera de hidrógeno. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de Ni Raney en atmósfera de hidrógeno de aproximadamente 1034 kPa (150 psi). En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en metanol. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en tetrahidrofurano (THF). En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en una mezcla de metanol y THF. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de agua. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50° C. En una forma de realización, el producto de la Etapa D se recoge por filtración o centrifugación. En una forma de realización, el producto de la Etapa D se recoge por filtración o centrifugación en presencia de un disolvente no polar, tal como heptano.



En una forma de realización, el procedimiento proporcionado en este documento comprende la etapa ("Etapa E") de convertir 3-amino-5-*tert*-butil isoxazol (IX) a un derivado de 5-*tert*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X), en donde R² es arilo, heteroarilo, alquilo, o cicloalquilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R² está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, nitro, ciano, alquilo o alcoxi. En una forma de realización, R² es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R² es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, nitro, ciano, alquilo o alcoxi. En una forma de realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes deficitarios de uno o más electrones. En una forma de realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, nitro, o ciano. En una forma de realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo o nitro. En una forma de realización, R² es nitrofenilo. En una forma de realización, R² es fenilo. En una forma de realización, el compuesto (X) es fenil-5-*tert*-butilisoxazol-3-ilcarbamato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de un reactivo de formación de carbamato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de un reactivo de cloroformiato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de fenilcloroformiato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la etapa E se lleva a cabo en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en THF. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° C. En una forma de realización, el producto de la Etapa E se recoge por filtración o centrifugación. En una forma de realización, el producto de la

Etapa E se recoge por filtración o centrifugación en presencia de un anti-disolvente, tal como, por ejemplo, una mezcla de agua y etanol.



El procedimiento proporcionado en este documento comprende la etapa ("Etapa F") de hacer reaccionar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol (VIII) con un derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbarnato (X) para dar *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I). En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de trietilamina. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de un catalizador. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en un disolvente aprótico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en diclorometano. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en diclorometano en condiciones de reflujo. En una forma de realización, la relación molar del compuesto (X) con relación al compuesto (VIII) utilizado en la reacción de la Etapa F es de aproximadamente 0,8 (es decir, [Compuesto (X)] / [Compuesto (VIII)] = 0,8), aproximadamente 0,9, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, o aproximadamente 2,0. En una forma de realización, la relación molar del compuesto (X) con relación al compuesto (VIII) utilizado en la reacción de la Etapa F es aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, o aproximadamente 1,3. En una forma de realización, la relación molar del compuesto (X) con relación al compuesto (VIII) utilizado en la reacción de la Etapa F se encuentra entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5. En una forma de realización, el producto de la Etapa F se recoge por filtración o centrifugación.

En una forma de realización, el procedimiento proporcionado en este documento comprende la etapa ("Etapa G") de convertir *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea en una sal de adición de ácido de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea. En una forma de realización, la sal de adición de ácido es una sal de hidrocloreto de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea. En una forma de realización, la sal de adición de ácido es el dihidrocloreto de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea. En una forma de realización, la reacción de formación de sal de la Etapa G se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de formación de sal de la Etapa G se lleva a cabo en un disolvente prótico. En una forma de realización, la reacción de formación de sal de la Etapa G se lleva a cabo en presencia de ácido clorhídrico acuoso. En una forma de realización, la reacción de formación de sal de la Etapa G se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 65° C. En una forma de realización, la reacción de formación de sal de la Etapa G se lleva a cabo en metanol en condiciones de reflujo. En una forma de realización, la reacción de formación de sal de la Etapa G se lleva a cabo en presencia de más de dos equivalentes de ácido con respecto a la base libre. En una forma de realización, la relación molar del ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, que se utiliza en la reacción de la Etapa G, con relación a la base libre, es de aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, o aproximadamente 3,0. En una forma de realización, la relación molar del ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, que se utiliza en la reacción de la Etapa G, con relación a la base libre, es de aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, o aproximadamente 3,0. En una forma de realización, el producto de la reacción de la Etapa G se recoge por filtración o centrifugación.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa A, B, C, D, E, F o G se lleva a terminación sustancial. En una forma de realización, la reacción de cualquiera de las etapas descritas en el presente documento se controla por métodos, incluyendo, pero no limitado a, HPLC, GC, o TLC.

Las Figuras 1a y 1b proporcionan un esquema sintético para el Compuesto (I).

La Figura 2 representa un espectro de ¹H RMN de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (III) en DMSO-d₆.

- La Figura 3 representa un espectro de MS de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (III).
- La Figura 4 representa un cromatograma de HPLC de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (III).
- La Figura 5 representa un espectro ¹H RMN de 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (V) en DMSO-d₆.
- La Figura 6 representa un espectro de MS de 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (V).
- 5 La Figura 7 representa un espectro de ¹³C RMN de 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (V) en DMSO-d₆.
- La Figura 8 representa un cromatograma de HPLC de 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (V).
- La Figura 9 representa un espectro de ¹H RMN de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol (VII) en DMSO-d₆.
- 10 La Figura 10 representa un cromatograma de HPLC de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1b]benzotiazol (VII).
- La Figura 11 representa un espectro ¹H RMN de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1b]benzotiazol (VIII) en DMSO-d₆.
- La Figura 12 representa un cromatograma de HPLC de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1b]benzotiazol (VIII).
- 15 La Figura 13 representa un espectro ¹H RMN de fenil 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X) en DMSO-d₆.
- La Figura 14 representa un cromatograma de HPLC de fenil-5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X).
- La Figura 15 representa un espectro de ¹H RMN de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) en DMSO-d₆ preparado usando los procedimientos descritos en este documento.
- 20 La Figura 16 representa un cromatograma de HPLC de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) preparado usando los procedimientos descritos en este documento.
- La Figura 17 representa un cromatograma de HPLC de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) preparado usando un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, en la publicación del documento de patente de los Estados Unidos 2009/0131426 (Figura 66).
- 25 La Figura 18 representa un cromatograma de HPLC del dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) preparado usando los procedimientos descritos en este documento.
- La Figura 19 representa un cromatograma de HPLC del dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) preparado usando los procedimientos descritos en este documento.
- 30 La Figura 20 representa un espectro ¹H RMN del dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) en DMSO-d₆ preparado usando los procedimientos descritos en este documento.
- 35 La Figura 21 representa un espectro de ¹³C RMN del dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) en DMSO-d₆ prepado usando los procedimientos descritos en este documento.
- La Figura 22 representa un espectro de FTIR del dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) en DMSO-d₆ preparado usando los procedimientos descritos en este documento.
- 40 La Figura 23 representa un espectro de MS del dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) en DMSO-d₆ preparado usando los procedimientos descritos en este documento.
- 45 La Figura 24 representa un espectro DSC del dihidrocloruro de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) en DMSO-d₆ preparado usando los procedimientos descritos en este documento.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que los comúnmente entendidos por un experto con conocimiento ordinario de la técnica. Las abreviaturas son como se define en *J. Org. Chem.* 2007, 72, 23 A.

A. Definiciones

5 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "procedimiento" se refiere a los métodos descritos en el presente documento que son útiles para la preparación de un compuesto proporcionado en este documento. Las modificaciones a los métodos descritos en este documento (por ejemplo, materiales de partida, reactivos, grupos protectores, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción, purificación) que son bien conocidos por aquellos con conocimientos normales en la técnica están también abarcados por la presente divulgación.

10 Tal como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "adicionar" "reaccionar", "mezclar", o similares significa poner en contacto un reactivo, agente, disolvente, catalizador, grupo reactivo, o similar con otro reactivo, agente, disolvente, catalizador, grupos reactivo, o similar. A menos que se especifique lo contrario, reactantes, reactivos, disolventes, catalizadores, grupo reactivo, o similares pueden añadirse individualmente, simultáneamente, o por separado, o se pueden añadir en cualquier orden. Se pueden añadir en presencia o ausencia de calor, y, opcionalmente, se pueden añadir en una atmósfera inerte. "Reaccionar" puede referirse a la formación *in situ* o reacción intra-molecular, donde los grupos reactivos están en la misma molécula.

15 Tal como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" o "cerca de" significa un error aceptable para un valor particular como se determina por un experto con conocimiento normal en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas formas de realización, el término "aproximadamente" o "cerca de" significa dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En ciertas formas de realización, el término "aproximadamente" o "cerca de" significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,05% de un valor o intervalo dado.

20 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, una reacción que está "sustancialmente completada" o es conducida "sustancialmente a término" significa que la reacción contiene más de aproximadamente 50% por ciento de rendimiento, más de aproximadamente 60% por ciento de rendimiento, más de aproximadamente 70% por ciento de rendimiento, más de aproximadamente 80% de rendimiento, más de aproximadamente 90% por ciento de rendimiento, más de aproximadamente 95% de rendimiento, o más de aproximadamente 97% de rendimiento del producto deseado. Alternativamente, los términos "sustancialmente completa" o "sustancialmente a término" significa que la reacción contiene menos de aproximadamente 50% de material de partida con respecto a su cantidad de partida, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20% , menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,1%, menos de aproximadamente 0,05%, o menos de aproximadamente 0,01% de material de partida con respecto a su importe de partida.

35 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una composición que está "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, menos de aproximadamente 10% en peso, menos de aproximadamente 5% en peso, menos de aproximadamente 3% en peso, menos de aproximadamente 1% en peso, menos de aproximadamente 0,1% en peso, menos de aproximadamente 0,01% en peso, menos de aproximadamente 0,001% en peso, o menos de aproximadamente 0,0001% en peso del compuesto.

40 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una composición que es "sustancialmente pura" significa que la composición tiene un nivel de pureza de más de aproximadamente 80% en peso, más de aproximadamente 90% en peso, más de aproximadamente 95% en peso, más de aproximadamente 97% en peso, más de aproximadamente 99% en peso, más de aproximadamente 99,5% en peso, más de aproximadamente 99,9% en peso, más de aproximadamente 99,95% en peso, más de aproximadamente 99,99% en peso, más de aproximadamente 99,995% en peso, más de aproximadamente 99,999% en peso, más de aproximadamente 99,9995% en peso, o más de aproximadamente 99,9999% en peso.

45 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una composición que es "sustancialmente químicamente pura" significa que la composición tiene un nivel de pureza química de más de aproximadamente 80% en peso, más de aproximadamente 90% en peso, más de aproximadamente 95% en peso, más de aproximadamente 97% en peso, más de aproximadamente 99% en peso, más de aproximadamente 99,5% en peso, más de aproximadamente 99,9% en peso, más de aproximadamente 99,95% en peso, más de aproximadamente 99,99% en peso, más de aproximadamente 99,995% en peso, más de aproximadamente 99,999% en peso, más de aproximadamente 99,9995% en peso, o más de aproximadamente 99,9999% en peso. En otras palabras, la composición está sustancialmente libre de una o más impurezas químicas.

50 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una composición que es "sustancialmente físicamente pura" significa que la composición tiene un nivel de pureza física, tal como, por ejemplo, un nivel de pureza de la forma cristalina, de más de aproximadamente 80% en peso, más de

- aproximadamente 90% en peso, más de aproximadamente 95% en peso, más de aproximadamente 97% en peso, más de aproximadamente 99% en peso, más de aproximadamente 99,5% en peso, más de aproximadamente 99,9% en peso, mayor de aproximadamente 99,95% en peso, más de aproximadamente 99,99% en peso, más de aproximadamente 99,995% en peso, más de aproximadamente 99,999% en peso, más de aproximadamente 99,9995% en peso, o más de aproximadamente 99,9999% en peso. En otras palabras, la composición está sustancialmente libre de una o más impurezas físicas, tales como, por ejemplo, polimorfos o formas cristalinas.
- 5 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "grupo orgánico" se refiere a un grupo que contiene al menos un átomo de carbono. Ejemplos del grupo orgánico incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alqueno, alquino, carboxi, acilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalquilo y heterocicloalquilo.
- 10 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "grupo saliente" se refiere a un resto estable que puede ser separado de una molécula en una etapa de ruptura de enlace. En una forma de realización, el grupo saliente incluye, pero no se limita a, flúor, cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, etanosulfonato, trifluorometanosulfonato, bencenosulfonato, 4-metilbencenosulfonato y bromobencenosulfonato.
- 15 A menos que se especifique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo compuestos intermedios útiles para la preparación de los compuestos, que contienen grupos funcionales reactivos (tales como, sin limitación, restos de carboxi, hidroxilo y amino), también abarcan derivados protegidos adecuados de los mismos. "Derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que un sitio reactivo o sitios se bloquean con uno o más grupos protectores (también conocidos como grupos de bloqueo). Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo, *tert*-butilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para los grupos amino y amido incluyen acetilo *tert*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, sililo, y similares. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen metilo, bencilo, acetilo, sililo, y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por aquellos con conocimientos normales en la técnica. La elección y el uso de grupos protectores y las condiciones de reacción para instalar y eliminar los grupos protectores se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, Wiley Interscience, 2006; Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thieme, 2005.
- 20 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "hidrógeno" abarca protones (¹H), deuterio (²H), tritio (³H), y/o mezclas de los mismos.
- 25 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término, "halo", "halógeno" o "haluro" se refiere a flúor, cloro, bromo y/o yodo.
- 30 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "metileno" se refiere a un grupo divalente -CH₂-.
- Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "carbonilo" se refiere a un grupo -C(=O)- divalente.
- 35 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un radical lineal o ramificado de hidrocarburo saturado monovalente, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "alquilo" también abarca tanto un alquilo lineal como ramificado, a menos que se especifique lo contrario. En ciertas formas de realización, el alquilo es un radical lineal de hidrocarburo saturado monovalente que tiene de 1 a 20 (C₁₋₂₀), de 1 a 15 (C₁₋₁₅), de 1 a 12 (C₁₋₁₂), de 1 a 10 (C₁₋₁₀), o de 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado que tiene de 1 a 20 (C₁₋₂₀), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono.
- 40 Como se usa en este documento, grupos alquilo lineales C₁₋₆ y ramificados C₃₋₆ también se conocen como "alquilo inferior". Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isómeras), *n*-propilo, *i* propilo, butilo (incluyendo todas las formas isómeras), *n*-butilo, *i* butilo, *t*-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isómeras), y hexilo (incluyendo todas las formas isómeras). Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o a un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.
- 45 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o un grupo aromático monovalente multicíclico que contiene al menos un anillo de hidrocarburo aromático. En ciertas formas de realización, el arilo tiene de 6 a 20 (C₆₋₂₀), de 6 a 15 (C₆₋₁₅), o de 6 a 10 (C₆₋₁₀) átomos de anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros puede ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas formas de realización, el arilo puede también estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.
- 50 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico aromático y/o un grupo aromático multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y
- 55

N. cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, y/o de uno a cuatro átomos de N, siempre que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertas formas de realización, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo, y triazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopirranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizínilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo, y tienopiridilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, benzindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y xantenilo. En ciertas formas de realización, los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heteroalquilo" o "grupo heteroalquilo" se refiere a un grupo univalente derivado de un grupo alquilo, donde al menos un grupo metileno se reemplaza por un heteroátomo o un grupo hetero tal como O, S, o NR, donde R es H o un grupo orgánico.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alcoxi" o "grupo alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que está vinculado a otro grupo a través de un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo). Un grupo alcoxi puede estar sustituido o no sustituido con uno o más sustituyentes adecuados. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a grupos alcoxi (C₁-C₆), tales como -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-2-metil-1-propilo, -O-2-metil-2-propilo, -O-2-metil-1-butilo, -O-3-metil-1-butilo, -O-2-metil-3-butilo, -O-2,2-dimetil-1-propilo, -O-2-metil-1-pentilo, -O-3-metil-1-pentilo, -O-4-metil-1-pentilo, -O-2-metil-2-pentilo, -O-3-metil-2-pentilo, -O-4-metil-2-pentilo, -O-2,2-dimetil-1-butilo, -O-3,3-dimetil-1-butilo, -O-2-etil-1-butilo, -O-butilo, -O-isobutilo, O-*terc*-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, y -O-hexilo. Un grupo alcoxi puede estar sustituido o no sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. En algunas formas de realización, la cadena de alquilo de un grupo alquiloxi es lineal o ramificada, y tiene de 1 a 8 átomos de carbono, denominado en este documento como "alcoxi (C₁-C₈)".

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "ariloxi" o "grupo ariloxi" se refiere a un grupo O-arilo, en donde el arilo es como se definió en otra parte de este documento. Un grupo ariloxi puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. En algunas formas de realización, el anillo de arilo de un grupo ariloxi es un anillo monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, referido en este documento como "ariloxi(C₆)".

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alcoxycarbonilo" o "grupo alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo monovalente de fórmula -C(=O)-alcoxi. En algunas formas de realización, la cadena de hidrocarburo de un grupo alcoxycarbonilo es lineal o ramificada, y tiene de 1 a 8 átomos de carbono, referido en este documento como un grupo "alcoxycarbonilo inferior".

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aciloxi" o "grupo aciloxi" se refiere a un grupo monovalente de la fórmula -O-C(=O)alquilo o -O-C(=O)-arilo, en donde alquilo y arilo son como se definió en este documento en otra parte.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "acilo" o "grupo acilo" se refiere a un grupo monovalente de la fórmula -C(=O)H, -C(=O)-alquilo, o -C(=O)-arilo, en donde alquilo y arilo son como se definió en este documento en otra parte.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más (en formas de realización específicas, de uno a cinco) dobles enlaces carbono-carbono. El alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "alquenilo" también abarca radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans" o, alternativamente, configuraciones "E" y "Z", como se aprecia por aquellos expertos con conocimientos en la técnica. Tal como se utiliza en este documento, el término "alquenilo" abarca tanto un alquenilo lineal como un alquenilo ramificado, a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, alquenilo C₂₋₆ se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, el alquenilo es un radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀) o de 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo, y 4-metilbutenilo.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más (en formas de realización específicas, de uno a cinco) triples enlaces carbono-carbono. El alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "alquinilo" también abarca un alquinilo tanto lineal como ramificado, a menos

que se especifique lo contrario. En ciertas formas de realización, el alquinilo es un radical de hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀), o de 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH). Por ejemplo, alquinilo C₂₋₆ se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente cíclico saturado con puente y/o no puenteado, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento. En ciertas formas de realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo, y adamantilo.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. En ciertas formas de realización, ambos alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "heterocicloalquilo", "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico y/o sistema de anillo multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en donde uno o más de los átomos del anillo no aromáticos son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, o N; y los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. En ciertas formas de realización, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. En ciertas formas de realización, el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico, o tetracíclico, que puede incluir un sistema de anillos condensados o puenteados, y en el que los átomos de nitrógeno o de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos pueden ser parcialmente o totalmente saturados, o aromáticos. El heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono lo que resulta en la creación de un compuesto estable. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopirranilo, benzopirranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiopirranilo, benzoxazinilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, cumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropirranilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahydroquinolinilo, y 1,3,5-tritianilo. En ciertas formas de realización, el heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "opcionalmente sustituido" pretende significar que un grupo, tal como un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, o heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre, por ejemplo, (a) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (en formas de realización específicas, uno, dos, tres, o cuatro) sustituyentes Q¹; y (b) halo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en donde cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más (en formas de realización específicas, uno, dos, tres, o cuatro) sustituyentes Q¹; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al que están unidos forman un heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más (en formas de realización específicas, uno, dos, tres, o cuatro) sustituyentes Q¹. Tal como se usa en este documento, todos los grupos que pueden ser sustituidos están "opcionalmente sustituidos", a menos que se especifique lo contrario.

En formas de realización específicas, cada Q¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en (a) ciano, halo, y nitro; y (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)RH, -NR^eC(O)ORH, -NR^eC(O)NR^fR^g, NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, S(O)NR^fR^g y S(O)₂NR^fR^g, en donde cada R^e, R^f, R^g y R^h es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo de N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

5 Cuando un compuesto proporcionado en este documento contiene uno o más restos ácidos o básicos, el compuesto puede existir como una sal. Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "sal" o "sales" de un compuesto se refiere a la(s) sal(es) de un compuesto que tiene grupos básicos o ácidos, y las sales se preparan a partir del compuesto y uno o más ácidos, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos; o una o más bases, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. En ciertas formas de realización, los compuestos proporcionados en este documento son de naturaleza básica y son capaces de formar sales con diversos ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de dichos compuestos básicos se describen en este documento en otra parte. En ciertas formas de realización, los compuestos proporcionados en este documento son de naturaleza ácida y son capaces de formar sales con diversas bases inorgánicas u orgánicas. 10 Los ejemplos no limitantes de tales sales con bases inorgánicas incluyen sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. En ciertas formas de realización, la sal de un compuesto proporcionado en este documento comprende uno o más contra-iones ácidos o básicos, incluyendo, pero no limitado a: acetato, ascorbato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, muscato, napsilato, nitrato, oxalato, pantotenato, fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, bisulfato, sulfito, tanato, tartrato, teoclato, trietioduro, y/o pamoato, y similares; o iones de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, zinc, hierro, y/o amonio, y similares; o *N,N*-diciclohexilmetilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, etanolamina, 2,6-lutidina, *N*-metilmorfolina, piridina, y/o trietilamina, y similares; o aminoácidos, y/o aminoácidos protegidos, y similares. 20

25 Cuando un compuesto proporcionado en este documento contiene un resto ácido o básico, también puede proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable (véase, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stahl y Wermuth, editores; Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002). Tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, o bases farmacéuticamente aceptables no tóxicas, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. En una forma de realización, los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan al, ácido acético, adípico, *L*-ascórbico, *L*-aspártico, cáprico, carbónico, cítrico, fumárico, galactárico, *D*-glucoheptanoico, *D*-glucónico, *D*-glucurónico, glutámico, glutárico, glicerofosfórico, hipúrico, clorhídrico, *DL*-láctico, láurico, maleico, (-)-*L*-málico, fosfórico, sebácico, succínico, sulfúrico, (+)-*L*-tartárico, y tiociánico. En una forma de realización, los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan al, ácido algínico, benzenosulfónico, benzoico, (+)-canfórico, caprílico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-, gentísico, 2-oxoglutárico, isobutírico, lactobiónico, malónico, metanosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 35 naftaleno-2-sulfónico, 1-hidroxi 2-naftoico, nicotínico, oleico, orótico, oxálico, pamoico, propiónico, (-)-*L*-piroglutámico y *p*-toluenosulfónico.

40 En una forma de realización, los ácidos adecuados para uso en la preparación de sales incluyen, pero no se limitan al, ácido acético, 2,2-dicloroacético, aminoacilado, adípico, algínico, antranílico, ascórbico, aspártico, *L*-aspártico, *D*-aspártico, benzenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, bórico, canfórico, (+)-canfórico, (-)-canfórico, canforsulfónico, (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico, (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, ciclohexanosulfámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etenosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galactárico, galacturónico, gentístico, glucarénico, glucoheptónico, glucónico, *D*-glucónico, *L*-glucónico, glucurónico, *D*-glucurónico, *L*-glucurónico, glutámico, *D*-glutámico, *L*-glutámico, glutárico, oxoglutárico, α -oxoglutárico, β -oxoglutárico, glicólico, glicídico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, isetiónico, láctico, *D*-láctico, *L*-láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, *D*-málico, *L*-málico, malónico, mandélico, (+)-mandélico, (-)-mandélico, metanosulfónico, múcico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, perclórico, fenilacético, fosfórico, propiónico, piroglutámico, *L*-piroglutámico, *D*-piroglutámico, sacárico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, *DL*-tartárico, *D*-tartárico, *L*-tartárico, tiociánico, 50 *p*-toluenosulfónico, trifluoroacético, trifluorometanosulfónico, undecilénico, y valérico.

55 En una forma de realización, las bases adecuadas para uso en la preparación de sales, incluyen, pero no están limitadas a, bases inorgánicas, tales como el hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc, hidróxido de litio, o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como las aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, aminas alifáticas y aromáticas, incluyendo *L*-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, *N,N*-diciclohexilmetilamina, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, *N*-metil-glucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, *L*-lisina, 2,6-lutidina, morfolina, *N*-metil-morfolina, 4-(2-hidroxietyl)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietyl)-pirrolidina, piridina, quinclidina, quinolina, isoquinolina, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, *N*-metil-*D*-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina. 60

En una forma de realización, "sal", "sales" o "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto (I) se refiere a la(s) sal(es) de adición de ácido(s) del Compuesto (I), derivadas de ácidos inorgánicos y/o ácidos orgánicos, como se

describió en este documento en otros lugares. En una forma de realización, la sal se forma a partir del ácido clorhídrico. En una forma de realización, la sal es una sal de dihidrocloruro. En una forma de realización, la sal se forma a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, bórico, fosfórico, o sulfúrico. En una forma de realización, la sal se forma a partir del ácido acético, cítrico, fumárico, maleico, málico, malónico, oxálico, succínico, tartárico, p-toluensulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, trifluorometanosulfónico, bencenosulfónico, bromobencenosulfónico o trifluoroacético.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en este documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina sólida de un compuesto proporcionado en este documento o una sal o complejo del mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden presentar diferentes propiedades físicas, químicas, biológicas y/o espectroscópicas, entre otras.

Hay que señalar que, cuando los isómeros estructurales son interconvertibles, el compuesto proporcionado en este documento puede existir como un único tautómero o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomería de protones en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto, o un grupo oxima; o la llamada tautomería de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático. De ello se deduce que un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "fármaco" y "agente terapéutico" se refiere a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir, gestionar, y/o mejorar uno o más síntomas de una condición, trastorno o enfermedad.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "ingrediente activo", "sustancia activa" o "ingrediente farmacéutico activo" se refiere a un compuesto o una sustancia, que se administra, solo o en combinación con otro(s) compuesto(s) farmacéuticamente activo(s), y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de una condición, trastorno o enfermedad. Como se usa en este documento, "ingrediente activo", "sustancia activa", e "ingrediente farmacéutico activo" puede ser una sal, solvato, hidrato, polimorfo, o isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en este documento.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a una material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, disolvente o material de encapsulación líquido o sólido. En una forma de realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins (2005); *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª edición, Rowe *et al.*, editores, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association (2005); y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª edición, Ash & Ash editores, Gower Publishing Company (2007); *Pharmaceutical Preformulation and formulation*, 2ª edición, Gibson editor, CRC Press (2009).

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas formas de realización, los términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad o trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno. En algunas formas de realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en este documento, con o sin otro agente activo adicional, después de la aparición de los síntomas de la enfermedad particular.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. En ciertas formas de realización, los términos se refieren al tratamiento con o a la administración de un compuesto proporcionado en este documento, con o sin otro compuesto activo adicional, antes de la aparición de los síntomas, en particular para pacientes en riesgo de enfermedades o trastornos proporcionados en este documento. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad específica. Los pacientes con historia familiar de una enfermedad, en particular, son candidatos para regímenes preventivos en ciertas formas de realización. Además, los pacientes que tienen un historial de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. En este sentido, el término "prevención" puede ser usado de forma intercambiable con el término "tratamiento profiláctico".

Tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "gestionar", "gestionando" y "gestión" se refiere a prevenir o retrasar la progresión, extensión o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que en un sujeto se derivan de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado una cura de la enfermedad o trastorno. En este sentido, el término "gestionar" abarca el tratamiento de un paciente que había sufrido la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "sujeto" se define en este documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitado a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En formas de realización específicas, el sujeto es un ser humano.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "trastorno o enfermedad proliferativa" se refiere a la proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que resulta en daño (es decir, incomodidad o disminución de la esperanza de vida) para los organismos multicelulares. Un trastorno o enfermedad proliferativa pueden ocurrir en diferentes tipos de animales y seres humanos. Por ejemplo, como se usa en este documento, "trastorno o enfermedad proliferativa" incluye trastornos neoplásicos y otros trastornos proliferativos.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "trastorno o enfermedad neoplásico" o "cáncer" se refiere a un tumor que resulta de un crecimiento celular anormal o incontrolado. Los ejemplos de trastornos neoplásicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos hematopoyéticos, tales como los trastornos mieloproliferativos, trombocitemia, trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide angiogénica, mielofibrosis (MF), mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM), mielofibrosis idiopática crónica (IMF), policitemia vera (PV), las citopenias y síndromes premalignos mielodisplásicos; cánceres, tales como el glioma, carcinoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de la nasofaringe, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de la glándula salival, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de útero, y malignidades hematológicas, tales como la leucemia, leucemia aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica, leucemia linfoblástica aguda y la leucemia positiva Philadelphia.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "malignidad hematológica" se refiere a un cáncer de las células derivadas de la médula ósea incluyendo sangre, médula ósea y tejido linfático. Ejemplos de enfermedades malignas hematológicas incluyen, por ejemplo, la mielodisplasia, linfomas, leucemias, linfomas (no Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también conocida como linfoma de Hodgkin) y mieloma, tales como la leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia aguda indiferenciada (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de células T adultas, AML con mielodisplasia trilineaje (AML/TMDS), leucemia de linaje mezclado (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDS), trastornos mieloproliferativos (MPD), y el mieloma múltiple, (MM).

Como se usa en este documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "leucemia" se refiere a neoplasias malignas de los tejidos que forman la sangre, ya sea de linaje linfocítico o de linaje mieloide, incluyendo, pero no limitado a, la leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser de recaída, refractaria o resistente a la terapia convencional.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "leucemia promielocítica" o "leucemia promielocítica aguda" se refiere a una neoplasia maligna de la médula ósea en la que hay una deficiencia de células sanguíneas maduras en la línea mieloide de las células y un exceso de células inmaduras llamadas promielocitos. Por lo general se caracteriza por un intercambio de partes entre los cromosomas 15 y 17.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "leucemia linfocítica aguda", "leucemia linfoblástica aguda," o "ALL" se refiere a una enfermedad maligna causada por el crecimiento y desarrollo anormales de células blancas no granuladas tempranas de la sangre o linfocitos.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "leucemia de células T" se refiere a una enfermedad en la que ciertas células del sistema linfocítico llamadas linfocitos T o células T son malignas. Las células T son células blancas de la sangre que normalmente pueden atacar células infectadas por virus, células extrañas, y células cancerosas; y que producen sustancias que regulan la respuesta inmune.

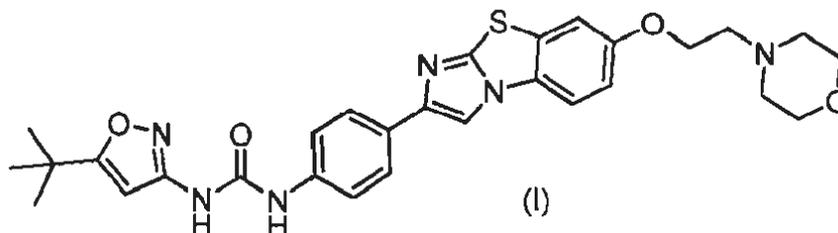
Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "recidivado" se refiere a una situación en la que un sujeto o un mamífero, que ha tenido una remisión de cáncer después de la terapia tienen un retorno de las células cancerosas.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en la que un sujeto o un mamífero, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células cancerosas residuales en su cuerpo.

5 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "agente anticáncer" se entiende que incluye agentes antiproliferativos y agentes quimioterapéuticos, incluyendo, pero no limitado a, antimetabolitos (por ejemplo, análogos de pirimidina incluyendo, pero no limitado a 5-fluorouracilo, floxuridina, capecitabina, clofarabina; fludarabina, 5-azacitidina; arabinósido de citosina (incluyendo pero no limitado a la citarabina, Ara-C, HDAC (alta dosis de citarabina)); análogos del ácido fólico incluyendo pero no limitado al metotrexato; agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, los alcaloides de la vinca, tales como vincristina y vinblastina; y los taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, la mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, carmustina, azacitidina, decitibina, busulfán, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida y nitrosoureas tales como la carmustina, lomustina, biscloroetilnitrosourea, e hidroxourea), agentes de platino (por ejemplo, el cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino (JM-216), y CI-973), antraciclinas (por ejemplo, la doxorubicina y daunorubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, la mitomicina, bleomicina, idarrubicina, adriamicina, doxorubicina, daunorubicina (incluyendo pero no limitado a, la daunomicina, rubidomicina, o cerubidina), y mitoxantrona), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido y camptotecinas), antagonistas de purina o antagonistas de pirimidina (por ejemplo, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, clofarabina, y gemcitabina), agentes de maduración de las células (por ejemplo, trióxido de arsénico y tretinoína), inhibidores de la enzima de reparación del ADN (por ejemplo, podofilotoxinas, etopósido, irinotecan, topotecan, y tenipósido), enzimas que impiden la supervivencia celular (por ejemplo, asparaginasa y pegaspargasa), inhibidores de la histona desacetilasa (por ejemplo, vorinostat), u otros agentes citotóxicos (por ejemplo, fosfato de estramustina, dexametasona, prednimustina, e lprocarbazona), hormonas (por ejemplo, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, gemtuzumab ozogamicina, alemtuzumab, rituximab, e itrium-90-ibritumomab tiuxetan), inmunomoduladores (por ejemplo, la talidomida y la lenalidomida), inhibidores de la quinasa Bcr-Abl (por ejemplo, AP23464, AZD0530, CGP76030, PD180970, SKI-606, imatinib, BMS354825 (dasatinib), AMN 107 (nilotinib), y VX-680), otros inhibidores de la quinasa (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, sunitinib, y sorafenib), agonistas o antagonistas de hormonas, agonistas parciales o antagonistas parciales, cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones, interleucinas, y el factor de necrosis tumoral), hipertermia y crioterapia, y agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos).

35 Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "resistencia a los fármacos" se refiere a la condición en donde una enfermedad no responde al tratamiento de un fármaco o fármacos. La resistencia a fármacos puede ser intrínseca, lo que significa que la enfermedad nunca ha sido sensible al fármaco o fármacos, o puede ser adquirida, lo que significa que la enfermedad deja de responder a un fármaco o fármacos a los que la enfermedad había respondido previamente. En ciertas formas de realización, la resistencia a fármacos es intrínseca. En ciertas formas de realización, la resistencia a los fármacos es adquirida. Tal como se utiliza en este documento, el término "resistencia a los fármacos" se entiende que incluye la resistencia a imatinib, a erlotinib, a sorafenib, a sunitinib, a dasatinib, y/o resistencia a nilotinib.

Tal como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario el "Compuesto (I)" o "AC220" se refiere al compuesto siguiente:

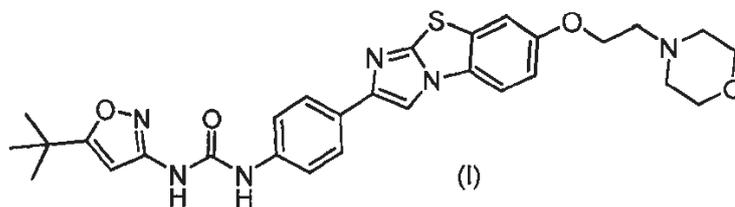


45 Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a la estructura, debe concedérsele más peso a la estructura representada.

B. Procedimientos

50 En el presente documento se proporcionan procedimientos para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1, 3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. En general, los procedimientos proporcionados en este documento abarcan procedimientos seguros, eficientes, rentables, y/o fácilmente escalables útiles para la gran escala o la

producción comercial de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.



5 En una forma de realización, se proporcionan en este documento procedimientos para la producción de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3] benzo-tiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que es sustancialmente puro. En una forma de realización, se proporcionan en este documento procedimientos para la producción de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que es sustancialmente químicamente puro. En una forma de realización, se proporcionan en este documento procedimientos para la producción de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que es sustancialmente físicamente pura. En una forma de realización, se proporcionan en este documento procedimientos para la producción de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que es adecuado para uso en seres humanos, tales como para tratar, prevenir, y/o gestionar enfermedades o condiciones, incluyendo, pero no limitado a, enfermedades proliferativas, enfermedades mediadas por FLT-3, y cánceres.

20 En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento producen *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una escala de más de 1 gramo, más de 10 gramos, más de 50 gramos, más de 100 gramos, más de 500 gramos, más de 1.000 gramos, más de 5.000 gramos, más de 10.000 gramos, más de 50.000 gramos, más de 100.000 gramos o más de 500.000 gramos.

