

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 595**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/12** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2013 PCT/US2013/049135**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14008295**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2013 E 13813122 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2870142**

54 Título: **Fabricación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético**

30 Prioridad:

**03.07.2012 US 201261667922 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.04.2017**

73 Titular/es:

**ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)**  
**9390 Towne Centre Drive**  
**San Diego CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**GUNIC, ESMIR y**  
**GALVIN, GABRIEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 609 595 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**

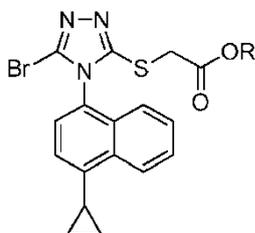
Fabricación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético

**Antecedentes de la invención**

- 5 El ácido úrico es el resultado de la oxidación de xantina. Trastornos del metabolismo de ácido úrico incluyen, pero no se limitan a, policitemia, metaplasia mieloide, gota, un ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis o sarcoidosis.

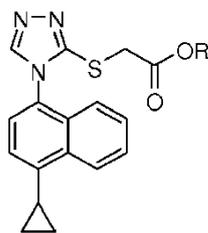
**Sumario de la invención**

- 10 En una primera realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (III):



Fórmula (III)

- 15 que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (II):

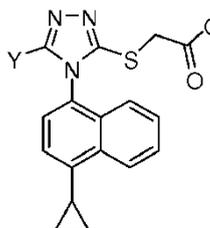


Fórmula (II)

en la que R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

con N-bromosuccinimida (NBS) y un disolvente.

- 20 A menudo se requieren procedimientos sintéticos eficaces para la síntesis en planta piloto a gran escala de compuestos químicos. Se describen en la presente ciertos procedimientos ampliables a escala y métodos para la síntesis de compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

- 25 en la que

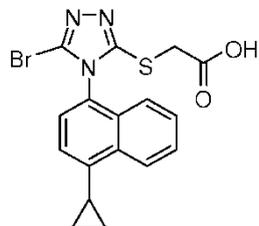
R es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o R es un ion conjugado; e

Y es H, OH, NH<sub>2</sub>, F, Cl, Br o I.

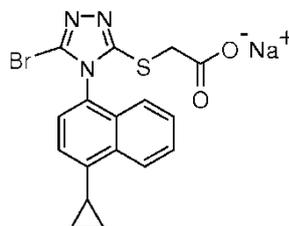
Los compuestos de Fórmula (I) descritos en la presente son útiles para el tratamiento de trastornos del metabolismo del ácido úrico.

En un aspecto, se proporciona en la presente un procedimiento (Procedimiento 1) para preparar:

5

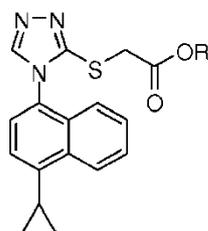


(Compuesto 1) o



(Compuesto 4)

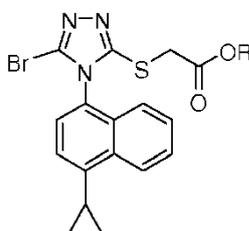
que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo,



Fórmula (II)

10

en la que R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, con N-bromosuccinimida (NBS) y un disolvente para proporcionar un compuesto de estructura:



Fórmula (III)

15

En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, isoamilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, terpenilo, bornilo, alilo, linalilo o geranilo.

En ciertas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, R es metilo o etilo. En algunas realizaciones específicas del procedimiento descrito anteriormente, R es metilo.

20

En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, la mezcla de reacción se agita durante al menos 12 horas a una temperatura de entre temperatura ambiente y 32°C.

En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, el ensayo de la mezcla de reacción muestra ≤ 1,5% del área mediante HPLC del compuesto de Fórmula (II).

25

En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, el ensayo de la mezcla de reacción muestra ≤ 0,2% del área mediante HPLC del compuesto de Fórmula (II).

En una realización del procedimiento descrito anteriormente, el procedimiento comprende además

30

(i) poner en contacto el compuesto de Fórmula (III) con una solución de hidróxido sódico para proporcionar el Compuesto 4; and

(ii) opcionalmente poner en contacto el Compuesto 4 con un ácido para proporcionar el Compuesto 1.

En realizaciones complementarias del procedimiento descrito anteriormente, etapa (i) comprende además opcionalmente cristalizar el Compuesto 4 en una solución acuosa de hidróxido sódico.

En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, el procedimiento comprende además

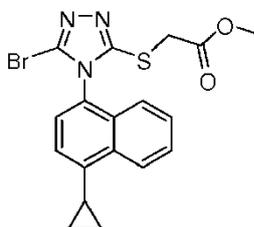
(a) disolver el Compuesto 4 en agua y añadir acetato de etilo a la mezcla;

(b) poner en contacto la mezcla bifásica de la etapa (a) con un ácido y separar la fase orgánica para proporcionar el Compuesto 1.

- 5 En ciertas realizaciones, el ácido de la etapa (b) es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. En algunas realizaciones específicas, el ácido de la etapa (b) es ácido bromhídrico.

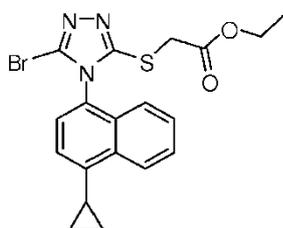
10 En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, el procedimiento comprende además la recristalización del Compuesto 1 en acetato de etilo. En tal realización, el procedimiento comprende además opcionalmente añadir n-heptano a la mezcla.

Se describe en la presente el Compuesto 3, obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente, y que tiene la estructura:



15 (Compuesto 3)

Se describe en la presente el Compuesto 3-A, obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente, y que tiene la estructura:

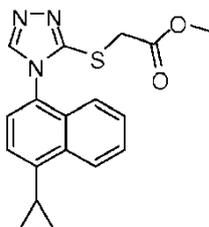


(Compuesto 3-A)

- 20 Se describe en la presente el Compuesto 4, obtenible mediante los procedimientos descritos anteriormente. En algunos casos, el Compuesto 4 es un polimorfo cristalino caracterizado por picos en 4,90, 9,83, y 25,29°2θ±0,1°2θ. En algunos casos, el Compuesto 4 es la forma A del polimorfo cristalino.

25 Se describe en la presente el Compuesto 1, obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Se describe en la presente el Compuesto 1 que tiene no más de 0,1% de Compuesto 2 en área en un ensayo de HPLC



(Compuesto 2)

- 30 En un caso, el Compuesto 1 que tiene no más de 0,1% de Compuesto 2 se obtiene mediante los procedimientos descritos anteriormente.

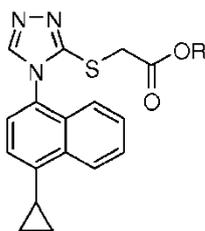
En otro caso, se describe en la presente el Compuesto 1, que tiene no más de 0,1% de Compuesto 3 en área en un ensayo de HPLC.

En un caso, el Compuesto 1 que tiene no más de 0,1% de Compuesto 3 se obtiene mediante los procedimientos descritos anteriormente.

- 5 En un caso complementario, se describe en la presente el Compuesto 1, que tiene no más de 0,1% de Compuesto 2, y no más de 0,1% de Compuesto 3 en área en un ensayo de HPLC.

En algunos casos, el Compuesto 1 es un polimorfo cristalino caracterizado por picos en 10,32, 18,84 y 20,75°2θ±0,1°2θ. En ciertos casos, el Compuesto 1 es la forma 1 del polimorfo cristalino. En otros casos, el  
 10 Compuesto 1 es un polimorfo cristalino caracterizado por picos en 10,46, 18,76 y 19,83°2θ±0,1°2θ. En ciertos casos, el Compuesto 1 es la forma 2 del polimorfo cristalino.

Se proporciona en la presente una mezcla de reacción que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal del mismo

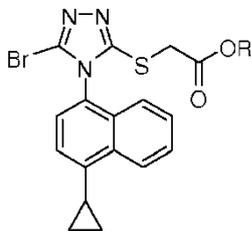


15 Fórmula (II)

en la que R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

un agente de bromación; y un disolvente.

En ciertas realizaciones, el agente de bromación es N-bromosuccinimida (NBS). En algunas realizaciones, el disolvente es THF, DMF, acetonitrilo o MTBE. En ciertas realizaciones, el disolvente es THF. En realizaciones  
 20 complementarias o adicionales de la mezcla de reacción descrita anteriormente, se produce un compuesto de Fórmula (III).



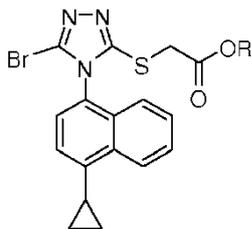
Fórmula (III)

en la que R es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

un disolvente; y una base.

25 En algunas realizaciones, se produce un compuesto de Fórmula (III), en la que R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.

Algunos casos proporcionados en la presente describen una mezcla de reacción que comprende un compuesto de Fórmula (III)

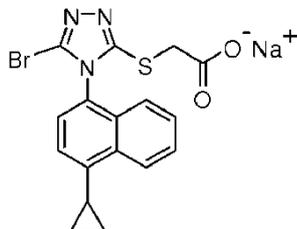


30 Fórmula (III)

en la que R es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

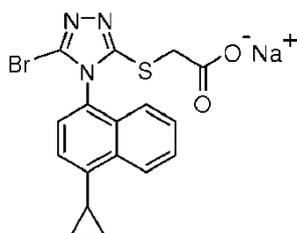
En algunos casos de la mezcla de reacción descrita anteriormente, R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>. En algunos casos, el disolvente es agua. En casos complementarios o adicionales, el ácido es ácido bromhídrico. En casos complementarios o adicionales de la mezcla de reacción descrita anteriormente, se produce el Compuesto 4.

5



(Compuesto 4)

Otros casos proporcionados en la presente describen una mezcla de reacción que comprende el Compuesto 4



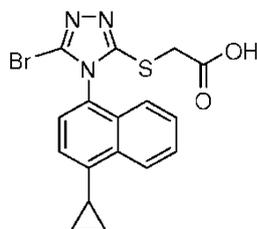
(Compuesto 4)

10

un disolvente; y un ácido.

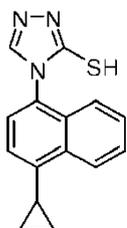
En algunos casos de la mezcla de reacción descrita anteriormente, el ácido es ácido bromhídrico. En algunos casos, el disolvente es agua. En casos complementarios o adicionales de la mezcla de reacción descrita anteriormente, se produce el Compuesto 1.

15



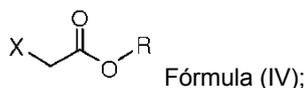
(Compuesto 1)

En un aspecto, un compuesto de Fórmula (II), usado en el Procedimiento 1 anterior, se prepara mediante un procedimiento (Procedimiento 2) que comprende poner en contacto un compuesto de estructura:

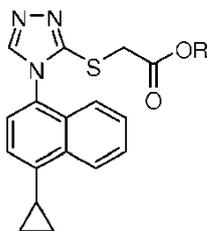


(Compuesto 5)

20 con una base, un disolvente y un compuesto de Fórmula (IV):



en la que X es halo, tosilato, mesilato, triflato o besilato, y R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; para proporcionar un compuesto de Fórmula (II):



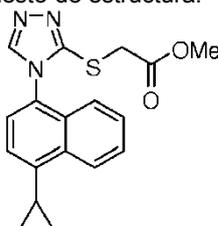
Fórmula (II).

- 5 En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, el compuesto de Fórmula (IV) se selecciona de bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo y cloroacetato de etilo.

10 En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, el procedimiento comprende además agitar la mezcla de reacción a una temperatura entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 40°C durante al menos una hora.

En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, el producto de reacción en bruto que comprende un compuesto de Fórmula (II) se lava con una mezcla enfriada de acetato de etilo (EtOAc) e isopropanol.

- 15 Se proporciona en la presente un compuesto de estructura:

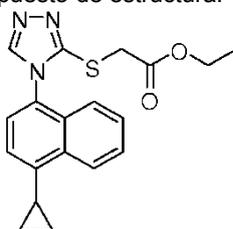


(Compuesto 2)

20 Se proporciona en la presente el Compuesto 2, que tiene una pureza por HPLC de al menos 98%. Se proporciona en la presente el Compuesto 2, que tiene una pureza de HPLC de al menos 99%.

En una realización, el Compuesto 2, el Compuesto 2 que tiene una pureza por HPLC de al menos 98% o el Compuesto 2 que tiene una pureza por HPLC de al menos 99% se obtiene mediante los procedimientos descritos anteriormente.

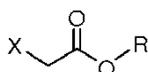
- 25 Se proporciona en la presente un compuesto de estructura:



(Compuesto 2-A)

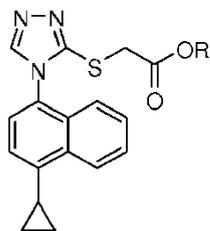
En una realización, el Compuesto 2-A se obtiene mediante el procedimiento descrito anteriormente.

- 30 Se describe en la presente en algunos casos una mezcla de reacción que comprende un compuesto de Fórmula (IV):



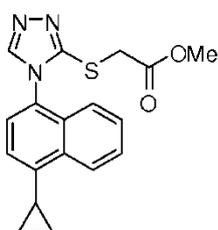
en la que X es un grupo de salida; R es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; Compuesto 5; una base; y un disolvente. En algunos casos de la mezcla de reacción descrita anteriormente, el

compuesto de Fórmula (IV) es bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo o cloroacetato de etilo. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II)

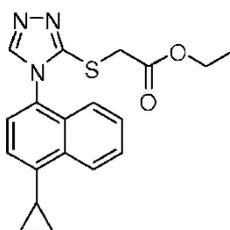


Fórmula (II)

- 5 en la que R es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> se produce en la mezcla de reacción descrita anteriormente. En ciertas realizaciones, un Compuesto 2 o 2-A se produce en la mezcla de reacción descrita anteriormente.



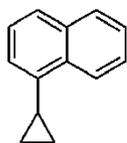
(Compuesto 2)



(Compuesto 2-A)

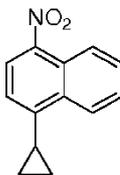
- 10 En un aspecto, el Compuesto 5, usado en el Procedimiento 2 descrito anteriormente, se prepara mediante un procedimiento (Procedimiento 3) que comprende

(5-i) poner en contacto un compuesto de estructura:



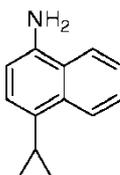
(Compuesto 6)

con ácido nítrico, agua y un disolvente para proporcionar un compuesto de estructura:



(Compuesto 7)

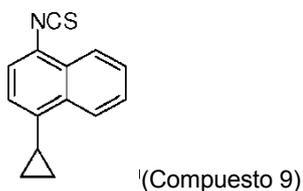
- 15 (5-ii) poner en contacto el Compuesto 7 con hidrógeno, paladio sobre carbón vegetal y uno o más disolventes para proporcionar un compuesto de estructura:



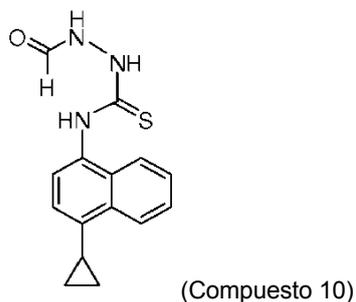
(Compuesto 8)

(5-iii) poner en contacto el Compuesto 8 con un ácido para proporcionar una sal del Compuesto 8;

(5-iv) poner en contacto la sal del Compuesto 8 de la etapa (5-iii) con una base, tiofosgeno y un disolvente y agitar la mezcla a aproximadamente 5°C para proporcionar un compuesto de estructura:

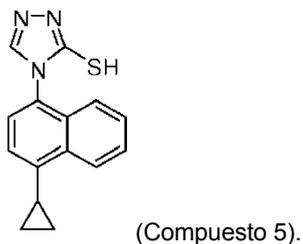


5 (5-v) poner en contacto el Compuesto 9 formilhidracina y un disolvente para proporcionar un compuesto de estructura:



y

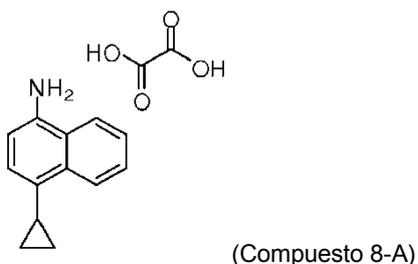
(5-vi) poner en contacto el Compuesto 10 con una base, agua y un disolvente para proporcionar el Compuesto 5:



10 En algunas realizaciones del procedimiento descrito anteriormente, el ácido en la etapa (5-iii) se selecciona de ácido clorhídrico, ácido oxálico y ácido tartárico. En una realización específica del procedimiento descrito anteriormente, el ácido en la etapa (5-iii) es ácido oxálico.

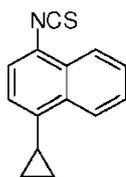
15 En una realización del procedimiento descrito anteriormente, la sal del compuesto 8 en la etapa (5-iv) es una sal de oxalato.

Se describe en la presente la sal de oxalato del Compuesto 8, y que tiene la estructura:



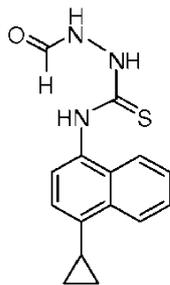
20 En un caso, el Compuesto 8-A se obtiene mediante los procedimientos descritos anteriormente.

Se describe en la presente en algunos casos una a mezcla de reacción que comprende el Compuesto 9, un nucleófilo y un disolvente.



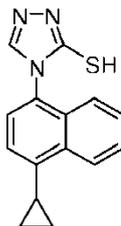
(Compuesto 9)

En algunos casos de la mezcla de reacción descrita anteriormente, el nucleófilo es formilhidracina. En ciertos casos, el Compuesto 10 se produce en la mezcla de reacción descrita anteriormente.



(Compuesto 10)

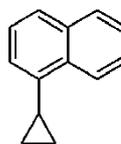
- 5 También se describe en la presente una mezcla de reacción que comprende el Compuesto 10, una base y un disolvente. En algunos casos, la base es bicarbonato potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico o carbonato de cesio. En ciertos casos, el Compuesto 5 se produce en la mezcla de reacción descrita en la presente.