25 En una forma de realización, los procedimiento proporcionados en este documento producen *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, con un rendimiento global de más de aproximadamente 10%, más de aproximadamente 15%, más de aproximadamente 20%, más de aproximadamente 25%, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 35%, más de aproximadamente 40%, más de aproximadamente 45%, más de aproximadamente 50%, más de aproximadamente el 55%, más de aproximadamente 60%, más de aproximadamente 65%, más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 75%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, o más de aproximadamente 95%, en donde el rendimiento se calcula sobre la base del material de partida, tal como, por ejemplo, 3-amino-5-*terc*-butil isoxazol (IX), el compuesto (II), el compuesto (IV), o el compuesto (VI), que se describen en el presente documento en otra parte. En una forma de realización, el rendimiento se calcula basándose en el material de partida, tal como, por ejemplo, 3-amino-5-*terc*-butil isoxazol, 2-amino-6-metoxibenzotiazol, 2-bromo-4'-nitroacetofenona, o 4-(2-cloroetil)morfolina.

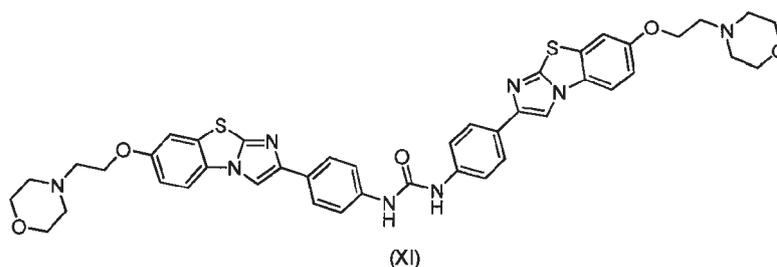
35 En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento producen *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que es sustancialmente puro. En una forma de realización, la pureza de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, es más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 96 % p/p, más de aproximadamente 97% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, más de aproximadamente 99,9% p/p, más de aproximadamente 99,95% p/p, más de aproximadamente 99,98% p/p, o más de aproximadamente 99,99% p/p en relación con el lote total.

45 En una forma de realización, las impurezas totales en *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]-il]benzotiazol-2-il, fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, producido por un procedimiento proporcionado en este documento es de menos de aproximadamente 5% p/p, menos de aproximadamente 4% p/p, menos de aproximadamente 3% p/p, menos de aproximadamente 2% p/p, menos de aproximadamente 1% p/p, menos de aproximadamente 0,5% p/p, menos de aproximadamente 0,2% p/p, menos de aproximadamente 0,1% p/p, menos de aproximadamente 0,05% p/p, menos de aproximadamente 0,02% p/p, menos de aproximadamente 0,01% p/p, menos de aproximadamente 0,005% p/p, o menos de aproximadamente 0,001% p/p en relación con el lote total.

En una forma de realización, un componente de impureza individual en *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, producido mediante un procedimiento proporcionado en este documento, es de menos de aproximadamente el 5% p/p, menos de aproximadamente 2% p/p, menos de aproximadamente 1% p/p, menos de aproximadamente 0,9% p/p, menos de aproximadamente 0,8% p/p, menos de aproximadamente 0,7% p/p, menos de aproximadamente 0,6% p/p, menos de aproximadamente 0,5% p/p, menos de aproximadamente 0,4% p/p, menos de aproximadamente 0,3% p/p, menos de aproximadamente 0,2% p/p, menos de aproximadamente 0,1% p/p, menos de aproximadamente 0,05% p/p, menos de aproximadamente 0,01% p/p, menos de aproximadamente 0,005% p/p, menos de aproximadamente 0,001% p/p, menos de aproximadamente 0,0005% p/p, o menos de aproximadamente 0,0001% p/p en relación con el lote total.

En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento producen *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que es sustancialmente física y/o químicamente puro. En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento producen un polimorfo o una forma cristalina de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, que es sustancialmente físicamente puro. En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento producen un polimorfo o una forma cristalina de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo, que es sustancialmente químicamente puro. En una forma de realización, la pureza física de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, es más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 96% p/p, más de aproximadamente 97% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, más de aproximadamente 99,9% p/p, más de aproximadamente 99,95% p/p, más de aproximadamente 99,98% p/p, o más de aproximadamente 99,99% p/p en relación con el lote total. En una forma de realización, la pureza química de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, es de más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 96% p/p, más de aproximadamente 97% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, más de aproximadamente 99,9% p/p, más de aproximadamente 99,95% p/p, más de aproximadamente 99,98% p/p, o más de aproximadamente 99,99% p/p en relación con el lote total.

En una forma de realización, el perfil de pureza de una mezcla de reacción o un producto aislado de los procedimientos proporcionados en este documento se analiza por uno o más método(s) de análisis, tales como, por ejemplo, HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), GC (cromatografía de gases), y TLC (cromatografía en capa fina), como se describe en este documento en otra parte. En una forma de realización, una impureza es detectable por un método analítico, tal como, por ejemplo, HPLC, GC, o TLC. En una forma de realización, una impureza contemplada está por debajo del nivel de detección, es decir, es indetectable por un método analítico, tal como, por ejemplo, HPLC, GC, o TLC. En una forma de realización, la impureza o impurezas contempladas en la mezcla de reacción o producto aislado con los procedimientos proporcionados en este documento incluyen, pero no se limitan a, el material de partida usado en la reacción o material de partida utilizado en las etapas siguientes. En una forma de realización, la impureza o impurezas contempladas en la mezcla de reacción o producto aislado de las Etapas F y G incluyen, pero no se limitan a, *N*-{4-[7-(2-morfolin-4-iletóxi)(4-hidroimidazo[2,1*b*]benzotiazol-2-il]fenil}{4-[7-(2-morfolin-4-iletóxi)(4-hidroimidazo[2,1*b*]benzotiazol-2-il]fenil}amino)carboxamida (XI), entre otras. En una forma de realización, cuando se utiliza como material de partida cloroformiato de fenilo en la Etapa F, la impureza o impurezas contempladas en la mezcla de reacción o en el producto aislado es el fenol. En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento producen *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde la impureza de urea simétrica (XI) está presente a un nivel de aproximadamente 0%, menos de aproximadamente 0,05%, menos de aproximadamente 0,1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,8%, menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 2%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 6%, o menos de aproximadamente 7%, por ejemplo, tal como se analiza por HPLC (% del área en relación al total). En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento producen *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) o una sal solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde la impureza de urea simétrica (XI) es de menos de aproximadamente 0,05%, por ejemplo, tal como se analiza por HPLC (% de área con relación al total). En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento producen *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde la impureza de urea simétrica (XI) no es detectable, tal como por ejemplo, por análisis de HPLC. En una forma de realización, los procedimientos proporcionados en este documento producen *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, con un perfil de pureza como se muestra en las figuras 18 o 19.



En una forma de realización, la mezcla de reacción o el producto aislado con los procedimientos proporcionados en este documento no contiene ninguna impureza detectable (XI), como se monitoriza por un método, tal como, por ejemplo, HPLC. En una forma de realización, la mezcla de reacción o el producto aislado con los procedimientos proporcionados en este documento contiene la impureza (XI) a un nivel de menos de aproximadamente 0,5% p/p, menos de aproximadamente 0,2% p/p, menos de aproximadamente 0,1% p/p, menos de aproximadamente 0,05% p/p, menos de aproximadamente 0,02% p/p, menos de aproximadamente 0,01% p/p, menos de aproximadamente 0,005% p/p, menos de aproximadamente 0,002% p/p, menos de aproximadamente 0,001% p/p, menos de aproximadamente 0,0005% p/p, menos de aproximadamente 0,0002% p/p, o menos de aproximadamente 0,0001% p/p en relación con el lote total.

En una forma de realización, la impureza o impurezas contempladas en un producto aislado con los procedimientos proporcionados en este documento es un compuesto orgánico volátil, tal como, por ejemplo, metanol, dimetilformamida, diclorometano, tolueno, acetona, metil-*terc*-butil-éter, etanol, o tetrahidrofurano. En una forma de realización, la impureza o impurezas contempladas en un producto aislado con los procedimientos proporcionados en este documento es un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, metanol, dimetilformamida, diclorometano, tolueno, acetona, metil-*terc*-butiléter, etanol, o tetrahidrofurano.

En una forma de realización, la pérdida de peso en el secado (LOD) de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea (I) o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, producido por un proceso proporcionado en este documento, es de menos de aproximadamente 5% p/p, menos de aproximadamente 2% p/p, menos de aproximadamente 1% p/p, menos de aproximadamente 0,9% p/p, menos de aproximadamente 0,8% p/p, menos de aproximadamente 0,7% p/p, menos de aproximadamente 0,6% p/p, menos de aproximadamente 0,5% p/p, menos de aproximadamente 0,4% p/p, menos de aproximadamente 0,3% p/p, menos de aproximadamente 0,2% p/p, menos de aproximadamente 0,1% p/p, menos de aproximadamente 0,05% p/p, o menos de aproximadamente 0,01% p/p en relación con el lote total.

En una forma de realización, el residuo de ignición de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea (I) o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, producido mediante un procedimiento proporcionado en este documento, es de menos de aproximadamente el 1% p/p, menos de aproximadamente 0,9% p/p, menos de aproximadamente 0,8% p/p, menos de aproximadamente 0,7% p/p, menos de aproximadamente 0,6% p/p, menos de aproximadamente 0,5% p/p, menos de aproximadamente 0,4% p/p, menos de aproximadamente 0,3% p/p, menos de aproximadamente 0,2% p/p, menos de aproximadamente 0,1% p/p, menos de aproximadamente 0,05% p/p, o menos de aproximadamente 0,01% p/p en relación con el lote total.

En una forma de realización, la impureza total basada en metal pesado de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3] benzotiazol-2-il]fenil]urea (I) o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, producido por un proceso proporcionado en este documento, es de menos de aproximadamente 500 ppm (partes por millón) p/p, menos de aproximadamente 200 ppm p/p, menos de aproximadamente 100 ppm p/p, menos de aproximadamente 50 ppm p/p, menos de aproximadamente 20 ppm p/p, menos de aproximadamente 10 ppm p/p, menos de aproximadamente 5 ppm p/p, menos de aproximadamente 2 ppm p/p, menos de aproximadamente 1 ppm p/p, menos de aproximadamente 0,5 ppm p/p, menos de aproximadamente 0,2 ppm p/p, o menos de aproximadamente 0,1 ppm p/p con relación al lote total.

En una forma de realización, se proporcionan en este documento procedimientos para preparar *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea (I) o una sal solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que está sustancialmente libre de uno o más disolventes residuales, incluyendo, pero no limitado a, metanol, etanol, dimetilformamida, tolueno, diclorometano, acetona, metil-*terc*-butiléter, y tetrahidrofurano. En una forma de realización, el disolvente residual o el disolvente residual contemplado es de menos de aproximadamente 5.000 ppm p/p, menos de aproximadamente 2.000 ppm p/p, menos de aproximadamente 1.000 ppm p/p, menos de aproximadamente 500 ppm p/p, menos de aproximadamente 200 ppm p/p, menos de aproximadamente 100 ppm p/p, menos de aproximadamente 50 ppm p/p, menos de aproximadamente 20 ppm p/p, menos de aproximadamente 10 ppm p/p, menos de aproximadamente 5 ppm p/p, menos de aproximadamente 2 ppm p/p, menos de aproximadamente 1 ppm p/p, menos de aproximadamente 0,5

ppm p/p, menos de aproximadamente 0,2 ppm p/p, o menos de aproximadamente 0,1 ppm p/p con relación al lote total. En una forma de realización, el disolvente residual contemplado, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, dimetilformamida, tolueno, diclorometano, acetona, metil *terc*-butiléter, y tetrahidrofurano, no se puede detectar.

5 En una forma de realización, se proporcionan en este documento procedimientos para preparar *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene un contenido de agua de menos de aproximadamente 5% p/p, menos de aproximadamente 4% p/p, menos de aproximadamente 3% p/p, menos de aproximadamente 2% p/p, menos de aproximadamente 1% p/p, menos de aproximadamente 0,9% p/p, menos de aproximadamente 0,8% p/p, menos de aproximadamente 0,7% p/p, menos de aproximadamente 0,6% p/p, menos de aproximadamente 0,5% p/p, menos de aproximadamente 0,4% p/p, menos de aproximadamente 0,3 % p/p, menos de aproximadamente 0,2% p/p, o menos de aproximadamente 0,1% p/p en relación con el lote total.

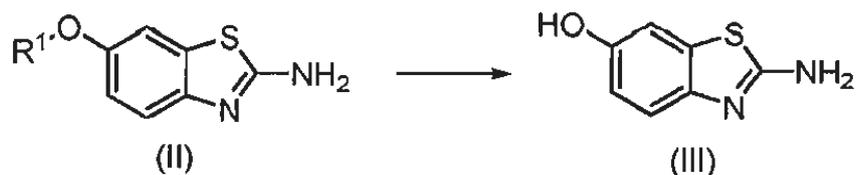
En una forma de realización, se proporcionan en este documento procedimientos para preparar *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I) o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene la apariencia de un sólido blanco o blanquecino.

15 En una forma de realización, una o más etapas de los procedimientos proporcionados en este documento se llevan a cabo bajo condiciones de GMP (buenas prácticas de fabricación). En una forma de realización, una o más etapas de los procedimientos proporcionados en este documento se llevan a cabo en condiciones no de GMP.

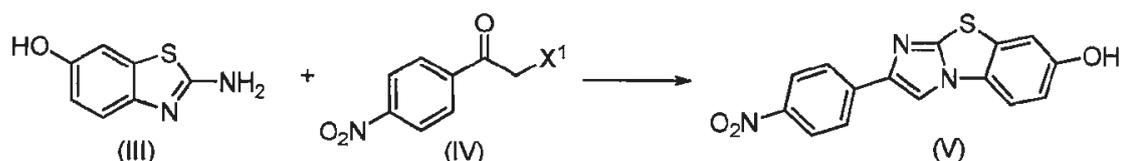
Se proporcionan en este documento procedimientos para la preparación de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1*b*]benzotiazol (VIII) con un derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X) para dar *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I). En una forma de realización, el derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato es fenil 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato. En una forma de realización, el derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato se prepara a partir de 3-amino-5-*terc*-butil isoxazol (IX). En una forma de realización, el rendimiento aislado de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (X) es de más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 98%, o más de aproximadamente 99%. En una forma de realización, la pureza del producto aislado (I) a partir de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (X) es de más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 96% p/p, más de aproximadamente 97% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, más de aproximadamente 99,9% p/p, más de aproximadamente 99,95% p/p, más de aproximadamente 99,98% p/p, o más de aproximadamente 99,99% p/p en relación con el lote total. En una forma de realización, el producto aislado (I) a partir de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (X) está sustancialmente libre de una o más impurezas contempladas. En una forma de realización, el producto aislado (I) a partir de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (X) está sustancialmente libre de la impureza (XI). En una forma de realización, el producto aislado (I) a partir de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (X) no contiene ninguna impureza detectable (XI). En una forma de realización, el producto aislado (I) a partir de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (X) contiene menos de aproximadamente 1% p/p, menos de aproximadamente 0,5% p/p, menos de aproximadamente 0,2% p/p, menos de aproximadamente 0,1% p/p, menos de aproximadamente 0,05% p/p, menos de aproximadamente 0,02% p/p, menos de aproximadamente 0,01% p/p, menos de aproximadamente 0,005% p/p, menos de aproximadamente 0,002% p/p, o menos de aproximadamente 0,001% p/p, de la impureza (XI). En una forma de realización, la relación molar del compuesto (X) con relación al compuesto (VIII) utilizado en la reacción del compuesto (X) con el compuesto (VIII) es de aproximadamente 0,8 (es decir, [Compuesto (X)] / [Compuesto (VIII)] = 0,8), aproximadamente 0,9, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, o aproximadamente 2,0. En una forma de realización, la relación molar de compuesto (X) con relación al compuesto (VIII) utilizado en la reacción del compuesto (X) con el compuesto (VIII) es de aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, o aproximadamente 1,3. En una forma de realización, el producto (I) de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (X) se aísla por filtración o centrifugación. En una forma de realización, el producto (I) de la reacción del compuesto (VIII) con el compuesto (X) se aísla sin cromatografía en columna.

En una forma de realización, se proporcionan en este documento procedimientos para la preparación de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende una cualquiera de la Etapa (F), y una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de las etapas (A), (B), (C), (D), (E), y (G):

(A) convertir 2-amino-6-alcobenzotiazol (II), en donde R¹ es un grupo protector adecuado del hidroxil fenólico, a 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (III);

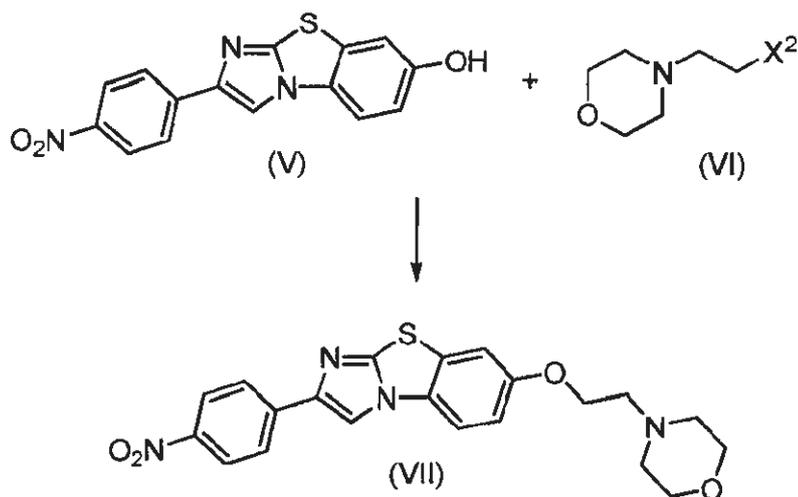


(B) hacer reaccionar 2-amino-6-hidroxibenzotriazol (III) con el compuesto (IV), en donde X^1 es un grupo saliente, para producir 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotriazo-7-ol (V);

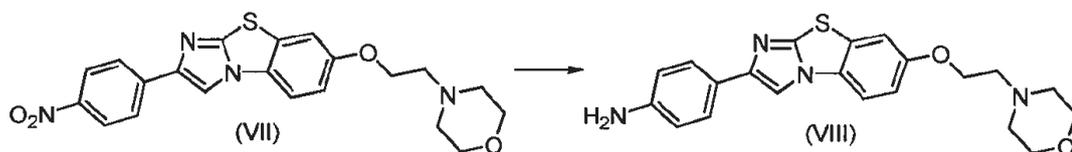


5

C) hacer reaccionar 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotriazo-7-ol (V) con el compuesto (VI), en donde X^2 es un grupo saliente, para dar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotriazol (VII);

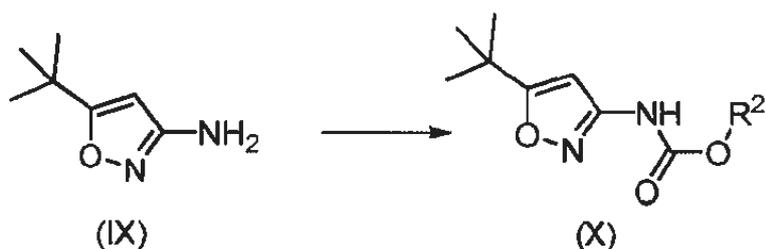


10 (D) reducir 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotriazol (VII) para dar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b]benzotriazol (VIII);

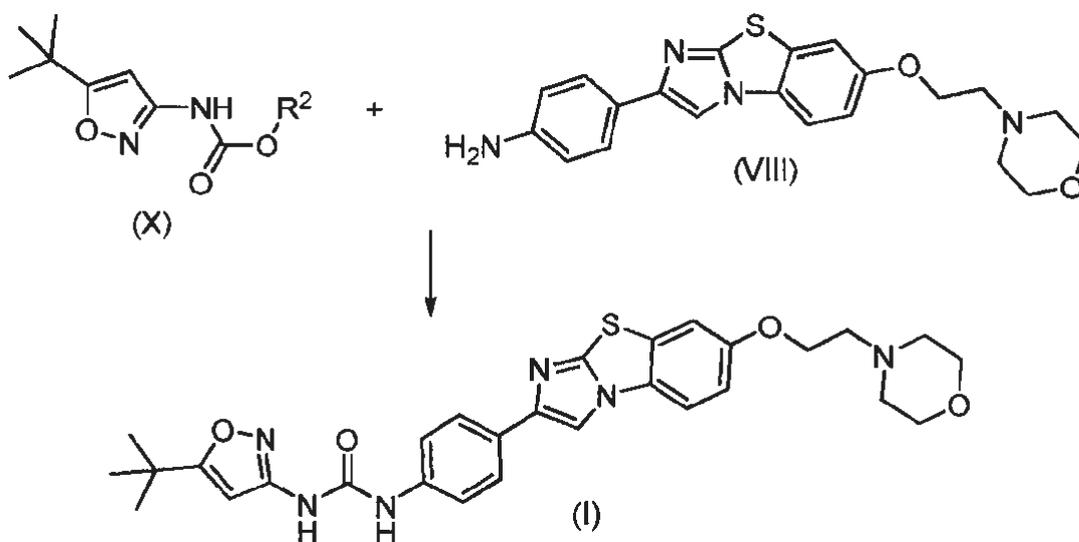


(E) convertir 3-amino-5- *terc*-butil isoxazol (IX) a un derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X), en donde R^2 es arilo, heteroarilo, alquilo, o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

15



(F) hacer reaccionar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol (VIII) con un derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X) para dar *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1*b*][1,3] benzotiazol-2-il]fenil}urea (I); y

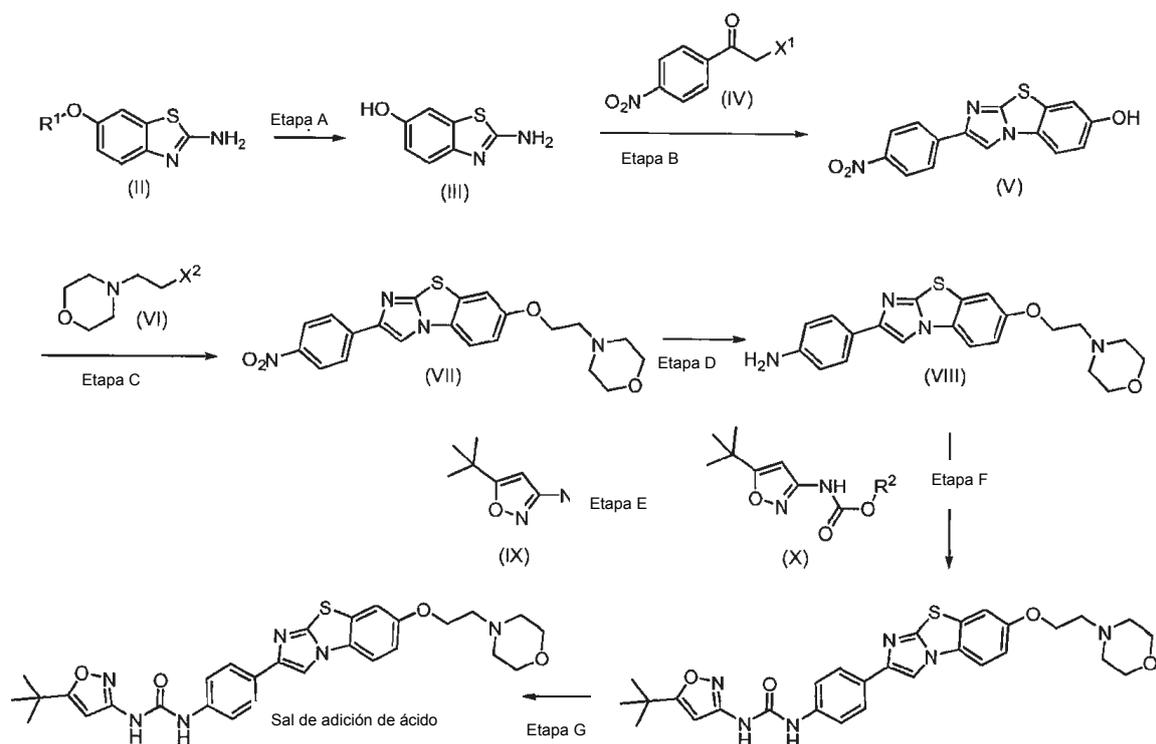


5

(G) convertir *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-etoxi morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea en una sal de adición de ácido de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea.

- 10 En ciertas formas de realización, se proporcionan en este documento procedimientos para la preparación de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se representa en el Esquema 1, en donde R^1 , R^2 , X^1 y X^2 se definen en este documento en otra parte. En formas de realización específicas, se proporcionan en este documento procedimientos para la preparación de *N*-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la Etapa (F) y una cualquiera, dos, tres, cuatro, cinco, seis, de las Etapas A, B, C, D, E y G, como se representa en el Esquema 1.
- 15

Esquema 1:



En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la Etapa E y la Etapa F. En una forma de realización, se proporciona en el presente documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la Etapa F y la Etapa G. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de (5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la Etapa E, la Etapa F, y la Etapa G.

En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la Etapa A y la Etapa F. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la Etapa B y la Etapa F. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la Etapa C y la Etapa F. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la Etapa D y la Etapa F.

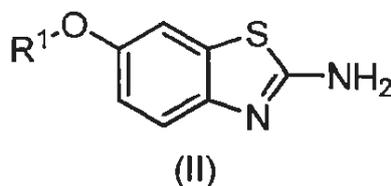
En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas D, E, y F. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas C, D, E, y F. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas B, C, D, E, y F. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas A, B, C, D, E, y F.

En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas D, E, F, y G. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas C, D, E, F, y G. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas B, C, D, E, F, y G. En una forma de realización, se proporciona en este documento un procedimiento para la preparación de *N*-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-*N'*-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (I), o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende las etapas A, B, C, D, E, F y G.

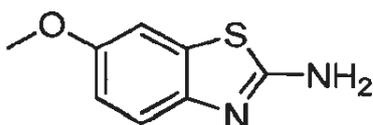
Descripciones detalladas de las etapas A, B, C, D, E, F, y G se proporcionan en este documento en otra parte.

1. Etapa A

En una forma de realización, el compuesto 2-amino-6-alcóxibenzotiazol (II) utilizado en la reacción de la Etapa A es:



en donde R¹ es un grupo protector adecuado de hidroxifenólico. Grupos protectores adecuados de hidroxifenólico se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4^a edición, Wiley Interscience, 2006; Kocienski, "Protecting Groups", 3^a edición, Thieme, 2005. En una forma de realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunas formas de realización, R¹ es alquilo de cadena lineal opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R¹ es alquilo de cadena ramificada opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R¹ es metilo o etilo. En algunas formas de realización, R¹ es metilo. En algunas formas de realización, 2-amino-6-alcóxibenzotiazol (II) es 2-amino-6-metóxibenzotiazol, que está representado por la estructura:



En una forma de realización, 2-amino-6-metóxibenzotiazol se obtiene de un proveedor comercial, tal como, por ejemplo, Sigma-Aldrich®, Inc., Alfa Aesar, Apollo Scientific, Ltd., TCI America, y Du-Hope Grupo Internacional, Nanjing, china.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa A se lleva a cabo por agitación de una mezcla del compuesto (I) y un reactivo de desprotección en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada en un recipiente de reacción hasta que la reacción esté sustancialmente completada. En una forma de realización, se añade el compuesto (I) a una mezcla agitada de un reactivo de desprotección en un disolvente adecuado. En una forma de realización, se añade un reactivo de desprotección a una mezcla agitada del compuesto (I) en un disolvente adecuado.

En una forma de realización, el reactivo de desprotección es un reactivo adecuado para desproteger un grupo de protección de hidroxifenólico. Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a edición, Wiley Interscience, 2006. En una forma de realización, el reactivo de desprotección es el ácido bromhídrico, tribromuro de boro, ácido yodhídrico, o yodotrimetilsilano. En una forma de realización, el reactivo de desprotección es el ácido bromhídrico. En una forma de realización, el reactivo de desprotección es el ácido bromhídrico acuoso. En una forma de realización, el reactivo de desprotección es ácido bromhídrico acuoso al 48% p/p.

En una forma de realización, se utiliza un exceso molar del reactivo de desprotección en la reacción de la Etapa A. En una forma de realización, la relación molar del reactivo de desprotección con relación al compuesto (II) utilizado en la reacción de la Etapa A es de aproximadamente 1 (es decir, [reactivo de desprotección] / [compuesto (II)] = 1), aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6,

aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, o más de aproximadamente 15. En una forma de realización, la relación molar del reactivo de desprotección con relación al compuesto (II) utilizado en la reacción de la Etapa A es aproximadamente 10.

- 5 En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente prótico. En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico. En una forma de realización, la reacción se lleva a cabo en agua.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa A se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, la reacción de la Etapa A se lleva a cabo a temperatura elevada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa A se lleva a cabo en condiciones de reflujo. En una forma de realización, la reacción de la Etapa A se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 50° C, aproximadamente 60° C, aproximadamente 70° C, aproximadamente 80° C, aproximadamente 90° C, aproximadamente 100° C, aproximadamente 110° C, aproximadamente 120° C, o más de aproximadamente 120° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa A se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 105° C y aproximadamente 110° C.

15 El tiempo de reacción de la reacción de la Etapa A puede variar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción, los reactivos, y los equivalentes y las concentraciones de reactivos en la mezcla de reacción. En formas de realización específicas, el tiempo de reacción de la Etapa A es de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, o aproximadamente 24 horas. En algunas formas de realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, o aproximadamente 6 horas, a una temperatura de reacción entre aproximadamente 105° C y aproximadamente 110° C, cuando el reactivo de desprotección es ácido bromhídrico acuoso. En algunas formas de realización, se monitoriza el progreso de la reacción, tal como mediante la adopción de una alícuota de la mezcla de reacción, dilución con un disolvente adecuado, y análisis por HPLC. En una forma de realización, la reacción se detiene cuando la reacción se determina que está sustancialmente completada, por ejemplo, mediante el control del progreso de la reacción. En una forma de realización, la reacción se considera sustancialmente completa cuando la monitorización del progreso de la reacción por HPLC indica que 2-amino-6-alcoxibenzotiazol está presente a un nivel de menos de aproximadamente 2% (es decir, % de área por HPLC < 2%) en la mezcla de reacción.

35 En una forma de realización, cuando la reacción de la Etapa A está sustancialmente completada, la mezcla de reacción se enfría para permitir la precipitación de producto (III). En una forma de realización, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 0° C, aproximadamente 5° C, o aproximadamente 10° C. En una forma de realización, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 5° C. En una forma de realización, la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura de enfriamiento (por ejemplo, aproximadamente 0° C, aproximadamente 5° C, o aproximadamente 10° C) durante aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas, o aproximadamente 2 horas. En algunas formas de realización, se añade un contra disolvente para facilitar la precipitación del producto (III). En otras formas de realización, no se añade contra disolvente.

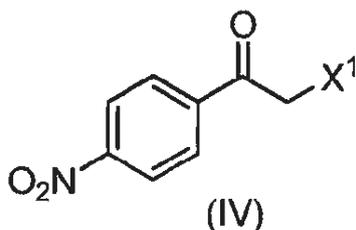
45 En una forma de realización, la suspensión que contiene el producto precipitado (III) se filtra o centrifuga para separar el sólido de la mezcla. En algunas formas de realización, el sólido húmedo se presiona para eliminar cualquier exceso de reactivo de desalquilación u otras impurezas. En una forma de realización, el sólido se resuspende en una solución de neutralización, tal como, por ejemplo, una solución de bicarbonato de sodio saturado, y después se filtra. En una forma de realización, el producto de la torta de filtro que contiene (III) se lava con agua. En una forma de realización, el producto que contiene el sólido aislado (III) se seca al aire. En una forma de realización, el producto que contiene el sólido aislado (III) se seca al vacío. En algunas formas de realización, el sólido se seca en un horno de vacío. En una forma de realización, el secado se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 25° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 35° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 45° C, o aproximadamente 50° C, durante un período de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, o aproximadamente 24 horas. En algunas formas de realización, el producto aislado de la Etapa A se puede purificar adicionalmente por recristalización.

60 En una forma de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa A es de más de aproximadamente 60%, más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de

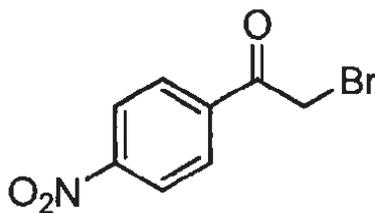
- aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 98%, o más de aproximadamente 99%. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa A es de aproximadamente 90% p/p, aproximadamente 95% p/p, aproximadamente 98% p/p, aproximadamente 99% p/p, aproximadamente 99,5% p/p, aproximadamente 99,8% p/p, o aproximadamente 99,9% p/p en relación con el lote total. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa A es de más de aproximadamente 90% p/p, más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, o más de aproximadamente 99,9% p/p, en relación con el lote total.

2. Etapa B

- 10 En una forma de realización, el compuesto (IV) utilizado en la reacción de la Etapa B es:



- 15 en donde X¹ es un grupo saliente. En una forma de realización, X¹ es halo, alquilsulfonato, o arilsulfonato. Véase, por ejemplo, Prakash, *et al.*, *Synlett* 1994, 221; Moriarty, *et al.*, *Synthesis* 1992, 845. En una forma de realización, X¹ es halo. En una forma de realización, X¹ es yodo. En una forma de realización, X¹ es bromo. En una forma de realización, X¹ es cloro. En una forma de realización, X¹ es flúor. En una forma de realización, el compuesto (IV) es 2-bromo-4'-nitroacetofenona, que está representado por la estructura:



- 20 En una forma de realización, el compuesto (III) se obtiene de la Etapa A. En una forma de realización, el compuesto (III) se obtiene de un proveedor comercial. En una forma de realización, 2-bromo-4'-nitroacetofenona se obtiene de un suministrador comercial, tal como, por ejemplo, Sigma-Aldrich®, Inc., Alfa Aesar, Betapharma Shanghai Co., Ltd., Oakwood Products, Inc., y du-Hope International Group, Nanjing, China.

- 25 En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo por agitación de una mezcla del compuesto (III) y el compuesto (IV) en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, se añade la base a una mezcla agitada del compuesto (III) y el compuesto (IV) en un disolvente adecuado, y la mezcla resultante se agita a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada.

- 30 En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de bicarbonato de sodio.

- 35 En una forma de realización, la relación molar de compuesto (IV) con relación al compuesto (III) utilizado en la reacción de la Etapa B es de aproximadamente 0,9 (es decir, [compuesto (IV)] / [compuesto (III)] = 0,9), aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, o aproximadamente 1,5. En una forma de realización, la relación molar del compuesto (IV) con relación al compuesto (III) utilizado en la reacción de la Etapa B es de aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, o aproximadamente 1,2. En una forma de realización, la relación molar del compuesto (IV) con relación al compuesto (III) utilizado en la reacción de la Etapa B es de aproximadamente 1,1.

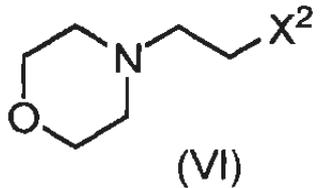
- 40 En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa B con relación al compuesto (III) es de aproximadamente 0,9 (es decir, [Base] / [compuesto (III)] = 0,9), aproximadamente 1,0,

- aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, o aproximadamente 1,5. En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa B con relación al compuesto (III) es de aproximadamente 0,9, aproximadamente 1,0, o aproximadamente 1,1. En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa B con relación al compuesto (III) es de aproximadamente 1,0.
- 5 En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en un disolvente no polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en un disolvente prótico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en un disolvente aprótico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en un alcohol. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en etanol. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en isopropanol o *n*-butanol. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en isopropanol. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en *n*-butanol.
- 10 En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en alcohol en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en alcohol en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en *n*-butanol en presencia de base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en *n*-butanol en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato.
- 15 En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo a temperatura elevada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en condiciones de reflujo. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 50° C, aproximadamente 60° C, aproximadamente 70° C, aproximadamente 80° C, aproximadamente 90° C, aproximadamente 95° C, aproximadamente 100° C, aproximadamente 110° C, aproximadamente 120° C, aproximadamente 130° C, aproximadamente 140° C, aproximadamente 150° C, o más de aproximadamente 150° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en *n*-butanol bajo condiciones de reflujo. En una forma de realización, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 110° C y aproximadamente 115° C.
- 20 El tiempo de reacción de la reacción de la Etapa B puede variar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción, los reactivos, y los equivalentes y las concentraciones de reactivos en la mezcla de reacción. En formas de realización específicas, el tiempo de reacción de la Etapa B es de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, o aproximadamente 24 horas. En algunas formas de realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, o aproximadamente 5 horas, cuando el bicarbonato de sodio se utiliza como la base para facilitar la reacción en *n*-butanol a una temperatura de reacción entre aproximadamente 110° C y aproximadamente 115° C. En algunas formas de realización, se monitoriza el progreso de la reacción, tal como mediante la adopción de una alícuota de la mezcla de reacción, dilución con un disolvente adecuado, y análisis por HPLC. En una forma de realización, la reacción se detiene cuando la reacción se determina que está sustancialmente completada, por ejemplo, mediante la monitorización del progreso de la reacción. En una forma de realización, la reacción se considera sustancialmente completa cuando la monitorización del progreso de la reacción por HPLC indica que el compuesto (III) está presente a un nivel de menos de aproximadamente 2% (es decir, % de área por HPLC < 2%) en la mezcla de reacción.
- 25 30 35 40 45 En una forma de realización, cuando la reacción de la Etapa B está sustancialmente completada, la mezcla de reacción se enfría para permitir la precipitación del producto (V). En una forma de realización, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 0° C, aproximadamente 5° C, aproximadamente 10° C, aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 50° C, o aproximadamente 60° C. En una forma de realización, la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura de enfriamiento durante aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas, o aproximadamente 2 horas. En una forma de realización, cuando se lleva a cabo la reacción a una temperatura de más de aproximadamente 100° C, la mezcla de reacción se enfría lentamente a una temperatura entre aproximadamente 50° C y aproximadamente 60° C primero, y después se enfría lentamente hasta una temperatura entre aproximadamente 0° C y aproximadamente 5° C y se agita durante aproximadamente 15 minutos. En algunas formas de realización, se añade un contra disolvente para facilitar la precipitación del producto (V). En otras formas de realización, no se añade contra disolvente.
- 50 55 60 En una forma de realización, la suspensión que contiene el producto precipitado (V) se filtra o centrifuga para separar el sólido de la mezcla. En algunas formas de realización, el sólido húmedo se seca en el filtro. En algunas

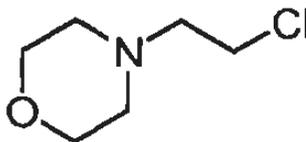
- formas de realización, el sólido se seca en un horno de vacío. En una forma de realización, el sólido obtenido de la filtración de la mezcla de reacción se vuelve a suspender en agua, se agita durante aproximadamente 30 minutos, y después se filtra. En una forma de realización, el sólido resultante se vuelve a suspender y se agita en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, acetona, y después se filtra. En una forma de realización, el sólido sobre el filtro se lava con un disolvente, tal como, por ejemplo, acetona. En una forma de realización, el sólido aislado se seca al aire. En una forma de realización, el producto que contiene el sólido aislado (V) se seca al vacío. En una forma de realización, el secado se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 40° C, o aproximadamente 50° C, durante un período de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, o aproximadamente 24 horas. En algunas formas de realización, el producto aislado de la Etapa B se puede purificar adicionalmente por recristalización.
- En una forma de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa B es más de aproximadamente 60%, más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 75%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, o más de aproximadamente 98%. En ciertas formas de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa B es de más de aproximadamente 80%, o más de aproximadamente 85%. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa B es de aproximadamente 90% p/p, aproximadamente 95% p/p, aproximadamente 98% p/p, aproximadamente 99% p/p, aproximadamente 99,5% p/p, aproximadamente 99,8% p/p, o aproximadamente 99,9% p/p en relación con el lote total. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa B es de más de aproximadamente 90% p/p, más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, o más de aproximadamente 99,9% p/p en relación con el lote total.

3. Etapa C

En una forma de realización, el compuesto (VI) utilizado en la reacción de la Etapa C es:



- en donde X² es un grupo saliente. En una forma de realización, X² es halo, alquilsulfonato, o arilsulfonato. Véase, por ejemplo, Prakash, *et al.*, *Synlett* 1994, 221; Moriarty, *et al.*, *Synthesis* 1992, 845. En una forma de realización, X² es tosilato, nosilato, mesilato o triflato. En una forma de realización, X² es halo. En una forma de realización, X² es yodo. En una forma de realización, X² es bromo. En una forma de realización, X² es cloro. En una forma de realización, X² es flúor. En una forma de realización, el compuesto (VI) es 4-(2-cloroetil)morfolina, que está representado por la estructura:



- En algunas formas de realización, el ácido 4-(2-cloroetil)morfolina se suministra como su sal de hidrocloreuro, que se utiliza en la Etapa C como material de partida. En una forma de realización, 4-(2-cloroetil)morfolina se obtiene de un suministrador comercial, tal como, por ejemplo, Sigma-Aldrich®, Inc., TCI America, Alfa Aesar, Pfaltz & Bauer, Inc., y Apolo Scientific, Ltd.
- En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo por agitación de una mezcla del compuesto (V) y el compuesto (VI) en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de un catalizador. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de una base y un catalizador. En

una forma de realización, la base y/o el catalizador se añade a una mezcla agitada del compuesto (V) y el compuesto (VI) en un disolvente adecuado, y la mezcla resultante se agita a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada.

5 En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. En una forma de realización, la reacción de la etapa C se lleva a cabo en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio.

10 En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de un catalizador. En una forma de realización, el catalizador es un reactivo de transferencia de fase. En una forma de realización, el catalizador es yoduro de tetrabutilamonio.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio y yoduro de tetrabutilamonio.

15 En una forma de realización, la relación molar del compuesto (VI) con relación al compuesto (V) utilizado en la reacción de la Etapa C es de aproximadamente 1,0 (es decir, $[\text{compuesto (VI)}] / [\text{compuesto (V)}] = 1,0$), aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4,0, o aproximadamente 5,0. En una forma de realización, la relación molar del compuesto (VI) con relación al compuesto (V) utilizado en la reacción de la Etapa C es de aproximadamente 2,5, aproximadamente 3,0, o aproximadamente 3,5. En una forma de realización, la relación molar del compuesto (VI) con relación al compuesto (V) utilizado en la reacción de la Etapa C es aproximadamente 3,0.

20 En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa C con relación al compuesto (V) es de aproximadamente 0,1 (es decir, $[\text{Base}] / [\text{compuesto (V)}] = 0,1$), aproximadamente 0,5, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4,0, o aproximadamente 5,0. En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa C con relación al compuesto (V) es de aproximadamente 2,5, aproximadamente 3,0, o aproximadamente 3,5. En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa C con relación al compuesto (V) es de aproximadamente 3,0.

30 En una forma de realización, la relación molar del catalizador utilizado en la reacción de la Etapa C con relación al compuesto (V) es de aproximadamente 0,1 (es decir, $[\text{catalizador}] / [\text{compuesto (V)}] = 0,1$), aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, o más de aproximadamente 0,5. En una forma de realización, la relación molar del catalizador utilizado en la reacción de la Etapa C con relación al compuesto (V) es de aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, o aproximadamente 0,3. En una forma de realización, la relación molar del catalizador utilizado en la reacción de la Etapa C con relación al compuesto (V) es de aproximadamente 0,2.

35 En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en un disolvente no polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en un disolvente aprótico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, metil *t*-butiléter, acetonitrilo, *N*-metilpirrolidinona, o *N,N*-dimetilformamida, o similares. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en *N,N*-dimetilformamida (DMF). En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en DMF anhidra.

40 En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a temperatura elevada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 50° C, aproximadamente 60° C, aproximadamente 70° C, aproximadamente 80° C, aproximadamente 90° C, aproximadamente 95° C, aproximadamente 100° C, aproximadamente 110° C, aproximadamente 120° C, aproximadamente 130° C, aproximadamente 140° C, aproximadamente 150° C, o más de aproximadamente 150° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 90° C, aproximadamente 100° C, o aproximadamente 110° C. En una forma de realización, se calienta la mezcla de reacción de la Etapa C primero a una temperatura de aproximadamente 90° C, se agita a 90° C durante al menos aproximadamente 15 minutos, y después se calienta a una temperatura de aproximadamente 110° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 90° C y aproximadamente 110° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 105° C, aproximadamente 110° C, o aproximadamente 115° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 110° C.

El tiempo de reacción de la reacción de la Etapa C puede variar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción, los reactivos, y los equivalentes y las concentraciones de reactivos en la mezcla de reacción. En formas de realización específicas, el tiempo de reacción de la Etapa C es de

aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, o aproximadamente 24 horas. En algunas formas de realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, o aproximadamente 7 horas, cuando el carbonato de potasio y yoduro de tetrabutilamonio se utilizan como la base y el catalizador, respectivamente, para facilitar la reacción en DMF a una temperatura de reacción entre aproximadamente 105° C y aproximadamente 115° C. En algunas formas de realización, se monitoriza el progreso de la reacción, tal como mediante la adopción de una alícuota de la mezcla de reacción, dilución con un disolvente adecuado, y análisis con HPLC. En una forma de realización, la reacción se detiene cuando la reacción se determina que está sustancialmente completada, por ejemplo, mediante la monitorización del progreso de la reacción. En una forma de realización, la reacción se considera sustancialmente completa cuando la vigilancia del progreso de la reacción por HPLC indica que el compuesto (V) está presente a un nivel de menos de aproximadamente 1% (es decir, el % de área por HPLC < 1%) en la mezcla de reacción. En algunas formas de realización, si la reacción no está sustancialmente completada después de aproximadamente 6 horas a una temperatura de aproximadamente 110° C en DMF, se puede añadir compuesto adicional (VI) a la mezcla de reacción para hacerlo reaccionar con el compuesto restante (V).

En una forma de realización, cuando la reacción de la Etapa C está sustancialmente completada, la mezcla de reacción se enfría. En una forma de realización, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 0° C, aproximadamente 10° C, aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, o aproximadamente 40° C. En algunas formas de realización, se añaden agua y acetona a la mezcla de reacción enfriada y la mezcla resultante se agita. En una forma de realización, la mezcla se agita durante aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1,0 hora, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2,0 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3,0 horas, o más de 3,0 horas. En una forma de realización, el producto (VII) de la Etapa C se separa por precipitación de la mezcla como un sólido.

En una forma de realización, la suspensión que contiene el producto precipitado (VII) se filtra o centrifuga para separar el sólido de la mezcla. En algunas formas de realización, el sólido húmedo se seca en el filtro. En algunas formas de realización, el sólido se seca en un horno de vacío. En una forma de realización, el sólido obtenido de la filtración de la mezcla de reacción se lava con agua y acetona. En una forma de realización, el sólido aislado se seca al aire. En una forma de realización, el producto que contiene el sólido aislado (VII) se seca al vacío. En una forma de realización, el secado se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 35° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 45° C, o aproximadamente 50° C, durante un período de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, o aproximadamente 24 horas, o hasta un peso constante. En algunas formas de realización, el producto aislado de la Etapa C se puede purificar adicionalmente por recristalización.

En una forma de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa C es de más de aproximadamente 60%, más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 98%, o más de aproximadamente 99%. En ciertas formas de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa C es de más de aproximadamente 85%, o más de aproximadamente 90%. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa C es de aproximadamente 90% p/p, aproximadamente 95% p/p, aproximadamente 96% p/p, aproximadamente 97% p/p, aproximadamente 98% p/p, aproximadamente 99% p/p, aproximadamente 99,5% p/p, aproximadamente 99,8% p/p, o aproximadamente 99,9% p/p en relación con el lote total. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa C es más de aproximadamente el 90% p/p, más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 96% p/p, más de aproximadamente 97% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, o más de aproximadamente 99,9% p/p en relación con el lote total.

En una forma de realización, la Etapa C se lleva a cabo bajo condiciones de GMP.

55 4. Etapa D

En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de hidrógeno, o un reactivo de transferencia de hidrógeno, incluyendo pero no limitado a, el ácido fórmico, formiato de amonio, y ciclohexadieno. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de hidrógeno. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de un agente reductor, incluyendo, pero no limitado a, cloruro de estaño, estaño metálico o hierro en presencia de ácido, hidruro de litio y aluminio, ditonito de sodio, y samario metálico en presencia de un catalizador de piridinio. En una forma de realización, la reacción de la

Etapa D se lleva a cabo en presencia de un catalizador de reducción, incluyendo pero no limitado a, un catalizador de paladio, un catalizador de rodio, y un catalizador de rutenio. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de un catalizador de reducción, incluyendo pero no limitado a, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, y Ni Raney. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de Ni Raney. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de Ni Raney en atmósfera de hidrógeno. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de Ni Raney bajo aproximadamente 1034 kPa (150 psi) de hidrógeno.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo por agitación de una mezcla del compuesto (VII) y un agente reductor o un catalizador en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada, en algunas formas de realización en presencia de hidrógeno o un reactivo de transferencia de hidrógeno, hasta que la reacción está sustancialmente completada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo por agitación de una mezcla del compuesto (VII) y un catalizador reductor en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada en atmósfera de hidrógeno hasta que la reacción está sustancialmente completada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en un reactor de alta presión. En una forma de realización, el reactor de alta presión se carga con una mezcla del compuesto (VII) en un disolvente adecuado que se purga abundantemente con nitrógeno. En una forma de realización, se añade el catalizador de reducción a una mezcla del compuesto (VII) en un disolvente adecuado bajo vacío o en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, nitrógeno. En una forma de realización, el reactor de alta presión que contiene una mezcla del compuesto (VII) y el catalizador de reducción en un disolvente adecuado se ventila y se calienta a una temperatura adecuada, tal como, por ejemplo, 50° C. En una forma de realización, el reactor se presuriza con gas de hidrógeno. En una forma de realización, el contenido del reactor de alta presión bajo atmósfera de hidrógeno se agita a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada.

En una forma de realización, el catalizador de reducción de la Etapa D es un catalizador de hidrogenación conocido en la técnica, tales como, por ejemplo, níquel Raney o paladio sobre carbono. En una forma de realización, el catalizador de reducción de la Etapa D es níquel Raney. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de níquel Raney.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en atmósfera de hidrógeno. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo por debajo de aproximadamente 1034 kPa (150 psi) de hidrógeno. En una forma de realización, el progreso de la reacción se monitoriza mediante un ensayo de absorción de hidrógeno, es decir, mediante la presurización del reactor que contiene la mezcla de reacción a una cierta presión positiva de hidrógeno, tal como, por ejemplo, 1034 kPa (150 psi), y control de la presión después de un período de tiempo, tal como, por ejemplo, 1 hora. Si la presión de hidrógeno cae, tal como, por ejemplo, por aproximadamente 34 kPa (5 psi), el proceso anterior se repite, es decir, se re-presuriza el reactor con hidrógeno y se monitoriza la presión después de un período de tiempo. Si la presión de hidrógeno se mantiene aproximadamente la misma, tal como, por ejemplo, dentro de aproximadamente 34 kPa (5 psi) de la presión inicial, el reactor se ventila y la mezcla de reacción se muestrea, tal como, por ejemplo, se analiza mediante HPLC.

En una forma de realización, la relación en peso del agente reductor con relación al compuesto (VII) utilizado en la reacción de la Etapa D es de aproximadamente 1,0 (es decir, $[\text{agente reductor}] / [\text{Compuesto (VII)}] = 1,0$), aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4,0, o más de aproximadamente 4,0. En una forma de realización, la relación en peso del catalizador de reducción en relación con el compuesto (VII) utilizado en la reacción de la etapa D es de aproximadamente 0,01 (es decir, $[\text{catalizador de reducción}] / [\text{compuesto (VII)}] = 0,01$), aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, o más de aproximadamente 0,5. En una forma de realización, la relación en peso del catalizador de reducción en relación con el compuesto (VII) utilizado en la reacción de la Etapa D es de aproximadamente 0,10, aproximadamente 0,15, aproximadamente 0,20, o aproximadamente 0,25. En una forma de realización, la relación en peso del catalizador de reducción en relación con el compuesto (VII) utilizado en la reacción de la Etapa D es de aproximadamente 0,18.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en un disolvente no polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en un disolvente prótico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en un disolvente aprótico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en una mezcla de dos o más disolventes. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metil *t*-butiléter, metanol, etanol, o similares. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en metanol. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en tetrahidrofurano. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de agua.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo a temperatura elevada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0° C, aproximadamente 10° C,

aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 50° C, aproximadamente 60° C, aproximadamente 70° C, aproximadamente 80° C, o más de aproximadamente 80° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50° C. En una forma de realización, la temperatura interna de la mezcla de reacción de la Etapa D se controla a por debajo de aproximadamente 55° C a través del curso de la reacción.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en atmósfera de hidrógeno. En una forma de realización, la presión de la atmósfera de hidrógeno está entre aproximadamente 7 kPa (1 psi) y aproximadamente 30684 kPa (3000 psi), entre aproximadamente 207 kPa (30 psi) y aproximadamente 1379 kPa (200 psi), o entre aproximadamente 689 kPa (100 psi) y aproximadamente 1379 kPa (200 psi). En una forma de realización, la presión de la atmósfera de hidrógeno es de aproximadamente 7 kPa (1 psi), aproximadamente 69 kPa (10 psi), aproximadamente 207 kPa (30 psi), aproximadamente 345 kPa (50 psi), aproximadamente 689 kPa (100 psi), aproximadamente 827 kPa (120 psi), aproximadamente 1034 kPa (150 psi), aproximadamente 1241 kPa (180 psi), aproximadamente 1379 kPa (200 psi), aproximadamente 1724 kPa (250 psi), aproximadamente 2068 kPa (300 psi), aproximadamente 2413 kPa (350 psi), aproximadamente 2758 kPa (400 psi), aproximadamente 3447 kPa (500 psi), aproximadamente 5171 kPa (750 psi), aproximadamente 6895 kPa (1000 psi), aproximadamente 13789 kPa (2000 psi), o aproximadamente 20684 kPa (3000 psi). En una forma de realización, la presión de la atmósfera de hidrógeno es de aproximadamente 1034 kPa (150 psi).

El tiempo de reacción de la reacción de la Etapa D puede variar desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción, la presión de hidrógeno, los reactivos, y los equivalentes y las concentraciones de reactivos en la mezcla de reacción. En formas de realización específicas, el tiempo de reacción de la Etapa D es de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, o aproximadamente 24 horas. En algunas formas de realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, o aproximadamente 10 horas, cuando la reacción se lleva a cabo en una mezcla de metanol y THF, en presencia de agua, usando Ni Raney como catalizador de la reducción, por debajo de aproximadamente 1034 kPa (150 psi) de hidrógeno, a una temperatura de reacción de aproximadamente 50° C. En algunas formas de realización, el progreso de la reacción se monitoriza mediante la prueba de absorción de hidrógeno descrita en este documento en otro lugar. En algunas formas de realización, después de que la prueba de absorción de hidrógeno muestra aproximadamente una presión de hidrógeno constante, el progreso de la reacción se monitoriza mediante HPLC, tal como mediante la ventilación del reactor, toma de una parte alícuota de la mezcla de reacción, dilución con un disolvente adecuado, y análisis por HPLC. En una forma de realización, la reacción se detiene cuando se determina que la reacción se ha completado sustancialmente, por ejemplo, mediante el control del progreso de la reacción. En una forma de realización, la reacción se considera sustancialmente completa cuando la monitorización del progreso de la reacción por HPLC indica que el compuesto (VII) está presente a un nivel de menos de aproximadamente 0,5% (es decir, % de área por HPLC < 0,5%) en la mezcla de reacción.

En una forma de realización, cuando la reacción de la Etapa D está sustancialmente completada, la mezcla de reacción se filtra para eliminar el agente de reducción o el catalizador. En una forma de realización, la etapa de filtración se lleva a cabo a temperatura elevada, tal como, por ejemplo, aproximadamente 50° C, para asegurarse de que la mayoría del producto (VIII) permanece en solución durante la filtración. En una forma de realización, el reactor de alta presión se lava con disolvente adicional, tal como, por ejemplo, una mezcla de THF y metanol, y el lavado se filtra. En una forma de realización, el filtrado se concentra por destilación al vacío. En una forma de realización, el filtrado se concentra por destilación al vacío con una temperatura interna de menos de aproximadamente 40° C. En una forma de realización, el filtrado se concentra por destilación al vacío hasta un volumen reducido, sin necesidad de eliminar completamente el disolvente. En una forma de realización, se enfría la mezcla que contiene el producto concentrado (VIII). En una forma de realización, la mezcla que contiene el producto concentrado (VIII) se enfría a una temperatura de aproximadamente 0° C, aproximadamente 10° C, aproximadamente 20° C, o aproximadamente 30° C. En una forma de realización, la mezcla que contiene el producto concentrado (VIII) se enfría a aproximadamente 20° C. En algunas formas de realización, se añade un anti-disolvente, tal como, por ejemplo, heptano, a la mezcla enfriada que contiene el producto (VIII) y la mezcla resultante se destila al vacío. En algunas formas de realización, se añade un anti-disolvente, tal como, por ejemplo, heptano, a la mezcla que contiene el producto destilado de vacío (VIII). En una forma de realización, la mezcla que contiene el producto (VIII) en el anti-disolvente se agita durante al menos aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente, tal como, por ejemplo, aproximadamente 20° C. En una forma de realización, el producto (VIII) de la Etapa D precipita de la mezcla como un sólido.

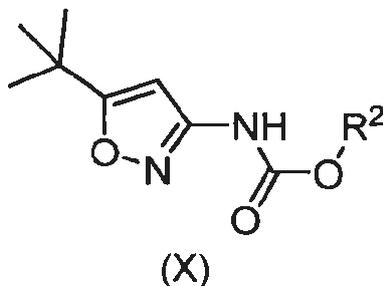
En una forma de realización, la suspensión que contiene el producto precipitado (VIII) se filtra o centrifuga para separar el sólido de la mezcla. En una forma de realización, el producto de la Etapa D se recoge por filtración o se

- centrifuga en presencia de un disolvente no polar, tal como, por ejemplo, heptano. En algunas formas de realización, el sólido obtenido de la filtración o centrifugación se lava con un disolvente no polar, tal como, por ejemplo, heptano. En algunas formas de realización, el sólido se seca al aire. En algunas formas de realización, el sólido se seca en un horno de vacío. En una forma de realización, el sólido aislado que contiene el producto (VIII) se seca al vacío. En una forma de realización, el secado se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 35° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 45° C, o aproximadamente 50° C, durante un período de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, o aproximadamente 24 horas, o hasta un peso constante. En una forma de realización, el secado se lleva a cabo bajo vacío a una temperatura de menos de aproximadamente 50° C, hasta un peso constante. En algunas formas de realización, el producto aislado de la Etapa D se puede purificar adicionalmente por recristalización.
- En una forma de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa D es de más de aproximadamente 50%, más de aproximadamente 60%, más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 75%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, o más de aproximadamente 99%. En ciertas formas de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa D es de más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 75%, o más de aproximadamente 80%. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa D es de aproximadamente 90% p/p, aproximadamente 95% p/p, aproximadamente 96% p/p, aproximadamente 97% p/p, aproximadamente 98% p/p, aproximadamente 99% p/p, aproximadamente 99,5% p/p, aproximadamente 99,8% p/p, o aproximadamente 99,9% p/p en relación al lote total. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa D es de más de aproximadamente 90% p/p, más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 96% p/p, más de aproximadamente 97% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, o más de aproximadamente 99,9% p/p en relación al lote total.

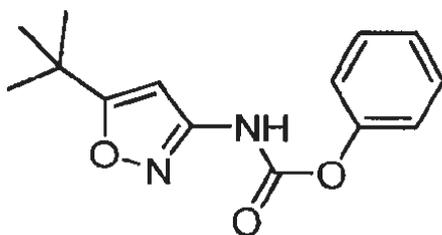
En una forma de realización, la Etapa D se lleva a cabo bajo condiciones de GMP.

5. Etapa E

- En una forma de realización, el derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X) de la Etapa (E) es:



- en donde R² es arilo, heteroarilo, alquilo, o cicloalquilo opcionalmente sustituidos. En una forma de realización, R² está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, nitro, ciano, alquilo o alcoxi. En una forma de realización, R² es alquilo opcionalmente sustituido, tal como, por ejemplo, metilo y etilo. En una forma de realización, R² es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos. En una forma de realización, R² es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, nitro, ciano, alquilo o alcoxi. En una forma de realización, R² es arilo o heteroarilo no sustituido. En una forma de realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes atractores de electrones. En una forma de realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, nitro, o ciano. En una forma de realización, R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo o nitro. En una forma de realización, R² es nitrofenilo. En una forma de realización, R² es fenilo. En una forma de realización, el derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X) es fenil 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato, que está representado por la estructura:



En una forma de realización se proporciona en este documento un compuesto de fórmula (X) en donde R² se define en este documento en otro lugar. En una forma de realización, se proporciona en este documento fenil 5-*tert*-butylisoxazol-3-ilcarbamato.

- 5 En una forma de realización, 3-amino-5-*tert*-butil isoxazol (IX), que se utiliza en la Etapa E como material de partida, se obtiene de un proveedor comercial, tal como, por ejemplo, Sigma-Aldrich®, Inc., Matrix Scientific, Apolo Scientific, Ltd., Alfa Aesar, y Suzhou Yunan Pharmaceuticals & Intermediates Co., Ltd., China.

10 En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo por agitación de una mezcla del compuesto (IX) y un reactivo formador de carbamato adecuado en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de un reactivo de haloformiato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de un reactivo de cloroformiato, tal como, por ejemplo, fenilcloroformiato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia tanto de un reactivo de haloformiato como de una base. En una forma de realización, se añade el reactivo de haloformiato a una mezcla agitada del compuesto (IX) y la base en un disolvente adecuado, y la mezcla resultante se agita a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada.

20 En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de un reactivo de formación de carbamato conocido en la técnica. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de un reactivo de haloformiato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de un reactivo de cloroformiato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de fenilcloroformiato.

25 En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de una o más sales de carbonato o bicarbonato. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio.

30 En una forma de realización, la relación molar del reactivo formador de carbamato, tal como, por ejemplo, cloroformiato, con relación al compuesto (IX) utilizado en la reacción de la Etapa E es de aproximadamente 1,0 (es decir, [reactivo formador de carbamato] / [compuesto (IX)] = 1,0), aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4,0, o aproximadamente 5,0. En una forma de realización, la relación molar del reactivo formador de carbamato, como, por ejemplo, cloroformiato, con relación al compuesto (IX) utilizado en la reacción de la Etapa E es de aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, o aproximadamente 1,5. En una forma de realización, la relación molar del reactivo formador de carbamato, tal como, por ejemplo, cloroformiato, con relación al compuesto (IX) utilizado en la reacción de la Etapa E es de aproximadamente 1,05.

40 En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa E con relación al compuesto (IX) es de aproximadamente 1,0 (es decir, [Base] / [compuesto (IX)] = 1,0), aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4,0, o aproximadamente 5,0. En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa E con relación al compuesto (IX) es de aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, o más de aproximadamente 1,5. En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa E con relación al compuesto (IX) es de aproximadamente 1,3.

45 En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en un disolvente no polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en un disolvente aprótico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, metil *t*-

butiléter, acetonitrilo, *N*-metilpirrolidinona, o *N,N*-dimetilformamida, o similares. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en THF. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en THF anhidro.

5 En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo a temperatura elevada. En una realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0° C, aproximadamente 10° C, aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 50° C, o más de aproximadamente 50° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 15° C, aproximadamente 20° C, o aproximadamente 25° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa E se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° C.

10 El tiempo de reacción de la reacción de la Etapa E puede variar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción, los reactivos, y los equivalentes y las concentraciones de reactivos en la mezcla de reacción. En formas de realización específicas, el tiempo de reacción de la Etapa E es de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, o aproximadamente 24 horas.

15 En algunas formas de realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7, aproximadamente 8, o más de aproximadamente 8 horas, cuando se lleva a cabo la reacción en THF anhidro con carbonato de potasio utilizado como la base y fenilcloroformiato usado como el reactivo formador de carbamato, a una temperatura de reacción de aproximadamente 20° C. En algunas formas de realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, o aproximadamente 6 horas, cuando la reacción se lleva a cabo en THF anhidro con carbonato de potasio utilizado como la base y fenilcloroformiato usado como el reactivo formador de carbamato, a una temperatura de reacción de aproximadamente 20° C. En algunas formas de realización, se monitoriza el progreso de la reacción, tal como mediante la adopción de una alícuota de la mezcla de reacción, dilución con un disolvente adecuado, y análisis por HPLC. En una forma de realización, la reacción se detiene cuando la reacción se determina que está sustancialmente completada, por ejemplo, mediante el control del progreso de la reacción. En una forma de realización, la reacción se considera sustancialmente completa cuando la monitorización del progreso de la reacción por HPLC indica que el compuesto (IX) está presente a un nivel de menos de aproximadamente 2% (es decir, % de área por HPLC < 2%) en la mezcla de reacción. En algunas formas de realización, cuando la reacción no está

20 completada sustancialmente después de aproximadamente 6 horas a una temperatura de aproximadamente 20° C en THF, se pueden añadir base y reactivo de formación de carbamato adicionales a la mezcla de reacción para reaccionar con cualquier compuesto restante (IX).

25

30

35

40 En una forma de realización, cuando la reacción de la Etapa E se ha completado sustancialmente, la mezcla de reacción se filtra para eliminar la sal inorgánica, tal como, por ejemplo, la sal de potasio. En una forma de realización, el sólido se lava con un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, THF. En una forma de realización, el filtrado se destila al vacío. En una forma de realización, el filtrado se destila al vacío, manteniendo la temperatura interna a menos de aproximadamente 40° C. En una forma de realización, el filtrado se concentra por destilación al vacío hasta un volumen reducido, sin necesidad de eliminar completamente el disolvente. En una forma de realización, se añade un anti-disolvente, tal como, por ejemplo, agua y/o etanol, a la mezcla que contiene el producto concentrado (X). En una forma de realización, la mezcla que contiene el producto (X) y el anti-disolvente se agita durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, o aproximadamente 6 horas, a una temperatura de aproximadamente 20° C. En una forma de realización, el producto (X) de la Etapa E se precipita de la mezcla como un sólido.

45

50 En una forma de realización, la suspensión que contiene el producto precipitado (X) se filtra o centrifuga para separar el sólido de la mezcla. En una forma de realización, el producto (X) de la Etapa E se recoge por filtración o centrifugación en presencia de un anti-disolvente, tal como, por ejemplo, una mezcla de agua y etanol. En una forma de realización, el producto (X) de la Etapa E se lava con un disolvente, tal como, por ejemplo, agua, durante la etapa de filtración. En una forma de realización, el sólido se seca sobre el filtro. En una forma de realización, el sólido se seca por soplado. En una forma de realización, el sólido se seca al aire. En una forma de realización, el sólido se seca bajo vacío. En una forma de realización, el sólido se seca en un horno de vacío. En una forma de realización, el secado se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 35° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 45° C, o aproximadamente 50° C, durante un período de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas,

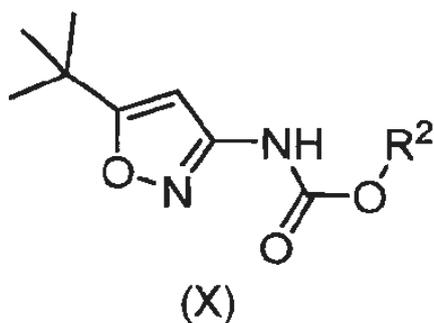
60

aproximadamente 22 horas, o aproximadamente 24 horas, o hasta un peso constante. En algunas formas de realización, el producto aislado de la Etapa E se puede purificar adicionalmente por recristalización.

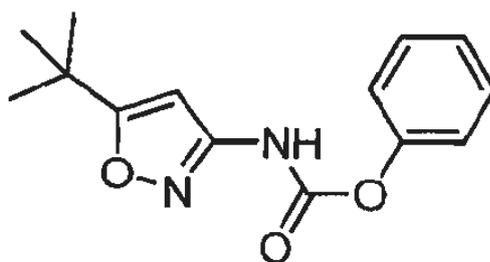
- 5 En una forma de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa E es de más de aproximadamente el 70%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 98%, o más de aproximadamente 99%. En ciertas formas de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa E es de más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, o más de aproximadamente 98%. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa E es de aproximadamente el 90% p/p, aproximadamente 95% p/p, aproximadamente 96% p/p, aproximadamente 97% p/p, aproximadamente 98% p/p, aproximadamente 99% p/p, aproximadamente 99,5% p/p, aproximadamente 99,8% p/p, o aproximadamente 99,9% p/p en relación con el lote total. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa E es de más de aproximadamente 90% p/p, más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 96% p/p, más de aproximadamente 97% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, o más de aproximadamente 99,9% p/p en relación con el lote tota.
- 10
- 15 En una forma de realización, la Etapa E se lleva a cabo bajo condiciones de GMP.

6. Etapa F

El derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X) de la etapa (F) es:



- 20 en donde R^2 es arilo, heteroarilo, alquilo, o cicloalquilo opcionalmente sustituidos. En una forma de realización, R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, nitro, ciano, alquilo o alcoxi. En una forma de realización, R^2 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R^2 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, nitro, ciano, alquilo o alcoxi. En una forma de realización, R^2 es arilo o heteroarilo no sustituido. En una forma de realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido. En una forma de realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes atractores de electrones. En una forma de realización,
- 25 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo, nitro, o ciano. En una forma de realización, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo o nitro. En una forma de realización, R^2 es nitrofenilo. En una forma de realización, R^2 es fenilo. En una forma de realización, el derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X) es fenil 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato, que está representado por la estructura:



- En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo por agitación de una mezcla del compuesto (VIII) y el compuesto (X) en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de un catalizador. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia tanto de una base como de un catalizador. En una forma de realización, la base y/o el catalizador se añaden a una mezcla agitada de compuesto (VIII) y compuesto (X) en un disolvente adecuado, y la mezcla resultante se agita a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada. En una forma de realización, se añade la base a una mezcla agitada del compuesto (VIII), el compuesto (X), y el catalizador en un disolvente adecuado, y la mezcla resultante se agita a una temperatura adecuada hasta que la reacción está sustancialmente completada.
- En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de una base. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria, tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de trietilamina.
- En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de un catalizador. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP).
- En una forma de realización, la relación molar de compuesto (X) con relación al compuesto (VIII) utilizado en la reacción de la Etapa F es aproximadamente 0,8 (es decir, $[\text{Compuesto (X)}] / [\text{Compuesto (VIII)}] = 0,8$), aproximadamente 0,9, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, o más de aproximadamente 2,0. En una forma de realización, la relación molar del compuesto (X) con relación al compuesto (VIII) utilizado en la reacción de la Etapa F se encuentra entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5. En una forma de realización, la relación molar de compuesto (X) con relación al compuesto (VIII) utilizado en la reacción de la Etapa F es de aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, o aproximadamente 1,3. En una forma de realización, la relación molar del compuesto (X) con relación al compuesto (VIII) utilizado en la reacción de la Etapa F es aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1.
- En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa F en relación con el compuesto (VIII) es aproximadamente 0,1 (es decir, $[\text{Base}] / [\text{compuesto (VIII)}] = 0,1$), aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1,0, o más de aproximadamente 1,0. En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa F con relación al compuesto (VIII) es aproximadamente 0,1 o aproximadamente 0,2. En una forma de realización, la relación molar de la base utilizada en la reacción de la Etapa F con relación al compuesto (VIII) es de aproximadamente 0,15.
- En una forma de realización, la relación molar del catalizador utilizado en la reacción de la Etapa F en relación con el compuesto (VIII) es aproximadamente 0,1 (es decir, $[\text{catalizador}] / [\text{compuesto (VIII)}] = 0,1$), aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, o más de aproximadamente 0,5. En una forma de realización, la relación molar del catalizador utilizado en la reacción de la Etapa F con relación al compuesto (VIII) es aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,10, o aproximadamente 0,15. En una forma de realización, la relación molar del catalizador utilizado en la reacción de la Etapa F con relación al compuesto (VIII) es aproximadamente 0,06.
- En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en un disolvente no polar. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en un disolvente aprótico. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, metil *t*-butiléter, acetonitrilo, *N*-metilpirrolidinona o *N,N*-dimetilformamida, o similares. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, o clorobenceno, u otros disolventes de hidrocarburos halogenados. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en un disolvente de hidrocarburo halogenado anhidro. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en diclorometano, 1,2-dicloroetano, o clorobenceno. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en diclorometano. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en diclorometano anhidro.
- En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo a temperatura elevada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0° C, aproximadamente 10° C, aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 50° C, aproximadamente 60° C, aproximadamente 70° C, aproximadamente 80° C, o más de aproximadamente 80° C. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40° C.