(Compuesto 5)

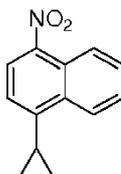
- 10 En un aspecto, Compuesto 5, usado en el Procedimiento 2 descrito anteriormente se prepara mediante un procedimiento (Procedimiento 4) que comprende

(5-i) poner en contacto un compuesto de estructura:



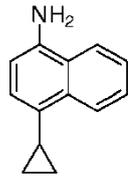
(Compuesto 6)

con ácido nítrico, agua y un disolvente para proporcionar un compuesto de estructura:



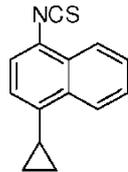
(Compuesto 7)

- 15 (5-ii) poner en contacto el Compuesto 7 con hidrógeno, paladio sobre carbón vegetal y uno o más disolventes para proporcionar un compuesto de estructura:



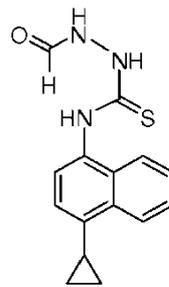
(Compuesto 8)

(5-iii-A) poner en contacto el Compuesto 8 con tiocianato sódico, agua y un disolvente, y calentar la mezcla a una temperatura de al menos 130°C para proporcionar un compuesto de estructura:



(Compuesto 9)

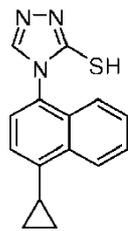
5 (5-iv-A) poner en contacto el Compuesto 9 de la etapa (5-iii-A) con formilhidracina y un disolvente para proporcionar un compuesto de estructura:



(Compuesto 10)

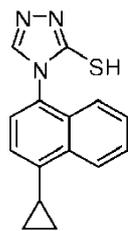
y

10 (5-vi) poner en contacto el Compuesto 10 de la etapa (5-iv-A) con una base, agua y un disolvente para proporcionar el Compuesto 5:



(Compuesto 5).

Se describe en la presente un compuesto de estructura:



(Compuesto 5).

15 Se describe en la presente el Compuesto 5, obtenible mediante el Procedimiento 3 o el Procedimiento 4 descrito anteriormente.

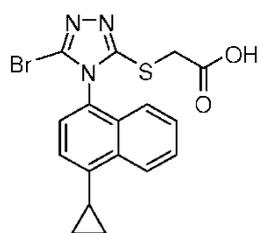
Se describe en la presente el Compuesto 9, obtenible mediante el Procedimiento 3 o el Procedimiento 4 descrito anteriormente.

5 Se describe en la presente el Compuesto 10, obtenible mediante el Procedimiento 3 o el Procedimiento 4 descrito anteriormente.

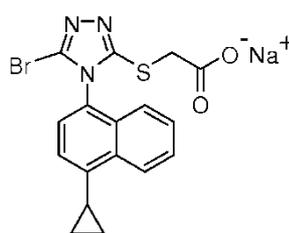
Se describe en la presente el Compuesto 1, que tiene al menos 98% de pureza en área en un ensayo de HPLC.

10 Se describe en la presente el Compuesto 1, que tiene al menos 98% de pureza en área en un ensayo de HPLC y que se obtiene mediante los procedimientos descritos anteriormente. En un caso, el Compuesto 1 se prepara usando el Procedimiento 1, el Procedimiento 2 y el Procedimiento 3 descritos anteriormente. En otro caso, el Compuesto 1 se prepara usando el Procedimiento 1, el Procedimiento 2 y el Procedimiento 4 descritos anteriormente.

15 En un aspecto, se describe en la presente un procedimiento (Procedimiento 5) para preparar



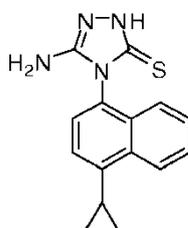
(Compuesto 1) o



(Compuesto 4)

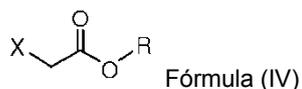
que comprende:

20 (i) poner en contacto un compuesto de estructura



(Compuesto 11)

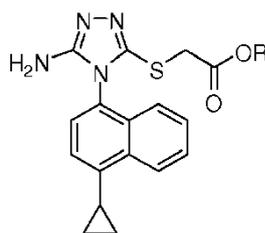
con una base, un disolvente y un compuesto de Fórmula (IV):



Fórmula (IV)

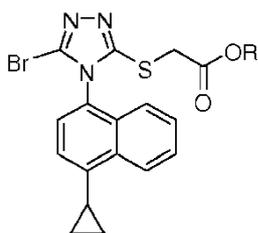
25 en la que X es halo, tosilato, mesilato, triflato o besilato, y R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

para proporcionar un compuesto de Fórmula (V):



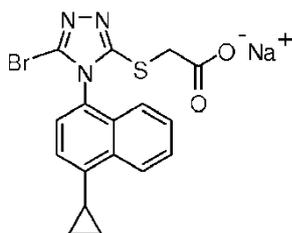
Fórmula (V)

(ii) poner en contacto el compuesto de Fórmula (V) con bromuro de cobre (II), nitrito potásico y un disolvente a una temperatura entre aproximadamente 14°C y aproximadamente 22°C para proporcionar un compuesto de estructura:



Fórmula (III)

(iii) poner en contacto una solución del compuesto de Fórmula (III) de la etapa (ii) en un disolvente con solución acuosa de hidróxido sódico para proporcionar un compuesto de estructura:



(Compuesto 4);

5 y

(iv) opcionalmente poner en contacto una solución acuosa del Compuesto 4, de la etapa (iii), con un ácido para proporcionar una mezcla que comprende el Compuesto 1.

En algunos casos del procedimiento descrito anteriormente, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, isoamilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, terpenilo, bornilo, alilo, linalilo o geranilo.

10 En ciertos casos del procedimiento descrito anteriormente, R es metilo o etilo. En algunos casos específicos del procedimiento descrito anteriormente, R es metilo.

15 En algunos casos del procedimiento descrito anteriormente, el compuesto de Fórmula (IV) de la etapa (i) se selecciona de bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo y cloroacetato de etilo.

20 En algunos casos del procedimiento descrito anteriormente, el ácido de la etapa (iv) es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. En algunos casos específicos del procedimiento descrito anteriormente, el ácido de la etapa (iv) es ácido bromhídrico.

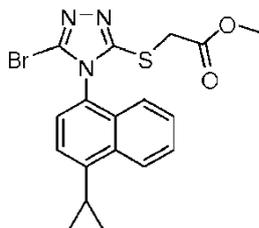
En algunos casos del procedimiento descrito anteriormente, el procedimiento comprende además filtrar la mezcla de la etapa (iv) para proporcionar el Compuesto 1 como un sólido.

25 En algunos casos del procedimiento descrito anteriormente, el procedimiento comprende además extraer la mezcla de la etapa (iv) con acetato de etilo y retirar el acetato de etilo para proporcionar el Compuesto 1 como un sólido.

En algunos casos del procedimiento descrito anteriormente, el procedimiento comprende además recristalizar el Compuesto 1 en acetato de etilo.

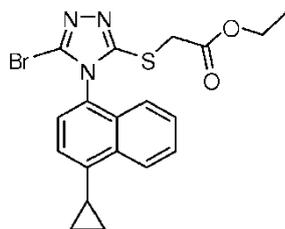
30 Se describe en la presente el Compuesto 1, obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Se describe en la presente el Compuesto 3, obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente, y que tiene la estructura:



(Compuesto 3).

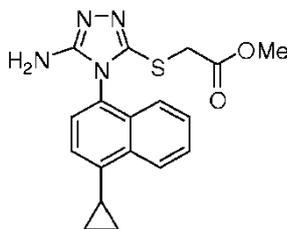
Se describe en la presente el Compuesto 3-A, obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente, y que tiene la estructura:



(Compuesto 3-A).

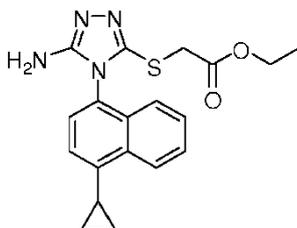
5 Se describe en la presente el Compuesto 4, obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Se describe en la presente el Compuesto 12, obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente, y que tiene la estructura:



(Compuesto 12).

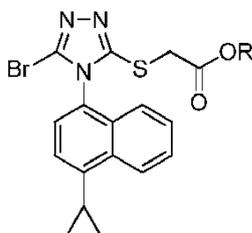
10 Se describe en la presente el Compuesto 12-A, obtenible mediante el procedimiento descrito anteriormente, y que tiene la estructura:



(Compuesto 12-A).

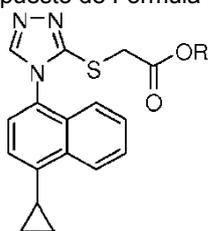
15 En un aspecto complementario, cualesquiera de los procedimientos descritos anteriormente son adecuados para la síntesis de cualquier compuesto de Fórmula (I).

En un aspecto, se proporciona en la presente un procedimiento (Procedimiento 1a) para preparar un compuesto de Fórmula (III):



Fórmula (III);

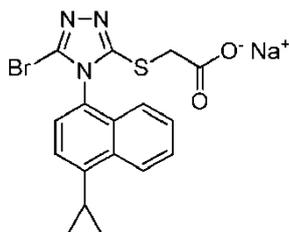
20 que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II);

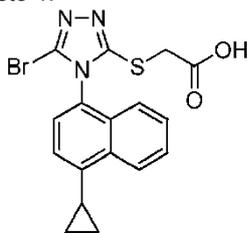
5 en la que R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; con N-bromosuccinimida (NBS) y un disolvente. En algunas realizaciones, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, isoamilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, terpenilo, bornilo, alilo, linalilo o geranilo. En ciertas realizaciones, R es metilo o etilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II), la NBS y el disolvente se agitan durante al menos 12 horas, y a una temperatura de entre temperatura ambiente y 32°C.

10 En algunas realizaciones, el Procedimiento 1a descrito anteriormente comprende además poner en contacto el compuesto de Fórmula (III) con una solución de hidróxido sódico para proporcionar el Compuesto 4:



(Compuesto 4).

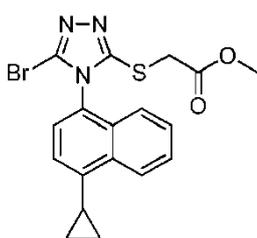
15 En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende cristalizar el Compuesto 4 en la solución acuosa de hidróxido sódico. En realizaciones alternativas, el procedimiento comprende además poner en contacto el Compuesto 4 con un ácido para proporcionar el Compuesto 1:



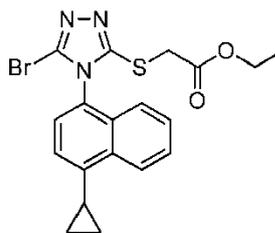
(Compuesto 1).

20 En ciertas realizaciones, el ácido es ácido bromhídrico. En otra realización alternativa, el procedimiento comprende además (a) disolver el Compuesto 4 en agua y añadir acetato de etilo a la mezcla; y (b) poner en contacto la mezcla bifásica de la etapa (a) con un ácido y separar la fase orgánica para proporcionar el Compuesto 1.

Se describe en la presente un Compuesto 3 o Compuesto 3-A:



(Compuesto 3)

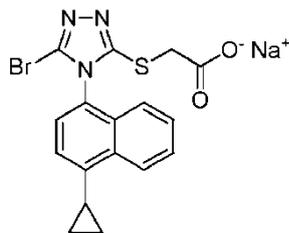


(Compuesto 3-A)

25

obtenidos mediante los procedimientos según el Procedimiento 1a descrito anteriormente.

Se describe aquí un compuesto 4:

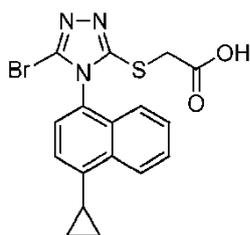


(Compuesto 4)

30

obtenido mediante los procedimientos según el Procedimiento 1a descrito anteriormente.

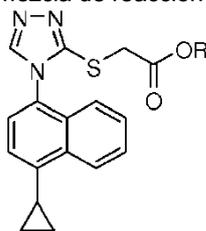
Se describe aquí un compuesto 1:



(Compuesto 1)

5 obtenido mediante los procedimientos según el Procedimiento 1a descrito anteriormente. En algunos casos, el Compuesto 1 es un polimorfo cristalino caracterizado por picos en 10,46, 18,76, y 19,83°2θ±0,1°2θ. En ciertos casos, el Compuesto 1 es la forma 2 del polimorfo cristalino.

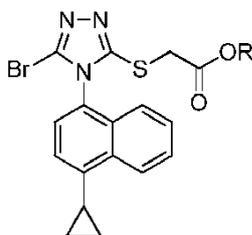
En otro aspecto, se proporciona aquí una mezcla de reacción que comprende un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II);

10 en la que R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; un agente de bromación; y un disolvente. En algunas realizaciones, el agente de bromación es N-bromosuccinimida (NBS).

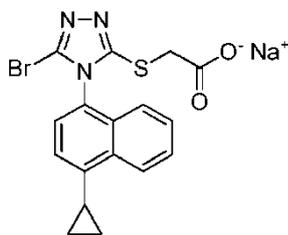
Se describe en la presente una mezcla de reacción que comprende un compuesto de Fórmula (III)



Fórmula (III);

15 en la que R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; una base; y un disolvente. En algunos casos, la base es hidróxido sódico.

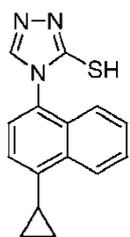
20 Se describe en la presente una mezcla de reacción que comprende el Compuesto 4:



(Compuesto 4);

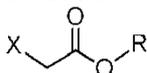
un ácido; y un disolvente. En algunos casos, el ácido es ácido bromhídrico.

25 En un aspecto, se proporciona en la presente un procedimiento (Procedimiento 2a) en el que el compuesto de Fórmula (II), usado en el Procedimiento 1a anterior, se prepara mediante un procedimiento que comprende poner en contacto el compuesto 5:



(Compuesto 5);

con una base, un disolvente y un compuesto de Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

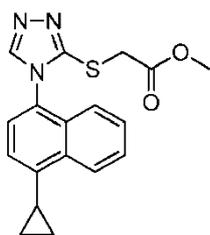
5 en la que:

X es halo, tosilato, mesilato, triflato o besilato; y

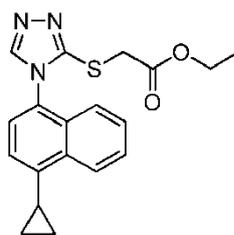
R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IV) se selecciona de bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo y cloroacetato de etilo. En ciertas realizaciones, un producto de reacción en bruto que comprende un compuesto de Fórmula (II) se lava con una mezcla enfriada de acetato de etilo e isopropanol.

También se proporciona en la presente un Compuesto 2 o Compuesto 2-A:



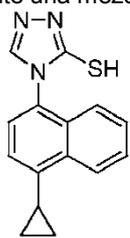
(Compuesto 2)



(Compuesto 2-A)

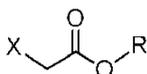
15 En ciertas realizaciones, el Compuesto 2 o el Compuesto 2-A se obtienen mediante los procedimientos según el Procedimiento 2a descrito anteriormente.

En otro aspecto, se proporciona en la presente una mezcla de reacción que comprende el Compuesto 5:



(Compuesto 5);

20 un compuesto de Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

25 en la que:

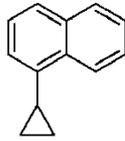
X es un grupo de salida; and

R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

una base; y un disolvente. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IV) es bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo o cloroacetato de etilo.

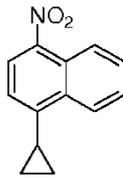
En otro aspecto, se proporciona en la presente un procedimiento (Procedimiento 3a) en el que el Compuesto 5, usado en el Procedimiento 2a anterior, se prepara mediante un procedimiento que comprende:

(5-i) poner en contacto el Compuesto 6:



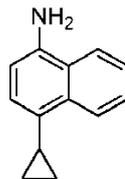
(Compuesto 6);

5 con ácido nítrico, agua y un disolvente para proporcionar el Compuesto 7:



(Compuesto 7);

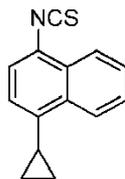
(5-ii) poner en contacto el Compuesto 7 con hidrógeno, paladio sobre carbón vegetal y uno o más disolventes para proporcionar el Compuesto 8:



(Compuesto 8);

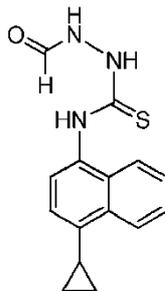
10 (5-iii) poner en contacto el Compuesto 8 con un ácido para proporcionar una sal del Compuesto 8;

(5-iv) poner en contacto la sal del Compuesto 8 de la etapa (5-iii) con una base, tiofosgeno y un disolvente para proporcionar el Compuesto 9:



(Compuesto 9);

(5-v) poner en contacto el Compuesto 9 con formilhidracina y un disolvente para proporcionar el Compuesto 10:

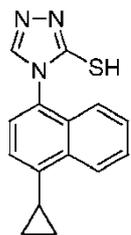


(Compuesto 10);

15

y

(5-vi) poner en contacto el Compuesto 10 con una base, agua y un disolvente para proporcionar el Compuesto 5:



(Compuesto 5).

5 Se describe en la presente un compuesto seleccionado de los Compuestos I-X:

ácido 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (Compuesto I); ácido 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (Compuesto II); ácido 2-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (Compuesto III); 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (Compuesto IV); ácido 2-(5-bromo-4-(4-metilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (Compuesto V); ácido 2-(5-bromo-4-(4-propilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (Compuesto VI); ácido 2-(5-bromo-4-(5-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (Compuesto VII); ácido 2-(5-bromo-4-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (Compuesto VIII); ácido 2-(5-cloro-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (Compuesto IX); y ácido 4-(5-(carboximetiltio)-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)-4-oxobutanoico (Compuesto X). En algunas realizaciones, una muestra de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético comprende menos de aproximadamente 2%, menos de aproximadamente 1,5%, menos de aproximadamente 1,0%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,4%, menos de aproximadamente 0,3%, menos de aproximadamente 0,2%, menos de aproximadamente 0,1%, menos de aproximadamente 0,05%, menos de 0,02% de uno cualquiera de los Compuestos I-X. En casos preferidos, una muestra de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético comprende menos de aproximadamente 0,5% de uno cualquiera de los Compuestos I-X.

#### Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se indican con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá mediante referencia a la descripción detallada que indica realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los que:

La FIGURA 1 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa 1 (datos brutos).

La FIGURA 2 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa 1 (fondo sustraído y  $K\alpha_2$  separado).

La FIGURA 3 representa un patrón de calorimetría de barrido diferencial de la forma polimorfa 1.

La FIGURA 4 representa análisis termogravimétricos (a) Rep 1 y (b) Rep 2 de la forma polimorfa 1.

La FIGURA 5 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa 2 (datos brutos).

La FIGURA 6 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa 2 (fondo sustraído y  $K\alpha_2$  separado).

La FIGURA 7 representa una superposición de patrones de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa 1 (inferior) y la forma polimorfa 2 (superior).

La FIGURA 8 representa un patrón de calorimetría de barrido diferencial de la forma polimorfa 2.

La FIGURA 9 representa un espectro de  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) de la forma polimorfa 2.

La FIGURA 10 representa un trazado de HPLC de la forma polimorfa 2.

La FIGURA 11 representa un trazado de termograma termogravimétrico de la forma polimorfa 2.

La FIGURA 12 representa un estudio gravimétrico de sorción de vapor de la forma polimorfa 1 y 2.

La FIGURA 13 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa A.

La FIGURA 14 representa un patrón de calorimetría de barrido diferencial de la forma polimorfa A.

5 La FIGURA 15 representa un espectro infrarrojo de la forma polimorfa A.

La FIGURA 16 representa un espectro Raman de la forma polimorfa A.

La FIGURA 17 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa B.

La FIGURA 18 representa un patrón de calorimetría de barrido diferencial de la forma polimorfa B.

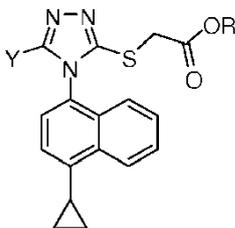
La FIGURA 19 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa B'.

10 La FIGURA 20 representa un patrón de calorimetría de barrido diferencial de la forma polimorfa B'.

### Descripción detallada de la invención

Se requieren habitualmente prácticas de fabricación adecuadas para la fabricación a gran escala de posibles fármacos clínicamente útiles. Se describen en la presente ciertos procedimientos y métodos para la fabricación de compuestos de Fórmula (I):

15



Fórmula (I);

en la que

R es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o R es un ion conjugado; e

Y es H, OH, NH<sub>2</sub>, F, Cl, Br o I.

20 Los procedimientos y métodos de síntesis proporcionados en la presente vencen ciertas desventajas de la fabricación y permiten la síntesis de compuestos de gran pureza mientras que reducen residuos y/o subproductos, y reducen el uso de materiales corrosivos. Los procedimientos y métodos de síntesis mejorados de los compuestos de Fórmula (I) descritos en la presente permiten la producción a gran escala conforme a las directrices de las prácticas de fabricación adecuadas (GMP).

25

Cierta terminología clínica

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por un experto en la especialidad a la que pertenece la materia reivindicada. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos de la presente memoria, prevalecen los de esta sección.

30

Se ha de entender que la descripción general precedente y la descripción detallada siguiente son solamente ejemplares y explicativas y no restrictivas de ninguna materia reivindicada. En solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente otra cosa. Se debe apuntar que, según se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno(a)" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Se debe apuntar que el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. Por otra parte, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido" no es limitativo.

35

La definición de términos químicos estándar se puede encontrar en trabajo de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique otra cosa, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, NMR, HPLC, IR y espectroscopía UV/Vis y farmacología, dentro de la experiencia de la especialidad. A menos que se proporcionen otras definiciones, la nomenclatura empleada en la presente son las definiciones estándar. Se pueden usar técnicas estándar para las síntesis químicas, los análisis químicos, la preparación farmacéutica, la formulación y la distribución y el tratamientos de los individuos. Las reacciones y las técnicas de purificación se pueden realizar, p. ej., usando estuches de las especificaciones del fabricante o según se llevan a cabo en la especialidad o según se describe en la presente. Las técnicas y los procedimientos precedentes se pueden realizar generalmente por métodos convencionales muy conocidos en la especialidad y según se describen en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y los sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por un experto en la especialidad para proporcionar restos y compuestos estables.

Cuando los grupos sustituyentes se especifican mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda. Como un ejemplo no limitativo,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  es equivalente a  $-\text{OCH}_2-$ .

A menos que se apunte otra cosa, el uso de términos químicos generales, tales como aunque no limitados a "alquilo", "amina", "arilo", son equivalentes a sus formas opcionalmente sustituidas. Por ejemplo, "alquilo" según se usa en la presente, incluye alquilo opcionalmente sustituido.

En algunos casos, los compuestos presentados aquí poseen uno o más estereocentros. En algunos casos, el estereocentro está en la configuración R, la configuración S o combinaciones de las mismas. En algunos casos, los compuestos presentados aquí poseen uno o más dobles enlaces. En algunos casos, los compuestos presentados aquí poseen uno o más dobles enlaces en donde cada doble enlace existe en la configuración E (*trans*) o Z (*cis*) o combinaciones de las mismas. Se debe entender que la presentación de un estereoisómero, regioisómero, diastereoisómero, enantiómero o epímero particular incluye todos los posibles estereoisómeros, regioisómeros, diastereoisómeros, enantiómeros o epímeros y mezclas de los mismos. Así, los compuestos presentados aquí incluyen todas las formas de configuración estereoisómeras, regioisómeras, diastereoisómeras, enantiómeras y epímeras separadas así como las correspondientes mezclas de las mismas. Técnicas para invertir o dejar inalterado un estereocentro particular, y aquellas para resolver mezclas de estereoisómeros se encuentran, por ejemplo, en Furniss y cols. (eds.), VOGEL'S ENCICLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; y Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128.

Los términos "resto", "resto químico", "grupo" y "grupo químico", según se usan en la presente, se refieren a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Los restos químicos a menudo son entidades químicas reconocidas incluidas en o agregadas a una molécula.

El término "reaccionante" según se usa en la presente, se refiere a un nucleófilo o electrófilo usado para crear conexiones covalentes.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos o dos restos cuando se considera que los átomos ligados por el enlace son parte de una estructura mayor.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o la circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa bien "alquilo" o bien "alquilo sustituido" según se define posteriormente. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (p. ej.,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), completamente sustituido (p. ej.,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), monosustituido (p. ej.,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ) o sustituido a un nivel cualquiera entre completamente sustituido y monosustituido (p. ej.,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CFHCHF}_2$ , etc.). Se entenderá por los expertos en la técnica con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes que tales grupos no están destinados a introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución (p. ej., alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez de definen por incluir grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente hasta el infinito) que sean estéricamente poco prácticos y/o sintéticamente inviables. Así, se debe entender generalmente que cualesquiera sustituyentes descritos tienen un peso molecular máximo de aproximadamente 1.000 daltons y, más típicamente, hasta aproximadamente 500 daltons (excepto en los casos en los que se pretendan claramente sustituyentes macromoleculares, p. ej., polipéptidos, polisacáridos, polietilenglicoles, ADN, ARN y similares).

Según se usa en la presente,  $\text{C}_1\text{-C}_x$  incluye  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  ...  $\text{C}_1\text{-C}_x$ . Solamente a modo de ejemplo, un grupo señalado como " $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el resto, es decir grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono, así como los intervalos  $\text{C}_1\text{-C}_2$  y  $\text{C}_1\text{-C}_3$ . Así, solamente a modo de ejemplo, "alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo. Siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como de "1 a 10" se refiere a

cada número entero en el intervalo dado; p. ej. de "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, 6 átomos de carbono, 7 átomos de carbono, 8 átomos de carbono, 9 átomos de carbono o 10 átomos de carbono.

5 El término "alquilo", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarbonado saturado de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo más largos tales como heptilo, octilo y similares. Siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "alquilo C<sub>1-6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la presencia del término "alquilo" cuando no se señale ningún intervalo numérico.

El término "alquileno", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alquilo definido anteriormente. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isopropileno (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-) y similares.

El término "alqueno", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarbonado de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferiblemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. El grupo puede estar en la conformación bien *cis* o bien *trans* alrededor del doble o los dobles enlaces, y se debe entender que incluye ambos isómeros. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), 1-propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), isopropenilo [-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "alqueno C<sub>2-6</sub>" o "alqueno C<sub>2-6</sub>" significa que el grupo alqueno puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la presencia del término "alqueno" cuando no se señale ningún intervalo numérico.

El término "alqueno", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un dirradical derivado del monorradical alqueno definido anteriormente. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propenileno (p. ej., -CH<sub>2</sub>CH=CH- y -C(CH<sub>3</sub>)=CH-) y similares.

El término "alifático", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un hidrocarburo no aromático saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, acíclico, de cadena lineal o cadena ramificada, opcionalmente sustituido. Así, el término incluye colectivamente grupos alquilo, alqueno y alquino.

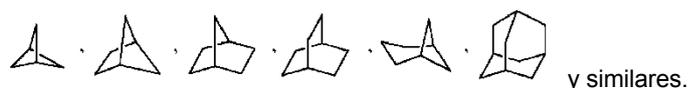
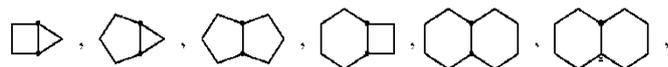
El término "cadena carbonada", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a cualquier grupo alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, heteroalqueno o heteroalquino, que es lineal, cíclico o cualquier combinación de los mismos. Si la cadena es parte de un conector y ese conector comprende uno o más anillos como parte de la cadena principal central, para los propósitos de calcular la longitud de la cadena, la "cadena" solo incluye los átomos de carbono que componen la parte inferior o la parte superior de un anillo dado y no ambas, y cuando la parte superior y la parte inferior del anillo o los anillos no sean de longitud equivalente, la distancia más corta se usará para determinar la longitud de la cadena. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la cadena principal, esos átomos no se calculan como parte de la longitud de la cadena carbonada.

Los términos "ciclo", "cíclico", "anillo" y "anillo de miembros", según se usan en la presente, solos o en combinación, se refieren a cualquier estructura cerrada covalentemente, incluyendo sistemas anulares condensados o no condensados alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y policíclicos según se describen en la presente. Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden formar parte de un sistema de anillos condensados. Se entiende que el término "de miembros" indica el número de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. Así, solamente a modo de ejemplo, ciclohexano, piridina, pirano y pirimidina son anillos de seis miembros y ciclopentano, pirrol, tetrahidrofurano y tiofeno son anillos de cinco miembros.

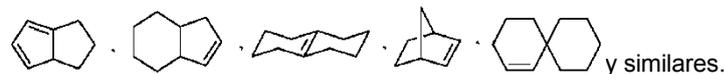
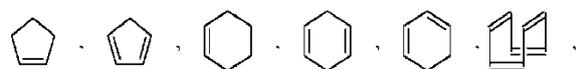
El término "condensado", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a estructuras cíclicas en las dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

El término "cicloalquilo", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un anillo monorradicálico hidrocarbonado saturado opcionalmente sustituido que contiene de tres a aproximadamente quince átomos de carbono de anillo o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono de anillo, aunque puede incluir átomos de carbono que no son de anillo adicionales como sustituyentes (p. ej. metilciclopropilo). Siempre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" significa que el grupo cicloalquilo puede consistir en 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, es decir, es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o cicloheptilo, aunque la presente definición también cubre la presencia

del término "cicloalquilo" cuando no se señale un intervalo numérico. El término incluye radicales condensados, no condensados, con puente y tipo espiro. Un cicloalquilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados en los que el anillo de ligazón es un anillo cicloalquilo, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sistemas anulares ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo y biciclo[2,2.1]heptilo y adamantilo. Ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:



El término "cicloalquenilo", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un anillo monorradicálico no aromático hidrocarbonado opcionalmente sustituido que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y de tres a aproximadamente veinte átomos de carbono de anillo, de tres a aproximadamente doce átomos de carbono de anillo o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono de anillo. El término incluye radicales condensados, no condensados, con puente o tipo espiro. Un cicloalquenilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados donde el anillo de ligazón es un anillo cicloalquenilo, y los otros anillos individuales pueden ser alicíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos o cualquier combinación de los mismos. Los sistemas de anillos condensados pueden estar condensados a través de un enlace que es un enlace sencillo carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de cicloalquenilos incluyen, pero no se limitan a, sistemas anulares ciclohexenilo, ciclopentadienilo y biciclo[2,2.1]hept-2-eno. Ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a los siguientes restos:



Los términos "aliciclilo" o "alicíclico", según se usan en la presente, solos o en combinación, se refieren a un sistema anular hidrocarbonado no aromático saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado opcionalmente sustituido que contiene de tres a aproximadamente veinte átomos de carbono de anillo, de tres a aproximadamente doce átomos de carbono de anillo o de tres a aproximadamente diez átomos de carbono de anillo. Así, los términos incluyen colectivamente grupos cicloalquilo y cicloalquenilo.

El término "carbociclilo", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere colectivamente a grupos aliciclilo y arilo; es decir estructuras anulares covalentemente cerradas totalmente carbonadas, que pueden ser saturadas, parcialmente insaturadas, totalmente insaturadas o aromáticas. Los anillos carbocíclicos pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los carbociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. El término distingue anillos carbocíclicos de heterocíclicos en los que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente al carbono.

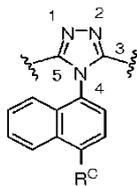
Los términos "halógeno", "halo" o "haluro", según se usan en la presente, solos o en combinación, se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "hidroxi", según se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al monorradicál -OH.

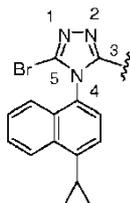
Los términos "carboxi" o "carboxilo", según se usan en la presente, solos o en combinación, se refieren al resto -C(O)OH, que también se puede escribir como -COOH. Un "anión carboxilato" es un resto carboxilo desprotonado y se escribe como -COO<sup>-</sup> o -COO<sup>-</sup>.

Se ha de entender que en los casos en los que se usan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente ligado a una estructura, se considera que el primer radical nombrado es terminal y se considera que el último radical nombrado está ligado a la estructura en cuestión. Así, por ejemplo, el radical arilalquilo está ligado a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

Según se usa en la presente, "4-(4-R<sup>C</sup>-naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol disustituido en 3,5" se refiere a:



Según se usa en la presente, "5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol sustituido en 3" se refiere a:

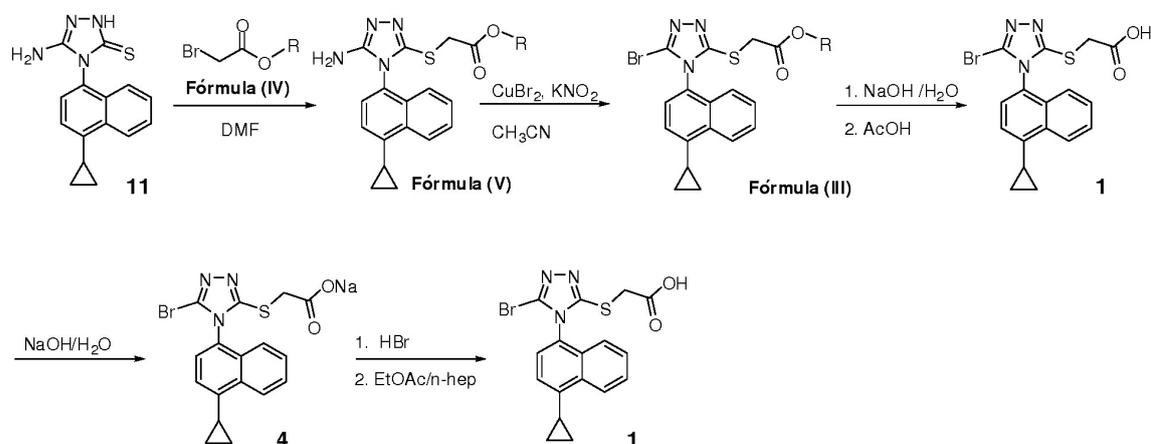


- 5 El término "forma polimorfa 1" se refiere a una forma cristalina de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilo naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético que exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 1 y/o la FIGURA 2 y/o un perfil de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 3.
- 10 El término "forma polimorfa 2" se refiere a una forma cristalina de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilo naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético que exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 5 y/o la FIGURA 6 y/o un perfil de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 8.
- 15 El término "forma polimorfa A" se refiere a una forma cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico que exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 13 y/o un perfil de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 14.
- 20 El término "forma polimorfa B" se refiere a una forma cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico que exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 17 y/o un perfil de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 18.
- 25 El término "forma polimorfa B'" se refiere a una forma cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico que exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 19 y/o un perfil de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 20.
- 30 As usa en la presente, un "ion conjugado" es un ion cuya presencia permite la formación de una especie cargada neutramente global. Según esto, en un caso, un ion conjugado es un ion cargado positivamente, p. ej., para un compuesto de Fórmula (I), que equilibra la carga negativa asociada con un anión carboxilato de un compuesto de Fórmula (I) y permite la formación de una especie cargada neutramente global. Ejemplos de iones conjugados para compuestos de Fórmula (I) incluyen y no se limitan a Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, Fe<sup>+++</sup>, Al<sup>+++</sup> o cualquier otro catión orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Cuando el catión tenga más de una unidad de carga (p. ej., a Mg<sup>++</sup>), se entiende que se necesitarán uno o más restos aniónicos carboxilato (p. ej., restos carboxilato de compuestos de Fórmula (I)) para formar una especie cargada neutramente global. En otro caso, un ion conjugado es un ion cargado negativamente. Por ejemplo, para el Compuesto 8, un ion conjugado cargado negativamente equilibra la carga positiva asociada con una forma protonada del Compuesto 8. Ejemplos de tales iones conjugados cargados negativamente incluyen y no se limitan a oxalato, citrato, tartrato, acetato, cloruro, bromuro, fluoruro o cualquier otro anión orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable.