En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en condiciones de reflujo. En una forma de realización, la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en diclorometano en condiciones de reflujo.

El tiempo de reacción de la reacción de la Etapa F puede variar desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, dependiendo de la temperatura de reacción, los reactivos, y los equivalentes y las concentraciones de reactivos en la mezcla de reacción. En formas de realización específicas, el tiempo de reacción de la Etapa F es de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 26 horas, aproximadamente 28 horas, aproximadamente 30 horas, aproximadamente 32 horas, aproximadamente 34 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 38 horas, aproximadamente 40 horas, aproximadamente 42 horas, aproximadamente 44 horas, aproximadamente 46 horas, o aproximadamente 48 horas.

En algunas formas de realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 24 horas, o aproximadamente 30 horas, cuando se lleva a cabo la reacción en diclorometano en condiciones de reflujo con trietilamina y DMAP utilizados como la base y catalizador, respectivamente. En algunas formas de realización, se monitoriza el progreso de la reacción, tal como mediante la adopción de una alícuota de la mezcla de reacción, dilución con un disolvente adecuado, y análisis por HPLC. En una forma de realización, la reacción se detiene cuando la reacción se determina que está sustancialmente completada, por ejemplo, mediante el control del progreso de la reacción. En una forma de realización, la reacción se considera sustancialmente completa cuando la monitorización del progreso de la reacción por HPLC indica que el compuesto (VIII) está presente a un nivel de menos de aproximadamente 1% con relación al compuesto (I) (es decir, la relación de % de área por HPLC del compuesto (VIII) con relación al compuesto (I) < 1) en la mezcla de reacción. En una forma de realización, el producto (I) precipita de la mezcla de reacción durante el curso de la reacción.

En una forma de realización, cuando la reacción de la Etapa F está sustancialmente completada, la mezcla de reacción se enfría. En una forma de realización, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 0° C, aproximadamente 10° C, aproximadamente 20° C, o aproximadamente 30° C. En una forma de realización, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 0° C. En una forma de realización, la mezcla de reacción enfriada se agita durante aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1,0 horas, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2,0 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3,0 horas, o más de 3,0 horas. En una forma de realización, la mezcla de reacción enfriada se agita durante al menos aproximadamente 2,0 horas. En una forma de realización, el producto (I) de la Etapa F precipita de la mezcla como un sólido.

En una forma de realización, la suspensión que contiene el producto precipitado (I) se filtra o centrifuga para separar el sólido de la mezcla. En una forma de realización, el producto sólido que contiene (I) se lava con un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano frío. En una forma de realización, el sólido aislado se seca al aire. En una forma de realización, el sólido aislado se seca por soplado. En una forma de realización, el sólido aislado se seca al vacío.

En algunas formas de realización, el sólido se seca sobre el filtro. En algunas formas de realización, el sólido se seca en un horno de vacío. En una forma de realización, el secado se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, el secado se realiza a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 35° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 45° C, o aproximadamente 50° C, durante un período de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, o aproximadamente 24 horas, o hasta un peso constante. En algunas formas de realización, el producto aislado de la Etapa F se puede purificar adicionalmente por recristalización.

En una forma de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa F es de más de aproximadamente 70%, más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 98%, o más de aproximadamente 99%. En ciertas formas de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa F es de más de aproximadamente 85% o más de aproximadamente 90%. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa F es de aproximadamente el 95% p/p, aproximadamente 96% p/p, aproximadamente 97% p/p, aproximadamente 98% p/p, aproximadamente 99% p/p, aproximadamente 99,5% p/p, aproximadamente 99,8% p/p, o aproximadamente 99,9% p/p en relación con el lote total. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa F es de más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 96% p/p, más de aproximadamente 97% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,8% p/p, o más de aproximadamente 99,9% p/p en relación con el lote total. En una forma de realización, la impureza (XI) es indetectable en el producto aislado (I). En una forma de realización, el fenol es la principal impureza en el producto aislado (I), cuando se usa fenilcloroformiato como material de partida. En una

forma de realización, la impureza de fenol está presente a un nivel de aproximadamente 1% o menos de aproximadamente 1% con respecto al producto (I) como se indica por análisis de HPLC.

En una forma de realización, la Etapa F se lleva a cabo bajo condiciones de GMP.

7. Etapa G

5 En una forma de realización, la base libre del compuesto (I) se convierte en una sal de adición de ácido del compuesto (I). En una forma de realización, la base libre del compuesto (I) se convierte en una sal de hidrocloreto del compuesto (I). En una forma de realización, la base libre del compuesto (I) se convierte en una sal de dihidrocloreto del compuesto (I).

10 En una forma de realización, la reacción de formación de la sal de la Etapa G se realiza mediante la adición de un ácido adecuado a una mezcla agitada de la base libre del compuesto (I) en un disolvente adecuado a una temperatura adecuada, y la mezcla resultante se agita hasta que la reacción está sustancialmente completada.

15 En una forma de realización, cuando se forma una sal de adición de ácido clorhídrico, la reacción de formación de sal de la Etapa G se lleva a cabo en presencia de ácido clorhídrico acuoso. En una forma de realización, la relación molar del ácido utilizado en la Etapa G, por ejemplo, ácido clorhídrico, con relación al compuesto (I) es aproximadamente 1,0 (es decir, [ácido] / [Compuesto (I)] = 1,0), aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3,0, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4,0, o más de aproximadamente 4,0. En una forma de realización, la relación molar del ácido utilizado en la Etapa G, por ejemplo, ácido clorhídrico, con relación al compuesto (I) es de aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, o aproximadamente 3,0. En una forma de realización, la relación molar del ácido utilizado en la Etapa G con relación al compuesto (I) es de más de aproximadamente 2,0. En una forma de realización, la relación molar del ácido utilizado en la Etapa G con relación al compuesto (I) es de aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,5, o aproximadamente 3,0. En una forma de realización, la relación molar del ácido utilizado en la Etapa G con relación al compuesto (I) es de aproximadamente 2,5.

25 En una forma de realización, la reacción de formación de la sal de la Etapa G se lleva a cabo en un disolvente polar. En una forma de realización, la reacción de formación de la sal de la Etapa G se lleva a cabo en un disolvente prótico. En una forma de realización, la reacción de formación de la sal de la Etapa G se lleva a cabo en acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetona, metiletilcetona, metil *t*-butiléter, acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, o similar. En una forma de realización, la reacción de formación de la sal de la Etapa G se lleva a cabo en un alcohol, tal como, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol. En una forma de realización, la reacción de formación de la sal de la Etapa G se lleva a cabo en metanol. En una forma de realización, la reacción de formación de la sal de la Etapa G se lleva a cabo en metanol anhidro.

35 En una forma de realización, la reacción de la Etapa G se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, la reacción de la Etapa G se lleva a cabo a temperatura elevada. En una forma de realización, la reacción de la Etapa G se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 30° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 50° C, aproximadamente 60° C, aproximadamente 70° C, aproximadamente 80° C, aproximadamente 90° C, aproximadamente 100° C, o de más de aproximadamente 100° C. En una forma de realización, la reacción de formación de la sal de la Etapa G se lleva a cabo en condiciones de reflujo. En una forma de realización, la reacción de formación de la sal de la Etapa G se lleva a cabo en metanol en condiciones de reflujo. En una forma de realización, la reacción de la Etapa G se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 65° C.

45 El tiempo de reacción de la reacción de la Etapa G puede variar de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas, dependiendo de la temperatura de reacción, los reactivos, y los equivalentes y las concentraciones de reactivos en la mezcla de reacción. En formas de realización específicas, el tiempo de reacción de la Etapa G es de aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, o aproximadamente 24 horas. En algunas formas de realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora o aproximadamente 2 horas, cuando se lleva a cabo la reacción en metanol en condiciones de reflujo. En una forma de realización, el producto de sal de adición de ácido precipita a partir de la mezcla de reacción durante el curso de la reacción.

50 En una forma de realización, cuando la reacción de la Etapa G está sustancialmente completada, la mezcla de reacción se enfría. En una forma de realización, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 0° C, aproximadamente 10° C, aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, o aproximadamente 40° C. En una forma de realización, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de aproximadamente 20° C. En una forma de realización, el producto de sal de adición de ácido de la Etapa G precipita de la mezcla como un sólido.

55 En una forma de realización, la suspensión que contiene la sal de adición de ácido precipitada se filtra o centrifuga para separar el sólido de la mezcla. En una forma de realización, el sólido que contiene la sal de adición de ácido se

lava con un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol. En una forma de realización, el sólido aislado se seca al aire. En una forma de realización, el sólido aislado se seca por soplado. En una forma de realización, el sólido aislado se seca al vacío. En algunas formas de realización, el sólido se seca sobre el filtro. En algunas formas de realización, el sólido se seca en un horno de vacío. En una forma de realización, el secado se lleva a cabo a temperatura ambiente. En una forma de realización, el secado se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° C, aproximadamente 30° C, aproximadamente 35° C, aproximadamente 40° C, aproximadamente 45° C, aproximadamente 50° C, aproximadamente 55° C, o aproximadamente 60° C, durante un período de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 22 horas, o aproximadamente 24 horas, o hasta un peso constante. En algunas formas de realización, el producto aislado de la Etapa G se puede purificar adicionalmente por recristalización.

En una forma de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa G es de más de aproximadamente 80%, más de aproximadamente 85%, más de aproximadamente 90%, más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 98%, o más de aproximadamente 99%. En ciertas formas de realización, el rendimiento del producto aislado de la Etapa G es de más de aproximadamente 85% o más de aproximadamente 90%. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa G es de aproximadamente 95% p/p, aproximadamente 96% p/p, aproximadamente 97% p/p, aproximadamente 98% p/p, aproximadamente 99% p/p, aproximadamente 99,5% p/p, aproximadamente 99,9% p/p, aproximadamente 99,95% p/p, o aproximadamente 99,99% p/p en relación con el lote total. En una forma de realización, la pureza del producto aislado de la Etapa G es de más de aproximadamente 95% p/p, más de aproximadamente 96% p/p, más de aproximadamente 97% p/p, más de aproximadamente 98% p/p, más de aproximadamente 99% p/p, más de aproximadamente 99,5% p/p, más de aproximadamente 99,9% p/p, más de aproximadamente 99,95% p/p, o más de aproximadamente 99,99% p/p en relación con el lote total.

En una forma de realización, la Etapa G se lleva a cabo bajo condiciones de GMP.

Cualquiera y todas las combinaciones de las formas de realización proporcionadas en este documento están abarcadas por la presente descripción. Ciertas formas de realización de los procedimientos presentados en este documento se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

30 VII. Ejemplos

Ciertas formas de realización de los procedimientos presentados en este documento se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Las modificaciones de variables incluyendo, pero no limitadas a, disolventes de reacción, tiempos de reacción, temperaturas de reacción, reactivos, materiales de partida, y grupos funcionales en las formas de realización particulares también están abarcados por la presente descripción.

En los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indican en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso. Los reactivos se pueden comprar de proveedores comerciales, tales como, por ejemplo, Sigma-Aldrich® Chemical Co., y se pueden usar sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Los reactivos también se pueden preparar siguiendo procedimientos de la bibliografía estándar conocidos por los expertos en la técnica. Los disolventes pueden ser adquiridos, por ejemplo, de Sigma-Aldrich®, y pueden ser utilizados como se recibieron o se puede purificar utilizando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, a menos que se indique lo contrario.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones que se indican a continuación fueron realizadas generalmente a temperatura ambiente. A menos que se especifique lo contrario, las reacciones se analizaron mediante HPLC, y se terminaron como se juzgó por el consumo de material de partida.

Las estructuras de los compuestos y su pureza en los siguientes ejemplos se confirmaron por uno o más de los métodos siguientes: resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN), espectroscopia de ¹³C RMN, espectroscopia de masas, espectroscopia de infrarrojos, punto de fusión, cristalografía de rayos X, y/o HPLC. Los espectros de ¹H RMN se determinaron utilizando un espectrómetro de RMN funcionando a una cierta intensidad de campo. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) campo abajo de un patrón interno, tal como TMS. Alternativamente, los espectros de ¹H RMN fueron referenciados a señales de protones residuales en disolventes deuterados como sigue: CDCl₃ = 7,25 ppm; DMSO-d₆ = 2,49 ppm; C₆D₆ = 7,16 ppm; CD₃OD = 3,30 ppm. Las multiplicidades de los picos se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; q, cuarteto; br, amplio; y m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se dan en hercios (Hz). Se obtuvieron los datos de los espectros de masas (MS) usando un espectrómetro de masas con ionización APCI o ESI.

Las abreviaturas estándar y acrónimos como se definen en J. Org. Chem, 2007, 72 (1): 23A-24A se utilizan en el presente documento. En algunas formas de realización, las abreviaturas estándar y los acrónimos utilizados en el presente documento son los siguientes:

APCI - ionización química a presión atmosférica

AR - Anhidro

DCM - Diclorometano

DSC - Calorimetría diferencial de barrido

5 EA - Análisis elemental

eq - Equivalente(s)

IPC - Control en el proceso

KF - Karl-Fischer

LCMS - Cromatografía líquida con espectrometría de masa

10 LOD - Pérdida por secado

psi - Libras por pulgada cuadrada; kPa - kilopascal

Ni Raney - níquel Raney

RT - Temperatura ambiente

SM - Material de partida

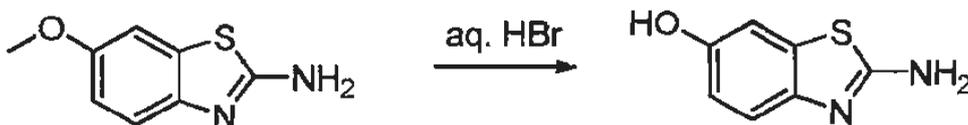
15 TBAI - yoduro de tetrabutilamonio

TEA - trietilamina

TGA - análisis gravimétrico térmico

XRPD - difracción de polvo de rayos X

A. Preparación de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol



20

1. Ejemplo A-1

Se cargó en un matraz de 1 l de fondo redondo con 3 bocas equipado con un condensador, manta de calentamiento y un agitador mecánico, ácido bromhídrico acuoso (48%, 632 ml, 5,6 moles, 10 equivalentes). Se añadió 2-amino-6-metoxibenzotiazol (100 g, 0,55 moles, 1 equivalente) al matraz durante 15 minutos. La temperatura de reacción se elevó lentamente a reflujo (105-110° C). Se observó una solución de color marrón oscuro transparente a aproximadamente 80° C. El reflujo se continuó a 105-110° C durante aproximadamente 4 horas. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Cuando el 2-amino-6-metoxibenzotiazol fue menos de 2%, la reacción estuvo sustancialmente completada.

La masa de reacción se enfrió a de 0-5° C y en este punto se observó la precipitación de un sólido. La mezcla se mantuvo a de 0-5° C durante 0,5 horas y se filtró, y la torta se presionó para eliminar el HBr. La torta húmeda se transfirió a un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador mecánico. Se añadió solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (~ 1.500 ml) lentamente a temperatura ambiente, después de lo cual se observó una formación de espuma considerable. Se encontró que el pH de la solución era de aproximadamente 6,5 a 7. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (500 ml), se secó sobre el filtro y luego a vacío a de 30-35° C durante de 10 a 12 horas para dar el producto 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (82 g, 89% de rendimiento, pureza por HPLC = 99%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7,12 (d, 1H), 7,06 (s, 2H, NH₂), 7,01 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H); MS (m/z) = 167,1 [M⁺ + 1].

Tabla: Resumen de los lotes de planta

Nº de lote	Entrada (kg)	Salida (kg)	Observaciones
1	10,00	7,58	Pureza por HPLC = 99,49%; rendimiento: 82,3%
2	10,00	8,20	Pureza por HPLC = 99,15%; rendimiento: 89%
3	10,00	7,90	Pureza por HPLC = 99,45%; rendimiento: 85,8%
Total	30,00	23,68	Rendimiento: 85,59%

5 Las condiciones cromatográficas de HPLC fueron las siguientes: la columna usada fue XTerra RP8, 250 x 4,6 mm, 5 µm o equivalente. La fase móvil A fue un tampón, preparado mediante la mezcla de 3,48 g de fosfato ácido de dipotasio en 1,0 l de agua, y ajustando el pH a 9,0 con ácido fosfórico. La fase móvil B fue metanol. El caudal fue de 1,0 ml/minuto. La detección se estableció por UV a 270 nm. El volumen de inyección fue de 20 µl, y la muestra se diluyó con un diluyente (fase móvil A : fase móvil B = 70 : 30). Se preparó la solución de ensayo pesando con precisión aproximadamente 25 mg de muestra y transfiriéndola a un matraz aforado de 100 ml, disolviendo con 20-30 ml de diluyente, completando el volumen hasta la marca con diluyente, y mezclando. La HPLC se realizó mediante la inyección por separado de volúmenes iguales de solución en blanco y de prueba, y registrando el cromatograma para todas las inyecciones. La pureza se calculó por el método de normalización del área.

Tabla: Método de HPLC

Tiempo (minutos)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)
0,01	70	30
10	70	30
15	30	70
20	20	80
30	10	90
35	10	90
45	20	80
50	70	30
55	70	30

2. Ejemplo A-2

15 Se hizo reaccionar 2-amino-6-metoxibenzotiazol con HBr acuoso caliente a una temperatura > 70° C durante aproximadamente 3 horas y después la solución transparente se enfrió a la temperatura ambiente durante la noche. Se recogieron los sólidos precipitados, se disolvieron en agua caliente y el pH se ajustó entre 4,5-5,5. Se recogieron los sólidos resultantes, se secaron y se recrystalizaron a partir de isopropanol. Se recogió material de segunda cosecha. Los sólidos se secaron al vacío para dar 2-amino-6-hidroxibenzotiazol.

20 El progreso de la reacción se monitorizó por cromatografía en capa fina (TLC). El producto se aisló como un sólido blanco, con 99,4% de pureza (área de HPLC%). Se realizó ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), que se ajustó a la estructura.

3. Ejemplo A-3

25 Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 22 l con un agitador mecánico, una sonda de termopar, un condensador de reflujo, y una manta de calentamiento. El matraz se cargó con ácido bromhídrico (14 l, 123,16 moles, 13,10 equivalentes). Se inició el calentamiento y se añadió 2-amino-6-metoxibenzotiazol (1,7 kg, 9,4 moles, 1,00 equivalentes) durante 10 minutos con agitación. Se continuó el calentamiento de la mezcla de reacción hasta reflujo, y se mantuvo (>107° C) durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se convirtió en una solución transparente entre 75° C y 85° C. El progreso de la reacción se controló por TLC hasta que no se observó material de partida (una alícuota de ~ 0,5 ml de la mezcla de reacción se diluyó con ~ 0,5 ml de agua como una

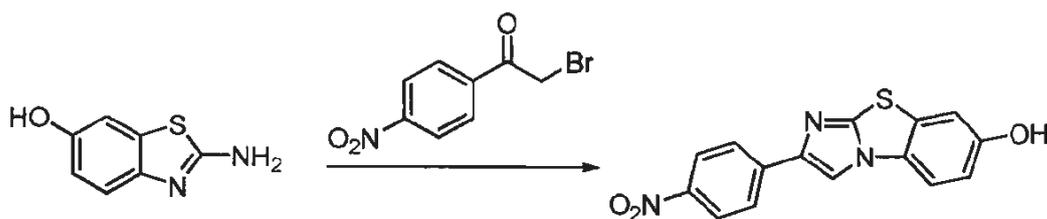
30

solución transparente, se neutralizó con acetato sódico a pH ~ 5 y se extrajo con 1 ml de diclorometano. La capa orgánica se aplicó: 5% metanol/diclorometano; R_f (producto) = 0,35; R_f (material de partida) = 0,40).

- 5 La mezcla de reacción se enfrió a -20° C (durante la noche). Precipitaron sólidos blancos. Los sólidos se filtraron en un filtro de polipropileno y se prensaron para eliminar la mayor cantidad de ácido bromhídrico de los sólidos como fue posible para facilitar la etapa posterior de ajuste del pH. El producto bruto ligeramente húmedo se disolvió en agua caliente (50° C) (5 l). La solución transparente se filtró para eliminar cualquier material insoluble presente, y los sólidos se lavaron con agua de 50° C. El filtrado se enfrió a 10° C. El filtrado enfriado se neutralizó con acetato sódico (~ 1,0 kg) a pH de 4,5 a 5,5 con agitación vigorosa. Se precipitó un sólido blanco espeso. Los sólidos se recogieron por filtración, y se lavaron con agua fría (~ 10° C) (2 x 1,0 l) y se secaron al aire.
- 10 El producto húmedo bruto se suspendió en isopropanol caliente (50° C) (3 l) brevemente y se dejó reposar en un lugar fresco (~ 5° C) durante la noche. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con metil *tert*-butiléter (2 x 500 ml). Los sólidos se secaron en una estufa de vacío durante la noche (<30 mm de Hg) a 30° C (primera cosecha). Rendimiento: 1,068 g (68%), sólido blanco. HPLC: 99,4% (área). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) conforme a la estructura.
- 15 El filtrado orgánico se recogió en un volumen total de 1,0 l, se enfrió a 10° C. Los sólidos de color blanquecino se precipitaron y se recogieron por filtración. Los sólidos se secaron en una estufa de vacío durante la noche (<30 mm de Hg) a 30° C (segunda cosecha). Rendimiento: 497 g (32%), sólido de color blanquecino. HPLC: 99,8% (área).

El rendimiento global combinando la primera cosecha y la segunda cosecha fue de 1,565 g, (99%).

B. Preparación de 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol



- 20
1. Ejemplo B-1

25 Un matraz de fondo redondo de 3 l equipado con un condensador, una manta de calentamiento, y un agitador mecánico se cargó con *n*-butanol (1,5 l), seguido de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (75 g, 0,45 moles, 1,0 equivalentes), 2-bromo-4'-nitroacetofenona (121 g, 0,50 moles, 1,1 equivalentes), y bicarbonato sódico (41,6 g, 0,50 moles, 1,0 equivalente). La temperatura de reacción se elevó gradualmente hasta reflujo y se mantuvo a reflujo (110-115° C) durante de 2-3 horas. Durante el aumento de la temperatura, la masa de reacción se convirtió en una solución transparente y luego cambió inmediatamente a una suspensión de color naranja a de 65 a 75° C. El progreso de la reacción se monitorizó por análisis por HPLC cada hora (muestra de masa de reacción fue sometida a control de calidad). Cuando el nivel de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol era de menos del 2%, la reacción estuvo sustancialmente completada.

30 La masa de reacción se enfrió lentamente a 50-60° C y luego se enfrió adicionalmente hasta de 0-5° C y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, y se secaron sobre el filtro. La torta húmeda se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1 l, y se añadió agua (600 ml). La suspensión se agitó durante 0,5 horas y se filtró, y el sólido se secó en el filtro. La torta húmeda fue recogida de nuevo en un matraz de fondo redondo de 1 l y se agitó con acetona (200 ml). La suspensión se filtró y se lavó con acetona (2 x 100 ml), y el sólido se secó en el filtro, se separó y se secó adicionalmente en un horno de vacío a temperatura ambiente para dar el producto 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (V) (120 g, 85,7% de rendimiento, pureza por HPLC = 98,7%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 9,96 (s, 1H, OH), 8,93 (s, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H); MS (m/z) = 312 [M⁺ + 1].

- 40 Tabla: Resumen de los lotes de planta

Nº de lote	Entrada (kg)*	Salida (kg)	Observaciones
1	7,58	12,70	LOD: 0,12%, residuo de la ignición: 0,22%, Pureza por HPLC = 99,27%; rendimiento: 89,4%
2	8,20	12,70	LOD: 0,08%, residuo de la ignición: 0,23%,

Nº de lote	Entrada (kg)*	Salida (kg)	Observaciones
			Pureza por HPLC = 99,24%; rendimiento: 83%
3	7,90	13,50	LOD: 0,07%, residuo de la ignición: 0,21%, Pureza por HPLC = 99,41%; rendimiento: 91,8%
Total	23,68	38,90	Rendimiento: 87,68%

* Entrada de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (III)

5 Las condiciones cromatográficas de HPLC fueron las siguientes: la columna usada fue XTerra RP8, 250 x 4,6 mm, 5 μm o equivalente. La fase móvil A fue tampón, preparado mediante la mezcla de 3,48 g de fosfato ácido de dipotasio en 1,0 l de agua, y ajustando el pH a 9,0 con ácido fosfórico. La fase móvil B fue metanol. El caudal fue de 1,0 ml/minuto. La detección se estableció por UV a 235 nm. El volumen de inyección fue de 10 μl . La muestra en blanco se preparó mediante la transferencia de 200 μl de DMSO y 200 μl de NaOH 2M en un matraz aforado de 10 ml, completando el volumen hasta la marca con metanol y mezclando. La solución de ensayo se preparó pesando con precisión aproximadamente 10 mg de muestra y transfiriéndola a un matraz volumétrico de 50 ml, disolviendo con 1 ml de DMSO y 1 ml de NaOH 2M, sonicando para disolverlo, completando el volumen hasta la marca con metanol, y mezclando. La HPLC se realizó mediante la inyección por separado de volúmenes iguales de solución en blanco y prueba, y registrando el cromatograma para todas las inyecciones. La pureza se calculó por el método de normalización del área.

Tabla: Método de HPLC

Tiempo (minutos)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)
0,01	70	30
10	70	30
15	30	70
20	20	80
30	10	90
35	10	90
45	20	80
50	70	30
55	70	30

15 2. Ejemplo B-2

Se equipó un matraz de fondo redondo de 50 l de 3 bocas con un agitador mecánico, una sonda termopar, un condensador de reflujo, y una manta de calentamiento. El matraz se cargó con 2-amino-6-hidroxibenzotiazol (1,068 g, 6,43 moles, 1,0 equivalentes) y etanol (grado 200, 32,0 l), y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2-bromo-4-nitroacetofenona (1667 g, 6,49 moles, 1,01 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (78° C). El reflujo se mantuvo durante aproximadamente 25 horas, resultando en una suspensión de color amarillo. El progreso de la reacción se controló por TLC (20% de metanol/acetato de etilo; R_f (producto) = 0,85; R_f (material de partida) = 0,30). TLC indicó ~ 50% de 2-amino-6-hidroxibenzotiazol después de 24 horas de reflujo. Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (10 g) y se mantuvo el reflujo durante 12 horas adicionales. TLC indicó ~ 50% de material de partida todavía presente. Se observó acoplamiento tanto en el tiazol como en la amina.

25 La mezcla de reacción se enfrió a de 0-5° C. Los sólidos se recogieron por filtración, y el sólido amarillo se lavó con etanol (grado 200, 2 x 1,0 l) y éter dietílico (2 x 1,5 l). Los sólidos se secaron en un horno de vacío (<10 mm de Hg) a 40° C. Rendimiento: 930 g (46%), sólido amarillo. HPLC: 99,5% (área) ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) conforme a la estructura.

3. Ejemplo B-3

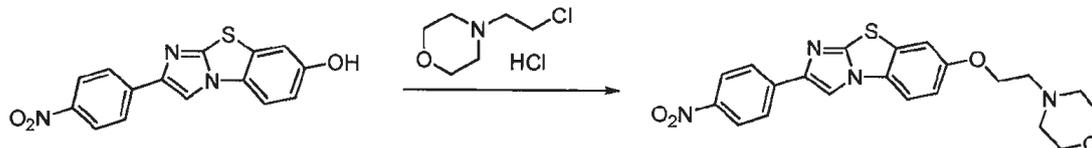
La reacción de la etapa B se llevó a cabo en múltiples series, variando los disolventes, la temperatura y la base. Los resultados se resumen en la siguiente tabla. El producto (V) se aisló en forma de sólidos de color amarillo o verde, con ^1H RMN consistente con la estructura y una pureza de más de aproximadamente 98% por análisis por HPLC.

Tabla: Cribado de las condiciones de reacción

Nº de lote	Entrada de compuesto III (g)	Equivalentes de compuesto (IV)	Salida de compuesto (V) y % de rendimiento	Condiciones
1	6	1,0	2,7 g (24% de rendimiento)	30 partes de n-butanol, reflujo, 24 horas
2	7	1,0	6,1 g (47% de rendimiento)	20 partes de n-butanol, 0,01 eq de TBAI, * reflujo, 24 horas
3	0,5	1,3	0,85 g (90% de rendimiento)	20 partes de n-butanol, 1,2 eq de NaHCO_3 , reflujo, 24 horas
4	3	1,3	5,1 g (91% de rendimiento)	20 partes de n-butanol, 1,2 eq de NaHCO_3 , reflujo, 24 horas
5	3	1,1	4,7 g (83% de rendimiento)	20 partes de n-butanol, 1,2 eq de NaHCO_3 , reflujo, 24 horas
6	1	1,0	0,9 g (48% de rendimiento)	30 partes de etanol, reflujo, 24 horas
7	10	1,1	16,5 g (88% de rendimiento)	20 partes de isopropanol, 1,2 eq de NaHCO_3 , reflujo, 24 horas

5 * TBAI = yoduro de tetrabutilamonio

C. Preparación de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol



1. Ejemplo C1

10 Se cargó en un reactor revestido de vidrio de 2000 l (GL) DMF (298 kg), y se inició el agitador. Bajo una capa de nitrógeno, el reactor se cargó con 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (36,8 kg, 118,2 moles, 1,0 equivalente), hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (57,2-66,0 kg, 307,3-354,6 moles, 2,6-3,0 equivalentes), yoduro de tetrabutilamonio (8,7 kg, 23,6 moles, 0,2 equivalentes) y carbonato de potasio (49,0 kg, 354,6 moles, 3,0 equivalentes). La suspensión amarilla resultante se calentó y se agitó a $90 \pm 5^\circ \text{C}$ durante al menos 15 minutos, a continuación se aumentó la temperatura a $110 \pm 5^\circ \text{C}$. La mezcla se agitó durante al menos 1 hora y después se tomaron muestras. La reacción se consideró completada si el 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol era <1% por HPLC. Si la reacción no estaba completa, se continuó el calentamiento y se tomaron muestras de la reacción. Si la reacción estaba incompleta después de 6 horas, podía cargarse hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina adicional. En general, las cargas adicionales de hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina no fueron necesarias en la escala dada.

20 El reactor se enfrió a $20 \pm 5^\circ \text{C}$ y se cargó con agua (247 kg) y acetona (492 kg). La mezcla se agitó a $20 \pm 5^\circ \text{C}$ durante al menos 1 hora. El producto (VII) se aisló por filtración o centrifugación, y se lavó con agua y acetona, y después se secó en un horno de vacío a 45°C hasta peso constante para dar un sólido amarillo (46,2 kg, rendimiento 92%, pureza por HPLC = 97,4% por el área). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) conforme a la estructura.

2. Ejemplo C-2

25 Se añadieron 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1b]benzotiazol-7-ol, hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)-morfolina, carbonato de potasio, y yoduro de tetrabutilamonio a *N,N*-dimetilformamida formando una suspensión amarilla que se calentó a una temperatura $>50^\circ \text{C}$ durante más de 3 horas. La reacción se enfrió y se recogieron los sólidos, se suspendieron en agua, se filtraron, se suspendieron en acetona, se filtraron y se lavaron con acetona para dar sólidos de color amarillo que se secaron al vacío para dar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol.

El progreso de la reacción se monitorizó por cromatografía en capa fina (TLC). El producto se aisló como un sólido amarillo, con 99% de pureza (% de área de HPLC), y un contenido de agua de 0,20%. Se realizó el espectro de infrarrojo (IR), que se ajustó a la estructura.

3. Ejemplo C-3

- 5 Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 l con un agitador mecánico, una sonda termopar, un tubo de secado, un condensador de reflujo, y una manta de calentamiento. El matraz se cargó con 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (1,770 kg, 5,69 moles, 1,0 equivalente), *N,N*-dimetilformamida (18,0 l), hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina (2,751 kg, 14,78 moles, 2,6 equivalentes), carbonato de potasio (2,360 kg, 17,10 moles, 3,0 equivalentes), y yoduro de tetrabutilamonio (0,130 kg, 0,36 moles, 0,06 equivalentes) con agitación.
- 10 La suspensión amarilla resultante se calentó a aproximadamente 90° C a 95° C, manteniéndose la temperatura durante aproximadamente 5 horas. La reacción se monitorizó por TLC hasta que no se observó material de partida (20% de metanol/acetato de etilo; R_f (producto) = 0,15; R_f (material de partida) = 0,85).

- 15 La mezcla de reacción se enfrió a -10° C, y los sólidos amarillos se recogieron por filtración sobre una almohadilla de filtro de polipropileno. Los sólidos se suspendieron en agua (2 x 5 l) y se filtraron. El producto húmedo bruto se suspendió en acetona (5 l), se filtró, y los sólidos se enjuagaron con acetona (2 x 1,5 l). Los sólidos se secaron en un horno de vacío (<10 mm de Hg) a 45° C. Rendimiento: 2,300 kg (95%), sólido amarillo. TLC: R_f = 0,15 (20% de metanol / EtOAc). HPLC: 95,7% (área) El ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) se ajustó a la estructura.

Tabla: rendimientos de lotes de varios experimentos

2-(4-nitrofenil)imidazo [2,1-b]benzotiazol-7-ol	hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil) morfolina	7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol	% de Rendimiento	HPLC (% de área)
0,004 kg	0,007 kg	0,005 kg	91%	98,4%
0,140 kg	0,217 kg	0,170 kg	90%	98,2%
0,110 kg	0,170 kg	0,140 kg	93%	97,0%
0,170 kg	0,266 kg	0,220 kg	95%	NA
0,930 kg	1,446 kg	1,220 kg	96%	98,8%
1,770 kg	2,751 kg	2,300 kg	95%	95,7%

20 4. Ejemplo C-4

- Se añadieron a un reactor 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (1,0 kg), hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,6 kg), yoduro de tetrabutilamonio (0,24 kg) y carbonato de potasio (1,3 kg, anhidro, extra fino, higroscópico). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (DMF) (8,6 l) al reactor. La DMF utilizada tenía un contenido de agua de no más de 0,05% p/p. La mezcla se agitó entre 15 y 30 minutos para hacer una suspensión homogénea, que se calentó hasta entre 85° C y 95° C y se agitó a entre 85° C y 95° C durante de 15 a 30 minutos. La mezcla se calentó después a entre 105° C y 120° C y se agitó a entre 105° C y 120° C (por ejemplo, 115° C) hasta que la reacción estuvo completada (según lo determinado por HPLC monitorizando el consumo de material de partida). En algunas formas de realización, si fue necesario (por ejemplo, si después de 6 horas la reacción no se había completado, como se indica por análisis de HPLC), se pudo añadir hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina adicional (0,03 kg) y la mezcla de reacción se agitó a entre 105° C y 120° C (por ejemplo, 115° C) hasta que se completó la reacción.

- 35 La mezcla de reacción se enfrió a entre 20° C y 30° C (por ejemplo, durante un período de 3 horas). A otro reactor se le añadió agua desionizada (7,6 l) y acetona (15 l). Se añadió entonces la mezcla de agua y acetona a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura entre 20° C y 30° C. Después, la mezcla se agitó durante de 1 a 2 horas a una temperatura de entre 20° C y 30° C. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua desionizada (por ejemplo, aproximadamente 45x agua desionizada) hasta que el pH de los lavados fue inferior a 8. El sólido se lavó a continuación con acetona (9,7 l). El sólido se secó a vacío a una temperatura de menos de 50° C hasta que el contenido de agua por Karl-Fischer fue de menos de 0,30% p/p y la curva de TGA mostró una pérdida de masa de menos de 0,30% p/p a alrededor de 229° C (muestreo aproximadamente cada 6 horas). El producto deseado se obtuvo en aproximadamente 89% de rendimiento y tenía aproximadamente 99% de pureza por HPLC.