Intentos iniciales

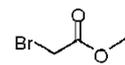
- 45 Los esfuerzos iniciales para la identificación de las condiciones óptimas para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) incluyendo, p. ej., el Compuesto 1 y el Compuesto 4 se enfocaron al Compuesto 11 (3-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tione) como la materia prima. El Esquema 1 muestra una síntesis ejemplar del Compuesto 1 y el Compuesto 4.

Esquema 1

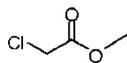


5 Partiendo del Compuesto 11, una reacción con un compuesto de Fórmula (IV) en presencia de DMF como un disolvente proporciona un compuesto de Fórmula (V). Se puede usar cualquier reactivo de Fórmula (IV). En un caso,

la reacción del Compuesto 11 se lleva a cabo con bromoacetato de metilo

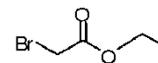


o cloroacetato de metilo



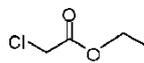
para proporcionar un compuesto de Fórmula (V) en la que R es metilo (Compuesto 2). En un caso

diferente, la reacción del Compuesto 11 se lleva a cabo con bromoacetato de etilo

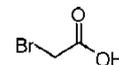


o cloroacetato de

etilo



para proporcionar un compuesto de Fórmula (V) en la que R es etilo (Compuesto 2-A). En otro



10 caso, la reacción del Compuesto 11 se lleva a cabo con ácido bromoacético para proporcionar un compuesto de Fórmula (V) en la que R es H. Se usa cualquier disolvente adecuado. En un caso, el disolvente es DMF. En casos alternativos, el disolvente es dioxano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) y similares.

15 El compuesto de Fórmula (V) se somete a continuación a una reacción con bromuro de cobre (II) en presencia de nitrito potásico y un disolvente y la temperatura de reacción se mantiene a aproximadamente temperatura ambiente o inferior, para proporcionar un compuesto de Fórmula (III). En algunos casos, el compuesto de Fórmula (V) se somete a  $\text{CuCl}_2/\text{KNO}_2$ ,  $\text{CuCl}_2/\text{NaNO}_2$ ,  $\text{CuBr}_2/\text{NaNO}_2$ ,  $\text{pTsOH}/\text{NaNO}_2/\text{KBr}$  o  $\text{Br}_2$ . En un caso, la temperatura de reacción está entre aproximadamente  $14^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $22^\circ\text{C}$ . En otro caso, la temperatura de reacción está entre aproximadamente  $12^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ . Se usa cualquier disolvente adecuado. En un caso, el disolvente es acetonitrilo. En un caso diferente, el disolvente es diclorometano, NMP, dioxano, THF y similares. En un caso, la reacción proporciona un compuesto de Fórmula (III) que es el Compuesto 3. En otro caso, la reacción proporciona un compuesto de Fórmula (III) que es el Compuesto 3-A. En otro caso en el que R es H, la reacción proporciona el Compuesto 1.

25 Se contemplan dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (III) compuestos de éster que son profármacos del Compuesto 1. Ejemplos de tales ésteres incluyen y no se limitan a ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, terc-butílico, isoamílico, pentílico, hexílico, heptílico, octílico, nonílico, terpenílico, bornílico, alílico, linalílico y/o geranílico.

30 El grupo éster en el compuesto de Fórmula (III) se hidroliza usando cualquier ácido adecuado incluyendo y no limitado a ácido acético, trifluoroacético, sulfúrico, nítrico, fosfórico, clorhídrico o bromhídrico para proporcionar el Compuesto 1.

35 El Compuesto 1 se convierte a continuación en una sal. En un caso, el Compuesto 1 se agita en hidróxido sódico acuoso para proporcionar el Compuesto 4. En algunos casos, el Compuesto 4 es un polimorfo cristalino caracterizado por picos en  $4,90$ ,  $9,83$  y  $25,29 \pm 0,1^\circ 2\theta$ . En algunos casos, el Compuesto 4 es la forma A del polimorfo cristalino. En casos alternativos, el Compuesto 1 se agita en hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido

de cesio acuoso o cualquier otra solución básica adecuada para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) en la que R es un ion conjugado. En algunos de tales casos, se usa un alcohol (p. ej., metanol, etanol, isopropanol) como un codisolvente para la etapa de reacción que comprende la conversión del Compuesto 1 en una sal.

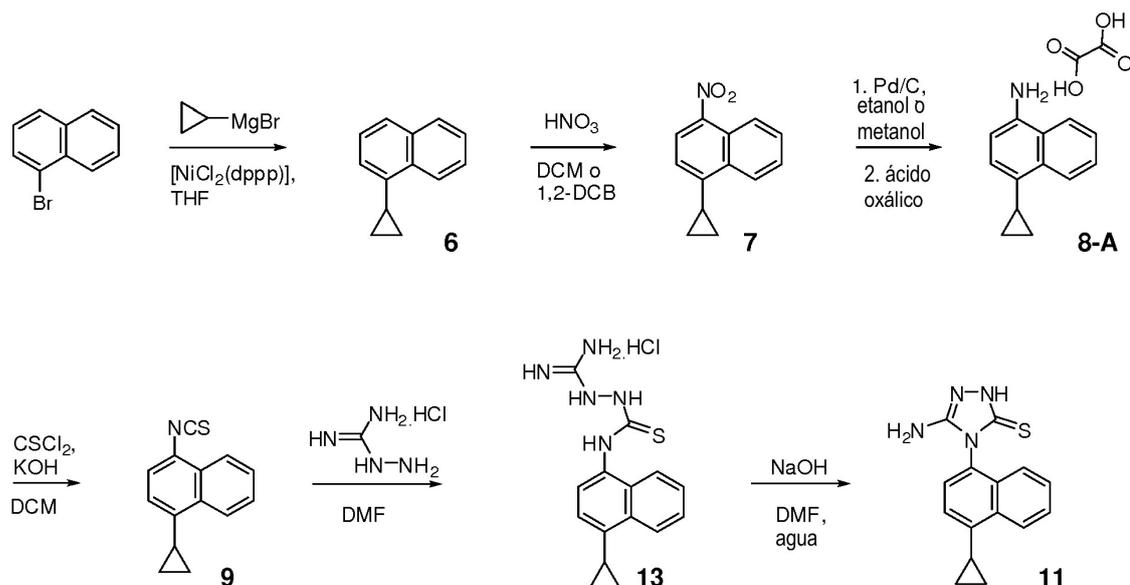
5 Una solución acuosa del Compuesto 4 (o el compuesto de Fórmula (I) en la que R es un ion conjugado) se acidifica usando un ácido adecuado tal como ácido bromhídrico. Otros ácidos que son adecuados para esta etapa incluyen y no se limitan a ácido acético, trifluoroacético, sulfúrico, nítrico, fosfórico, clorhídrico y similares. La mezcla se extrae con un disolvente orgánico adecuado tal como acetato de etilo. Otros disolventes adecuados para la extracción incluyen y no se limitan a diclorometano, terc-butil-metil-éter, terc-butanol y similares. A continuación, el Compuesto 1 opcionalmente se recristaliza en EtOAc. En algunos casos, el Compuesto 1 se recristaliza en acetato de etilo y usando n-heptanos como un contradisolvente. Se apreciará que se puede usar cualquier otro disolvente o combinación de disolventes adecuados para la recristalización del Compuesto 1.

15 En algunos casos, el Compuesto 1 es un polimorfo cristalino caracterizado por picos en 10,32, 18,84 y 20,75°2θ±0,1°2θ. En ciertos casos, el Compuesto 1 es la forma 1 del polimorfo cristalino. En otros casos, el Compuesto 1 es un polimorfo cristalino caracterizado por picos en 10,46, 18,76 y 19,83°2θ±0,1°2θ. En ciertos casos, el Compuesto 1 es la forma 2 del polimorfo cristalino.

Síntesis del Compuesto 11 – primer método

20 La síntesis del Compuesto 11, descrita en el Esquema 1, se consiguió, en un caso ejemplar, usando la secuencia de reacciones descrita en el Esquema 2.

Esquema 2



25 Partiendo de 1-bromonaftaleno, una reacción con un reactivo de Grignard adecuado proporciona el Compuesto 6.

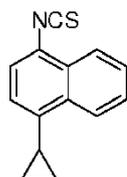
El Compuesto 11 se prepara a continuación mediante un procedimiento (Procedimiento 6) que comprende

(11-i) poner en contacto el Compuesto 7 con hidrógeno, paladio sobre carbón vegetal, en uno o más disolventes adecuados para proporcionar un compuesto de estructura:



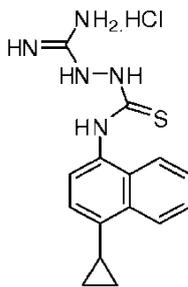
(11-ii) poner en contacto el Compuesto 8 con ácido oxálico para proporcionar una sal de oxalato del Compuesto 8;

(11-iii) poner en contacto la sal de oxalato del Compuesto 8, de la etapa (11-i), con una base, tiosfosgeno y un disolvente y agitar la mezcla a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de estructura:



(Compuesto 9);

5 (11-iv) poner en contacto el Compuesto 9 procedente de la etapa (11-iii) con hidrocloreto de aminoguanidina y una base y un disolvente para proporcionar un compuesto de estructura:



(Compuesto 13);

y

10 (11-v) poner en contacto el Compuesto 13 de la etapa (11-iv) con una base, agua y un disolvente para proporcionar el Compuesto 11.

Se describe en la presente el Compuesto 9, preparado mediante el Procedimiento 6 descrito anteriormente. Se describe en la presente el Compuesto 11, preparado mediante el Procedimiento 6 descrito anteriormente. Se describe en la presente el Compuesto 13, preparado mediante el Procedimiento 6 descrito anteriormente.

15 En un caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-i) del Procedimiento 6 descrito anteriormente es metanol, etanol o diclorobenceno o cualquier combinación de los mismos. En un caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-i) del Procedimiento 6 es metanol. En otro caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-i) del Procedimiento 6 es etanol. Disolventes alternativos tales como, por ejemplo, THF también se contemplan dentro del alcance presentado en la presente.

20 Se describe en la presente el uso de otros ácidos y/o sales de ácido en la etapa (11-ii) y (11-iii) del Procedimiento 6 descrito anteriormente, incluyendo y no limitados al uso de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético, ácido clorhídrico y similares para la preparación de las correspondientes sales de ácido del Compuesto 8.

25 En un caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-iii) del Procedimiento 6 es tolueno. En casos alternativos, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-iii) del Procedimiento 6 es diclorobenceno, diclorometano, xilenos o cualquier otro disolvente adecuado. En algunos casos, la mezcla de reacción de la etapa (11-iii) del Procedimiento 6 se agita a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C, entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 15°C o entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 25°C. En algunos casos, la mezcla de reacción de la etapa (11-iii) del Procedimiento 6 se agita a aproximadamente 5°C. En algunos casos, la mezcla de reacción de la etapa (11-iii) del Procedimiento 6 se agita a aproximadamente temperatura ambiente.

35 En casos adicionales, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-iii) del Procedimiento 6 se selecciona de hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o cualquier otra base adecuada. En algunos casos, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-iii) del Procedimiento 6 es hidróxido potásico.

40 En casos adicionales, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-iv) del Procedimiento 6 es una base orgánica o inorgánica. Ejemplos no limitativos incluyen trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o cualquier otra base adecuada. En un caso, la reacción de la etapa (11-iv) del Procedimiento 6 descrito anteriormente se lleva

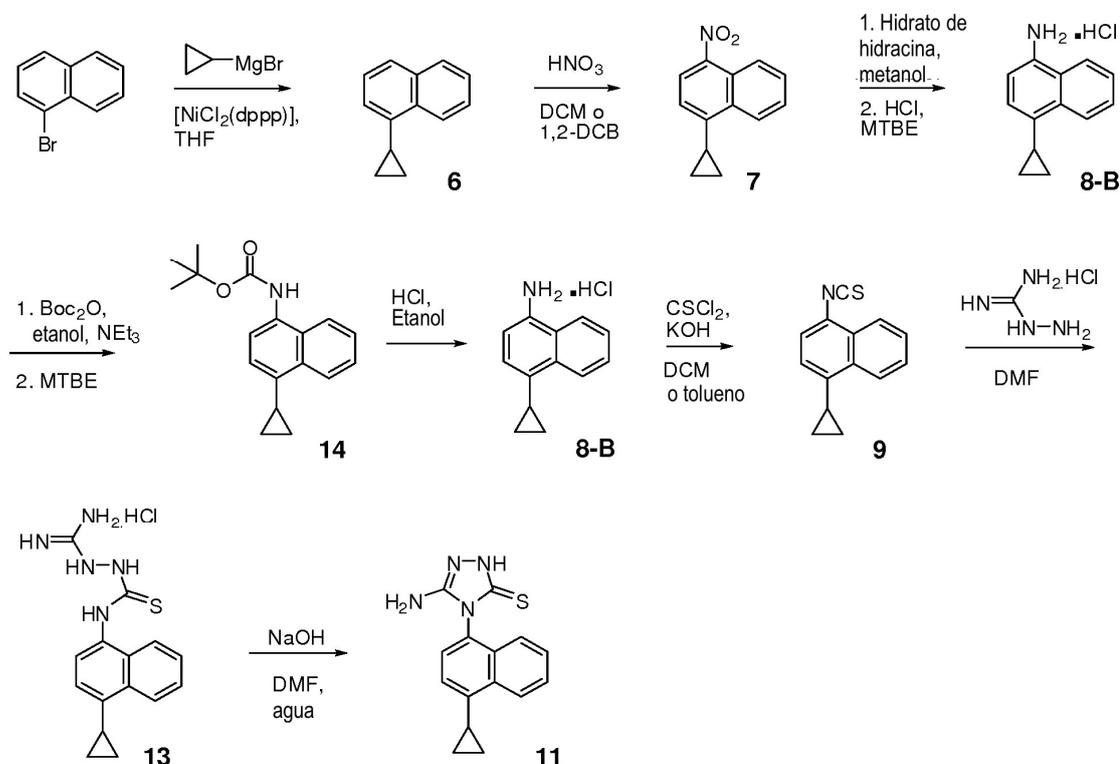
a cabo en presencia de diisopropiltilamina (DIEA) o hidróxido sódico. Cualquier disolvente adecuado se selecciona para la reacción de la etapa (11-iv) del Procedimiento 6 incluyendo, por ejemplo, DMF, THF, acetonitrilo, dioxano, NMP o similares. En un caso, la reacción de la etapa (11-iv) del Procedimiento 6 se lleva a cabo en DMF.

- 5 En un caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-v) del Procedimiento 6 es la DMF. En casos alternativos, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-v) del Procedimiento 6 es tolueno, diclorobenceno, xilenos, NMP, acetonitrilo, dioxano o cualquier otro disolvente adecuado. En casos adicionales, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-v) del Procedimiento 6 se selecciona de hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o cualquier otra base adecuada. En algunos casos, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-v) del Procedimiento 6 es hidróxido sódico.
- 10

Síntesis del Compuesto 11 – segundo método

En un caso diferente, la síntesis del Compuesto 11, descrita en el Esquema 1, se consiguió usando la secuencia de reacciones descrita en el Esquema 3.

Esquema 3

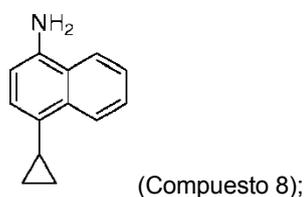


15

Partiendo de 1-bromonaftaleno, una reacción con un reactivo de Grignard adecuado proporciona el Compuesto 6.

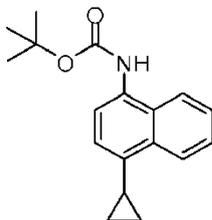
El Compuesto 11 se prepara a continuación mediante un procedimiento (Procedimiento 7) que comprende

- 20 (11-i-A) poner en contacto el Compuesto 7 con hidrato de hidracina y un disolvente para proporcionar un compuesto de estructura:



(11-ii-A) poner en contacto el Compuesto 8 con ácido clorhídrico y un disolvente para proporcionar una sal de hidrocloreuro del Compuesto 8;

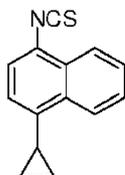
(11-iii-A) proteger el grupo amina en la sal de la etapa (11-ii-A) para proporcionar un compuesto de estructura:



(Compuesto 14);

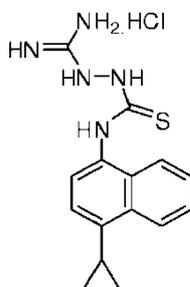
5 (11-iv-A) poner en contacto el Compuesto 14 con ácido clorhídrico y etanol para proporcionar una sal de hidrocloreuro del Compuesto 8;

(11-v-A) poner en contacto la sal de hidrocloreuro del Compuesto 8 procedente de la etapa (11-iv-A) con una base, tiosfogeno y un disolvente para proporcionar un compuesto de estructura:



(Compuesto 9);

10 (11-vi-A) poner en contacto Compuesto 9 procedente de la etapa (11-v-A) con hidrocloreuro de aminoguanidina, una base y un disolvente para proporcionar un compuesto de estructura:



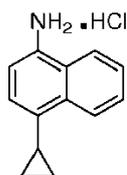
(Compuesto 13)

y

15 (11-vii-A) poner en contacto el Compuesto 13 procedente de la etapa (11-vi-A) con una base, agua y un disolvente para proporcionar el Compuesto 11.

Se describe en la presente el Compuesto 9, preparado mediante el Procedimiento 7 descrito anteriormente. Se describe en la presente el Compuesto 11, preparado mediante el Procedimiento 7 descrito anteriormente. Se describe en la presente el Compuesto 13, preparado mediante el Procedimiento 7 descrito anteriormente. Se describe en la presente el Compuesto 14, preparado mediante el Procedimiento 7 descrito anteriormente.

20 Se describe en la presente una sal de cloruro de hidrógeno del Compuesto 8, obtenible mediante el Procedimiento 7 descrito anteriormente y que tiene la estructura:



(Compuesto 8-B)

5 En un caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-i-A) del Procedimiento 7 descrito anteriormente es metanol, etanol o diclorobenceno o cualquier combinación de los mismos. En un caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-i-A) del Procedimiento 7 es metanol. En otro caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-i-A) del Procedimiento 7 es etanol. Disolventes alternativos tales como, por ejemplo, THF también se presentan en la presente.