40 5. Ejemplo C-5

Se añadieron a un reactor 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol (1,0 kg), hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,6 kg), y carbonato de potasio (1,3 kg, anhidro, extra fino, higroscópico). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (DMF) (8,6 l) al reactor. La DMF utilizada tenía un contenido de agua de no más de 0,05% p/p. La

mezcla se agitó entre 15 y 30 minutos para hacer una suspensión homogénea, que se calentó hasta entre 95° C y 120° C (por ejemplo, entre 100° C y 105° C) y se agitó a entre 95° C y 120° C (por ejemplo, 105° C) hasta que la reacción estuvo completada (según lo determinado por HPLC monitorizando el consumo de material de partida). En algunas formas de realización, si fue necesario (por ejemplo, si después de 6 horas la reacción no se había completado, como se indicaba por análisis de HPLC), se pudo añadir hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina adicional (0,03 kg) y carbonato potásico (0,024 kg) y la mezcla de reacción se agitó a entre 100° C y 120° C (por ejemplo, 105° C) hasta que se completó la reacción.

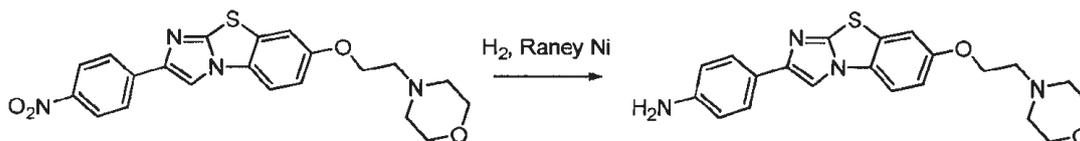
La mezcla de reacción se enfrió a entre 60° C y 70° C durante un período de al menos 60 minutos. Se añadió agua industrial (6 l) al reactor. La mezcla de reacción se enfrió entre 20° C y 30° C. Se añadió acetona (6 l) al reactor. La mezcla se agitó durante de 1 a 2 horas a una temperatura entre 20° C y 30° C. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua industrial (por ejemplo, aproximadamente 45x de agua industrial) hasta que el pH de los lavados fue inferior a 8. El sólido después se lavó con acetona (9,7 l). El sólido se secó al vacío a una temperatura de menos de 50° C, hasta que el contenido de agua por Karl-Fischer fue de menos de 0,30% p/p y la curva de TGA mostró una pérdida de masa de menos de 0,30% p/p a aproximadamente 229° C (muestreo aproximadamente cada 6 horas).

6. Ejemplo C-6

Se añadió a un reactor 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol-7-ol (1,0 kg), hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (1,6 kg), y carbonato de potasio (1,3 kg, anhidro, extra fino, higroscópico). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (DMF) (8,6 l) al reactor. La DMF utilizada tenía un contenido de agua de no más de 0,05% p/p. La mezcla se agitó entre 15 y 30 minutos para hacer una suspensión homogénea, que se calentó hasta entre 95° C y 120° C (por ejemplo, entre 100° C y 105° C) y se agitó a entre 95° C y 120° C (por ejemplo, 105° C) hasta que la reacción estuvo completada (según lo determinado por HPLC monitorizando el consumo de material de partida). En algunas formas de realización, si fue necesario (por ejemplo, si después de 6 horas la reacción no se había completado, como se indicaba por análisis de HPLC), se pudo añadir hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina adicional (0,03 kg) y carbonato potásico (0,024 kg) y la mezcla de reacción se agitó a entre 100° C y 120° C (por ejemplo, 105° C) hasta que se completó la reacción.

La mezcla de reacción se enfrió a entre 20° C y 30° C (por ejemplo, durante un período de 3 horas). A otro reactor se le añadió agua desionizada (7,6 l) y acetona (15 l). Se añadió entonces la mezcla de agua y acetona a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura entre 20° C y 30° C. La mezcla se agitó entonces de 1 a 2 horas a una temperatura de entre 20° C y 30° C. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con agua desionizada (por ejemplo, aproximadamente 45x de agua desionizada) hasta que el pH de los lavados fue inferior a 8. El sólido se lavó con acetona (9,7 l). El sólido se secó al vacío a una temperatura de menos de 50° C hasta que el contenido de agua por Karl-Fischer fue de menos de 0,30% p/p y la curva de TGA mostró una pérdida de masa de menos de 0,30% p/p a alrededor de 229° C (muestreo aproximadamente cada 6 horas).

D. Preparación de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol



1. Ejemplo D-1

Se cargó en un reactor de alta presión (HP) de 200 l una papilla de 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol (VII) (7,50 kg, 17,7 moles, 1,0 equivalente) en metanol (30 kg). El recipiente se enjuagó con metanol adicional (10 kg) y el aclarado se cargó en el reactor. A continuación, el reactor se cargó con THF (67 kg) y metanol (19 kg). Los contenidos se agitaron y el reactor se purgó con nitrógeno alternando nitrógeno y vacío. Se aplicó vacío al reactor y se cargó el catalizador de Ni Raney (1,65 kg, 0,18 equivalentes en peso) a través de una línea de muestra. Se cargó agua (1 kg) a través de la línea de muestra para lavar la línea. El reactor se purgó con nitrógeno alternando nitrógeno y vacío. A continuación, el reactor se ventiló y se calentó a 50° C. El reactor se cerró y se presurizó con gas hidrógeno a 103 kPa (15 psi) manteniendo la temperatura interna por debajo de 55° C. El reactor se ventiló y se volvió a presurizar un total de 5 veces, y luego se presurizó a 1034 kPa (150 psi) con gas hidrógeno. Los contenidos se agitaron a 50° C durante al menos 4 horas. En este punto se realizó una prueba de absorción de hidrógeno: el reactor se volvió a presurizar a 1034 kPa (150 psi) y se comprobó después de 1 hora. Si se observaba una caída de presión de más de 34 kPa (5 psi), se repitió el proceso. Una vez que la caída de presión se mantuvo <34 kPa (5 psi), el reactor se ventiló y se tomaron muestras. La reacción se consideró completada cuando el 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol (VII) fue ≤ 0,5% por HPLC.

El reactor se purgó con nitrógeno como se mostró anteriormente. El reactor de 200 l HP se conectó al reactor de 2000 l GL pasando a través de un filtro de bolsa y un filtro de pulimento. El filtro de bolsa y el filtro de pulimento se

calentaron con vapor de agua. Se presurizó el reactor de 200 l HP (21 kPa (3 psi) de nitrógeno) y su contenido se filtró en el reactor de 2000 l. Los filtrados estaban calientes. El reactor de 200 l se purgó y se cargó con THF (67 kg) y metanol (59 kg), se agitó el reactor, y se filtró en el reactor de 2000 l GL.

5 Se llevaron a cabo un total de 6 reducciones (46,2 kg procesados) y los lotes combinados se concentraron mediante destilación al vacío (sin exceder una temperatura interna de 40° C) hasta un volumen de ~ 180 l. El reactor se enfrió a 20° C y se cargó con heptano (250 kg) y de nuevo se destiló al vacío hasta un volumen de ~ 180 l. El reactor se cargó con heptano (314 kg) y se agitó a 20° C durante al menos 1 hora, y luego se aisló el producto por centrifugación o captación en un filtro Nutsche, se lavó con heptanos (de 2-5 kg por porción para la centrifugación, seguido de lavado con de 10-20 kg de heptanos del reactor, o 94 kg para la filtración de Nutsche, lavando el reactor primero). La torta se secó por soplado, se transfirió a un horno de vacío y se secó hasta peso constante manteniéndose una temperatura ≤ 50° C para dar el producto deseado (VIII) (34,45 kg, rendimiento 80%, pureza por HPLC = 97,9%).

2. Ejemplo D-2

15 Se disolvió 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol en metanol y THF y se colocó en un hidrogenador. Se añadió níquel Raney y el recipiente se presurizó con hidrógeno y se agitó durante > 24 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta una pasta espesa y se diluyó con metil *terc*-butiléter. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con metil *terc*-butiléter y se secaron al vacío para dar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol.

20 El progreso de la reacción se monitorizó por cromatografía en capa fina (TLC). El producto se aisló como un sólido amarillo, con 99% de pureza (área de HPLC%). Se realizó IR, que se ajustó a la estructura.

3. Ejemplo D-3

25 Se añadieron a un autoclave de 5 galones, 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol (580 g, 1,37 moles, 1,0 equivalente), THF (7,5 l), metanol (7,5 l, AR) y ~ 55 g de catalizador de níquel Raney decantado. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno (3 x 345 kPa (50 psi)) e hidrógeno (2 x 345 kPa, (50 psi)), con agitación brevemente bajo presión y, a continuación ventilación. El autoclave se presurizó con hidrógeno 1034 kPa (150 psi). La mezcla se agitó y la presión de hidrógeno se mantuvo a 1034 kPa (150 psi) durante más de 24 horas con represurización según fue necesario. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC (10% metanol / cloroformo con 1 gota de hidróxido de amonio; R_f (producto) 0,20; R_f (material de partida) 0,80). La reacción estuvo sustancialmente completada cuando la TLC no indicó material de partida presente, típicamente después de 24 horas de agitación a 1034 kPa (150 psi). La hidrogenación se continuó a 1034 kPa (150 psi) durante un mínimo de 4 horas o hasta su finalización si el material de partida estaba todavía presente después de las primeras 4 horas.

35 La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Buchner equipado con un filtro de fibra de vidrio cubierto con un filtro de papel. El material de partida sin reaccionar se eliminó junto con el catalizador. El filtrado se concentró a un volumen total de 0,5 l, y el residuo se trituró con metil *terc*-butiléter (0,5 l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, y se lavaron con metil *terc*-butiléter (0,3 l) (primera cosecha).

El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se diluyó con metil *terc*-butiléter (2 l). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, y se lavaron con metil *terc*-butiléter (0,5 l) (segunda cosecha).

40 Los sólidos se secaron en un horno de vacío (<10 mm de Hg) a 25° C. Rendimiento: 510 g (95%), sólido de color beige. TLC: R_f 0,2 (10% metanol / cloroformo con una gota de hidróxido de amonio). HPLC: 99,0% (área) La ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) se ajustó a la estructura.

Tabla: rendimientos de lotes de varios experimentos

7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>]benzotiazol	Ni Raney	7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo [2,1- <i>b</i>]benzotiazol	% de rendimiento	HPLC (% área)
0,580 kg	~ 55 g	0,510 kg	95%	99,0%
0,446 kg	~ 50 g	0,446 kg	96%	99,2%
0,550 kg	~ 55 g	0,970 kg	95%	99,0%
0,550 kg	~ 55 g			
0,550 kg	~ 55 g	1,030 kg	95%	98,8%
0,550 kg	~ 55 g			

4. Ejemplo D-4

La reacción de la Etapa D se llevó a cabo en múltiples series en diversas condiciones, tales como, por ejemplo, variando la carga del catalizador, concentración de reactivo, temperatura de reacción, y/o procedimientos de trabajo. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

5

Descripción	Serie # 1	Serie # 2	Serie # 3	Serie # 4	Serie # 5
Compuesto (VII)	2,3 g (1,0 eq.)	5,0 g (1,0 eq.)	5,0 g (1,0 eq.)	5,0 g (1,0 eq.)	5,0 g (1,0 eq.)
Ni Raney(papilla)	0,22 g (0,095 p)	0,47 g (0,095 p)	0,9 g (0,18 p)	0,9 g (0,18 p)	0,9 g (0,18 p)
Metanol	30 ml	25 ml (5 vol.)	25 ml (5 vol.)	25 ml (5 vol.)	25 ml (5 vol.)
THF	30 ml	25 ml (5 vol.)	25 ml (5 vol.)	25 ml (5 vol.)	25 ml (5 vol.)
Hidrógeno	1034 kPa (150 psi)	1034 kPa (150 psi)			
Temperatura de reacción	RT	RT	RT	RT	RT
Tiempo de reacción	24 horas	24 horas	24 horas	24 horas	24 horas
Elaboración	Se filtró la solución con celite, se concentró, se intercambió el disolvente con heptano, se agitaron los sólidos y filtraron, lavados con heptano	Se filtró la solución con celite, se concentró, se intercambió el disolvente con heptano, se agitaron los sólidos y filtraron, lavados con heptano	Se filtró la solución con celite, se concentró, se intercambió el disolvente con heptano, se agitaron los sólidos y filtraron, lavados con heptano	Se filtró la solución con celite, se lavó con THF, se concentró, se intercambió el disolvente con heptano, se agitaron los sólidos y filtraron, lavados con heptano	Se filtró la solución con celite. La torta de filtrado de celite se puso a reflujo con THF, se lavó con THF caliente, se concentró, se intercambió el disolvente con heptano, se agitaron los sólidos y filtraron, lavados con heptano
Producto (VIII)	1,9 g	3,88 g	1,11 g	2,6 g	4,4 g
Rendimiento	88%	83,4%		56	94,6%
Pureza HPLC	95,6%	77,5%		91%	93,8%

Descripción	Serie # 6	Serie # 7	Serie # 8
Compuesto (VII)	5,0 g (1,0 eq.)	75,0 g (1,0 eq.)	1398 g (4 x 282 g) (1 x 270 g)
Ni Raney(papilla)	0,9 g (0,18 p)	13,5 g (0,18 p)	50,76 g para 4 exp. 48,69 g para 1 exp.
Metanol	25 ml (5 vol.)	750 ml (10 vol.)	2820 ml 10 vol. para 4 exp. 2705 ml 10 vol. para 1 exp.
THF	25 ml (5 vol.)	750 ml (10 vol.)	2820 ml 10 vol. para 4 exp. 2705 ml 10 vol. para 1 exp.
Hidrógeno	1034 kPa (150 psi)	1034 kPa (150 psi)	1034 kPa (150 psi)
Temp. de	50° C	50° C	50° C

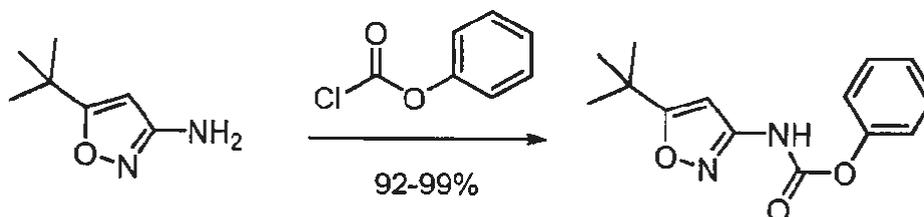
Descripción	Serie # 6	Serie # 7	Serie # 8
reacción °C			
Tiempo reacción (hrs)	24 horas	24 horas	24 horas
Elaboración	Se filtró la solución caliente con celite. La torta de filtrado de celite se lavó con 50 ml de MEOH/THF caliente, se concentró el filtrado, se intercambió el disolvente con heptano, se agitaron los sólidos y filtraron, lavados con heptano	Se filtró la solución caliente con celite. La torta de filtrado de celite se lavó con 2 x 750 ml de MEOH/THF caliente	Se filtró la solución caliente con celite. La torta de filtrado de celite se lavó con 2 x 10 vol ml de MEOH/THF caliente
Producto	2,8 g	67,9 g	1235,8 g
Rendimiento	60%	97,4%	95,1%
Pureza HPLC	99%	96,7%	98,3%

5. Ejemplo D-5

Se añadió a un reactor de presión bajo una atmósfera de nitrógeno, una papilla de níquel Raney en agua (0,22 kg) (o sea, aproximadamente 0,14 kg de catalizador seco en agua) y la línea de carga se enjuagó con agua desionizada (0,13 l). En otro reactor (reactor B) se añadieron metanol (5,05 l) y 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol (1,0 kg), y la mezcla se agitó entre 15 y 30 minutos para hacer una suspensión homogénea. La suspensión se transfirió al reactor a presión. El reactor B se lavó con metanol (4,88 l) y el lavado se transfirió al reactor a presión. Se añadió tetrahidrofurano (10,1 l) al reactor a presión. Se cargó el hidrógeno en el reactor a presión a una presión de entre 2,0 bar y 3,0 bar. El reactor se calentó a una temperatura entre 45° C y 55° C. Se cargó entonces hidrógeno en el reactor a una presión entre 6,0 bar y 7,0 bar. La mezcla se agitó a una temperatura entre 45° C y 55° C (por ejemplo, 50° C), mientras se mantenía la presión de hidrógeno entre 6,0 bar y 7,0 bar hasta que se completó la reacción (como se determinó por HPLC monitorizando el consumo del material de partida).

La mezcla se filtró mientras se mantenía la temperatura entre 35° C y 50° C. El reactor de presión y el filtro se lavaron con una mezcla de THF (10,1 l) y metanol (9,93 l) precalentada a una temperatura entre 45° C y 55° C (por ejemplo, 50° C). El filtrado combinado se concentró hasta un volumen entre 2,4 l y 2,8 l al vacío a una temperatura de no más de 40° C, y se formó un precipitado. Se añadió metanol (7,5 l). La suspensión se enfrió a una temperatura entre 5° C y -5° C (por ejemplo, durante 3 horas) y se agitó durante al menos 1 hora (por ejemplo, durante 3 horas), manteniendo la temperatura entre 5° C y -5° C. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con metanol (2 x 1,2 l). El sólido se secó entonces al vacío a una temperatura de menos de 50° C hasta que el metanol y el contenido de THF eran cada uno menos de 3000 ppm según el análisis de GC (por ejemplo, menos de 1500 ppm). El producto deseado se obtuvo en aproximadamente 88,5% de rendimiento con aproximadamente 99% de pureza por HPLC.

E. Preparación de fenil 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato

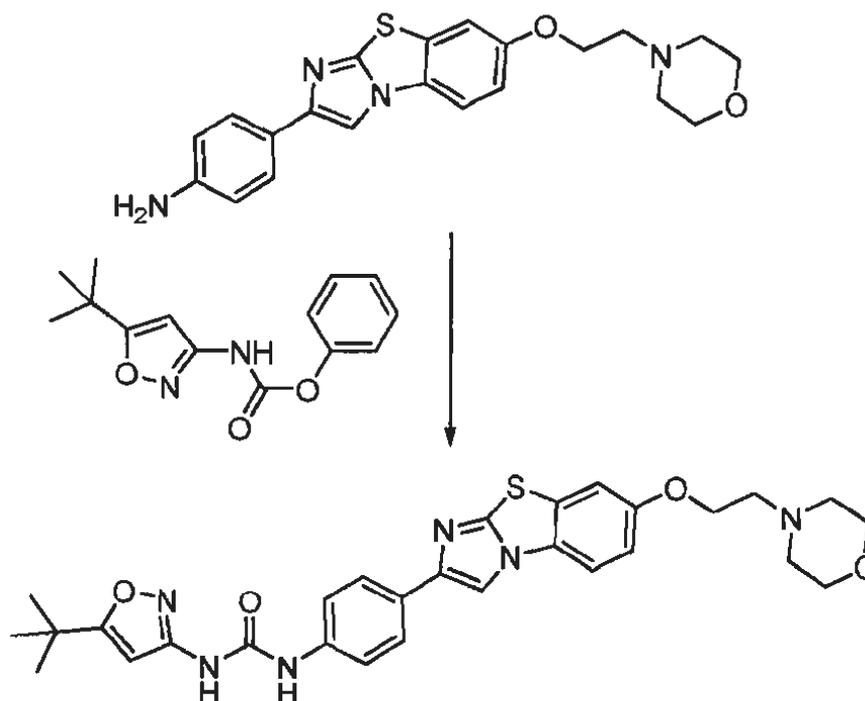


Se ajustó la temperatura de la camisa de un reactor revestido de vidrio de 200 l (GL) a 20° C. Se cargaron en el reactor 5-*terc*-butilisoxazol-3-amina (15,0 kg, 107,0 moles, 1,0 equivalente), después K₂CO₃ (19,5 kg, 141,2 moles, 1,3 equivalentes) y THF anhidro (62 kg). Se inició la agitación y luego se cargó fenilcloroformiato (17,6 kg, 112,4 moles, 1,05 equivalentes). La línea de carga se enjuagó con THF anhidro adicional (5 kg). La reacción se agitó a 20 ± 5° C durante al menos 3 horas y después se muestreó. La reacción se consideró completada si 5-*terc*-butilisoxazol-3-amina era <2% por HPLC. Si la reacción no se había completado después de 6 horas, se podía añadir K₂CO₃ y fenilcloroformiato adicionales para conducir la reacción hasta su finalización.

Una vez completada, la reacción se filtró (Nutsche). El filtro se enjuagó con THF (80 kg). El filtrado se destiló a vacío sin superar una temperatura interna de 40° C hasta que hubiera ~ 50 l. Se cargaron agua (188 kg) y etanol (45 l) y la mezcla se agitó durante al menos 3 horas con una temperatura de la camisa de 20° C. El sólido resultante se aisló

por centrifugación o recogida en un filtro de Nutsche, se aclaró con agua (de 2-5 kg para cada porción de la centrifugación; 30 kg para la filtración Nutsche) y se secó por soplado. El sólido se secó a continuación hasta peso constante en un horno de vacío (45° C) para dar el producto deseado (19,4 kg, rendimiento 92%, pureza por HPLC = 97,4%). En una escala de 800 g, se obtuvo 1559 g del producto deseado (rendimiento 98%) con una pureza por HPLC de 99,9%. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,2 (m, 3H); 1,2 (s, 9H). LCMS (M+H)⁺ 261.

F. Preparación de N-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea



1. Ejemplo F-1

10 Se ajustó la camisa de un reactor GL de 2000 l a 20° C y el reactor se cargó con 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol (26,7 kg, 67,8 moles, 1,0 equivalente), 3-amino-5-*t*-butilisoxazol fenil carbamato (19,4 kg, 74,5 moles, 1,1 equivalentes), DMAP (0,5 kg, 4,4 moles, 0,06 equivalentes), y DCM (anhidro, 260 kg). Se inició la agitación, se cargó trietilamina (1,0 kg, 10,2 moles, 0,15 equivalentes) seguido por más DCM (5 kg) a través de la línea de carga. La reacción se calentó a reflujo (~ 40° C) y se agitó durante al menos 20 horas con disolución completa observada seguido de la cristalización del producto de la solución después de ~ 30 minutos. La reacción se muestreó y se consideró completada cuando el análisis por HPLC mostró una relación de compuesto (VIII) al compuesto (I) <1%.

20 El reactor se enfrió a 0° C y se agitó durante al menos 2 horas. El contenido del reactor se aisló por centrifugación. Cada porción se enjuagó con 2-3 kg de DCM frío (0° C) y se centrifugó hasta seco durante al menos 5 minutos con una purga de nitrógeno de 69 kPa (10 psi). Para la parte final, el reactor se enjuagó con 10 kg de DCM frío (0° C) y se transfirió a la centrifuga donde se centrifugó hasta seco durante al menos 5 minutos con una purga de nitrógeno de 69 kPa (10 psi). Las tortas de filtración combinadas fueron transferidas a un secador de bandeja de vacío y se secaron hasta peso constante a 50° C y al menos > 20 pulgadas de Hg para dar el producto deseado (I) (35,05 kg, 92% de rendimiento, pureza por HPLC = 98,8%). El fenol fue la impureza principal detectada (0,99%); y se detectaron otras tres impurezas (<0,10%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) conforme a la estructura.

2. Ejemplo F-2

Se utilizaron una variedad de disolventes en la reacción de la etapa F para optimizar mejores rendimientos y perfiles de pureza. El contenido de la impureza de urea simétrica (XI) se comparó y se resume en la siguiente tabla:

ES 2 605 621 T3

Disolvente usado en la reacción de la etapa F	Rendimiento de la reacción	Pureza del compuesto (I) % área por HPLC	Impureza de urea simétrica % área por HPLC
THF	96,2%	92,4%	5,5%
Tolueno	85%	96,9%	0,28%
MTBE	85%	93,8%	6,2%
THF/DCM (1:1)	N/A	89,0%	0,55%
DCM	85,5%	98,2%	0%

3. Ejemplo F-3

5 La reacción de la Etapa F se llevó a cabo en múltiples series en diversas condiciones, tales como, por ejemplo, variando las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura de reacción, tiempo de reacción, equivalentes de los reactivos utilizados, disolventes, y/o procedimientos de trabajo. Los resultados se resumen en la siguiente tabla. Las series 1-8 se llevaron a cabo en THF como disolvente. Se evaluaron varias condiciones de procedimientos de trabajo en las series 1-4. Se utilizaron diferentes equivalentes de 3-amino-5-*t*-butilisoxazol fenil carbamato en las series 5-8, con el fin de minimizar la formación de la impureza de urea simétrica (XI). Las series 9-12 se realizaron para evaluar la reacción en condiciones ácidas. Se utilizaron varios disolventes en las series 13-17 para optimizar el rendimiento y la pureza del producto deseado y minimizar la formación de la impureza de urea simétrica (XI). Las series 18-22 se llevaron a cabo en DCM.

Descripción	Serie # 1	Serie # 2	Serie # 3	Serie # 4
Compuesto (VIII)	1,5 g (1,0 eq.)	2,0 g (1,0 eq.)	4,0 g (1,0 eq.)	65,0 g (1,0 eq.)
3-amino-5- <i>t</i> -butilisoxazol fenil carbamato	0,99 g (1,0 eq.)	1,32 g (1,0 eq.)	2,64 g (1,0 eq.)	42,9 g (1,0 eq.)
DMAP	30 mg (0,06 eq.)	40 mg (0,06 eq.)	80 mg (0,06 eq.)	1,3 g (0,06 eq.)
TEA	60 µl (0,15 eq.)	80 µl (0,15 eq.)	150 µl (0,15 eq.)	3,38 ml (0,15 eq.)
THF	19 ml	25 ml	50 ml	820 ml
Temp. reacción (° C)	60	60	60	60
Tiempo reacción (hrs)	18	18	18	28
Elaboración	Enfriamiento a RT, filtración de sólidos, lavado con heptano, sólidos obtenidos como 1 ^a cosecha; filtrado de THF triturado con heptano, sólidos filtrados como 2 ^a cosecha	Enfriamiento en baño de hielo, filtración de sólidos, lavado con heptano	Mezcla de reacción se concentró a 20 g y se añadió 20 ml de heptano y se trituró durante 1 hr. Se filtró y los sólidos se lavaron con heptano	Mezcla de reacción se concentró a 250 g y se añadió 400 ml de heptano y se trituró durante 1 hr. Se filtró y los sólidos se lavaron con heptano
Compuesto (I)	1,8 g 1 ^a cosecha: 1,2 g 2 ^a cosecha: 0,6 g	1,86 g	5,4 g	92,3 g
Rendimiento	84,5%	65,5%	94,7%	99%
Pureza HPLC	1 ^a cosecha: 98,5% 2 ^a cosecha: 95%	99,3%	98,1%	89,6%

ES 2 605 621 T3

Descripción	Serie # 5	Serie # 6	Serie # 7	Serie # 8
Compuesto (VIII)	5,0 g (1,0 eq.)	3,0 g (1,0 eq.)	3,0 g (1,0 eq.)	3,0 g (1,0 eq.)
3-amino-5- <i>t</i> -butilisoxazol fenil carbamato	3,3 g (1,0 eq.)	2,02 g (1,02 eq.)	2,08 g (1,05 eq.)	2,18 g (1,10 eq.)
DMAP	100 mg (0,06 eq.)	60 mg (0,06 eq.)	60 mg (0,06 eq.)	60 mg (0,06 eq.)
TEA	190 µl (0,15 eq.)	160 µl (0,15 eq.)	160 µl (0,15 eq.)	160 µl (0,15 eq.)
THF	63 ml	38 ml (12,6 vol.)	38 ml (12,6 vol.)	38 ml (12,6 vol.)
Temp. reacción (° C)	60	60	60	60
Tiempo reacción		23,5 horas	23,5 horas	5 horas
Elaboración	Concentrado a 24 g, papilla triturada a RT con 30 ml heptano (6 vol.) durante 23 hrs, filtrado, lavado con 6 vol. de heptano	Enfriado a 0° C, filtrado, lavado con 6 vol. THF helado, secado al vacío a 45° C	Enfriado a 0° C, filtrado, lavado con 6 vol. THF helado, secado al vacío a 45° C	Mezcla de reacción dividida en 2 porciones de 20,7 g cada una. Porción 1 enfriada a 0° C, filtrada y lavada con THF helado. Porción 2 concentrada a 11 g, filtrada y lavada con THF. Ambos sólidos secados al vacío a 45° C
Rendimiento	96,22%	72,11%	68,92%	Porción 1: 56,95% Porción 2: 65,68%
Cantidad de impureza a Rt = 7,0 y 21,5 min	7,0 min = 5,53% 21,5 min = 0%	7,0 min = 4,49% 21,5 min = 0,34%	7,0 min = 6,48% 21,5 min = 0%	Porción 1: 7,0 min = 5,31% 21,5 min = 0% Porción 2: 7,0 min = 5,33% 21,5 min = 0%
Pureza HPLC	92,40%	94,32%	92,57%	Porción 1: 93,50% Porción 2: 93,72%

Descripción	Serie # 9	Serie # 10	Serie # 11	Serie # 12
Compuesto (VIII)	3,0 g (1,0 eq.)	3,0 g (1,0 eq.)	3,0 g (1,0 eq.)	3,0 g (1,0 eq.)
3-amino-5- <i>t</i> -butilisoxazol fenil carbamato	2,18 g (1,10 eq.)	2,18 g (1,10 eq.)	2,18 g (1,10 eq.)	2,18 g (1,10 eq.)
HCl 4M en dioxano (reacción en condiciones ácidas)	1920 µl (1,01 eq.)	1920 µl (1,01 eq.)	1920 µl (1,01 eq.)	1920 µl (1,01 eq.)
Disolvente	THF, 38 ml (12,6 vol.)	Clorobenceno, 38 ml (12,6 vol.)	Tolueno, 38 ml (12,6 vol.)	Tolueno, 38 ml (12,6 vol.)
Temp. reacción (° C)	60	60	60	60
Tiempo reacción	21 horas	21 horas	21 horas	21 horas
Elaboración	Mezcla de reacción descartada	Mezcla de reacción descartada	Mezcla de reacción descartada	Mezcla de reacción descartada
Cantidad de impureza a Rt = 7,0 y 21,5 min	NA	NA	NA	NA
Pureza HPLC	3,39%	4,43%	1,61%	3,50%

ES 2 605 621 T3

Descripción	Serie # 13	Serie # 14	Serie # 15	Serie # 16
Compuesto (VIII)	3,0 g (1,0 eq.)	3,0 g (1,0 eq.)	3,0 g (1,0 eq.)	5,0 g (1,0 eq.)
3-amino-5- <i>t</i> -butilisoxazol fenil carbamato	2,18 g (1,10 eq.)	2,18 g (1,10 eq.)	2,64 g (1,0 eq.)	3,63 g (1,10 eq.)
DMAP	60 mg (0,06 eq.)	60 mg (0,06 eq.)	60 mg (0,06 eq.)	100 mg (0,06 eq.)
TEA	160 µl (0,15 eq.)	160 µl (0,15 eq.)	160 µl (0,15 eq.)	177 µl (1,0 eq.)
Disolvente	30 ml (10 vol.) 1 = Tolueno 2 = DCM 3 = MTBE	30 ml (10 vol.) 1 = Tolueno 2 = DCM	30 ml (10 vol.) 1:1 THF:DCM	50 ml (10 vol.) DCM
Temp. reacción (° C)	1 = 60 2 = 30 3 = 40	1 = 100 2 = 40	55	40
Tiempo reacción	1 = 21 horas 2 = 21 horas 3 = 21 horas	1 = 17 horas 2 = 21,5 horas	4,5 horas	17 horas
Elaboración	1 = enfriado a 0° C, filtrado, lavado con tolueno helado 2 = concentrado a 18 g, cargado 3 vol. heptano, agitado a 0° C durante 1 hr, filtrado, lavado con heptano helado 3 = Enfriado a 0° C, filtrado, lavado MTBE helado. Sólidos secados a 45° C	1 = IPC de 17 hr mostró 2,92% de urea simétrica, mezcla de reacción se descartó 2 = Enfriado a 0° C, filtrado, lavado DCM helado, secado al vacío a 45° C	Mezcla de reacción descartada, se detectó la formación de urea simétrica	Concentrado a 30 g, enfriado a 0° C, filtrado, sólidos secados al vacío a 45° C
Purificación	Sólidos del experimento DCM divididos en dos porciones de 1,615 g: Porción 1 = triturada a RT con 16 ml (10 vol.) de heptano: EtOH 9:1 durante ~ 2,5 hr, filtrado, lavado con heptano Porción 2 = triturada a RT con 33,6 ml (21 vol.) agua:sol. NaOH 1N acuosa 20:1 durante ~ 2,5 hr, filtrado, lavado con agua	NA	NA	NA
Rendimiento	Elaboración 1 = 85% 2 = 85% 3 = 85% Purificación Porción 1 de DCM = 99%	1 = NA 2 = 76,29%	NA	85,51%

ES 2 605 621 T3

Descripción	Serie # 13	Serie # 14	Serie # 15	Serie # 16
	Porción 2 de DCM = 98,84%			
Cantidad de impureza a Rt = 7,0 y 21,5 min	1) 7,0 min = 0,28% 21,5 min = 0% 2) 7,0 min = 0% 21,5 min = 0% 3) 7,0 min = 6,22% 21,5 min = 0%	1) 7,0 min = 2,92% 21,5 min = 2,85% 2) 7,0 min = 0% 21,5 min = 0%	7,0 min = 0,55% 21,5 min = 2,50%	7,0 min = 0% 21,5 min = 0%
Pureza por HPLC	Elaboración 1 = 96,67% 2 = 98,19 3 = 93,83% Purificación Porción 1 de DCM = 97,99% Porción 2 de DCM = 98,8%	2 = 99,7%	89%	96,88%
Comentarios		En condiciones anhidras (N ₂)		En condiciones anhidras (N ₂)

Descripción	Serie # 17	Serie # 18	Serie # 19	Serie # 20
Compuesto (VIII)	3,0 g (1,0 eq.)	3,0 g (1,0 eq.)	20,0 g (1,0 eq.) KF seco: 0,2%	20,0 g (1,0 eq.)
3-amino-5- <i>t</i> -butilisoxazol fenil carbamato	2,18 g (1,10 eq.)	2,18 g (1,10 eq.)	13,86 g (1,05 eq.)	14,52 g (1,10 eq.)
DMAP	60 mg (0,06 eq.)	60 mg (0,06 eq.)	0,4 g (0,06 eq.)	0,4 g (0,06 eq.)
TEA	1,06 ml (1,0 eq.)	1,06 ml (1,0 eq.)	1,06 ml (0,15 eq.)	1,06 ml (0,15 eq.)
Disolvente	15 ml DMF	22,5 ml (7,5 vol.) DCM	150 ml (7,5 vol.) DCM	150 ml (7,5 vol.) DCM
Temp. reacción (° C)	60	40	40	40
Tiempo reacción (horas)	4	24	48	40
Elaboración	No hubo elaboración	Mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se filtró y lavó con DCM frío	Mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se filtró y lavó con DCM frío	Mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se filtró y lavó con DCM frío
Rendimiento		63,6%	81%	80%
Cantidad de impureza a Rt = 7,0 y 21,5 min		21,5 min = 2,4%	2,8 min = 0,35% 6,6 min = 0,7%	2,8 min = 0,22% 6,6 min = 0,2%

ES 2 605 621 T3

Descripción	Serie # 17	Serie # 18	Serie # 19	Serie # 20
Pureza por HPLC		96,7%	98,6%	98,7%

Descripción	Serie # 21	Serie # 22
Compuesto (VIII)	20,0 g (1,0 eq.)	1037,0 g (1,0 eq.)
3-amino-5- <i>t</i> -butilisoaxazol fenil carbamato	13,86 g (1,05 eq.)	718,8 g (1,05 eq.)
DMAP	0,4 g (0,06 eq.)	20,75 g (0,06 eq.)
TEA	1,06 ml (0,15 eq.)	55,1 ml (1,0 eq.)
Disolvente	150 ml (7,5 vol.) DCM	7782 ml (7,5 vol.) DCM
Temp. reacción (° C)	40	40
Tiempo reacción (horas)	48 h	21,5 h
Elaboración	Mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se filtró y lavó con DCM frío	Mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se filtró y se lavó con DCM frío
Rendimiento	70%	68,6%
Cantidad de impureza a Rt = 7,0 y 21,5 min	2,8 min = 0,6%	21,5 min = 2,4%
Pureza por HPLC	98,5%	98,5%
Comentarios		Sólidos del filtrado = 380 g pureza: 88% (6,6 min = 5,2%, 21,7 min = 5,1%)

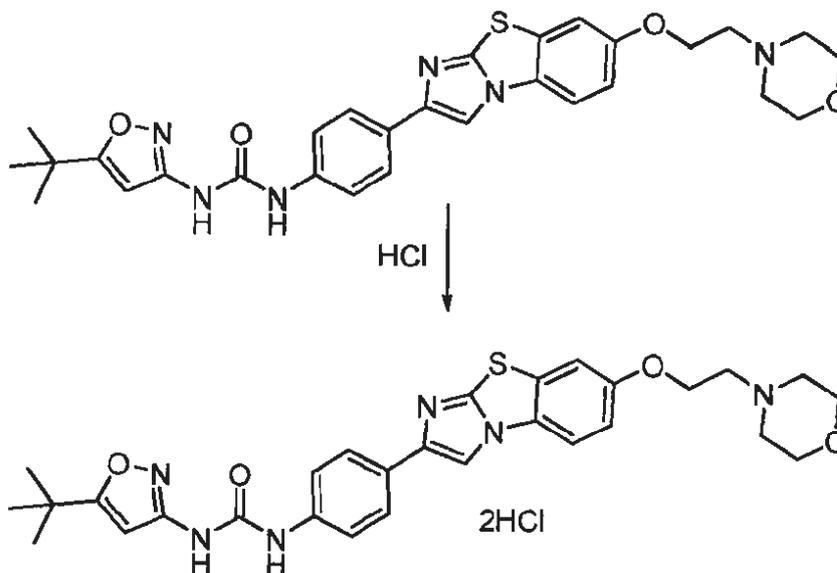
4. Ejemplo F-4

5 Se añadió al reactor A bajo una atmósfera de nitrógeno 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1*b*]benzotiazol (1 kg) y DMAP (0,02 kg). Se añadió al reactor B en una atmósfera de nitrógeno, 3-amino-5-*t*-butilisoaxazol fenil carbamato (0,73 kg) y DCM (5,6 l). El DCM utilizado tenía un contenido de agua de menos de 0,05% p/p. La mezcla en el reactor B se agitó hasta la disolución. La solución se transfirió al reactor A (la solución puede ser filtrada al meterla en el reactor A para eliminar cualquier impureza insoluble en el material de partida de carbamato), y la mezcla se agitó en el reactor A. El reactor B se lavó con DCM (0,8 l) y el lavado se transfirió al reactor A. El reactor A se lavó con DCM (0,9 l). Se añadió al reactor A trietilamina (0,1 l) y el recipiente de carga y las líneas se enjuagaron con DCM (0,1 l) en el reactor A. La mezcla se calentó entonces a reflujo y se agitó a reflujo hasta que se completó la reacción (como se monitoriza por HPLC vigilando el consumo de material de partida).

15 La mezcla de reacción se enfrió (por ejemplo, durante de 2 a 3 horas) a una temperatura entre -5° C y 5° C (por ejemplo, 0° C). Después, la mezcla se agitó durante de 2 a 3 horas a una temperatura entre -5° C y 5° C (por ejemplo, 0° C). La suspensión se filtró. El sólido se lavó con DCM frío (2 x 1,5 l) (pre-enfriado a una temperatura entre -5° C y 5° C). El sólido se secó al vacío a una temperatura de menos de 45° C hasta que el contenido de DCM fue de menos de 1000 ppm (por ejemplo, por debajo de 600 ppm) analizándolo por GC. Se obtuvo el producto deseado que tenía aproximadamente 99% de pureza por HPLC.

20 G. Preparación del dihidrocloruro de N-(5-*terc*-butil-isoaxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea

1. Ejemplo G-1



1. Ejemplo G-1

5 Se ajustó la camisa de un reactor GL de 2000 l a 20° C y el reactor se cargó con N-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea (35,0 kg, 62,4 moles, 1,0 equivalente) seguido de metanol (553 kg). Se inició la agitación y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (~ 65° C). Se cargó rápidamente (<5 minutos) HCl acuoso concentrado (15,4 kg, 156,0 moles, 2,5 equivalentes) y la línea de carga se enjuagó y el lavado se transfirió al reactor con metanol (12 kg). La adición de menos de 2,0 equivalentes de HCl normalmente dio como resultado la formación de un sólido insoluble. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante al menos 1 hora. Tras la adición de HCl, la papilla se disolvió y casi de inmediato la sal comenzó a cristalizar, dejando tiempo insuficiente para una filtración de pulido.

10 El reactor se enfrió a 20° C y el producto se aisló por filtración (Nutsche) enjuagando el reactor y luego la torta con metanol (58 kg). El sólido se secó entonces en un horno de vacío (50° C) hasta peso constante para dar la deseada sal de dihidrocloruro (35 kg, rendimiento 89%, pureza por HPLC = 99,94%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) conforme a la estructura.

2. Ejemplo G-2

20 Se añadió HCl concentrado a una suspensión de N-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea en metanol caliente formando una solución que lentamente comenzó a precipitar. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se recogió la sal de dihidrocloruro y se secó al vacío.

3. Ejemplo G-3

25 Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 l con un agitador mecánico, una sonda de termopar, una entrada de nitrógeno, un tubo de secado, un condensador de reflujo, un embudo de adición, y una manta de calentamiento. El matraz se cargó con N-(5-*tert*-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil)urea (775 g, 1,38 moles, 1,0 equivalente) y MeOH (40 l, AR). La suspensión de color blanquecino resultante se calentó a reflujo (68° C). No se formó una solución transparente. Se añadió HCl (37% acuoso) (228 ml, 3,46 moles, 2,5 equivalentes) durante 5 minutos a 68° C. La mezcla de reacción se convirtió en una solución transparente y luego se formó un nuevo precipitado dentro de aproximadamente 3 minutos. Se continuó el calentamiento a reflujo durante aproximadamente 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos de color blanquecino se recogieron por filtración en un filtro de polipropileno, y se lavaron con MeOH (2 x 1 l, AR).

35 Se combinaron dos lotes de material preparado de esta manera (740 g y 820 g). Los sólidos combinados se suspendieron en metanol (30 l) durante 30 minutos a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración sobre un filtro de polipropileno, enjuagando con metanol (2 x 1,5 l). Los sólidos se secaron en un horno de vacío (<10 mm Hg) a 40° C. Rendimiento: 1.598 g (84%), sólido de color blanquecino. HPLC: 98,2%

(área). MS: 561,2 (M+1)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) se ajustó a la estructura. Análisis elemental (EA): teórico, 54,97% C; 5,41% H; 13,26% N; 5,06% S; 11,19% Cl; real, 54,45% C; 5,46% H; 13,09% N; 4,99% S; 10,91% Cl.

4. Ejemplo G-4

5 Se cargaron en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 l equipado con un agitador mecánico, una manta de calefacción, un condensador y una entrada de nitrógeno, N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (1052,4 g, 1,877 moles, 1,0 equivalente) y metanol (21 l). El reactor se calentó y se agitó. A una temperatura interna de > 50° C, se cargó HCl concentrado (398,63 ml, 4,693 moles, 2,5 equivalentes) durante 5 minutos a través de un embudo de adición. Durante la adición, la mezcla cambió de una suspensión de color amarillo pálido a una suspensión blanca. La temperatura interna era de 55° C al final de la adición. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, a continuación, se interrumpió el calentamiento y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla en dos porciones, y cada torta de filtro se lavó con metanol (2 x 1 l), se transfirió a bandejas y se secó en un horno de vacío (45° C) hasta peso constante. Las bandejas secas se combinaron para producir 1141,9 g de la sal (96% de rendimiento, 99,1% de pureza por HPLC, 10,9% de cloruro por titulación).

15 5. Ejemplo G-5

La reacción de la Etapa G se llevó a cabo en múltiples series en diversas condiciones, tales como, por ejemplo, variando equivalentes de ácido clorhídrico utilizado, tiempo de reacción, y/o procedimientos de elaboración. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Descripción	Serie # 1	Serie # 2	Serie # 3	Serie # 4	Serie # 5	Serie # 6
Compuesto (1) Base libre (g)	1,5 (1,0 eq.)	5,0 (1,0 eq.)	5,0 (1,0 eq.)	5,0 (1,0 eq.)	5,0 (1,0 eq.)	5,0 (1,0 eq.)
HCl conc.	0,22 ml (0,98 eq)	0,86 ml (0,98 eq)	0,86 ml (0,98 eq)	0,86 ml (0,98 eq)	1,9 ml (2,5 eq)	1,9 ml (2,5 eq)
Metanol	75 ml	158 ml	200 ml	150 ml	150 ml	150 ml
Temp. reacc.	reflujo	reflujo	reflujo	reflujo	reflujo	reflujo
Tiempo de reac. (horas)	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
Elaboración	Mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH frío	Mezcla de reacción se concentró a 72 g y se enfrió a 0° C, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH frío	Mezcla de reacción se concentró a 72 g y se enfrió a 0° C, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH frío	Mezcla de reacción se concentró a 72 g y se enfrió a 0° C, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH frío	Mezcla de reacción se concentró a 72 g y se enfrió a 0° C, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH frío	Mezcla de reacción se concentró a 72 g y se enfrió a RT, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH
Compuesto (l) sal HCl (g)	1,35	4,8	4,89	4,8	5,3	5,29
Rendimiento	79%	85,7%	86%	85,6%	93,6%	93,6%
Pureza por HPLC	99,2%	99,4% 99,68%	99,3%	98,5%	97,2%	98,3%
Comentarios	Pureza por HPLC: 99,93% Impureza: 0,07%		SM 89,6% puro. 0,65% urea sim. sal mono HCl	SM 89,6% puro. 0,8% urea sim. sal mono HCl	SM 89,6% puro. 1,16% urea sim. sal di HCl	SM 89,6% puro. 0,63% urea sim. sal di HCl

20

Descripción	Serie # 7	Serie # 8	Serie # 9	Serie # 10	Serie # 11	Serie # 12
Compuesto (1) Base libre (g)	5,0 (1,0 eq.)	5,0 (1,0 eq.)	3,0 (1,0 eq.)	20,0 (1,0 eq.)	1052,0 (1,0 eq.)	20,0 (1,0 eq.)

ES 2 605 621 T3

Descripción	Serie # 7	Serie # 8	Serie # 9	Serie # 10	Serie # 11	Serie # 12
HCl conc.	1,9 ml (2,5 eq)	1,89 ml (2,5 eq)	1,14 ml (2,5 eq)	7,58 ml (2,5 eq)	398,63 ml (2,5 eq)	7,58 ml (2,5 eq)
Metanol	100 ml	100 ml (20 vol)	60 ml (20 vol)	400 ml (20 vol)	21048 ml (20 vol)	400 ml (20 vol)
Temp. de reacción	reflujo	reflujo	reflujo	reflujo	reflujo	reflujo
Tiempo de reacción (horas)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Elaboración	Mezcla de reacción se concentró a 72 g y se enfrió a RT, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH	Mezcla de reacción se enfrió a RT, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH	Mezcla de reacción se enfrió a RT, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH	Mezcla de reacción se enfrió a RT, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH	Mezcla de reacción se enfrió a RT, se filtró y los sólidos se lavaron con 2 X 1,0 l MeOH	Mezcla de reacción se enfrió a RT, se filtró y los sólidos se lavaron con MeOH
Compuesto (l) sal HCl (g)	5,12	5,27	3,29	21,7	1141,9	20,37
Rendimiento	90,6%	93%	96,4%	96%	96%	90%
Pureza por HPLC	97,4%	97,1%	98,6%	99,6%	99,1%	99,9%
Comentarios	SM 89,6% puro. 0,6% urea sim. Di HCl sal	Impureza a 7,0 min = 1,2%	1,98 min = 0,7% 21,5 min = 0,97%	XRPD tomado	XRPD tomado; Contenido de Cl ⁻ = 10,9%	

H. Datos analíticos

Dihidrocloruro de N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea

- 5 Se preparó un lote de aproximadamente 30 gramos de dihidrocloruro de N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea utilizando los métodos descritos en el presente documento. Este lote fue preparado según los requisitos para la producción de Ingredientes Farmacéuticos Activos Clínicos (API) bajo condiciones de GMP. Se obtuvieron los datos analíticos para este lote, y se proporcionan datos representativos en este documento.
- 10 Resumen de los datos analíticos para la sal de dihidrocloruro.

Aspecto	Sólido blanco
Identidad	Tiempo de retención del pico activo dentro del 2% de los estándares de referencia
Infrarrojo FT	Consistente con los estándares de referencia de infrarrojo
Espec. de masas	Consistente con el peso molecular
XRPD	Consistente con el estándar
Resto de ignición	0,06%
Contenido de cloruro	11,1%
HPLC	Ninguna impureza ≥ 0,05% detectada Impurezas totales menos del 2,0%
Ensayo	102,4% p/p en base anhidra
Metales pesados	< 20 ppm

ES 2 605 621 T3

Aspecto	Sólido blanco
Níquel	0,5 ppm
Agua	1,5%
Disolvente residual	Metanol < 104 ppm
	Etanol < 102 ppm
	THF < 99 ppm
	DCM < 94 ppm

El análisis de HPLC se realizó usando las siguientes condiciones:

Bomba	G1311A
Inyector automático	G1313A
Detector	VWD G1314A
Horno de la columna	G1316A
Columna	Waters XTerra RP18, 5 µm, 4,6 x 150 mm
Fase móvil A	0,1% H ₃ PO ₄ en H ₂ O
Fase móvil B	0,1% H ₃ PO ₄ en acetonitrilo
Peso de las muestras	~ 30 mg/50 ml de diluyente
Diluyente	Acetonitrilo/agua 1:1
Flujo	1,0 ml/min
Volumen de inyección	5 µl
Longitud de onda	230 nm
Temperatura	40° C

- 5 El cromatograma de HPLC se obtuvo utilizando los métodos analíticos anteriores durante dos inyecciones separadas. Se analizaron dos muestras de 30 mg del lote anterior de 30 g de sal de di-HCl, y las inyecciones fueron designadas como inyección A e inyección B. El cromatograma de HPLC para la inyección A e inyección B se muestra en las figuras 18 y 19, respectivamente. Los valores promedio de % de área se resumen en la siguiente tabla. Ninguna de las impurezas individuales, incluyendo la impureza de urea simétrica contemplada (XI) estuvieron por encima de 0,05% de área por HPLC con relación al total.

Pico	Rt A	Rt B	Rt prom.	Rt R	% Área A	% Área B	% Área prom.
1	7,232	7,228	7,230	0,763	0,0225	0,0265	0,0245
2	8,385	8,379	8,382	0,884	0,0048	0,0046	0,0047
3	8,739	8,743	8,741	0,922	0,0131	0,0138	0,0135
4		8,956	8,956	0,945		0,0018	0,0018
5	9,482	9,476	9,479	1,000	99,8072	99,8145	99,8109
6		10,435	10,435	1,101		0,0044	0,0044
7	10,643	10,634	10,639	1,122	0,0393	0,0369	0,0381

Pico	Rt A	Rt B	Rt prom.	Rt R	% Área A	% Área B	% Área prom.
8	10,745	10,736	10,741	1,133	0,0225	0,0186	0,0206
9	20,973	21,077	21,025	2,218	0,0252	0,0261	0,0257
10	22,912	22,903	22,908	2,417	0,0307	0,0250	0,0279
11	23,004		23,004	2,427	0,0046		0,0046
12	23,712	23,709	23,711	2,501	0,0302	0,0277	0,0290

Se obtuvieron datos analíticos adicionales de la sal de dihidrocloruro y se muestran en las Figuras 20 a 24.

2. Método analítico de HPLC

5 Los métodos analíticos de HPLC usados en los Ejemplos C-1, D-1, D-4, E, F-1, F-2, F-3, G-1, y G-5 se resumen a continuación.

10 Las muestras se diluyeron en acetonitrilo/agua 1:1, metanol, dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano/agua 1:1, ácido fosfórico al 0,1% en agua/acetonitrilo 75:25, o ácido fosfórico al 0,1% en agua/dimetilsulfóxido 4:1. La solución resultante se ejecutó en un HPLC de fase inversa con detección UV realizada a 230 nm. La temperatura de la columna fue de 40° C. El volumen de inyección fue de 5 µl. El flujo fue de 1,0 ml/min. El tiempo de adquisición fue de 25 minutos más 5 minutos después de la ejecución. El gradiente fue el siguiente:

Tiempo (min)*	% de A	% de B
0,0	90	10
8,0	55	45
17,0	55	45
23,0	10	90
25,0	10	90

* Más 5,0 minutos de tiempo de re-equilibrio

15 Se utilizó un sistema de HPLC Agilent 1100/1200 o equivalente. Se utilizó una columna Waters XTerra RP18, 4,6 x 150 mm, 5 µm. La fase móvil A fue 0,1% de ácido fosfórico en agua. La fase móvil B fue 0,1% de ácido fosfórico en acetonitrilo. Para sólidos aislados, aproximadamente de 25 a 30 mg de la muestra que se analizaba se pesó con precisión y se disolvió en el diluyente, y se analizó por HPLC. Para el control en proceso, una muestra de la mezcla de reacción, por ejemplo aproximadamente de 20 a 50 µl de volumen, se diluyó con aproximadamente de 2-10 ml del diluyente, si fue necesario, se filtró con un filtro de jeringa, y se analizó por HPLC.

3. Método analítico de HPLC

20 El método analítico de HPLC utilizado para la Figura 17, y para los Ejemplos A-2, C-2 y D-2, se resume a continuación.

25 La columna de HPLC utilizada fue Altima C18 de 150 x 4,6 mm, 5µ. La longitud de onda de medición fue de 290 nm. La fase móvil A fue 0,1% de ácido trifluoroacético en agua. La fase móvil B fue 0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo. El caudal fue de 1,5 ml/min. El volumen de inyección fue de 20 µl. El tiempo de ejecución fue de 15 minutos. La solución de lavado de la aguja fue acetonitrilo/agua 1:1 (v/v). El diluyente fue 0,1% de ácido trifluoroacético en agua. La temperatura de la columna fue de 30° C. El compartimento de la muestra estuvo a temperatura ambiente. El gradiente utilizado fue el siguiente:

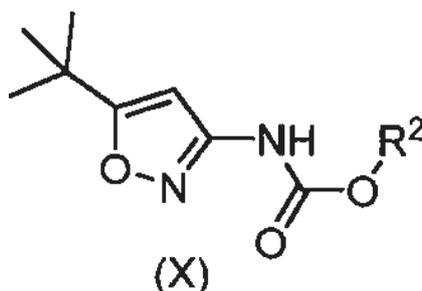
Tiempo	% de A	% de B
0	80	20
2	80	20
7	60	40

ES 2 605 621 T3

Tiempo	% de A	% de B
12	60	40
12,1	80	20
15	80	20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-*b*]benzotiazol con un derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X),



- en donde R² es arilo, heteroarilo, alquilo, o cicloalquilo opcionalmente sustituido, para dar N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea en donde los sustituyentes en el arilo, heteroarilo, alquilo, o cicloalquilo se seleccionan de uno o más sustituyentes seleccionados de, (a) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q¹; y (b) halo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c, y -S(O)₂NR^bR^c, en donde cada R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q¹; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al que están unidos forman un heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q¹, cada Q¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste de (a) ciano, halo, y nitro; y (b) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; en donde cada R^e, R^f, R^g y R^h es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo de N al que están unidos forman un heteroarilo o heterociclilo.

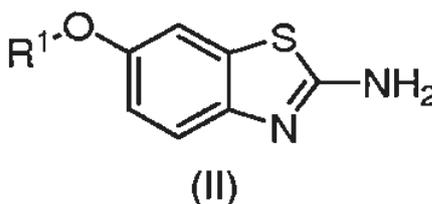
2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(E) convertir 3-amino-5-*terc*-butil isoxazol en el derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X); y

- (F) hacer reaccionar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo [2,1-*b*]benzotiazol con el derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X) para dar N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea.

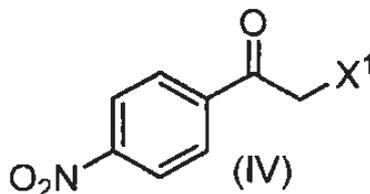
3. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

(A) desproteger el derivado 6-sustituido 2-amino-benzotiazol (II),



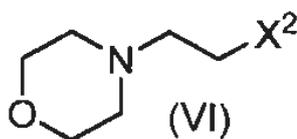
en donde R¹ es un grupo protector de hidroxifenólico, para dar 2-amino-6-hidroxibenzotiazol;

- (B) hacer reaccionar 2-amino-6-hidroxibenzotiazol con un derivado 2-sustituido 4'-nitroacetofenona (IV),



en donde X^1 es un grupo saliente, para dar 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol;

(C) hacer reaccionar 2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol-7-ol con un derivado de 4-(2-sustituido-etil)morfolina (VI),



5

en donde X^2 es un grupo saliente, para dar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol;

(D) reducir 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol para dar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol;

(E) convertir 3-amino-5-*terc*-butil isoxazol en el derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X);

10 (F) hacer reaccionar 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol con el derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato (X) para dar N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea; y

15 (G) opcionalmente convertir la base libre de N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea a una sal de adición de ácido de N-(5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea.

4. El procedimiento de la reivindicación 3,

en donde R^1 está opcionalmente sustituido con alquilo $C_1.C_6$, o en donde R^1 es metilo; o

en donde X^1 es bromo; o

en donde X^2 es cloro; o

20 en donde R^2 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, nitro, ciano, alquilo o alcoxi, o en donde R^2 es fenilo.

5. El procedimiento de la reivindicación 3,

en donde la reacción de la Etapa A se lleva a cabo en presencia de ácido bromhídrico acuoso; o

25 en donde la reacción de la Etapa A se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 105° C y aproximadamente 110° C.

6. El procedimiento de la reivindicación 3,

en donde la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de una sal de carbonato o bicarbonato, opcionalmente en donde la sal de carbonato o bicarbonato es bicarbonato de sodio; o

30 en donde la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en un disolvente alcohólico, opcionalmente en donde la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en *n*-butanol; o

en donde la reacción de la Etapa B se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 110° C y aproximadamente 115° C.

7. El procedimiento de la reivindicación 3,
 en donde la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de una sal de carbonato o bicarbonato, opcionalmente en donde la sal de carbonato o bicarbonato es carbonato de potasio; o
- 5 en donde la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de un reactivo de transferencia de fase, opcionalmente en donde el reactivo de transferencia de fase es el yoduro de tetrabutilamonio; o
- en donde la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de carbonato potásico y yoduro de tetrabutilamonio; o
- en donde la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en *N,N*-dimetilformamida; o
- 10 en donde la reacción de la Etapa C se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 90° C y aproximadamente 110° C.
8. El procedimiento de la reivindicación 3,
 en donde la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en presencia de un agente o catalizador de reducción, opcionalmente en donde el agente o catalizador de reducción es níquel Raney; o
- 15 en donde la reacción de la Etapa D se lleva a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno, opcionalmente en donde el hidrógeno está a una presión entre aproximadamente 1379 kPa y aproximadamente 2068 kPa, o opcionalmente, en donde la presión de hidrógeno es de aproximadamente 1034 kPa; o
- en donde la reacción de la Etapa D se lleva a cabo en un disolvente polar, opcionalmente, en donde el disolvente polar es una mezcla de metanol y tetrahidrofurano; o
- en donde la reacción de la Etapa D se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50° C.
- 20 9. El procedimiento de la reivindicación 3,
 en donde la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de un reactivo de haloformiato, opcionalmente en donde el reactivo de haloformiato es fenilcloroformiato; o
- en donde la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en presencia de una base, opcionalmente en donde la base es una sal de carbonato o bicarbonato, opcionalmente en donde la base es carbonato de potasio; o
- 25 en donde la reacción de la Etapa E se lleva a cabo en un disolvente polar, opcionalmente en donde el disolvente polar es tetrahidrofurano; o
- en donde la reacción de la Etapa E se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20° C.
10. El procedimiento de la reivindicación 3, en donde la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de una base, opcionalmente en donde la base es la trietilamina.
- 30 11. El procedimiento de la reivindicación 3, en donde la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en presencia de un catalizador, opcionalmente en donde el catalizador es 4-dimetilaminopiridina.
12. El procedimiento de la reivindicación 3,
 en donde la reacción de la Etapa F se lleva a cabo en un disolvente aprótico, opcionalmente en donde el disolvente aprótico es diclorometano; o
- 35 en donde reacción de la Etapa F se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40° C.
13. El procedimiento de la reivindicación 3, en donde la relación molar del derivado de 5-*terc*-butilisoxazol-3-ilcarbamato con relación a 7-(2-morfolin-4-il-etoxi)-2-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b]benzotiazol utilizado en la reacción de la Etapa F está entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 1,5.
- 40 14. El procedimiento de la reivindicación 3, en donde la reacción de la Etapa G se lleva a cabo en presencia de ácido clorhídrico y la sal de adición de ácido de la Etapa G es una sal de hidrocloreuro, opcionalmente en donde la sal de adición de ácido de la Etapa G es una sal de dihidrocloreuro.
- 45 15. El procedimiento de la reivindicación 3, en donde el producto de cada una de las reacciones de las etapas A, B, C, D, E, F, y G se aísla por filtración o centrifugación, opcionalmente en donde el rendimiento del producto aislado de cada una de las reacciones de las etapas A, B, C, D, E, F, y G es más de aproximadamente 80%, o opcionalmente en donde la pureza del producto aislado de cada una de las reacciones de las etapas A, B, C, D, E, F, y G es más de aproximadamente 97%.