10 Se describe en la presente el uso de otros ácidos y/o sales de ácido en la etapa (11-ii-A), (11-iii-A) y (11-v-A) del Procedimiento 7 descrito anteriormente, incluyendo pero no limitado al uso de ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acético, ácido clorhídrico y similares, para la preparación de las correspondientes sales de ácido del Compuesto 8. Se describe en la presente el uso de un disolvente adecuado en la etapa (11-ii-A) del Procedimiento 7 incluyendo THF, dioxano, éter dietílico, metil-terc-butil-éter (MTBE) o similares. En un caso, un disolvente usado en la etapa (11-ii-A) del Procedimiento 7 es MTBE.

15 En un caso, un grupo protector usado en la etapa (11-iii-A) del Procedimiento 7 es terc-butiloxycarbonilo. Se puede usar cualquier otro grupo protector de amina adecuado. En un caso, la reacción de la etapa (11-iii-A) del Procedimiento 7 se lleva a cabo en presencia de anhídrido de butiloxycarbonilo, etanol, trietilamina y MTBE para proporcionar el Compuesto 14.

20 En un caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-v-A) del Procedimiento 7 es diclorometano. En casos alternativos, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-v-A) del Procedimiento 7 es tolueno, diclorobenceno, xilenos o cualquier otro disolvente adecuado. En algunos casos, la mezcla de reacción de la etapa (11-v-A) del Procedimiento 7 se agita a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C, entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 15°C o entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 25°C. En algunos casos, la mezcla de reacción de la etapa (11-v-A) del Procedimiento 7 se agita a aproximadamente 5°C. En algunos casos, la mezcla de reacción de la etapa (11-v-A) del Procedimiento 7 se agita a aproximadamente temperatura ambiente.

25 En casos adicionales, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-v-A) del Procedimiento 7 se selecciona de hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o cualquier otra base adecuada. En algunos casos, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-v-A) del Procedimiento 7 es hidróxido potásico.

30 En casos adicionales, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-vi-A) del Procedimiento 7 es una base orgánica o inorgánica. Ejemplos no limitativos incluyen trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o cualquier otra base adecuada. En un caso, la reacción de la etapa (11-vi-A) del Procedimiento 7 descrito anteriormente se lleva a cabo en presencia de diisopropiletilamina (DIEA) o hidróxido sódico. Cualquier disolvente adecuado se selecciona para la reacción de la etapa (11-vi-A) del Procedimiento 7 incluyendo, por ejemplo, DMF, THF, acetonitrilo, dioxano, NMP o similares. En un caso, la reacción de la etapa (11-vi-A) del Procedimiento 7 se lleva a cabo en DMF.

35 En un caso, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-vii-A) del Procedimiento 7 es DMF. En casos alternativos, un disolvente adecuado para el uso en la etapa (11-vii-A) del Procedimiento 7 es tolueno, diclorobenceno, xilenos, NMP, acetonitrilo, dioxano o cualquier otro disolvente adecuado. En casos adicionales, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-vii-A) del Procedimiento 7 se selecciona de hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o cualquier otra base adecuada. En algunos casos, una base adecuada para la reacción de la etapa (11-vii-A) del Procedimiento 7 es hidróxido sódico.

#### Desventajas en los intentos iniciales

40 La secuencia de reacciones descrita en el Esquema 1 requiere el uso de bromuro de cobre (II) que genera material residual y requiere un gasto adicional para la eliminación de los residuos. Una desventaja adicional de este procedimiento es que el Compuesto 1 se aísla dos veces para conseguir los niveles de pureza deseados.

Además, la síntesis del Compuesto 11 requiere una secuencia larga de etapas según se describe en el Esquema 2 y el Esquema 3 anteriormente, y el uso de hidrocloreuro de aminoguanidina. La retirada del Compuesto 13 también

requiere etapas de purificación adicionales. Además, según se muestra en el Esquema 3, el Compuesto 8-B se aísla dos veces a fin de conseguir los niveles de pureza deseados para el Compuesto 11.

#### Procedimientos mejorados

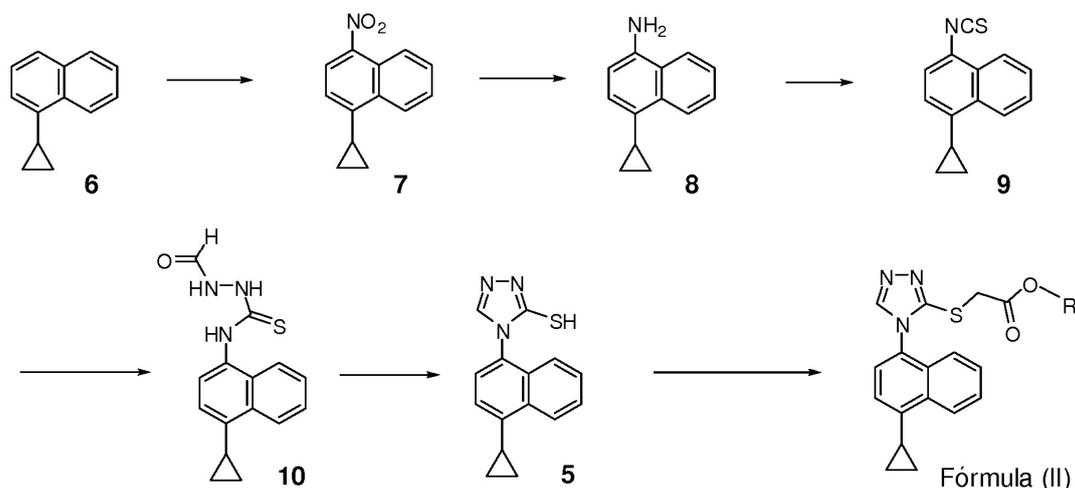
5 A fin de evitar las desventajas de los procedimientos descritos anteriormente y en los Esquemas 1-3, se investigaron procedimientos alternativos para la síntesis del Compuesto de Fórmula (I), incluyendo el Compuesto 1 y el Compuesto 4. Los procedimientos mejorados descritos posteriormente tienen ciertas ventajas. Los procedimientos mejorados reducen el número de la etapas requeridas para la fabricación de compuestos de Fórmula (I), incluyendo el Compuesto 1 o el Compuesto 4. Los procedimientos mejorados permiten una purificación más fácil de los compuestos buscados y no requieren aislamientos duplicados del mismo compuesto. Los procedimientos mejorados evitan el uso de hidrocloreuro de aminoguanidina y las etapas de purificación adicionales consiguientes requeridas para la retirada del Compuesto 13. Además, los procedimientos mejorados descritos posteriormente evitan el uso de productos químicos corrosivos y reducen los residuos tales como los residuos procedentes de la reacción del bromuro de cobre descrita en el Esquema 1 anteriormente.

Según esto, ciertos nuevos procedimientos para la síntesis de los Compuestos de Fórmula (I), incluyendo el Compuesto 1 y el Compuesto 4, se diseñaron según se describe posteriormente y en la sección del sumario de la invención. La mejora en los nuevos procedimientos es el uso de un compuesto de Fórmula (II) como un producto intermedio para la síntesis de Compuestos de Fórmula (I). Una mejora adicional en el nuevo procedimiento es el uso de formilhidracina, en lugar de aminoguanidina, para la síntesis de un triazol. El empleo de formilhidracina evita la formación de semicarbácidas tales como el Compuesto 13 del viejo procedimiento y reduce las etapas de purificación requeridas para la retirada de las semicarbácidas intermedias tales como el Compuesto 13 del viejo procedimiento.

#### 25 Síntesis de Compuestos de Fórmula (II)

En una realización, el Esquema 4 posterior describe una síntesis ejemplar de Compuestos de Fórmula (II).

Esquema 4



30 Se proporciona en la presente en algunas realizaciones un procedimiento para sintetizar compuestos de Fórmula (II). En algunas realizaciones, el Compuesto 6 se transforma en un compuesto de Fórmula (II) (p. ej., el Compuesto 2). En algunas realizaciones, el Compuesto 6 se transforma en el Compuesto 7. En algunas realizaciones, el Compuesto 7 se transforma en el Compuesto 8. En realizaciones complementarias y adicionales, el Compuesto 8 se transforma en el Compuesto 9. En realizaciones complementarias y adicionales, el Compuesto 9 se transforma en el Compuesto 10. En realizaciones complementarias o adicionales, el Compuesto 10 se transforma en el Compuesto 5. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 se transforma en un compuesto de Fórmula (II).

40 En algunas realizaciones, el Compuesto 6 se transforma en el Compuesto 7 en presencia de uno o más agentes de nitración. Ejemplos no limitativos de agentes de nitración adecuados incluyen HNO<sub>3</sub>, HNO<sub>3</sub> con ácido (p. ej., H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>/ácido trifluoroacético, nitrato de isoamilo/BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, nitrato de isoamilo/TfOH, Cu(NO<sub>3</sub>)/TFAA, AgNO<sub>3</sub>/Tf<sub>2</sub>O y Hg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/HNO<sub>3</sub>. Cualquier disolvente adecuado se usa para la reacción de nitración. En algunas realizaciones, un disolvente adecuado usado para la reacción es halobenceno (p. ej., 1,2-diclorobenceno), tolueno, agua, líquidos iónicos o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 7 se reduce para proporcionar el Compuesto 8 en presencia de uno o más agentes reductores. En algunas realizaciones, agentes reductores adecuados incluyen paladio (p. ej., paladio sobre carbono, paladio al 5% sobre carbono, paladio al 10% sobre carbono, paladio sobre sulfato de bario, cloruro de paladio sobre carbono), óxido de platino, níquel Raney, hierro metálico en ácido acético (p. ej., Fe/HCl en etanol acuoso),  $\text{FeCl}_3/\text{HCl}$ , cloruro de estaño (II) en ácido, cinc metálico, ditionito sódico, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, superhidruro, diyoduro de samario, samario metálico (p. ej., Sm (4 equiv.)/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  en metanol), sulfuro sódico (p. ej., sulfuro sódico/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  en  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso), sulfuro de hidrógeno/base, cloruro de titanio (III) o cualquier otro método de reducción adecuado. Cualquier disolvente adecuado se puede usar para la reducción. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, xilenos, dioxano, butanol, metanol, etanol, éter dietílico, acetona, hexano, pentano, heptano, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, diclorobenceno, NMP o combinaciones de los mismos.

En una realización, el Compuesto 8 que comprende un grupo amino se convierte opcionalmente en una sal de ácido. Ejemplos no limitativos de ácidos que se pueden emplear para la síntesis de sales de ácido del Compuesto 8 incluyen ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido malónico, ácido maleico, ácido adipico, ácido fórmico, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido clorhídrico o cualquier otro ácido adecuado. En algunas realizaciones, la amina libre el Compuesto 8 se usa en etapas adicionales.

En algunas realizaciones, el Compuesto 8 se transforma en el Compuesto 9 en presencia de un reactivo de transferencia de tionilo. En algunas realizaciones, el reactivo de transferencia de tionilo es tiofosgeno. En algunas realizaciones, el Compuesto 8 o una sal de ácido del mismo se convierte en un tioisocianato en presencia de tiofosgeno y una base adecuada. En algunas realizaciones, la base bicarbonato potásico, carbonato potásico, acetato potásico, hidróxido potásico, acetato sódico, benzoato sódico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, metasilicato sódico, sesquicarbonato sódico, fosfato trisódico, carbonato cálcico, hidróxido cálcico, hidróxido ferroso, hidróxido de litio, hidróxido de bario, hidróxido de cesio, hidróxido de estroncio, hidróxido de rubidio, carbonato de cesio, t-butóxido potásico o fosfato potásico. En ciertas realizaciones, la base es butil-litio, diisopropilamida de litio, dietilamida de litio, amida sódica, hidruro sódico, bis(trimetilsilil)amida de sodio y litio, bis(trimetilsilil)amida de litio. En otras realizaciones, la base es amoníaco, trietilamina, propilamina, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, metildietilamina, diisopropiletilamina, anilina, piperidina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o pirrolidina. Se puede usar cualquier disolvente adecuado para la transformación de adición nucleófila.

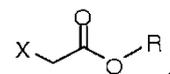
En algunas realizaciones, el agente de transferencia de tionilo es disulfuro de carbono, tiocianato sódico, tiocarbonildiimidazol, tiocianato potásico, tiocianato de cinc, tiocianato de plata o tiocianato amónico. En algunos casos, el Compuesto 8 o una sal del mismo se convierte en un tioisocianato en presencia de disulfuro de carbono ( $\text{CS}_2$ ). En realizaciones complementarias o adicionales, la reacción comprende además  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso, seguido por la adición de nitrato de plomo ( $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ). En realizaciones alternativas, la reacción del Compuesto 8 o una sal de ácido del mismo y  $\text{CS}_2$  comprende además una base y un disolvente (p. ej., THF) seguido por  $\text{TsCl}$ . En realizaciones alternativas, el Compuesto 8 o una sal de ácido del mismo (p. ej., el Compuesto 8-A) se convierte en un tioisocianato en presencia de tiocarbonildiimidazol y un disolvente (p. ej., DMF). En otras realizaciones, el Compuesto 8 o una sal del mismo se convierte en un tioisocianato en presencia de un tiocianato (p. ej., tiocianato sódico). En ciertas realizaciones, la reacción del Compuesto 8 con un tiocianato (p. ej., tiocianato sódico) proporciona un producto intermedio de tiourea. En realizaciones complementarias o adicionales, la eliminación de amoníaco del producto intermedio de tiourea proporciona el Compuesto 9. En ciertas realizaciones, el producto intermedio de tiourea se calienta hasta altas temperaturas (p. ej.,  $100^\circ\text{C}$ ,  $110^\circ\text{C}$ ,  $120^\circ\text{C}$ ,  $130^\circ\text{C}$ ,  $140^\circ\text{C}$ ,  $150^\circ\text{C}$ ,  $160^\circ\text{C}$ ,  $170^\circ\text{C}$ ,  $180^\circ\text{C}$ ,  $190^\circ\text{C}$  o  $200^\circ\text{C}$ ) para proporcionar el Compuesto 9. En algunas realizaciones, el disolvente usado para cualquier transformación del Compuesto 8 en el Compuesto 9 es acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, xilenos, dioxano, butanol, metanol, etanol, éter dietílico, acetona, hexano, pentano, heptano, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, diclorobenceno, NMP o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 9 se transforma en el Compuesto 10 en presencia de un nucleófilo. En algunas realizaciones, el nucleófilo es formilhidracina. Cualquier disolvente adecuado se puede usar para la transformación por adición nucleófila. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, xilenos, dioxano, butanol, metanol, etanol, éter dietílico, acetona, hexano, pentano, heptano, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, diclorobenceno, NMP o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 10 se cicla para proporcionar el Compuesto 5 en presencia de una o más bases. Cualquier base adecuada se puede usar en la reacción de ciclación. En algunas realizaciones, la base es bicarbonato potásico, carbonato potásico, acetato potásico, hidróxido potásico, acetato sódico, benzoato sódico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, metasilicato sódico, sesquicarbonato sódico, fosfato trisódico, carbonato cálcico, hidróxido cálcico, hidróxido ferroso, hidróxido de litio, hidróxido de bario, hidróxido de cesio, hidróxido de estroncio, hidróxido de rubidio, carbonato de cesio, t-butóxido potásico o fosfato potásico. En ciertas realizaciones, la base es butil-litio, diisopropilamida de litio, dietilamida de litio, amida sódica, hidruro sódico, bis(trimetilsilil)amida de sodio y litio, bis(trimetilsilil)amida de litio. En otras realizaciones, la base es amoníaco, trietilamina, propilamina, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, metildietilamina, diisopropiletilamina, anilina,

piperidina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o pirrolidina. Se puede usar cualquier disolvente adecuado para la transformación por adición nucleófila. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, xilenos, dioxano, butanol, metanol, etanol, éter dietílico, acetona, hexano, pentano, heptano, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, diclorobenceno, NMP o combinaciones de los mismos.

5 En algunas realizaciones, el Compuesto 5 sufre una sustitución nucleófila para proporcionar un compuesto de



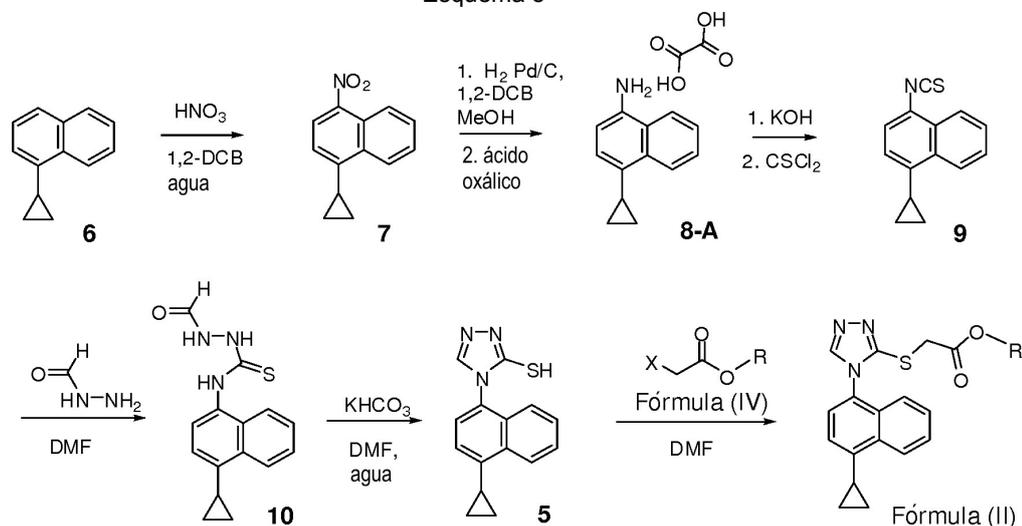
Fórmula (II) en presencia de un electrófilo. En algunas realizaciones, el electrófilo tiene la estructura En algunas realizaciones, X es un grupo de salida. En ciertas realizaciones, X es halo (p. ej., bromo, yodo o cloro), tosilato, mesilato, besilato, triflato, nonaflatos, fluorosulfonatos u OH. En algunas realizaciones, R es alquilo. En otras realizaciones, R es alquilo C<sub>1-20</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub>. En algunas realizaciones, R es éteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, terc-butílico, isoamílico, pentílico, hexílico, heptílico, octílico, nonílico, terpenílico, bornílico, alílico, linalílico y/o geranílico. En algunas realizaciones, R es H. Cualquier disolvente adecuado se puede usar para la transformación por sustitución nucleófila. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, xilenos, dioxano, butanol, metanol, etanol, éter dietílico, acetona, hexano, pentano, heptano, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, diclorobenceno, NMP o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones del procedimiento analizado anteriormente (Esquema 4), los Compuestos o los productos intermedios se aíslan y se usan en etapas sintéticas posteriores sin etapas de purificación adicionales. En ciertas realizaciones, los Compuestos o los productos intermedios (p. ej., el Compuesto 7, 8, 9, 10, 5 o un compuesto de Fórmula II) se usan sin etapas de aislamiento o purificación de los productos intermedios. En algunas realizaciones, los Compuestos o los productos intermedios se purifican antes de usarse en etapas sintéticas adicionales. En ciertas realizaciones, los Compuestos o los productos intermedios se purifican mediante cristalización. En algunas realizaciones, los Compuestos o productos intermedios se purifican mediante destilación, cromatografía en columna, cromatografía en fase inversa, cromatografía en capa fina preparativa o combinaciones de las mismas.