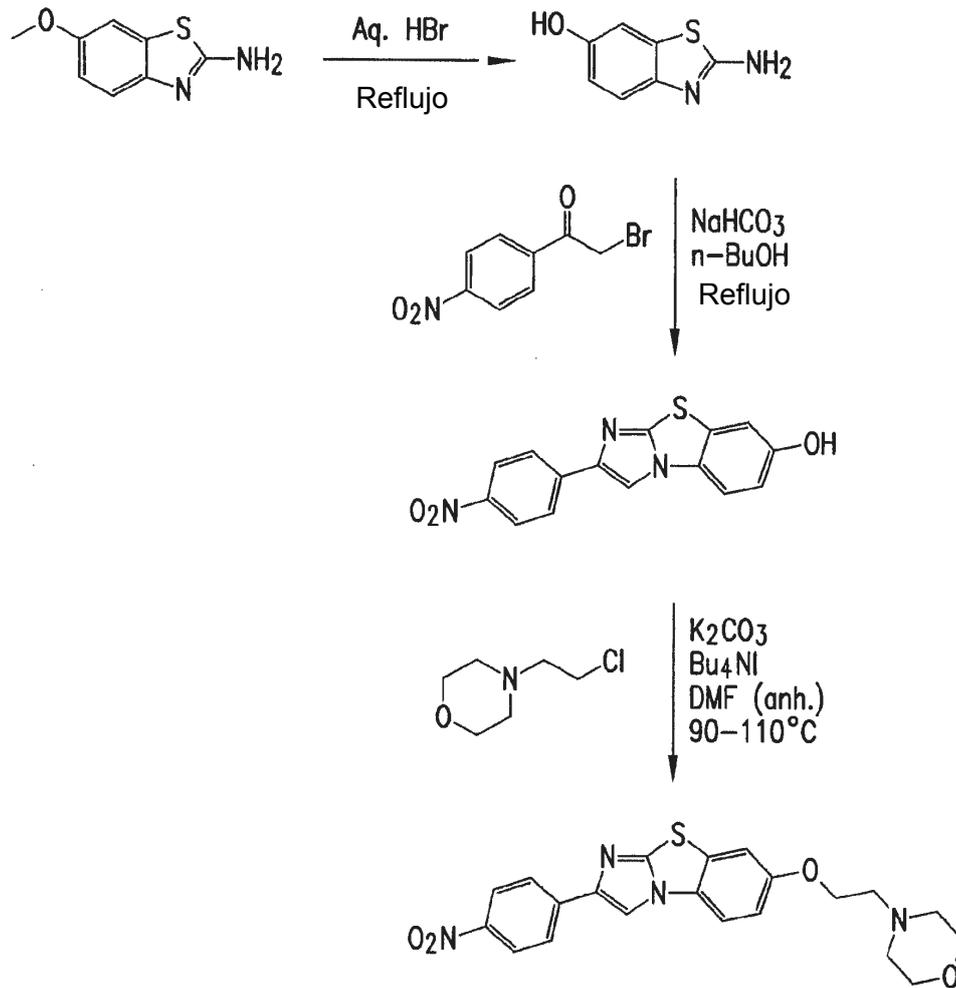


FIG. 1a

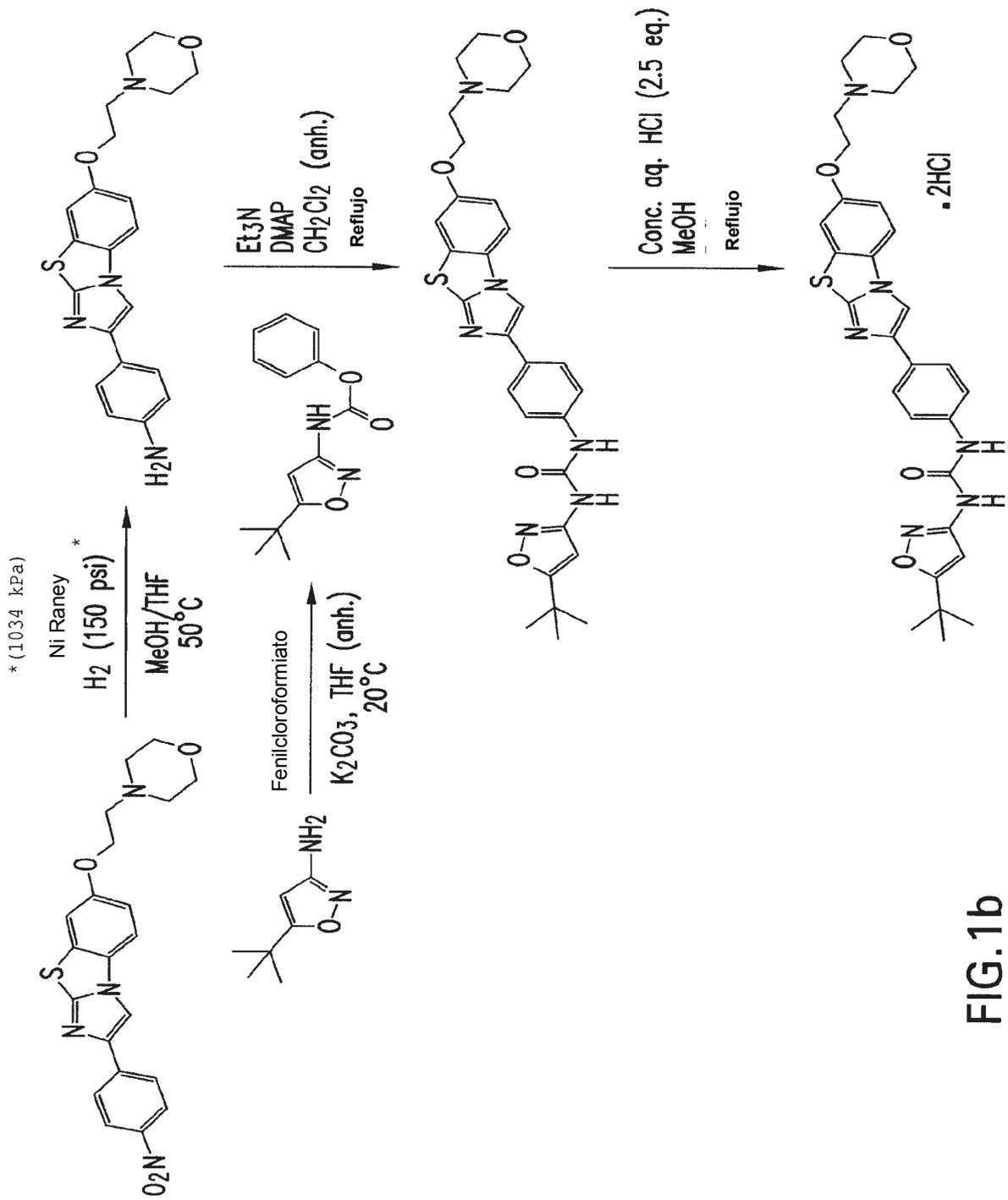


FIG. 1b

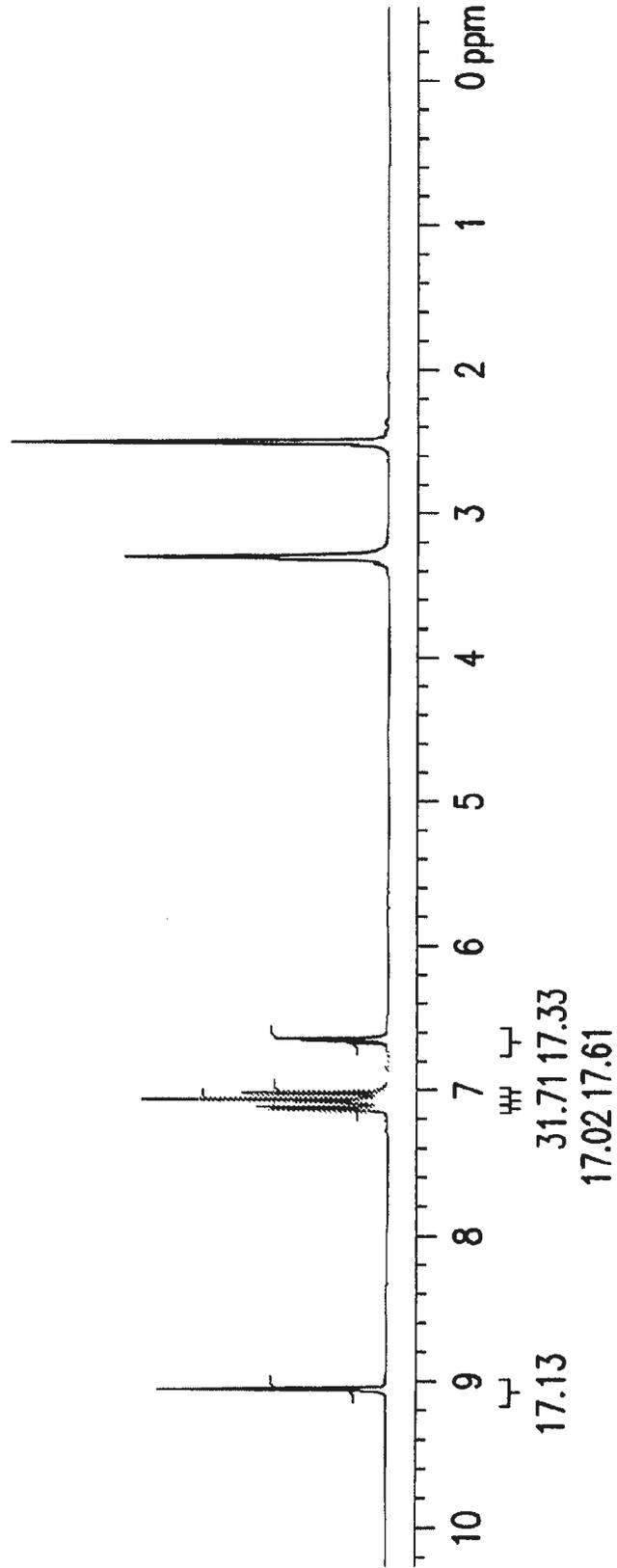


FIG.2

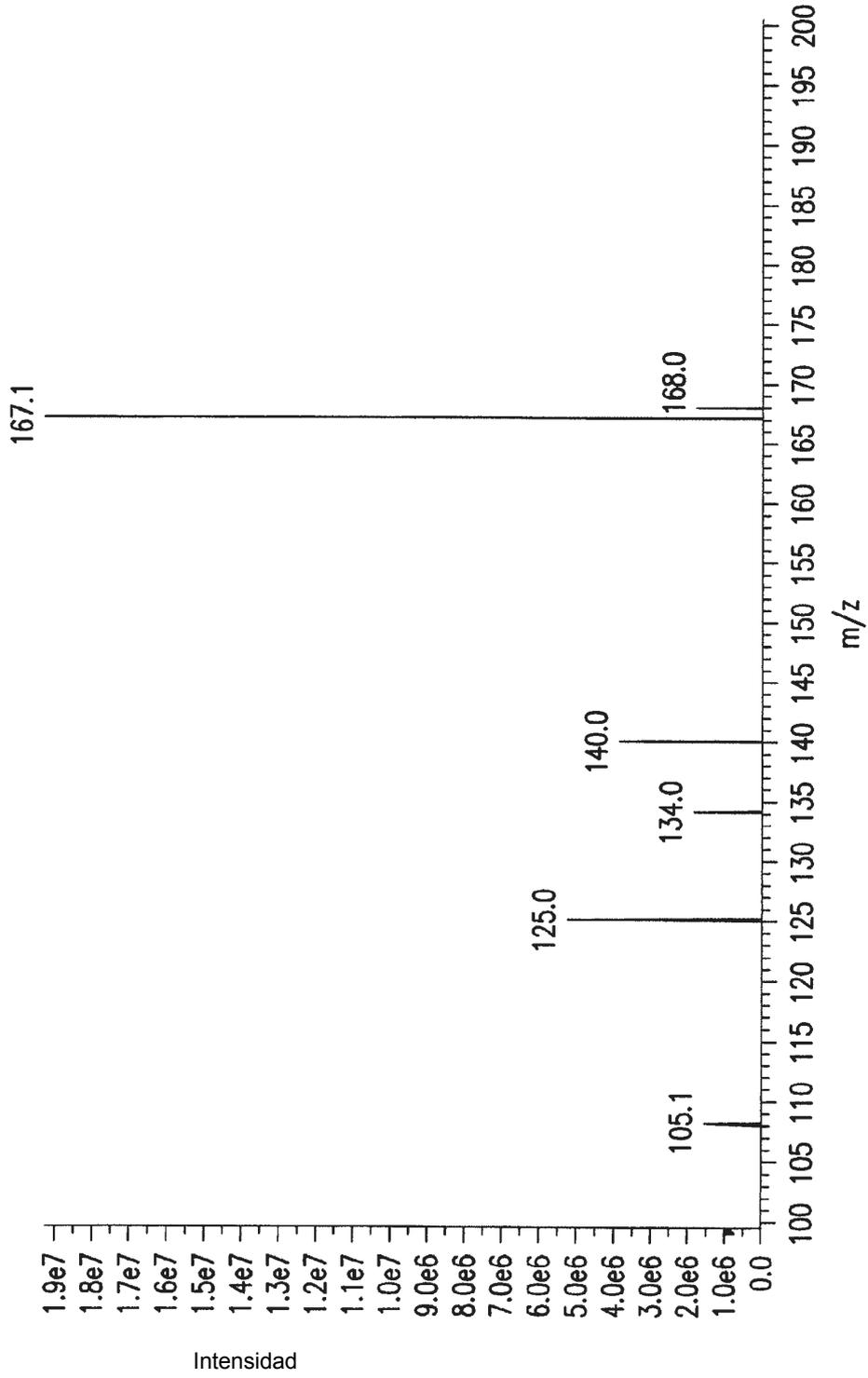


FIG.3

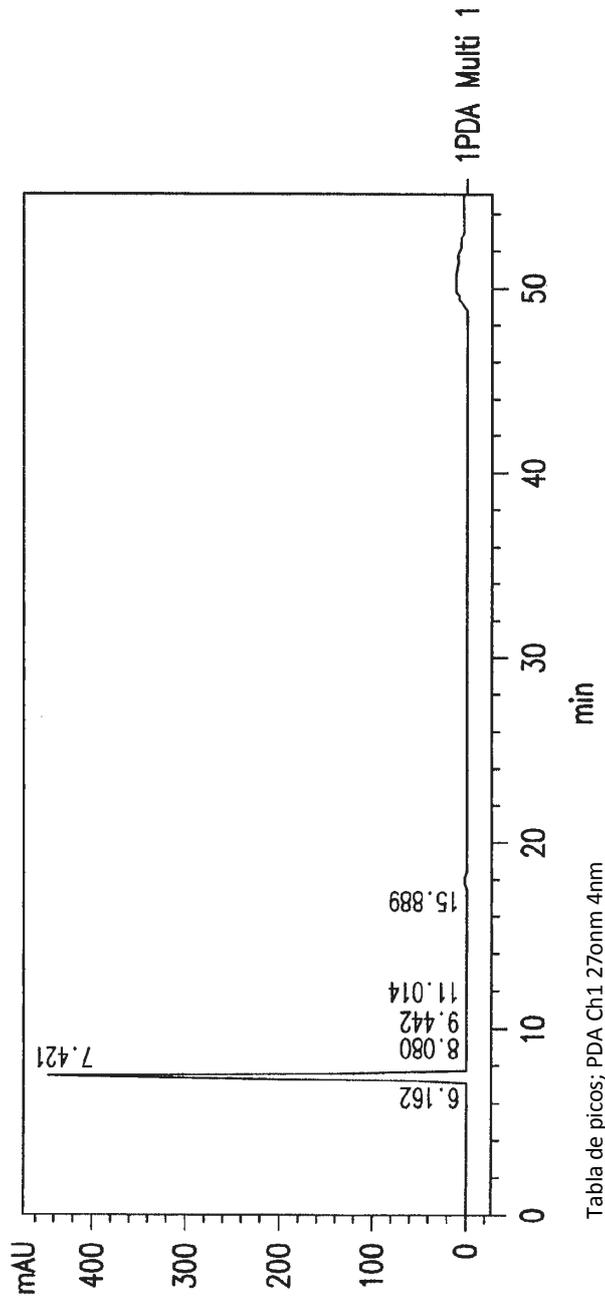


Tabla de picos; PDA Ch1 270nm 4nm

Pico	Tiempo de retención	Área	Área%
1	6.162	2620	0.034
2	7.421	7683321	99.001
3	8.080	17721	0.228
4	9.442	25590	0.330
5	11.014	26513	0.342
6	15.889	5110	0.066
Total		7760876	100.000

FIG.4

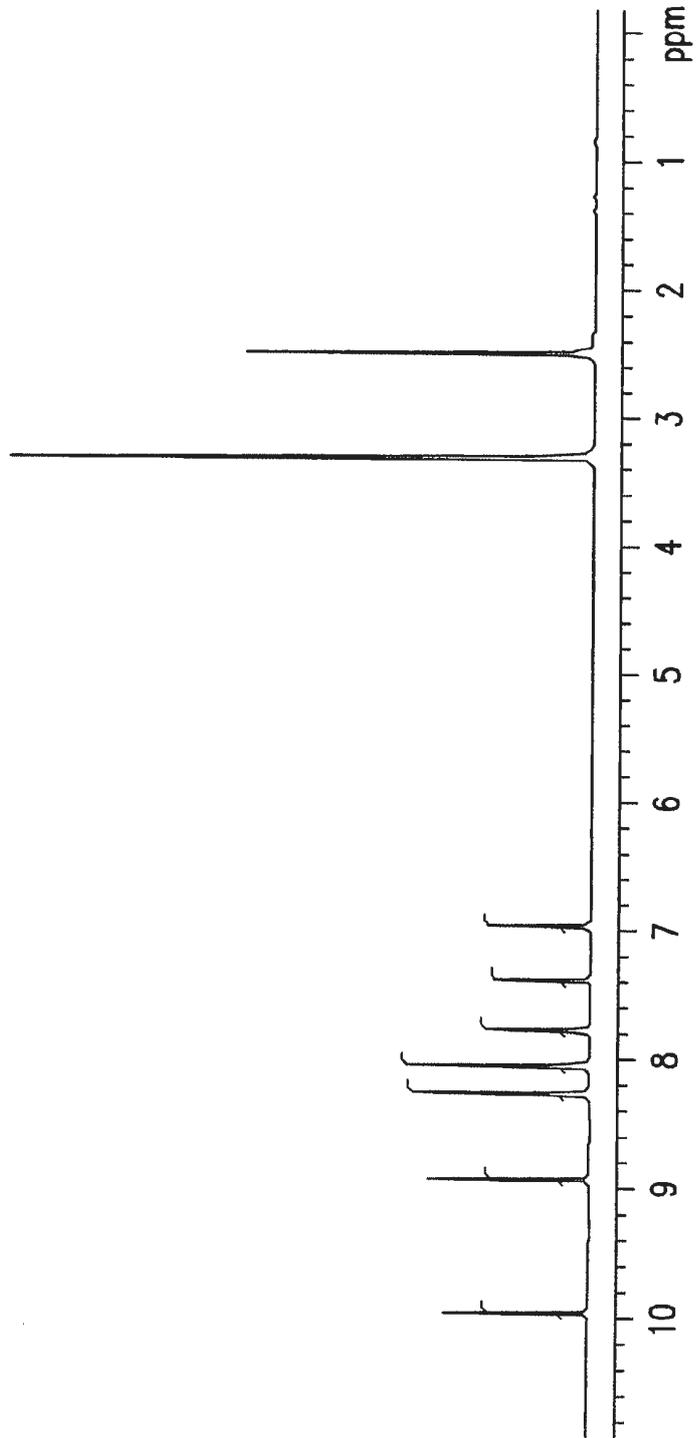


FIG.5

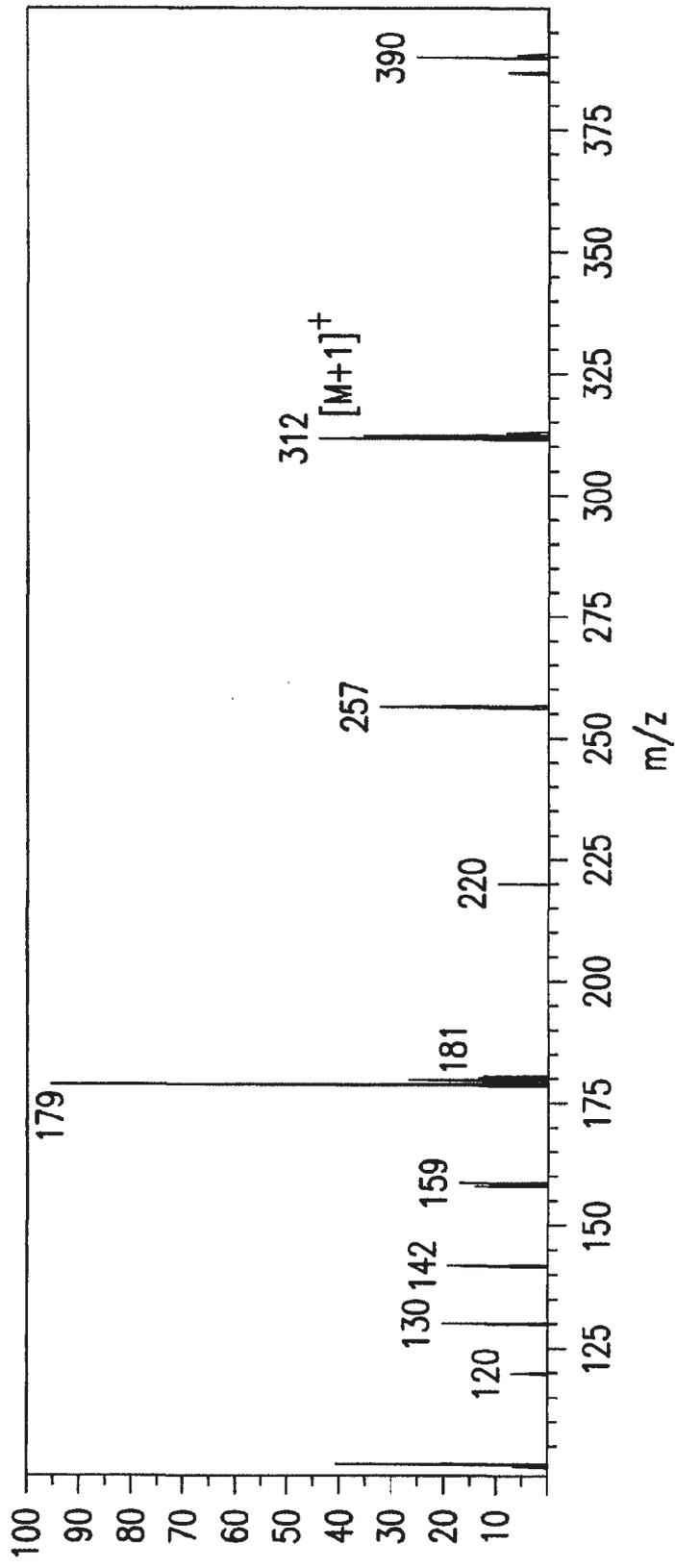


FIG.6

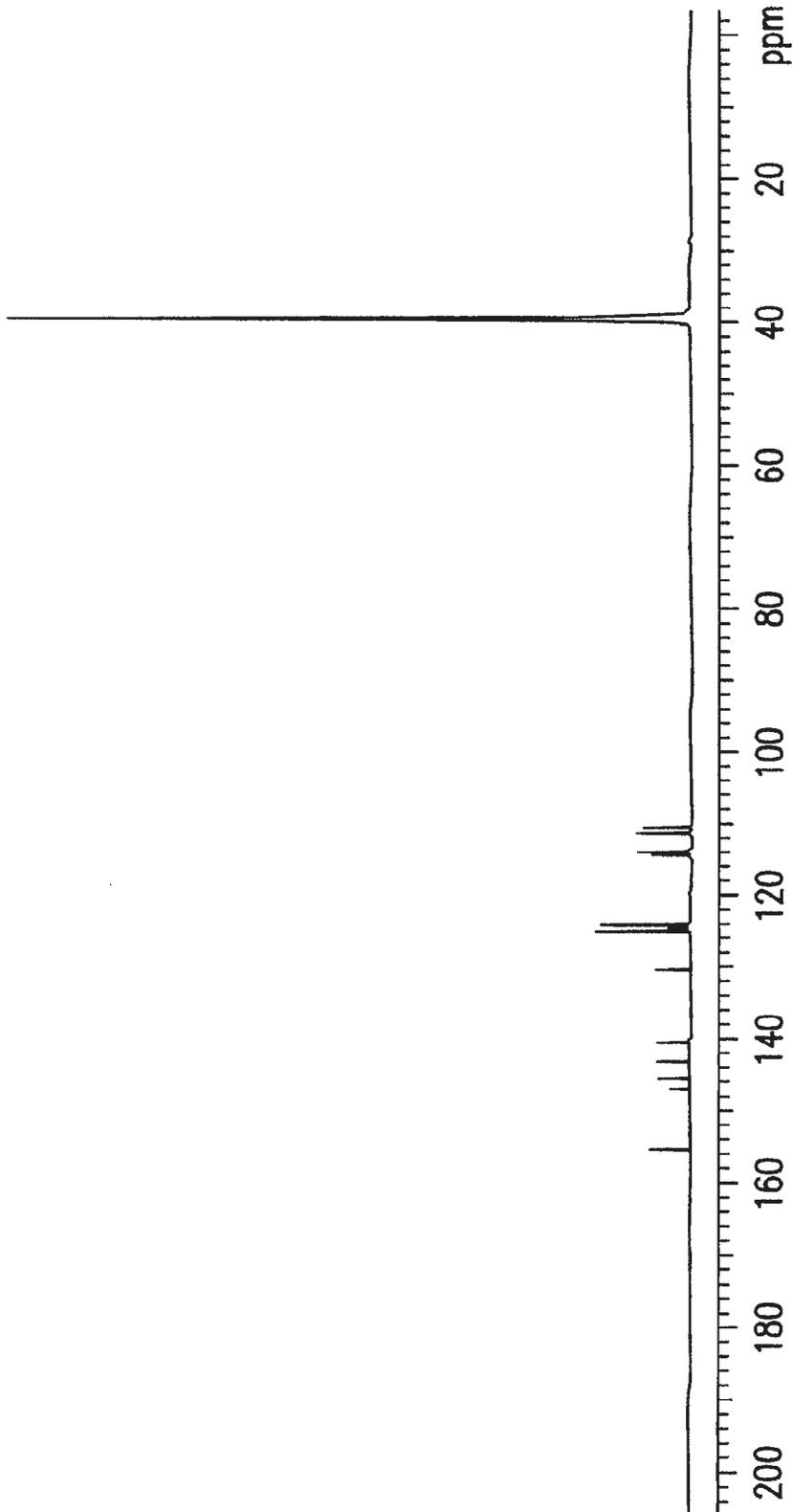
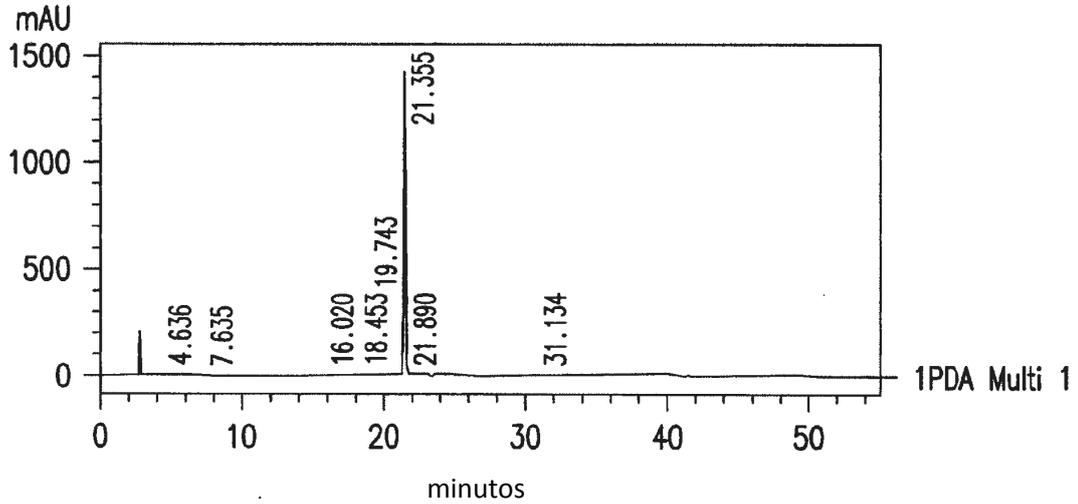


FIG. 7



1 PDA Multi 1/235nm 4nm
 Tabla de picos
 PDA Ch1 235nm 4nm

Pico	Tiempo de retención	Área	Área%
1	4.636	34386	0.252
2	7.635	6268	0.046
3	16.020	5101	0.037
4	18.453	10839	0.079
5	19.743	14855	0.109
6	20.652	28103	0.206
7	20.912	20977	0.154
8	21.355	13476619	98.725
9	21.890	42560	0.312
10	31.134	11024	0.081
Total		13650733	100.000

FIG.8

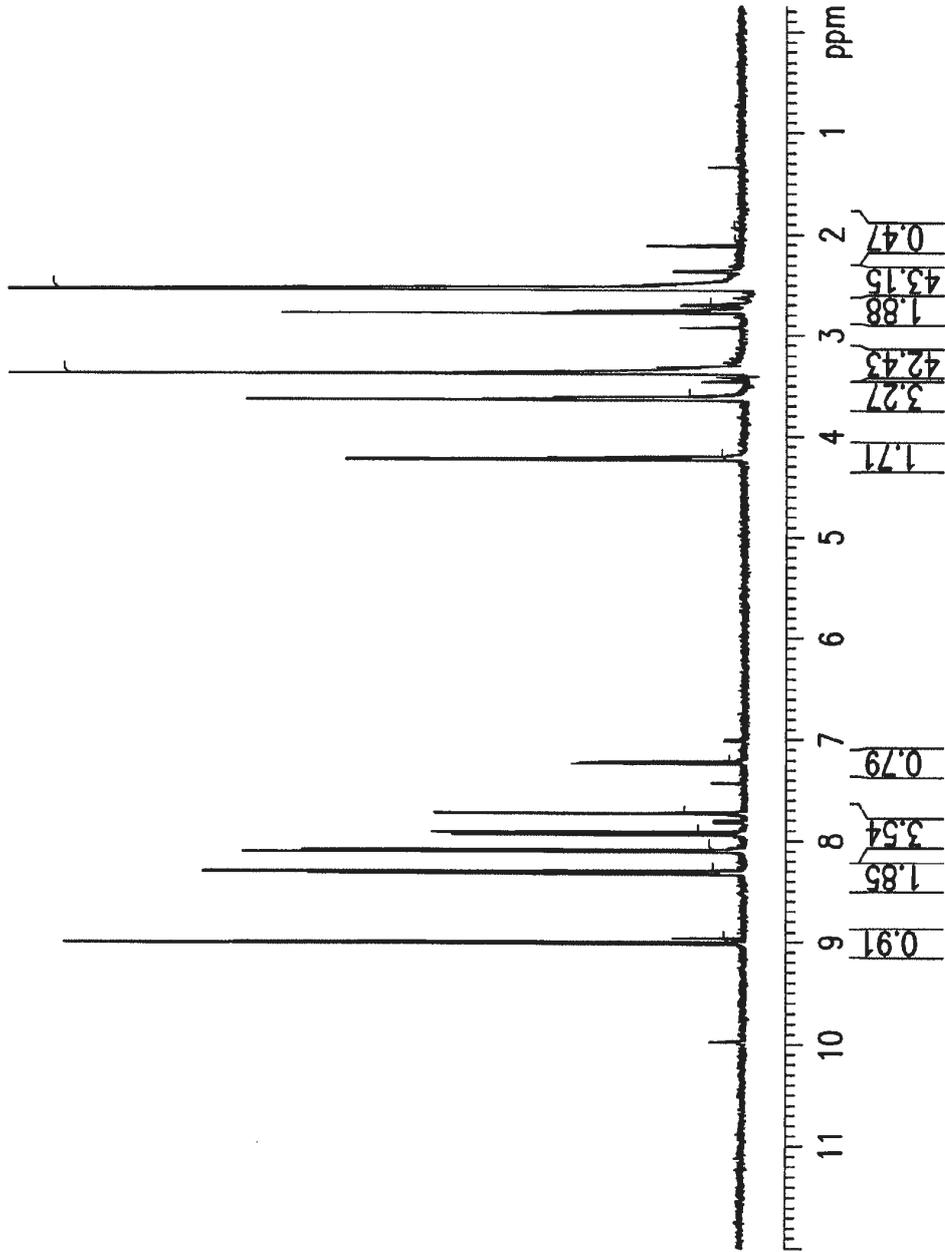


FIG.9

Info del método : Método: AMB003H

Columna: Waters XTerra RP18 5 µm, 4,6 x 150 mm

Fase móvil: (A) 0,1% H3PO4 en H2O (B) 0,1% H3PO4 en ACN

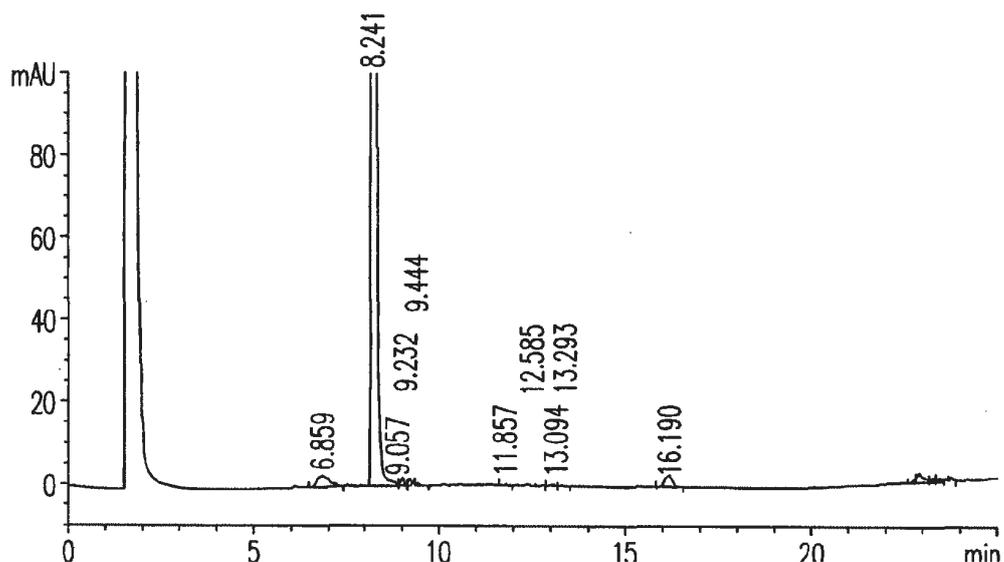
Temperatura de la columna: 40° C

Longitud de onda: 230 nm

Volumen de inyección: 5 µl

Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

Info de la muestra : 25 mg/50 ml DMSO + 40 gotas de agua → tomadas alícuota de 1ml después añadir 8 gotas de fase móvil



Señal 1: VWD1, Longitud de onda = 230 nm

Pico #	T de retención [minutos]	Tipo	Ancho [minutos]	Area mAU	Altura [mAU]	Area %
1	6.859	MF	0.3885	60.76836	2.60669	0.7876
2	8.241	MF R	0.0968	7517.27832	1293.71741	97.4277
3	9.057	MF	0.0975	11.17697	1.91105	0.1449
4	9.232	MF	0.0824	8.55049	1.73048	0.1108
5	9.444	MF	0.1475	6.57199	7.42414e-1	0.0852
6	11.857	MF	0.2002	3.76734	3.13612e-1	0.0488
7	12.585	MF	0.3250	6.99195	3.58530e-1	0.0906
8	13.094	MF	0.2197	5.40773	4.10274e-1	0.0701
9	13.293	MF	0.2499	4.44889	2.96713e-1	0.0577
10	16.190	MM	0.2212	35.89286	2.70495	0.4652
11	22.830	MF	0.1144	6.30667	9.19064e-1	0.0817
12	22.929	FM	0.1914	27.26313	2.37431	0.3533
13	23.291	FM	0.1366	7.70603	9.40003e-1	0.0999
14	23.358	FM	0.0789	3.45483	7.29610e-1	0.0448
15	23.508	FM	0.1191	5.37376	7.51835e-1	0.0696
16	23.778	FM	0.1003	4.78815	7.95536e-1	0.0621

Totales

7715.74746

1311.30247

FIG.10

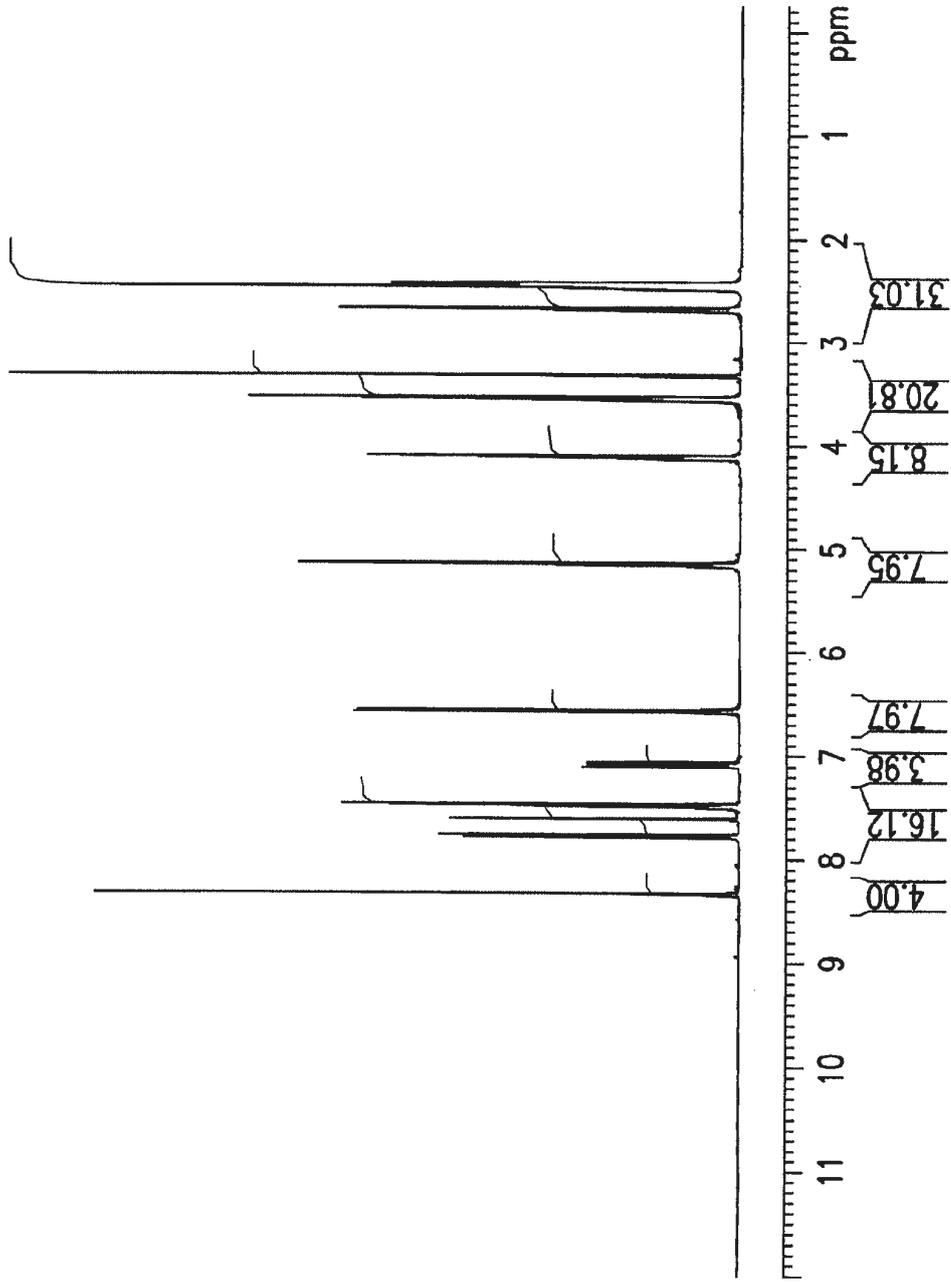


FIG.11

Info del método : Método: AMB003H

Columna: Waters XTerra RP18 5 µm, 4,6 x 150 mm

Fase móvil: (A) 0,1% H3PO4 en H2O (B) 0,1% H3PO4 en ACN

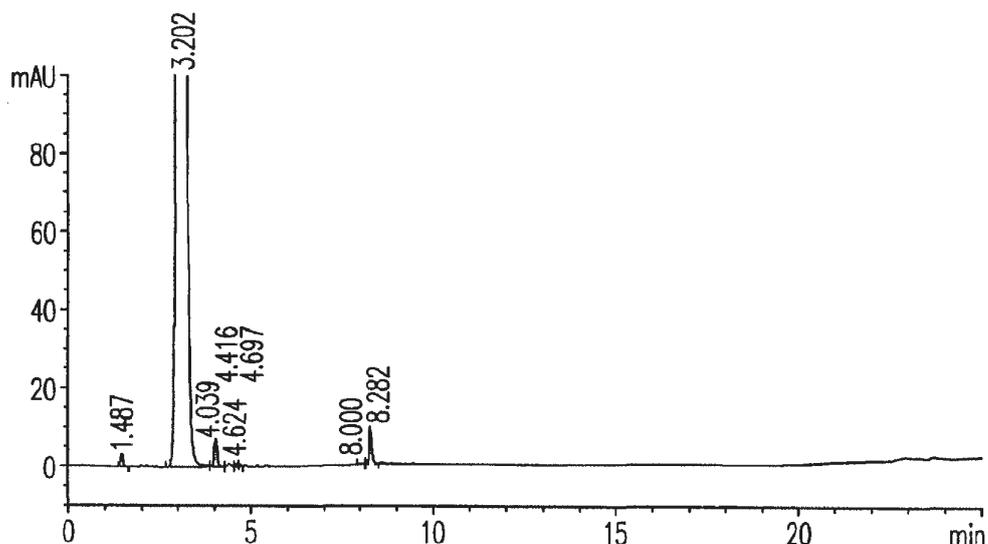
Temperatura de la columna: 40° C

Longitud de onda: 230 nm

Volumen de inyección: 5 µl

Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

Info de la muestra : 30,42 mg/100 ml 3:1 mpa:mpb



Señal 1: VWD1 A, Longitud de onda = 230 nm

Pico #	T de retención [minutos]	Tipo	Ancho [minutos]	Area mAU * S	Altura [mAU]	Area %
1	1.487	FM	0.0756	14.10570	3.11132	0.2642
2	3.202	MF	0.1989	5225.44336	437.82986	97.8587
3	4.039	FM	0.0853	36.50433	7.13237	0.6836
4	4.416	FM	0.0910	5.08042	9.30318e-1	0.0951
5	4.624	FM	0.0784	4.33624	9.21674e-1	0.0812
6	4.697	FM	0.0661	2.70796	6.83231e-1	0.0507
7	8.000	FM	0.1540	3.07774	3.33154e-1	0.0576
8	8.282	FM	0.0833	48.52591	9.70672	0.9088

Totales : 5339.78166 460.64866

FIG.12

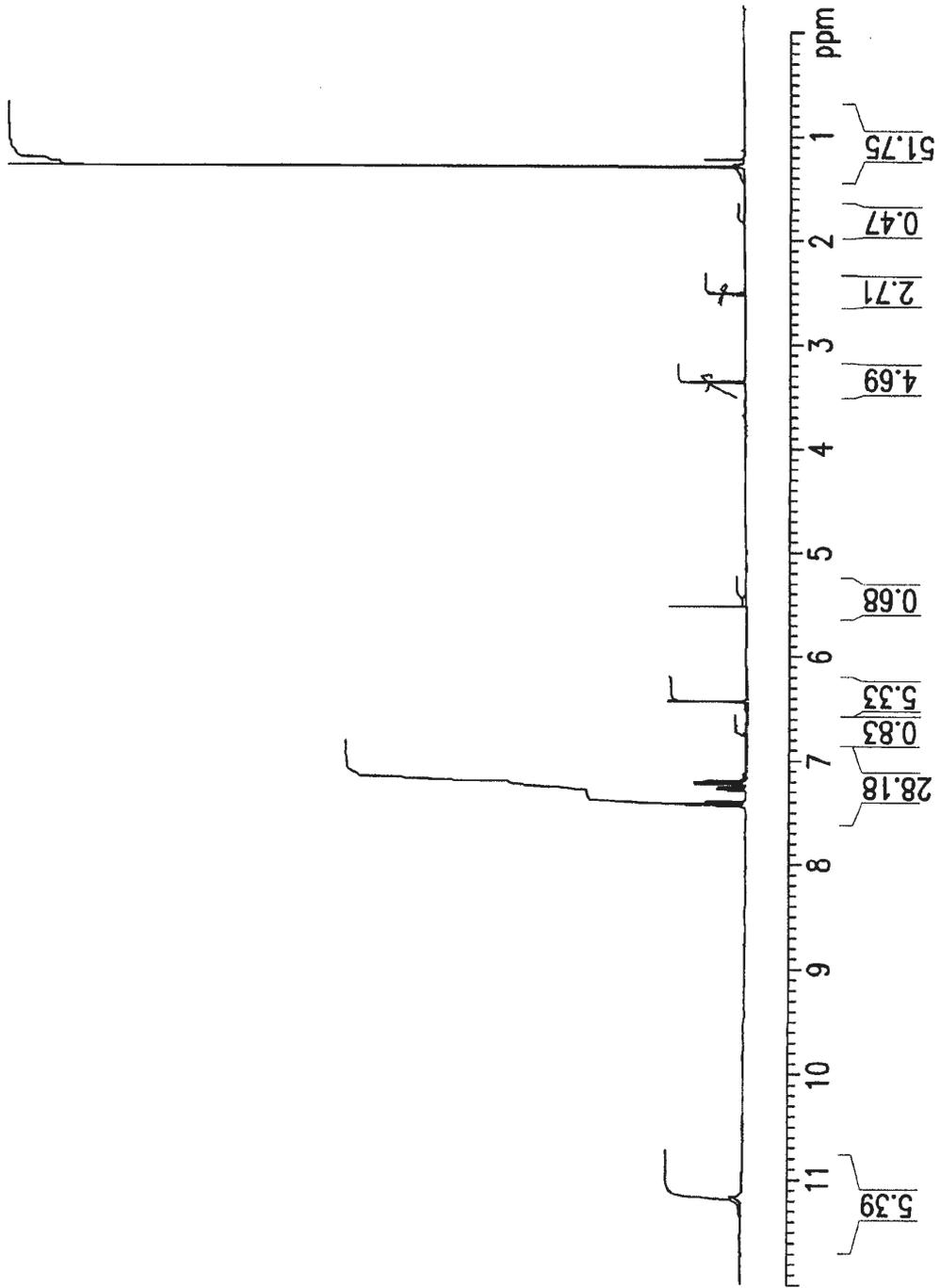


FIG.13

ES 2 605 621 T3

Info del método : Método: AMB003H

Columna: Waters XTerra RP18 5 µm, 4,6 x 150 mm

Fase móvil: (A) 0,1% H3PO4 en H2O (B) 0,1% H3PO4 en ACN

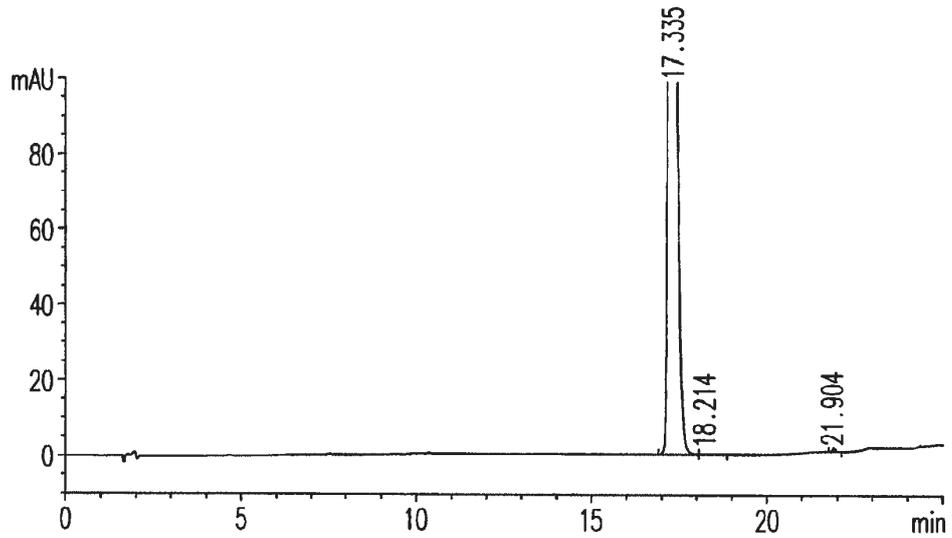
Temperatura de la columna: 40⁰ C

Longitud de onda: 230 nm

Volumen de inyección: 5 µl

Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

Info de la muestra 24,95 mg/50 ml diluyente



Señal 1: de retenciónVWD1 A, Longitud de onda = 230 nm

Pico #	T de retención [minutos]	Tipo	Ancho [minutos]	Area mAU	Altura *S [mAU]	Area %
1	17.335	MF	0.2341	4507.15771	320.83109	99.7756
2	18.214	FM	0.3415	3.80539	1.85738e-1	0.0842
3	21.904	FM	0.1004	6.32988	1.05067	0.1401

Totales: 4517.29299 322.06750

FIG. 14

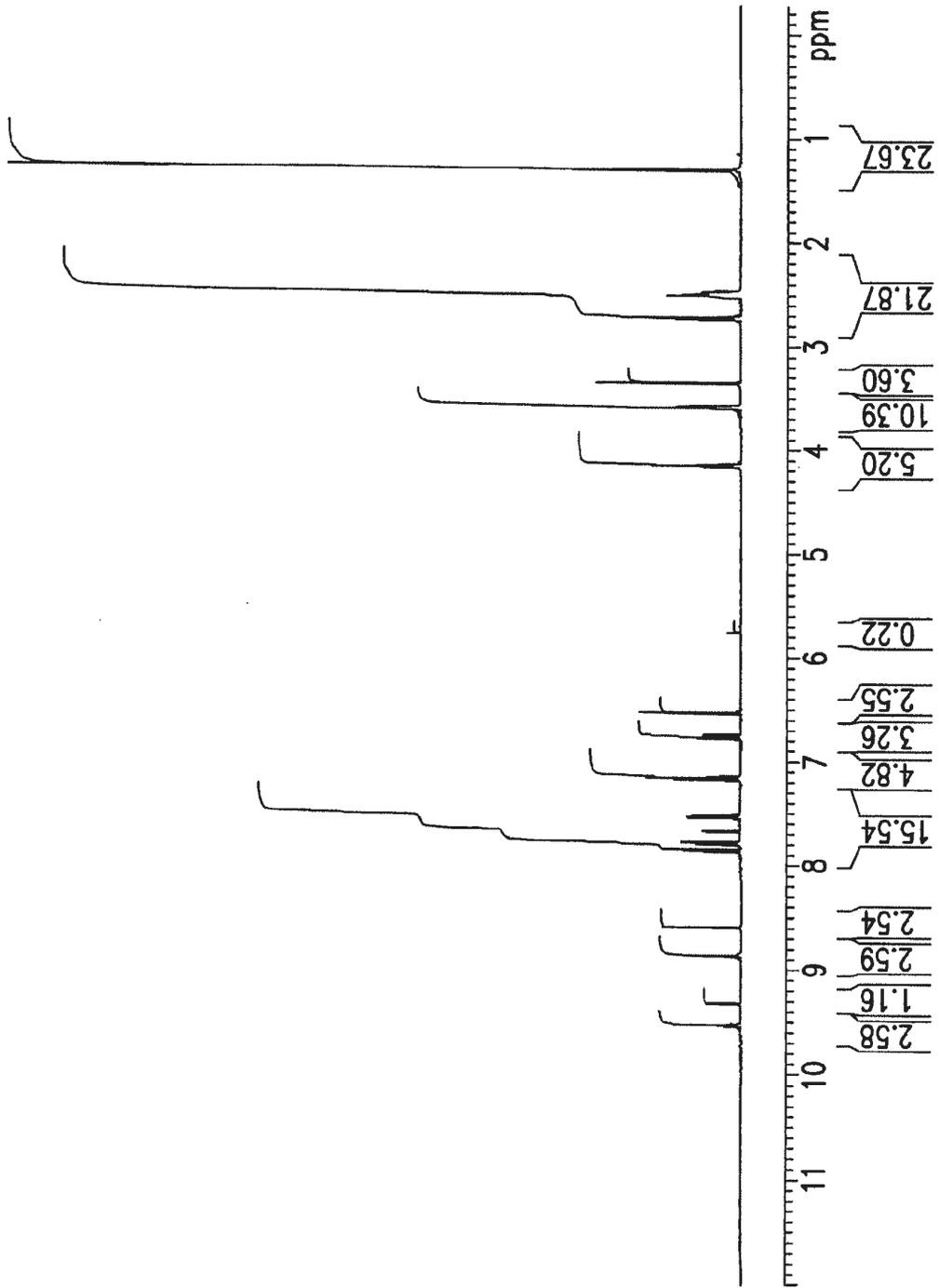


FIG. 15

Info del método : Método: AMB003H

Columna: Waters XTerra RP18 5 µm, 4,6 x 150 mm

Fase móvil: (A) 0,1% H3PO4 en H2O (B) 0,1% H3PO4 en ACN

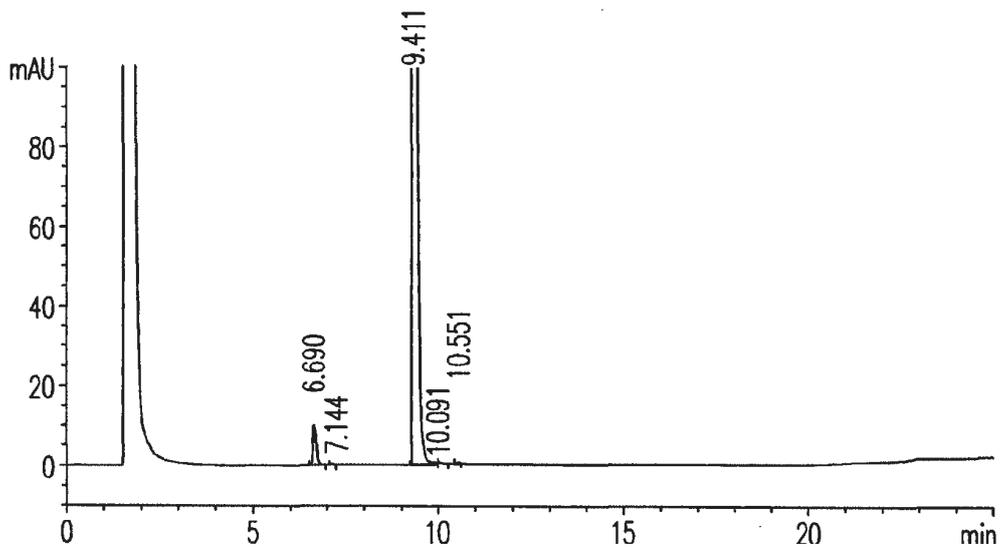
Temperatura de la columna: 40° C

Longitud de onda: 230 nm

Volumen de inyección: 5 µl

Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

Info de la muestra 25,16 mg/50 ml DMSO

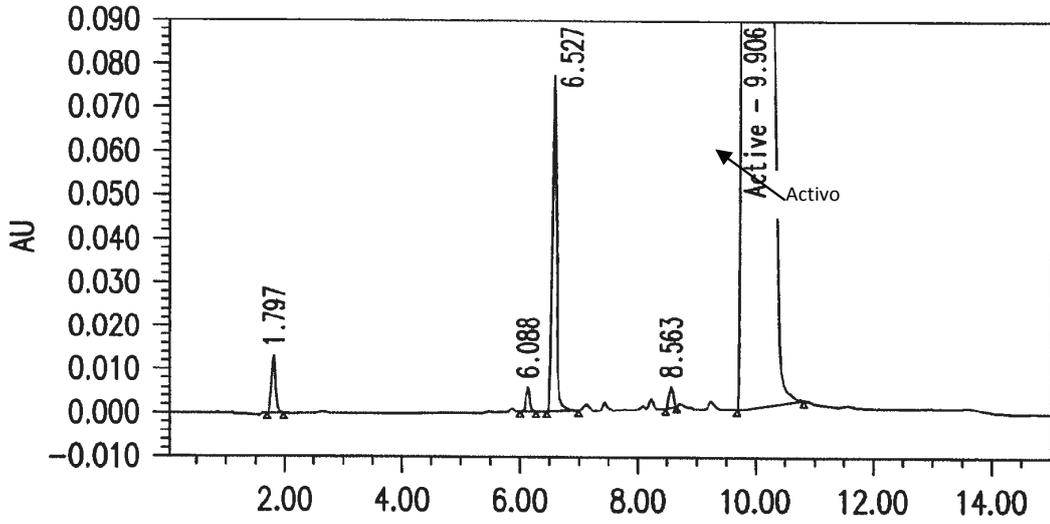


Señal 1: VWD1 A, Longitud de onda = 230 nm

Pico #	T de retención [minutos]	Tipo	Ancho [minutos]	Area mAU *S	Altura [mAU]	Area %
1	6.690	MF	0.1013	61.12019	10.05384	0.9864
2	7.144	FM	0.0740	1.96761	4.42981e-1	0.0318
3	9.411	MF	0.0889	6123.43652	1147.56177	98.8254
4	10.091	FM	0.2135	5.76559	4.49996e-1	0.0931
5	10.551	FM	0.1089	3.92458	6.00763e-1	0.0633

Totales: 6196.21450 1159.10935

FIG.16



	T de retención relativo	T de retención	Área	Altura
1	0.18	1.797	62207	12974
2	0.60	6.088	25460	5591
3	0.64	6.527	367619	76785
4	0.84	8.563	21995	4651
5	Activo e	9.906	49498261	2786037

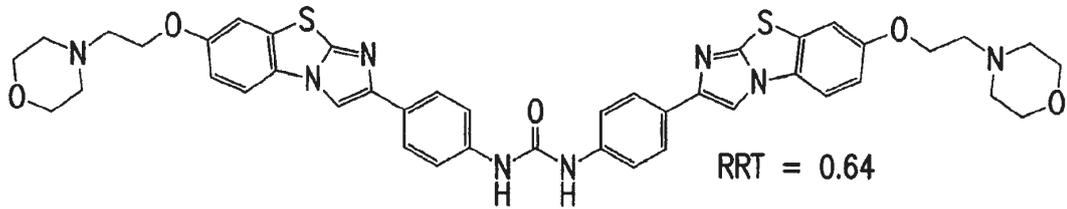


FIG. 17

ES 2 605 621 T3

Info del método : Método: AMB003H

Columna: Waters XTerra RP18 5 µm, 4,6 x 150 mm

Fase móvil: (A) 0,1% H3PO4 en H2O (B) 0,1% H3PO4 en ACN

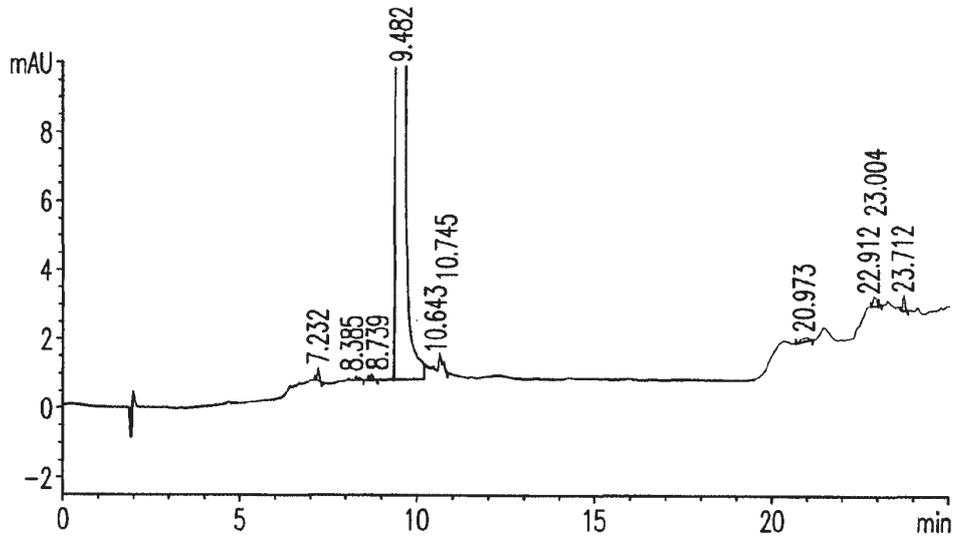
Temperatura de la columna: 40° C

Longitud de onda: 230 nm

Volumen de inyección: 5 µl

Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

Info de la muestra 30,53 mg/50 ml de diluyente



Señal 1: VWD1 A, Longitud de onda = 230 nm

Pico #	T de retención [minutos]	Tipo	Ancho [minutos]	Area mAU *S	Altura [mAU]	Area %
1	7.232	MM	0.0712	1.62116	3.79667e-1	0.0225
2	8.385	MM	0.0864	3.44859e-1	6.65311e-2	4.789e-3
3	8.739	MM	0.0960	9.41554e-1	1.63473e-1	0.0131
4	9.482	MF	0.0934	7186.62598	1282.05469	99.8072
5	10.643	MF	0.0901	2.82761	5.22984e-1	0.0393
6	10.745	FM	0.0891	1.61736	3.02592e-1	0.0225
7	20.973	MM	0.2294	1.81145	1.01955e-1	0.0252
8	22.912	MF	0.1194	2.21065	3.08700e-1	0.0307
9	23.004	FM	0.0661	3.33909e-1	8.42000e-2	4.637e-3
10	23.712	MM	0.0767	2.17176	4.71896e-1	0.0302

Totales : 7200.50628 1284.45669

FIG.18

ES 2 605 621 T3

Info del método : Método: AMB003H

Columna: Waters XTerra RP18 5 µm, 4,6 x 150 mm

Fase móvil: (A) 0,1% H3PO4 en H2O (B) 0,1% H3PO4 en ACN

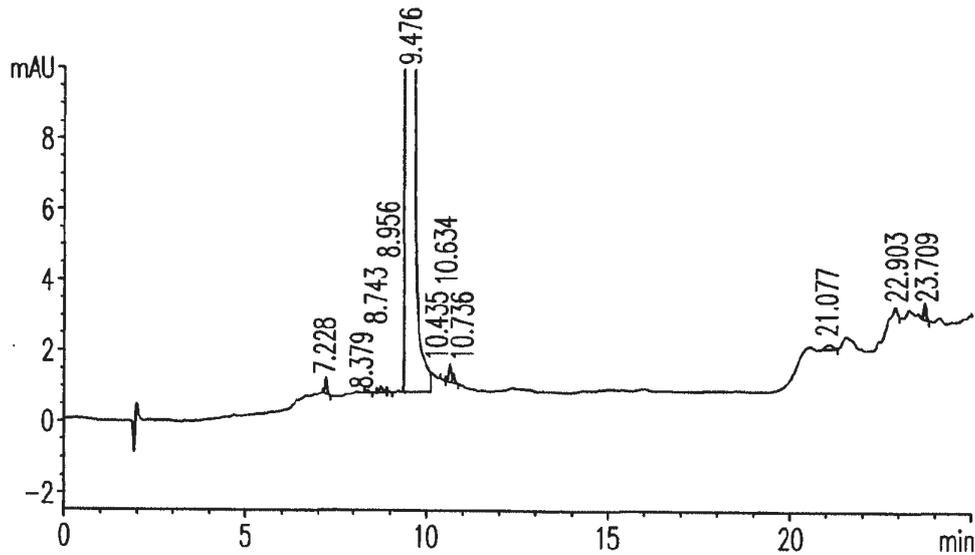
Temperatura de la columna: 40° C

Longitud de onda: 230 nm

Volumen de inyección: 5 µl

Velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto

Info de la muestra 30,60 mg/50 ml de diluyente



Señal 1: de retención VWD1 A, Longitud de onda = 230 nm

Pico #	T de retención [minutos]	Tipo	Ancho [minutos]	Área mAU *S	Altura [mAU]	Área %
1	7.228	MM	0.0728	1.93663	4.43618e-1	0.0265
2	8.379	MM	0.0796	3.36725e-1	7.05237e-2	4.600e-3
3	8.743	MF	0.1018	1.01066	1.65446e-1	0.0138
4	8.956	FM	0.0733	1.31567e-1	2.99323e-2	1.797e-3
5	9.476	MF	0.0932	7306.32959	1305.95142	99.8145
6	10.435	MM	0.0729	3.23988e-1	7.40464e-2	4.426e-3
7	10.634	MF	0.0880	2.70181	5.11437e-1	0.0369
8	10.736	FM	0.0811	1.36080	2.79695e-1	0.0186
9	21.077	MM	0.2086	1.91172	1.18510e-1	0.0261
10	22.903	MM	0.1115	1.83010	2.73525e-1	0.0250
11	23.709	MM	0.0735	2.03110	4.60706e-1	0.0277

Totales :

7319.90468

1308.37886

FIG. 19

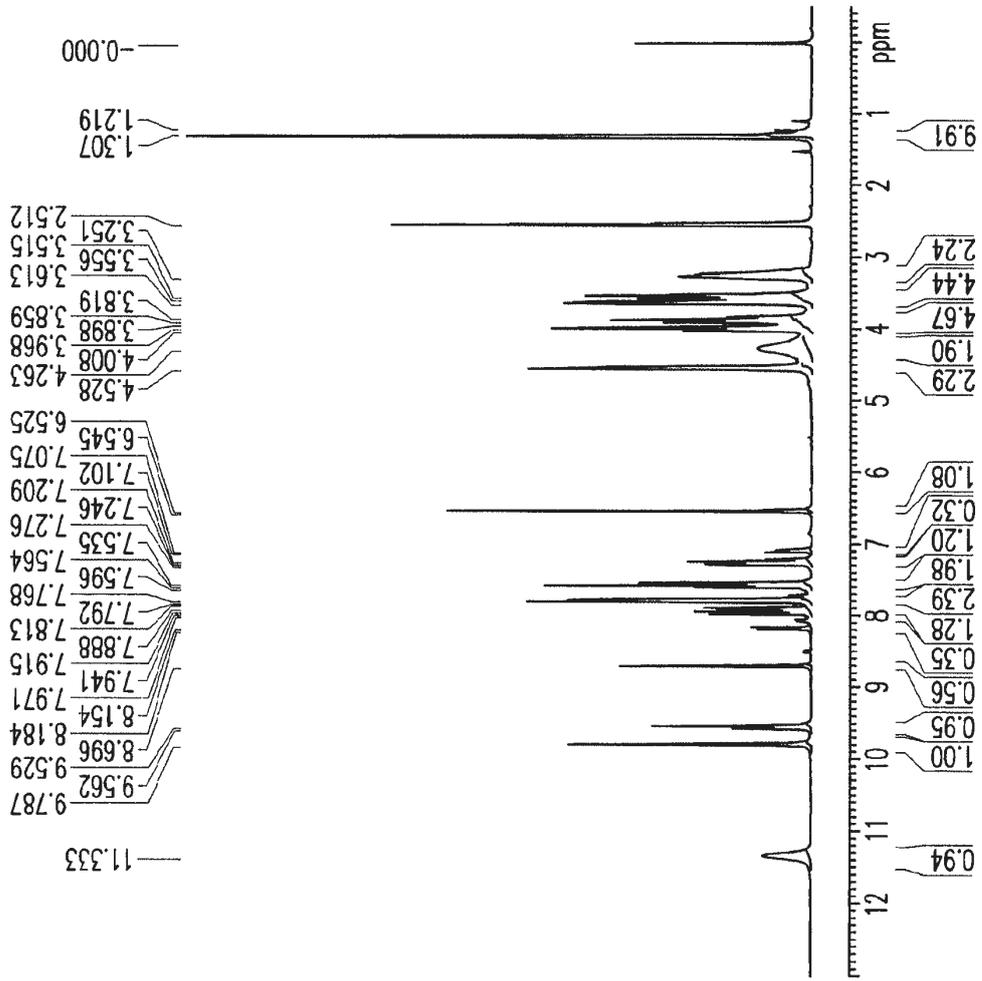


FIG. 20

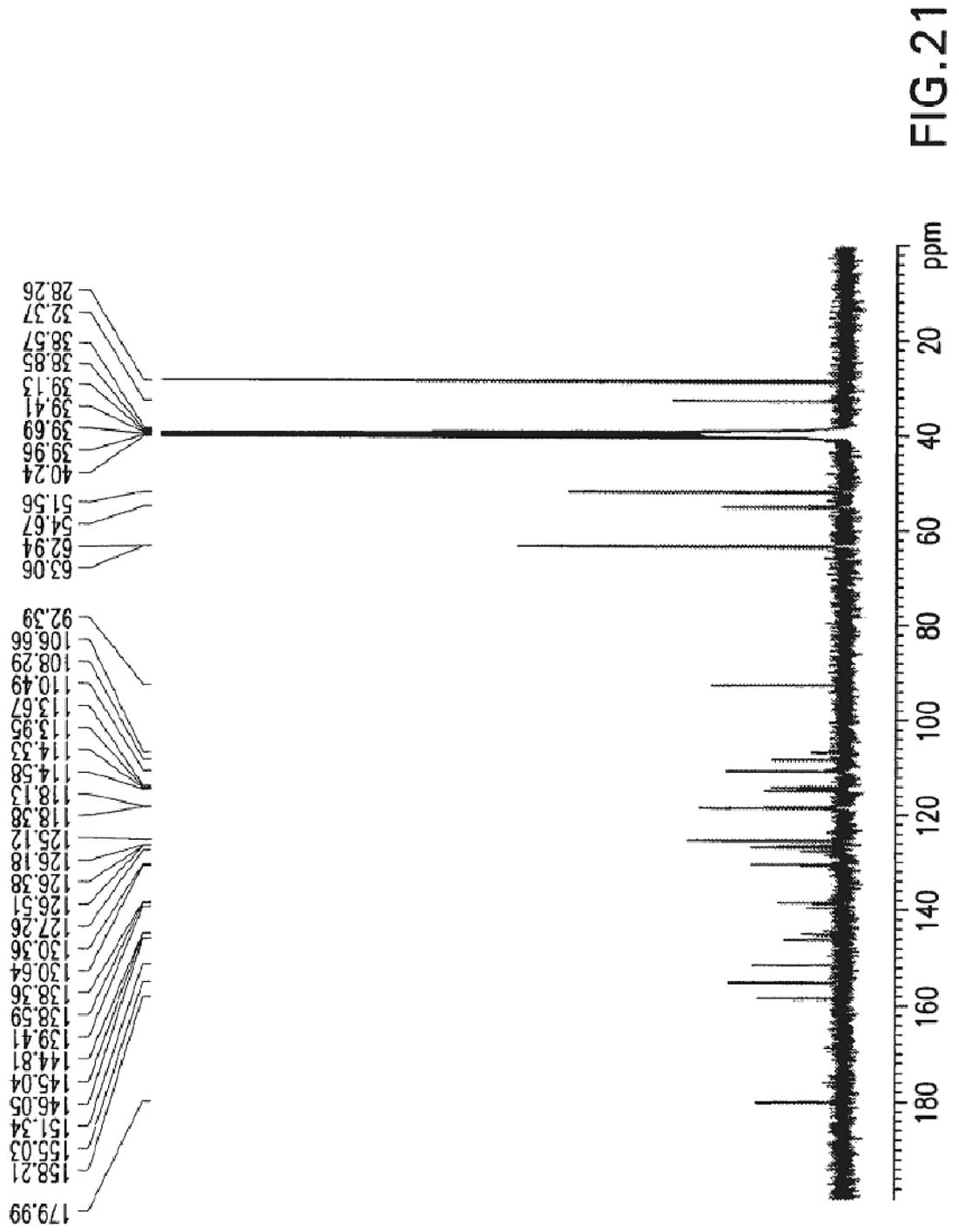


FIG.21

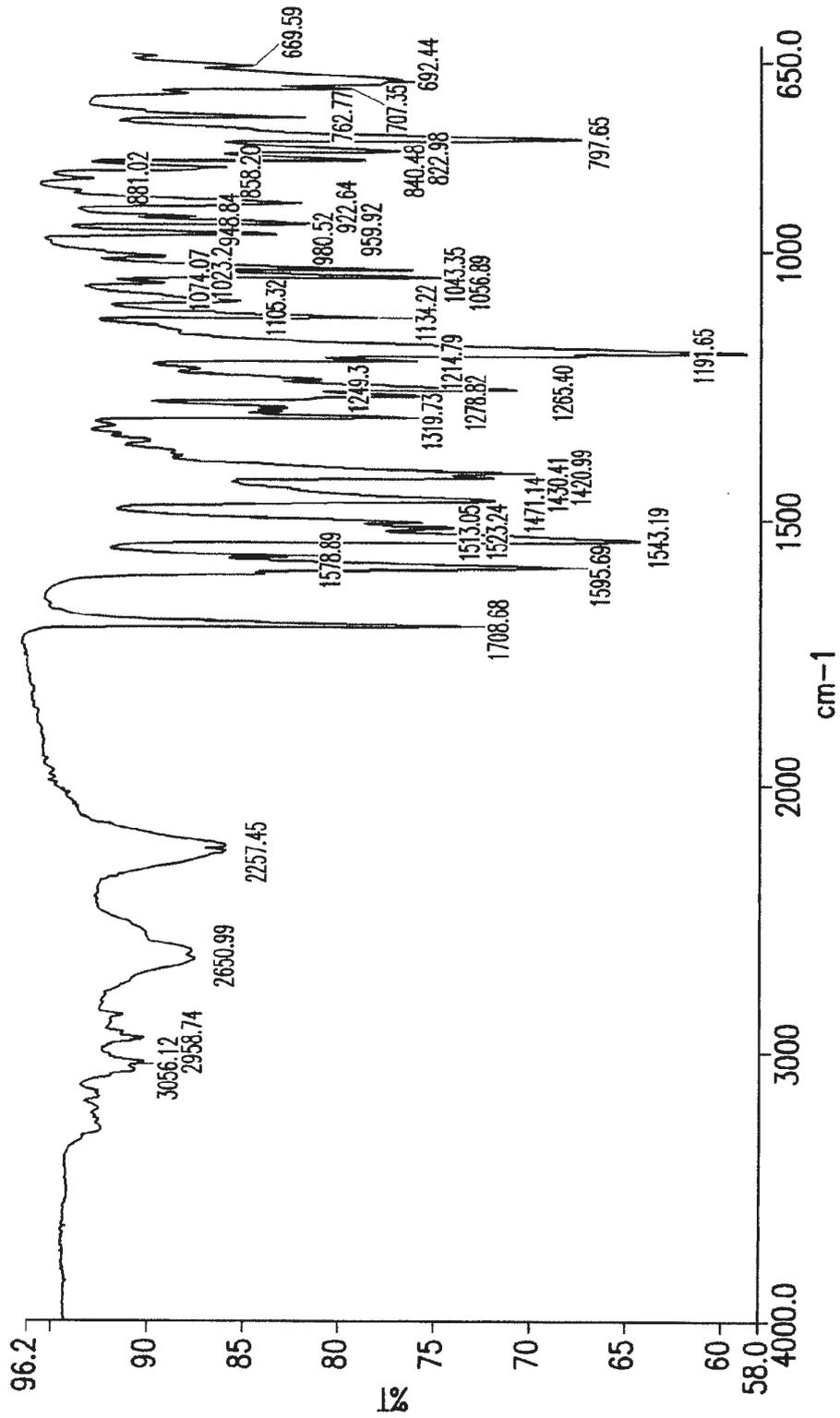


FIG.22

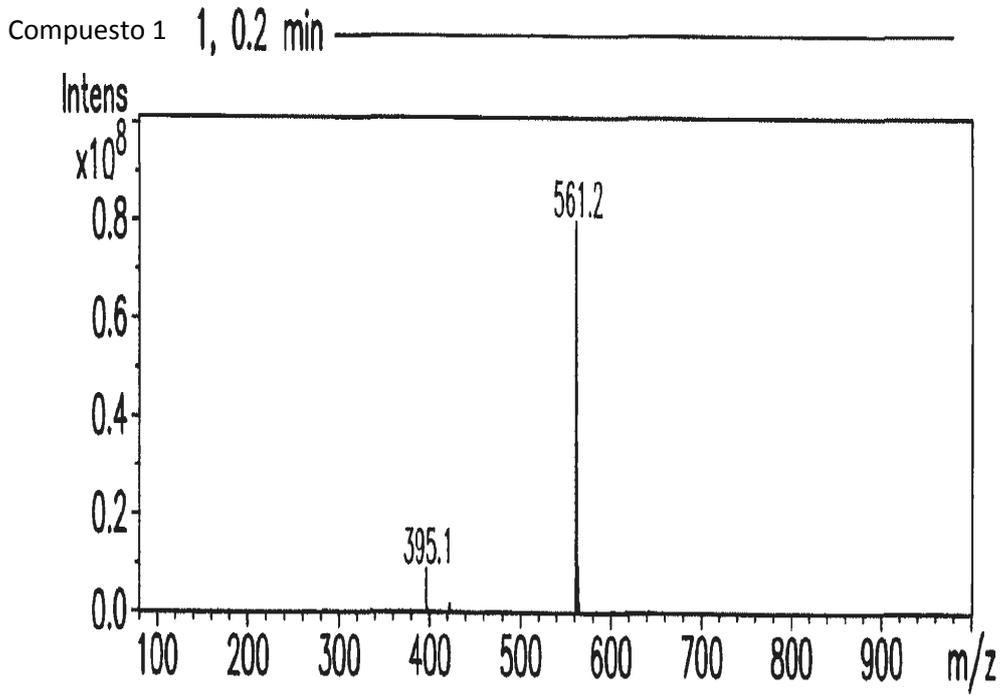


FIG.23

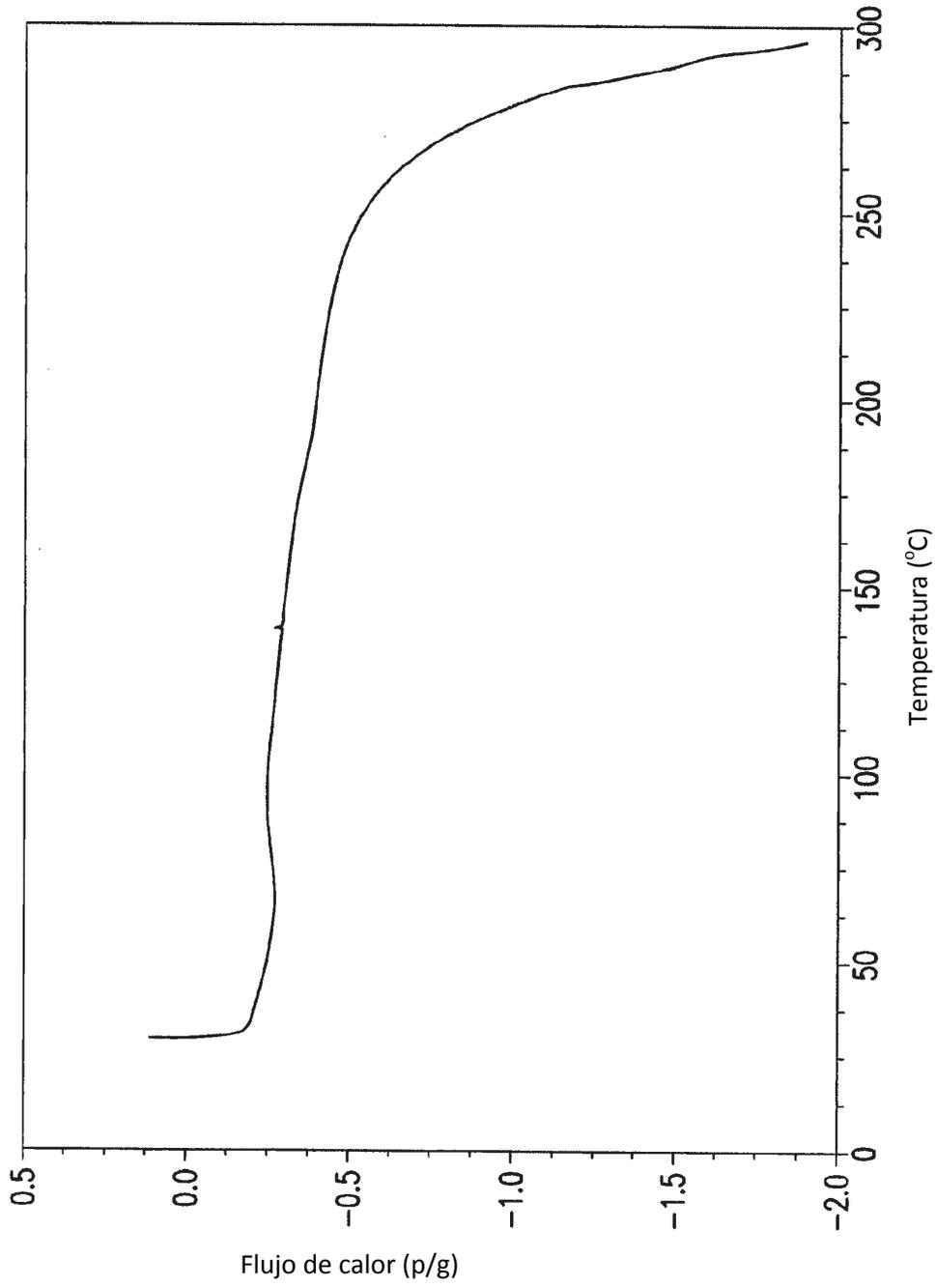


FIG.24