En una realización complementaria, el Esquema 5 posterior describe una síntesis ejemplar alternativa de Compuestos de Fórmula (II).

30

Esquema 5



En referencia al Esquema 5 descrito anteriormente, partiendo del Compuesto 6, una reacción de nitración proporciona el Compuesto 7. El grupo nitro en el Compuesto 7 se reduce hasta una amina (Compuesto 8) usando cualquier método de reducción adecuado. En una realización, la reducción se lleva a cabo usando hidrógeno gaseoso y paladio sobre carbón vegetal, en presencia de un disolvente adecuado. En algunas realizaciones, se usa una cantidad catalítica de paladio (p. ej., 0,001%, 0,005%, 0,01%, 0,02%, 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5% o 10%). En algunas realizaciones, se usa una cantidad estequiométrica de paladio sobre carbón vegetal. En una realización, un disolvente adecuado para la hidrogenación catalítica se selecciona de metanol, etanol, terc-butanol, THF, diclorobenceno o cualquier combinación de los mismos.

40 En una realización, el Compuesto 8 que comprende un grupo amino se convierte en una sal de ácido (p. ej., sal de oxalato). En una realización, se usa una sal de ácido de la amina (Compuesto 8) en etapas adicionales (p. ej., según se muestra en el Esquema 5).

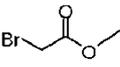
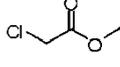
En una realización, que se muestra en el Esquema 5, el Compuesto 8 o una sal de ácido del mismo (p. ej., el Compuesto 8-A) se convierte en un tioisocianato (Compuesto 9) en presencia de tiosfogeno y una base adecuada. En algunas de tales realizaciones, un disolvente adecuado para la síntesis del Compuesto 9 a partir del Compuesto 8 o una sal del mismo es tolueno. En realizaciones alternativas, un disolvente adecuado para la síntesis del Compuesto 9 a partir del Compuesto 8 o una sal del mismo, según el Esquema 4, es diclorobenceno, xilenos, diclorometano o cualquier otro disolvente adecuado. En algunos casos, la mezcla de reacción se agita a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C, entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 15°C o entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 25°C. En algunos casos, la mezcla de reacción se agita entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100°C. En algunos casos, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 5°C. En algunos casos, la mezcla de reacción se agita a aproximadamente temperatura ambiente. En realizaciones adicionales, una base adecuada para la síntesis del Compuesto 9 a partir del Compuesto 8 o una sal del mismo se selecciona de hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o cualquier otra base adecuada. En algunas realizaciones, una base adecuada para la síntesis del Compuesto 9 a partir del Compuesto 8 o una sal del mismo es hidróxido potásico.

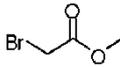
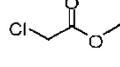
En una realización alternativa, la base libre del Compuesto 8 se convierte en el tioisocianato Compuesto 9 en presencia de tiocianato sódico y agua. En una realización, el disolvente empleado para la reacción es butanol, etanol, agua, acetonitrilo, dioxano, tolueno, xilenos, DCB, DMF, NMP o cualquier otro disolvente adecuado. En una realización, la mezcla de reacción se agita a una temperatura de al menos 100°C, 110°C, 120°C, 130°C, 140°C o 150°C. En algunas realizaciones específicas, la reacción de la base libre del Compuesto 8 con tiocianato sódico se lleva a cabo en presencia de agua y xilenos a una temperatura de al menos 130°C. También se contempla dentro del alcance las realizaciones presentadas en la presente el uso de otros tiocianatos tales como tiocianato potásico, tiocianato de cinc, tiocianato de plata, tiocianato amónico u otros reactivos adecuados.

El tioisocianato Compuesto 9 se convierte en el Compuesto 10 en presencia de formilhidracina y un disolvente adecuado. En una realización, el disolvente es DMF. En realizaciones alternativas, el disolvente es acetonitrilo, THF, dioxano, diclorometano, diclorobenceno, NMP o cualquier otro disolvente adecuado. Ventajosamente, esta etapa evita la formación del Compuesto 13 que se describe anteriormente en el Esquema 2 y el Esquema 3.

El Compuesto 10 si cicla hasta el Compuesto 5 usando una base adecuada, agua y un disolvente. En una realización, la base es bicarbonato potásico. En realizaciones alternativas, la base se selecciona de hidróxido potásico, hidróxido sódico, bicarbonato sódico, hidróxido de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o cualquier otra base adecuada. En una realización el disolvente empleado para la conversión del Compuesto 10 en el Compuesto 5 es DMF. En otras realizaciones, el disolvente empleado para la conversión del Compuesto 10 en el Compuesto 5 es THF, acetonitrilo, DCM, DCB, etanol, metanol, dioxano, NMP o cualquier otro disolvente adecuado.

El Compuesto 5 se convierte en un compuesto de Fórmula (II) en presencia de cualquier base adecuada y un éster de acetato de Fórmula (IV) que comprende un grupo de salida. En una realización, la reacción del Compuesto 5 con

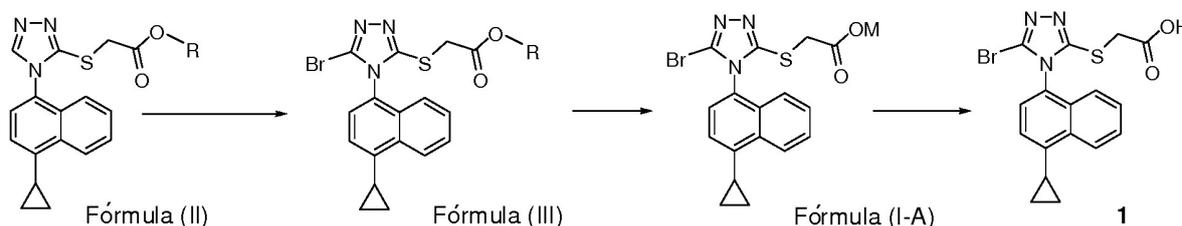
bromoacetato de metilo  o cloroacetato de metilo  proporciona un compuesto de Fórmula (II) en la que R es metilo (Compuesto 2). En una realización diferente, la reacción del Compuesto 5 se lleva a cabo

con bromoacetato de etilo  o cloroacetato de etilo  para proporcionar un compuesto de Fórmula (II) en la que R es etilo (Compuesto 2-A). Se usa cualquier disolvente adecuado. En una realización, el disolvente es DMF. En realizaciones alternativas, el disolvente es dioxano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) y similares. En una realización, un compuesto de Fórmula (II) se aísla como una torta húmeda que opcionalmente se lava con acetato de etilo e isopropanol y/o una combinación de los mismos, enfriados.

Síntesis de Compuestos de Fórmula (I) a partir de compuestos de Fórmula (II)

El Esquema 6a describe una síntesis ejemplar de Compuestos de Fórmula (I).

Esquema 6a



Se proporciona en la presente en algunas realizaciones un procedimiento para sintetizar el Compuesto 1. La síntesis de Compuestos de Fórmula (II) se ha descrito anteriormente (p. ej., Esquemas 1, 4 y 5). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) se transforma en el Compuesto 1. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) se transforma en un compuesto de Fórmula (III). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (III) se transforma en un compuesto de Fórmula (I-A). En realizaciones complementarias o adicionales, un compuesto de Fórmula (I-A) se transforma en el Compuesto 1.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (II) se broma en presencia de un agente de bromación para proporcionar un compuesto de Fórmula (III). En algunas realizaciones, la bromación de un compuesto de Fórmula (II) en la que R = H proporciona el Compuesto 1. En ciertas realizaciones, el agente de bromación es N-bromosuccinimida (NBS), Br<sub>2</sub>, BrCl/Br<sub>2</sub>, tribromuro de tetrabutilamonio, bromuro amónico/oxona (en metanol y/o agua), dibromuro de selenio, FeBr<sub>3</sub>/Br<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>/Br<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>/Br<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>/Br<sub>2</sub>, tribromuro de 1,2-dipiridinio-etano, NBS/ácido (ácido trifluorometanosulfónico y BF<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O), NBS/ácido sulfúrico concentrado, NBS/bromuro de tetrabutilamonio, LiBr/PhI/ácido m-cloroperbenzoico/TsOH, AuCl<sub>3</sub>/NBS, NBS/Pd(OAc)<sub>2</sub>, N,N,N',N'-tetrabromobenceno-1,3-disulfonilamida/poli[N-bromobenceno-1,3-disulfonilamida], LiTMP/ZnCl<sub>2</sub>/Br<sub>2</sub>, [Ir(COD)(OMe)]<sub>2</sub>/B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>/dtbpy/CuBr<sub>2</sub> o [Ir(COD)(OMe)]<sub>2</sub>/B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>/dtbpy/CuCl<sub>2</sub>. Se puede usar cualquier disolvente adecuado para la bromación. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, xilenos, dioxano, butanol, metanol, etanol, éter dietílico, acetona, hexano, pentano, heptano, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, diclorobenceno, NMP o combinaciones de los mismos.

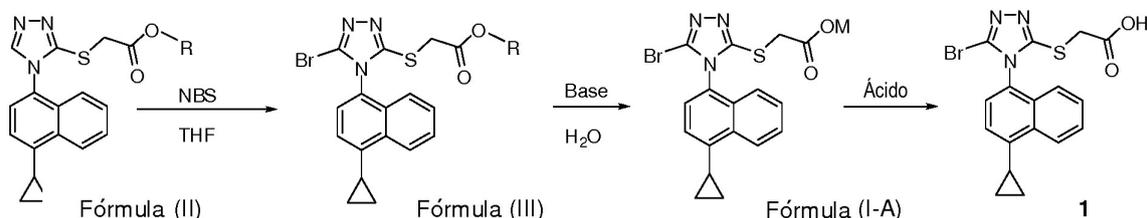
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (III) se hidroliza opcionalmente en presencia de una base para proporcionar un compuesto de Fórmula (I-A) en la que M es un catión. En ciertas realizaciones, M se selecciona de Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Ba<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> o cualquier otro catión adecuado. En algunas realizaciones, la base es hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido de bario, hidróxido ferroso, hidróxido cálcico, amoníaco o cualquier otra base adecuada. En ciertas realizaciones, la es bicarbonato potásico, carbonato potásico, acetato potásico, hidróxido potásico, acetato sódico, benzoato sódico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, metasilicato sódico, sesquicarbonato sódico, fosfato trisódico, carbonato cálcico, hidróxido cálcico, carbonato de cesio o fosfato potásico. Se puede usar cualquier disolvente adecuado para la bromación. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, xilenos, dioxano, butanol, metanol, etanol, éter dietílico, acetona, hexano, pentano, heptano, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, diclorobenceno, NMP o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es agua.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I-A) se trata opcionalmente con un ácido para proporcionar el Compuesto 1. En algunas realizaciones, el ácido es ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fluoroantimónico, ácido fluorobórico, ácido hexafluorofosfórico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido tartárico o cualquier ácido adecuado. Se puede usar cualquier disolvente adecuado para proporcionar el ácido libre Compuesto 1. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, acetonitrilo, DMF, THF, tolueno, xilenos, dioxano, butanol, metanol, etanol, éter dietílico, acetona, hexano, pentano, heptano, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, diclorobenceno, NMP o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de etilo y heptano.

En algunas realizaciones del procedimiento analizado anteriormente (Esquema 6a), los compuestos (p. ej., compuestos de Fórmula (III), (I-A) y Compuesto 1) se aíslan y se usan en etapas sintéticas posteriores sin etapas de purificación adicionales. En ciertas realizaciones, los compuestos (p. ej., compuestos de Fórmula (III), (I-A) y Compuesto 1) se usan sin etapas de aislamiento o purificación intermedias. En algunas realizaciones, los compuestos (p. ej., compuestos de Fórmula (III), (I-A) y Compuesto 1) se purifican antes de usarse en etapas sintéticas adicionales. En ciertas realizaciones, los compuestos (p. ej., compuestos de Fórmula (III), (I-A) y Compuesto 1) se purifican mediante cristalización. En algunas realizaciones, los compuestos (p. ej., compuestos de Fórmula (III), (I-A) y Compuesto 1) se purifican mediante destilación, cromatografía en columna, cromatografía en fase inversa, cromatografía en capa fina preparativa o combinaciones de las mismas.

El Esquema 6b describe una síntesis ejemplar de Compuestos de Fórmula (I), incluyendo el Compuesto 1 y el Compuesto 4.

Esquema 6b

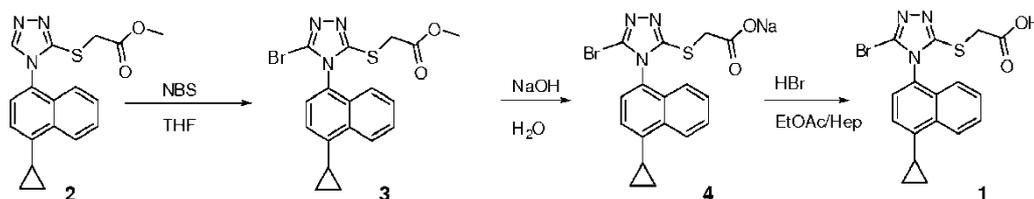


- 5 La reacción de un compuesto de Fórmula (II) con N-bromosuccinimida (NBS) en un disolvente adecuado suministra un compuesto de Fórmula (III). Disolventes adecuados para la reacción mediada por NBS incluyen DMF, acetonitrilo, MTBE o cualquier otro disolvente adecuado. El grupo éster en un compuesto de Fórmula (III) se hidroliza  
 10 opcionalmente para proporcionar una sal de ácido de un compuesto de Fórmula (I), es decir, un compuesto de Fórmula (I-A) en la que M se selecciona de Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup> o cualquier otro catión adecuado. La sal de ácido opcionalmente se aísla y/o se cristaliza. El compuesto de Fórmula (I-A) se convierte en el Compuesto 1 en presencia de un ácido. El Compuesto 1 opcionalmente se cristaliza en un disolvente o una mezcla de disolventes, adecuados.

En una realización específica, el Esquema 7 describe la síntesis del Compuesto 1 y el Compuesto 4.

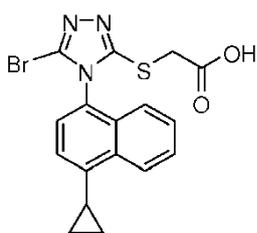
15

Esquema 7

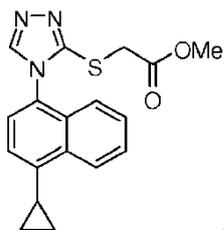


Según esto, se proporciona en la presente un procedimiento (Procedimiento 8) para preparar el Compuesto 1 que  
 20 tiene la siguiente estructura:

20



siendo la mejora en el procedimiento poner en contacto un compuesto de estructura



25

con un agente de bromación (p. ej., N-bromosuccinimida (NBS)) y un disolvente.

En una realización, el disolvente es THF. En realizaciones alternativas, el disolvente es DMF, acetonitrilo o cualquier  
 30 otro disolvente adecuado.

30

En un caso, la NBS se añade a una solución del Compuesto 2 en THF mientras la solución de THF se mantiene a una temperatura de entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 32°C. En una realización, la mezcla de reacción se agita a continuación durante al menos 12 horas a una temperatura de entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 32°C. En realizaciones alternativas, la mezcla de reacción se agita durante al menos 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 14 horas, 20 horas, 24 horas o más. En un caso, si el contenido de Compuesto 2 en el ensayo de la mezcla de reacción es  $\geq 1,5\%$  del área mediante cromatografía de líquidos de gran rendimiento (HPLC), se añade una cantidad adicional de NBS a la mezcla de reacción. En una realización, después de agitar la mezcla de reacción durante al menos 12 horas, y/o añadir opcionalmente una cantidad adicional de NBS, el ensayo de la mezcla de reacción muestra  $\leq 1,5\%$  del área mediante HPLC de Compuesto 2. En otra realización, después de agitar la mezcla de reacción durante al menos 12 horas y/o añadir opcionalmente una cantidad adicional de NBS, el ensayo de la mezcla de reacción muestra  $\leq 0,2\%$  del área mediante HPLC del Compuesto 2.

En una realización, un procedimiento para la síntesis del Compuesto 1 comprende además

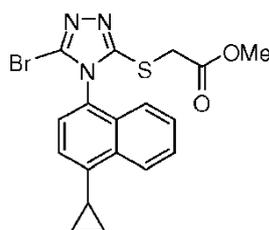
(1-i) extraer la mezcla de reacción con un disolvente (p. ej., tolueno) mientras la mezcla se mantiene a una temperatura de entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 7°C;

(1-ii) reextraer la fase orgánica procedente de la etapa (1-i) con una solución de disulfito sódico una o más veces hasta que la NBS sea indetectable en la fase acuosa mediante el ensayo por HPLC;

(1-iii) lavar la fase orgánica procedente de la etapa (1-ii) con agua,

(1-iv) lavar la fase orgánica procedente de la etapa (1-iii) con una solución de bicarbonato sódico una o más veces hasta que la fase acuosa tenga un pH de al menos 8; y

(1-v) recoger la fase orgánica que comprende un compuesto de estructura:



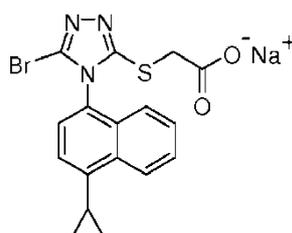
(Compuesto 3).

En un caso, el procedimiento comprende además opcionalmente concentrar la fase orgánica de la etapa (1-v) bajo presión reducida para obtener el Compuesto 3.

En un caso, el procedimiento comprende además las etapas de

(1-vi) poner en contacto la fase orgánica en la etapa (1-v) de la reivindicación 7 con una solución de una base (p. ej., hidróxido sódico) hasta que el área del pico del Compuesto 3 en la fase orgánica es inferior a 50 mAU mediante el ensayo de HPLC; y

(1-vii) recoger la fase acuosa que comprende un compuesto de estructura:



(Compuesto 4).

En un caso, el procedimiento comprende además las etapas de

(1-viii) concentrar la fase acuosa en la etapa (1-vii) de la reivindicación 8 bajo presión reducida;

(1-ix) añadir agua para ajustar el volumen de la mezcla en la etapa (1-viii) hasta aproximadamente  $5,5 \pm 5\%$  el peso calculado en el ensayo de HPLC de Compuesto 1 en la fase acuosa de la etapa (1-viii);

(1-x) enfriar la mezcla de la etapa (1-ix) para obtener una suspensión que comprende Compuesto 4 cristalino; y

5 (1-xi) filtrar la suspensión de la etapa (1-x) para obtener una torta húmeda que comprende Compuesto 4 cristalino.

En un caso, el procedimiento comprende además opcionalmente secar la torta húmeda de la etapa (1-xi) para obtener el Compuesto 4.

En un caso, el procedimiento comprende además las etapas de

10 (1-xii) disolver la torta húmeda que comprende el Compuesto 4 de la etapa (1-xi) de la reivindicación 10 en agua;

(1-xiii) añadir un disolvente (p. ej. acetato de etilo) a la solución de la etapa (1-xii);

(1-xiv) añadir un ácido (p. ej., ácido bromhídrico al 24%) mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de  $35^{\circ}\text{C}$ , y se mantiene el pH of la mezcla de reacción entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 4,0; y

15 (1-xv) separar la fase orgánica que comprende el Compuesto 1.

En un caso, el procedimiento comprende además

(1-xvi) concentrar la fase orgánica de la etapa (1-xv) de la reivindicación 10 bajo presión reducida;

(1-xvii) agitar la mezcla de la etapa (1-xvi) entre aproximadamente  $32^{\circ}\text{C}$  y aproximadamente  $38^{\circ}\text{C}$  durante al menos 8 horas;

20 (1-xviii) añadir un codisolvente (p. ej., n-heptano) a la mezcla de la etapa (1-xvii) y enfriar la mezcla; y

(1-xix) filtrar la suspensión de la etapa (1-xviii) para obtener el Compuesto 1.

En una realización, la etapa (1-xix) anterior da Compuesto 1 cristalino. Polimorfos cristalinos del Compuesto 1 se describen en la Solicitud Internacional PCT N° PCT/US11/20233 y la Solicitud Internacional PCT N° PCT/US11/67657 y la divulgación de polimorfos del Compuesto 1 y/o el Compuesto 4 descrita en la Solicitud Internacional PCT N° PCT/US 11/20233 y la Solicitud Internacional PCT N° PCT/US11/67657 se incorpora en la presente mediante referencia.

Se describe en la presente el Compuesto 1, que tiene no más de 0,1% de Compuesto 3 en área en un ensayo de HPLC. En un caso, el Compuesto 1 que tiene no más de 0,1% de Compuesto 3 se obtiene mediante los procedimientos descritos anteriormente. También se describe en la presente el Compuesto 1, que tiene no más de 0,1% de Compuesto 2, y no más de 0,1% de Compuesto 3 en área en un ensayo de HPLC. También se describe además en la presente el Compuesto 1 que tiene una pureza de  $\geq 98\%$ . También se describe en la presente el Compuesto 1 que tiene una pureza de  $\geq 99\%$ . En cualquiera de los casos susodichos, la pureza se determina mediante un ensayo de HPLC. En cualquiera de los casos susodichos, el Compuesto 1 se prepara mediante el Procedimiento 1, el Procedimiento 2, el Procedimiento 3, el Procedimiento 4, el Procedimiento 5, el Procedimiento 6, el Procedimiento 7 o el Procedimiento 8 o cualquier combinación de los mismos.

Formas adicionales de Compuestos de los compuestos descritos en la presente

Isómeros

40 En algunos casos, los compuestos descritos en la presente existen como isómeros geométricos. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados aquí incluyen todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) así como las correspondientes mezclas de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en la presente incluyen todos los posibles tautómeros dentro de las fórmulas descritas en la presente. En

5 algunas situaciones, los compuestos descritos en la presente poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R o la configuración S. Los compuestos descritos en la presente incluyen todas las formas diastereoisómeras, enantiómeras y epímeras así como las correspondientes mezclas de las mismas. En casos adicionales de los compuestos y los métodos proporcionados en la presente, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que resultan de una sola etapa preparativa, combinación o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en la presente. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separar los diastereoisómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. En algunos casos, se prefieren complejos disociables (p. ej., sales diastereoisómeras cristalinas). En algunos casos, los diastereoisómeros tienen distintas propiedades físicas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechándose de estas diferencias. En algunos casos, los diastereoisómeros se separan mediante cromatografía quiral o, preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias de solubilidad. En algunos casos, el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización.

#### Compuestos marcados

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente existen en sus formas marcadas isotópicamente. En algunos casos, los métodos divulgados en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar tales compuestos isotópicamente marcados. En algunos casos, los métodos divulgados en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar tales compuestos isotópicamente marcados como composiciones farmacéuticas. Así, en algunos casos, los compuestos descritos en la presente incluyen compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los citados en la presente, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa encontrados habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos, y los metabolitos, las sales farmacéuticamente aceptables, los ésteres, los profármacos, los solvatos, los hidratos o derivados de los mismos que contienen los susodichos isótopos y/u otros isótopos de otros átomos se describen en la presente. Ciertos compuestos isotópicamente marcados, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos trititados, es decir,  $^3\text{H}$  y de carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , produce ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremento de la semivida in vivo o reducción de los requisitos de dosificación. En algunos casos, los compuestos, la sal farmacéuticamente aceptable, el éster, el profármaco, el solvato, el hidrato o el derivado de los mismos, isotópicamente marcados, se preparan mediante cualquier método adecuado.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente se marcan por otros medios, incluyendo, pero no limitados a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminescentes o marcadores quimioluminiscentes.

#### 40 Sales farmacéuticamente aceptables

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, los métodos divulgados en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar tales sales farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, los métodos divulgados en la presente incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar tales sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente poseen grupos ácidos o básicos y por lo tanto reaccionan con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, estas sales se preparan in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos descritos en la presente o al hacer reaccionar separadamente un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o una base adecuados, y aislar la sal así formada.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas mediante la reacción de los compuestos descritos en la presente con un ácido orgánico mineral o una base inorgánica, incluyendo tales sales acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, canforato, canforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexino-1,6-dioato, hidroxibenzoato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro,

isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, undeconato y xilenosulfonato.

Además, los compuestos descritos en la presente se pueden preparar como sales farmacéuticamente aceptables formadas al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero no limitado a, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido Q-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. En algunos casos, se emplean otros ácidos, tales como oxálico, aunque no sean ellos mismos farmacéuticamente aceptables, en la preparación de sales útiles como productos intermedios para obtener los compuestos descritos en la presente y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente que comprenden un grupo ácido libre reaccionan con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato sódico,  $N^+(C_{1-4} \text{ alquil})_4$  y similares.

Aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales por adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperacina y similares. Se debe entender que los compuestos descritos en la presente también incluyen la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógeno básicos que contengan. En algunos casos, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante tal cuaternización. Los compuestos descritos en la presente se pueden preparar como sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto originario bien se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion aluminio; o bien se coordina con una base orgánica. Las sales por adición de base también se pueden preparar al hacer reaccionar la forma de ácido libre de los compuestos descritos en la presente con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero no limitada a bases orgánicas tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares y bases inorgánicas tales como hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico y similares. Además, las formas salinas de los compuestos divulgados se pueden preparar usando sales de las materias primas o los productos intermedios.

#### Solvatos

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente existen como solvatos. Se describen métodos para tratar enfermedades al administrar tales solvatos. Se describen además métodos para tratar enfermedades al administrar tales solvatos como composiciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen cantidades bien estequiométricas o bien no estequiométricas de un disolvente, y, en algunos casos, se forman durante el procedimiento de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es un alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente se pueden preparar o formar convenientemente durante los procedimientos descritos en la presente. Solamente a modo de ejemplo, hidratos de los compuestos descritos en la presente se pueden preparar convenientemente mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y los métodos proporcionados en la presente.

## Polimorfos

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente existen como polimorfos. Se describen métodos para tratar enfermedades al administrar tales polimorfos. También se describen métodos para tratar enfermedades al administrar tales polimorfos como composiciones farmacéuticas.

- 5 Así, los compuestos descritos en la presente incluyen todas sus formas cristalinas, conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes formas de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. En ciertos casos, los polimorfos tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, conformación cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. En ciertos casos, diversos factores tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de  
10 cristalización y la temperatura de almacenamiento hacen que domine una sola forma cristalina.

## Forma polimorfa 1

- 15 En un caso, la forma polimorfa 1 del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en la Tabla 1A o la Tabla 1B. En algunos casos, se describe en la presente un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato que comprende al menos 3 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B. En ciertos casos, se describe en la presente un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato que  
20 comprende al menos 4 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B, al menos 5 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B, al menos 6 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B, al menos 8 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B, al menos 10 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A, al menos 15 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A, al menos 20 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A, al menos 25 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o al menos 30 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A.

25

TABLA 1A

forma 1		
$^\circ 2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6
27,60	3,229	11
21,54	4,123	10,4
25,53	3,487	9,8
6,80	12,989	9,4
24,97	3,563	9,1
28,43	3,137	8,4
19,98	4,441	6,9
29,35	3,040	6,7
15,88	5,577	5,4
23,13	3,842	4,8
26,34	3,381	4,8
18,56	4,777	4,1

TABLA 1B

forma 1		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6

5 En un caso descrito en la presente, la forma polimorfa 1 de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X del polvo en 10,32, 18,84 y 20,75 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ . En casos adicionales, la forma polimorfa 1 se caracteriza adicionalmente por al menos un pico que aparece en 6,80, 21,54, 24,97, 25,53, 27,28 y 27,60 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ . En casos adicionales, la forma polimorfa 1 se caracteriza además por al menos dos picos que aparecen en 6,80, 21,54, 24,97, 25,53, 27,28 y 27,60 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ . En otros casos adicionales más, el polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X del polvo mostrado en la FIGURA 1.

#### Forma polimorfa 2

15 En un caso, la forma polimorfa 2 del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en la Tabla 2A o la Tabla 2B. En algunos casos, se describe en la presente un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato que comprende al menos 3 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o 2B. En ciertos casos, se describe en la presente un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato que comprende al menos 4 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 5 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 6 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 8 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 10 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A, al menos 15 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A, al menos 20 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A, al menos 25 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o al menos 30 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A.

TABLA 2A

forma 2 Observada		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
7,97	11,086	13,8
9,66	9,148	26,1
10,46	8,449	83,8
11,96	7,394	41,3
12,55	7,046	16,7
12,94	6,836	15,7
13,82	6,402	41,6
16,19	5,471	49,8
18,21	4,867	74,0
18,76	4,727	81,4
19,02	4,662	35,6
19,51	4,548	15,9
19,83	4,474	100,0
20,40	4,349	13,4
21,36	4,157	12,3
22,50	3,948	36,7
22,88	3,884	30,6

forma 2 Observada		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
23,08	3,850	56,1
24,01	3,704	42,1
25,15	3,539	35,2
25,46	3,496	20,5
26,06	3,417	13,4
26,51	3,360	35,7
27,97	3,187	26,8
29,93	2,983	37,0
30,42	2,936	12,4
31,77	2,814	17,1
32,35	2,765	38,2
34,26	2,615	12,8
38,01	2,366	16,5
38,88	2,314	10,0

TABLA 2B

forma 2 Representativa		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
18,83	4,474	100,0
10,46	8,449	83,8
18,76	4,727	81,4
18,21	4,867	74,0
23,08	3,850	56,1

5 En un caso descrito en la presente, la forma polimorfa 2 del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X del polvo en 10,46, 18,76 y 19,83 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ . En casos adicionales, la forma polimorfa 2 se caracteriza además por al menos un pico que aparecen en 18,21 o 23,08 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ . En casos adicionales, la forma polimorfa 2 es caracteriza además por dos picos que aparecen en 18,21 o 23,08 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ . En otros casos adicionales más, la forma polimorfa 2 exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X del polvo mostrado en la FIGURA 5.

15 En ciertos casos, se encontró que los polimorfos cristalinos del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato exhibían un incremento de estabilidad en comparación con la forma en estado sólido amorfa del ácido carboxílico. En algunos casos, la estabilidad mejorada de los polimorfos cristalinos del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato proporciona la preparación de formas de dosificación farmacéutica que presentan una variabilidad reducida en la dosificación presente en una forma de dosificación dada, reducción en la presencia de impurezas en el producto farmacéutico final y una duración mejorada de las forma de dosificación formuladas cuando se comparan con la forma de dosificación farmacéutica preparada con la forma sólida en estado amorfo del ácido carboxílico. En algunos casos, un polimorfo descrito en la presente (p. ej., la Forma 1 o la Forma 2) no muestra degradación (p. ej., menos de 0,01%, menos de 0,1%, menos de 0,5% en peso.) durante al menos 3 meses bajo condiciones aceleradas (p. ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 4 meses bajo condiciones aceleradas (p. ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 5 meses bajo condiciones aceleradas (p. ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 6 meses bajo condiciones aceleradas (p. ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 9 meses bajo condiciones aceleradas (p. ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 12 meses bajo condiciones aceleradas (p. ej., 40°C-75% de HR) y/o (ii) durante al menos 12 meses bajo condiciones a largo plazo (p. ej., 25°C-60% de HR), durante al menos 18 meses bajo condiciones a largo plazo (p. ej., 25°C-60% de HR), durante al menos 24 meses bajo condiciones a largo plazo (p. ej., 25°C-60% de HR).

Adicionalmente, en ciertos casos, se encontró que los polimorfos cristalinos del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato exhibían una disminución de la higroscopicidad en comparación con otras formas en estado sólido según se determina mediante estudios gravimétricos de sorción de vapor (GVS). La FIGURA 12 ilustra un estudio de GVS de la forma 1 y la forma 2. Se encontró que la forma 1 adsorbía <0,2% p/p con humedad alta y se encontró que la forma 2 adsorbía <0,1% p/p con humedad alta. Esta propiedad de disminución de la higroscopicidad ayuda mucho en la preparación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas.

#### Forma polimorfa A

En un caso, la forma polimorfa A del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en la Tabla 1A o la Tabla 1B. En algunos casos, se describe en la presente un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico que comprende al menos 3 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B. En ciertos casos, se describe en la presente un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico que comprende al menos 4 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B, al menos 5 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B, al menos 6 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B, al menos 8 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o 1B, al menos 10 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A, al menos 15 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A, al menos 20 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A, al menos 25 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A o al menos 30 picos de ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ) de la Tabla 1A.

<b>Tabla 1A</b>		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ : (Å)	Intensidad (%)
$4.90 \pm 0.10$	$18.027 \pm 0.375$	71
$6.86 \pm 0.10$	$12.891 \pm 0.191$	100
$8.41 \pm 0.10$	$10.512 \pm 0.126$	61
$9.83 \pm 0.10$	$8.996 \pm 0.092$	63
$10.13 \pm 0.10$	$8.730 \pm 0.087$	97
$10.60 \pm 0.10$	$8.346 \pm 0.079$	16
$11.92 \pm 0.10$	$7.424 \pm 0.063$	45
$12.32 \pm 0.10$	$7.183 \pm 0.059$	45
$12.57 \pm 0.10$	$7.041 \pm 0.056$	45
$13.07 \pm 0.10$	$6.772 \pm 0.052$	42
$14.01 \pm 0.10$	$6.322 \pm 0.045$	21
$14.48 \pm 0.10$	$6.118 \pm 0.042$	35
$14.80 \pm 0.10$	$5.988 \pm 0.041$	23
$15.15 \pm 0.10$	$5.850 \pm 0.039$	52
$16.28 \pm 0.10$	$5.444 \pm 0.033$	18

<b>Tabla 1B</b>		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ : (Å)	Intensidad (%)
$4.90 \pm 0.10$	$18.027 \pm 0.375$	71
$6.86 \pm 0.10$	$12.891 \pm 0.191$	100
$8.41 \pm 0.10$	$10.512 \pm 0.126$	61
$9.83 \pm 0.10$	$8.996 \pm 0.092$	63
$10.13 \pm 0.10$	$8.730 \pm 0.087$	97
$17.92 \pm 0.10$	$4.950 \pm 0.028$	70
$23.10 \pm 0.10$	$3.850 \pm 0.017$	55
$25.29 \pm 0.10$	$3.522 \pm 0.014$	68

<b>Tabla 1A</b>		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ : ( $\text{\AA}$ )	Intensidad (%)
16.70 $\pm$ 0.10	5.309 $\pm$ 0.032	20
16.90 $\pm$ 0.10	5.246 $\pm$ 0.031	22
17.92 $\pm$ 0.10	4.950 $\pm$ 0.028	70
18.64 $\pm$ 0.10	4.761 $\pm$ 0.025	36
20.88 $\pm$ 0.10	4.255 $\pm$ 0.020	42
21.35 $\pm$ 0.10	4.163 $\pm$ 0.019	25
21.68 $\pm$ 0.10	4.099 $\pm$ 0.019	18
22.42 $\pm$ 0.10	3.966 $\pm$ 0.018	38
23.10 $\pm$ 0.10	3.850 $\pm$ 0.017	55
23.54 $\pm$ 0.10	3.780 $\pm$ 0.016	20
23.95 $\pm$ 0.10	3.715 $\pm$ 0.015	37
24.67 $\pm$ 0.10	3.609 $\pm$ 0.014	44
25.29 $\pm$ 0.10	3.522 $\pm$ 0.014	68
26.38 $\pm$ 0.10	3.379 $\pm$ 0.013	33
26.96 $\pm$ 0.10	3.307 $\pm$ 0.012	33

<b>Tabla 1A</b>		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ : ( $\text{\AA}$ )	Intensidad (%)
27.63 $\pm$ 0.10	3.229 $\pm$ 0.012	22
28.36 $\pm$ 0.10	3.147 $\pm$ 0.011	29
29.07 $\pm$ 0.10	3.072 $\pm$ 0.010	35

5 En un caso descrito en la presente, la forma polimorfa A del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X del polvo en 4,90, 9,83 y 25,29 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ . En casos adicionales, la forma polimorfa A se caracteriza además por al menos un pico que aparece en 6,86, 8,41, 10,13, 17,92, y 23,10 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ . En casos adicionales, la forma polimorfa A se caracteriza además por al menos dos picos que aparecen en 6,86, 8,41, 10,13, 17,92, y 23,10 $^{\circ}2\theta \pm 0,1^{\circ}2\theta$ . En otros casos adicionales, el polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X del polvo mostrado en la FIGURA 13.

#### Forma polimorfa B

15 En un caso, la forma polimorfa B del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en la Tabla 2A o 2B. En algunos casos, se describe en la presente un polimorfo del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico que comprende al menos 2 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o 2B. En ciertos casos, se describe en la presente un polimorfo del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico que comprende al menos 3 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 4 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 5 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A, al menos 6 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A, al menos 8 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A, al menos 10 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A, al menos 12 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A, al menos 14 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A o al menos 16 picos de ( $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ ) de la Tabla 2A.

TABLA 2

<b>A</b>			<b>B</b>		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ : ( $\text{\AA}$ )	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ : ( $\text{\AA}$ )	Intensidad (%)
$4.22 \pm 0.10$	$20.939 \pm 0.508$	100	$4.22 \pm 0.10$	$20.939 \pm 0.508$	100
$8.51 \pm 0.10$	$10.392 \pm 0.123$	79	$8.51 \pm 0.10$	$10.392 \pm 0.123$	79
$12.80 \pm 0.10$	$6.917 \pm 0.054$	40	$12.80 \pm 0.10$	$6.917 \pm 0.054$	40
$13.97 \pm 0.10$	$6.337 \pm 0.045$	20	$16.95 \pm 0.10$	$5.231 \pm 0.031$	45
$14.46 \pm 0.10$	$6.126 \pm 0.042$	21			
$16.19 \pm 0.10$	$5.475 \pm 0.034$	23			
$16.95 \pm 0.10$	$5.231 \pm 0.031$	45			
$18.40 \pm 0.10$	$4.821 \pm 0.026$	22			
$19.13 \pm 0.10$	$4.639 \pm 0.024$	26			
$19.48 \pm 0.10$	$4.558 \pm 0.023$	24			
$20.03 \pm 0.10$	$4.433 \pm 0.022$	25			
$21.28 \pm 0.10$	$4.176 \pm 0.019$	23			
$22.56 \pm 0.10$	$3.942 \pm 0.017$	32			
$22.90 \pm 0.10$	$3.883 \pm 0.017$	27			
$23.53 \pm 0.10$	$3.781 \pm 0.016$	24			

A		
$2\theta$	espacio $d$ : (Å)	Intensidad (%)
25.64 ± 0.10	3.474 ± 0.013	28
27.27 ± 0.10	3.271 ± 0.012	18
28.17 ± 0.10	3.168 ± 0.011	15
28.72 ± 0.10	3.108 ± 0.011	19

5 En un caso descrito en la presente, la forma polimorfa B del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico se caracteriza por picos del patrón de difracción de rayos X del polvo en 4,22, 8,51, y 16,95°2 $\theta$ ±0,1°2 $\theta$ . En una realización adicional, la forma polimorfa B se caracteriza además por un pico que aparece en 12,80°2 $\theta$ ±0,1°2 $\theta$ . En otros casos adicionales, el polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X del polvo mostrado en la FIGURA 17.

#### Forma polimorfa B'

10 En un caso, la forma polimorfa B' de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico exhibe un patrón de difracción de rayos X del polvo caracterizado por el patrón de difracción resumido en la FIGURA 19.

#### Mezcla con formas en estado sólido amorfas

15 En ciertos casos, cualquiera de los polimorfos descritos en la presente (p. ej., Forma 1) opcionalmente comprende (o está entremezclado o en combinación con) una cierta cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato amorfo. En algunos casos, el componente amorfo del polimorfo (p. ej., Forma 1) o la combinación de polimorfos comprende menos de 50% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos, menos de 25% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos, menos de 15% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos, menos de 10% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos o menos de 5% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos.

20 En ciertos casos, cualquiera de los polimorfos descritos en la presente (p. ej., la Forma A) opcionalmente comprende (o está entremezclado o en combinación con) una cierta cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico amorfo. En algunos casos, el componente amorfo del polimorfo (p. ej., la Forma A) o la combinación de polimorfos comprende menos de 50% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos, menos de 25% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos, menos de 15% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos, menos de 10% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos o menos de 5% en peso del polimorfo o la combinación de polimorfos.

#### Tamaño de partícula

30 En ciertos casos, se describe en la presente una partícula de polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (p. ej., cristalina o que comprende un componente cristalino). En algunos casos, se describe en la presente un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (p. ej., cristalino o que comprende un componente cristalino) que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 5-50 micras. En algunos casos, el tamaño de partícula medio es al menos 10 micras, 15-50 micras, 15-35 micras, 35-45

micras, 35-40 micras, aproximadamente 40 micras o similar. En algunos casos, las partículas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (p. ej., cristalinas o que comprenden un componente cristalino, tal como un polimorfo de la Forma 1) que tienen un diámetro medio de más de 5 o 10 micras tienen parámetros de estabilidad mejorados en comparación con partículas menores.

## 5 Profármacos

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente existen en forma de profármaco. Se describen métodos para tratar enfermedades al administrar tales profármacos. También se describen métodos para tratar enfermedades al administrar tales profármacos como composiciones farmacéuticas.

Los profármacos son generalmente precursores que, después de la administración a un individuo y la posterior absorción, se convierten en una especie activa o más activa a través de algún procedimiento, tal como la conversión mediante una ruta metabólica. Tales profármacos tienen un grupo químico presente sobre el profármaco que lo hace menos activo y/o confiere solubilidad o alguna otra propiedad al fármaco. Una vez que el grupo químico se ha escindido y/o modificado del profármaco, se genera el fármaco activo. A menudo se usan profármacos debido a que, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco originario. Por poner un ejemplo, son biodisponibles mediante administración oral mientras que el originario no lo es. En ciertos casos, el profármaco también tiene solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas sobre el fármaco originario. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto como el descrito en la presente que se administre como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la hidrosolubilidad es perjudicial para la movilidad pero que se hidroliza metabólicamente hasta el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la hidrosolubilidad es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco sería un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. (Véase, por ejemplo, Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen y Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, 113-191, que se incorpora en la presente mediante referencia).

En algunos casos, los profármacos se diseñan como derivados de fármaco reversibles, para el uso como modificadores para potenciar el transporte del fármaco a tejidos locales específicos. El diseño de profármacos hasta la fecha ha sido para incrementar la hidrosolubilidad eficaz del compuesto terapéutico para dirigirse a regiones en las que el agua es el disolvente principal.

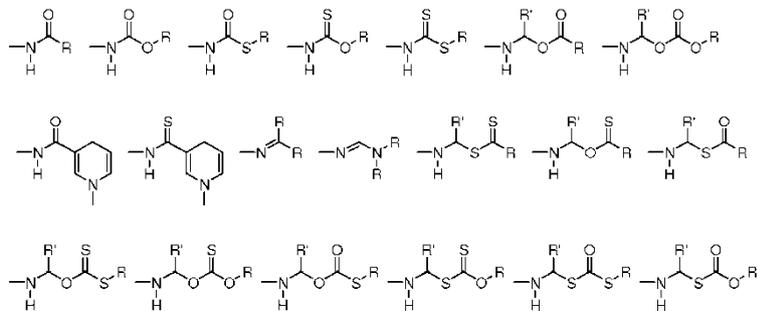
Adicionalmente, los derivados de profármaco de los compuestos descritos en la presente se pueden preparar mediante métodos descritos en la presente o conocidos de otro modo en la técnica (para detalles adicionales, véase Saulnier y cols., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4, 1985). Solamente a modo de ejemplo, profármacos apropiados se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto no derivado con un agente de carbamitación adecuado, tal como, pero no limitado a, carbanocloridato de 1,1-aciloxialquilo, carbonato de *para*-nitrofenilo o similares. Formas de profármaco de los compuestos descritos en la presente, en donde el profármaco se metaboliza in vivo para producir un derivado como el indicado en la presente se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. En efecto, algunos de los compuestos descritos en la presente son profármacos para otro derivado o compuesto activo.

En algunos casos, los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (p. el., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido está ligada covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o carboxílico libre de los compuestos descritos en la presente. Los residuos de aminoácido incluyen, pero no se limitan a, los 20 aminoácidos naturales y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninasulfona. En otros casos, los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de ácido nucleico o un oligonucleótido de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de ácido nucleico está ligado covalentemente a un compuesto descrito en la presente. En algunos casos, los profármacos incluyen compuestos que comprenden un éster alquílico. En algunos de tales casos, un éster alquílico se escinde in vivo para proporcionar el Compuesto 1. Ejemplos no limitativos de profármacos de éster incluyen ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, terc-butílico, isoamílico, pentílico, hexílico, heptílico, octílico, nonílico, terpenílico, bornílico, alílico, linalílico o geranílico.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente también incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados N-acílicos, derivados N-aciloxialquílicos, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de Mannich N, bases de Schiff, conjugados de aminoácido, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. Los compuestos que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres se pueden convertir en profármacos. A modo de ejemplo, los grupos carboxilo libres se pueden derivar como amidas o ésteres alquílicos. En ciertos casos, todos estos restos de profármaco incorporan, incluyendo pero no limitados a, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

Profármacos hidroxilados incluyen ésteres, tales como, aunque no limitados a, ésteres aciloxialquílicos (p. ej. aciloximetílico, aciloxietílico), ésteres alcoxicarboniloxialquílicos, ésteres alquílicos, ésteres arílicos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato, ésteres de sulfato y ésteres que contienen disulfuro; éteres, amidas, carbamatos, hemisuccinatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, según se esboza en *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115.

Profármacos derivados de amina incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos y combinaciones de grupos:

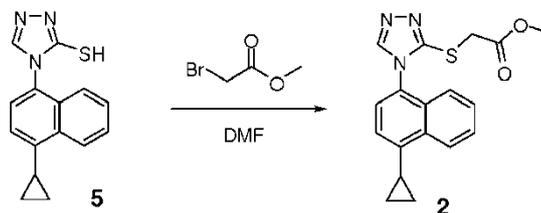


así como sulfonamidas y fosfonamidas.

### Ejemplos

Los ejemplos y las preparaciones proporcionados posteriormente ilustran y ejemplifican adicionalmente los métodos de la presente invención métodos para preparar compuestos. Se entiende que el alcance de la presente invención no se limita de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

#### Ejemplo 1A: Síntesis del Compuesto 2



Cárguese dimetilformamida (2,63 kg  $\pm$  5%  $\leftrightarrow$  2,8 l  $\pm$  5%) a un reactor. Calíntese la dimetilformamida hasta una temperatura entre 27°C y 35°C. Cárguese el Compuesto 5 (1,0 kg  $\pm$  1%) al mismo reactor en porciones mientras se mantiene la temperatura entre 27°C y 35°C. Añádase bromoacetato de metilo (0,6008 / M x 100 kg  $\pm$  1%  $\leftrightarrow$  0,3620 / M x 100 l  $\pm$  1%) a la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 27°C y 35°C, p. ej., entre 28°C y 33°C, donde M es la pureza del bromoacetato de metilo mediante GC en % del área. La adición de bromoacetato de metilo es ligeramente exotérmica.

Agítese la mezcla durante al menos 10 minutos y no más de 20 minutos, a una temperatura entre 27°C y 35°C, p. ej., entre 28°C y 33°C.

Añádase a la mezcla de reacción bicarbonato sódico (0,314 kg  $\pm$  1%) en porciones mientras se mantiene la temperatura entre 27°C y 35°C, a lo largo de un período de al menos 30 minutos y no más de 70 minutos. Durante las adiciones de porciones de bicarbonato sódico, se libera dióxido de carbono gaseoso.

Agítese la mezcla durante al menos 1 hora y no más de 4 horas, a una temperatura entre 27°C y 35°C, p. ej., entre 28°C y 33°C. Enfríese la mezcla de reacción hasta una temperatura entre 5°C y 10°C, y a continuación muéstrase para el análisis por HPLC.

La reacción se considera completa si el contenido del Compuesto 5 está por debajo de 0,50% del área mediante HPLC, preferentemente por debajo de 0,20% del área mediante HPLC. Si la finalización de la reacción no se alcanza después de la segunda muestra, calíntese la mezcla de reacción hasta una temperatura entre 27°C y 35°C. Añádase bromoacetato de metilo (0,0172 / M x 100 kg  $\pm$  1%  $\leftrightarrow$  0,0103 / M x 100 l  $\pm$  1%) la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 27°C y 35°C, p. ej., entre 28°C y 33°C. Agítese la mezcla durante al menos 30 minutos y no más de 2 horas, a una temperatura entre 27°C y 35°C, p. ej., entre 28°C y 33°C, a continuación muéstrase para el análisis por HPLC.

Si la reacción es completa, añádase a la mezcla de reacción a lo largo de al menos 15 minutos, mientras se mantiene la temperatura entre 5°C y 20°C, (9,0 l ± 5%). Durante la adición, el dióxido de carbono gaseoso se puede liberar. La adición de agua desionizada ozonizada es ligeramente exotérmica. Agítese la mezcla durante al menos 30 minutos mientras se mantiene la temperatura entre 5°C y 10°C.

5 Añádase a la mezcla, a lo largo de al menos 10 minutos, mientras se mantiene la temperatura entre 5°C y 20°C, una solución previamente preparada mediante la disolución de bicarbonato sódico (0,105 kg ± 1%) en agua desionizada ozonizada (1,47 l ± 5%), hasta un pH de la mezcla entre 6,7 y 8,0, p. ej., entre 6,9 y 7,3. Agítese la suspensión durante al menos 60 minutos mientras se mantiene la temperatura entre 5°C y 10°C. Filtrese la suspensión. Lávese la torta húmeda con agua desionizada ozonizada (2,0 l ± 5%) previamente enfriada hasta una temperatura entre 5°C y 10°C, dos veces.

Lávese la torta húmeda con una mezcla de acetato de etilo (0,09 kg ± 5% <> 0,1 l ± 5%) y alcohol isopropílico (0,79 kg ± 5% <> 1,0 l ± 5%) previamente enfriada hasta una temperatura entre 0°C y 5°C, dos veces.

15 Séquese la torta húmeda bajo vacío a una temperatura por debajo de 45°C, hasta que el contenido de agua (mediante análisis de Karl Fischer) sea menor que o igual a 0,5% p/p, preferentemente menor que o igual al 0,1% p/p, el contenido de acetato de etilo mediante GC sea menor que o igual a 200 ppm, el contenido de alcohol isopropílico mediante GC sea menor que o igual a 600 ppm y el contenido de dimetilformamida mediante GC sea menor que o igual a 10000 ppm.

Ejemplo 1B: Síntesis del Compuesto 2

Preparación a gran escala de 2-((4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato de metilo

El tamaño de la partida para la preparación a gran escala de 2-((4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato de metilo es 1,0 kg. Se calcula que el rendimiento estequiométrico es 126,95% p/p, siendo el rendimiento esperado 120 ± 6% p/p (95 ± 5% molar).

Etapa 1

30 Carguese dimetilformamida (2,86 kg ± 5%; 3,05 l ± 5%) a un reactor y caliéntese hasta 15-23°C. Añádase 4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (1,0 kg ± 1,5%) al reactor en porciones, manteniendo la temperatura entre 15°C y 23°C. Añádase bicarbonato sódico (0,161 kg ± 1%) al reactor, manteniendo la temperatura entre 15°C y 23°C. Añádase bromoacetato de metilo (0,6095 kg ± 1%; 0,3672 l ± 1%) al reactor, manteniendo la temperatura entre 15°C y 30°C, preferiblemente entre 17°C y 21°C.

35 Si la pureza del bromoacetato de metilo es < 99,0%, (mediante GC) añádase a continuación la cantidad según la fórmula:  $0,6065 / M \times 100$  kg ± 1%;  $0,3654 / M \times 100$  l ± 1%, donde M es la pureza del bromoacetato de metilo (mediante GC en % del área). La adición de bromoacetato de metilo es ligeramente exotérmica. Enjuáguese el conducto de carga con dimetilformamida (0,19 kg ± 5%; 0,2 l ± 5%), añadiendo el enjuague al reactor, manteniendo la temperatura entre 15°C y 30°C, preferiblemente entre 17°C y 21°C.

40 Agítese la mezcla durante al menos 20 minutos y no más de 40 minutos, manteniendo la temperatura entre 15°C y 30°C, preferiblemente entre 17°C y 21°C. Añádase bicarbonato sódico (0,161 kg ± 1%) al reactor en porciones, a lo largo de al menos 20 minutos pero no más de 120 minutos, manteniendo la temperatura entre 15°C y 30°C. Nota, la adición de bicarbonato sódico es endotérmica, y se libera dióxido de carbono gaseoso. Agítese la mezcla durante al menos 1 hora y no más de 8 horas, manteniendo la temperatura entre 15°C y 30°C, preferiblemente entre 17°C y 21°C.

45 Se considera que la reacción es completa cuando el contenido de 4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol está por debajo de 1,0% del área mediante HPLC, preferiblemente por debajo de 0,50% del área mediante HPLC. Si la reacción es completa, procédase con la etapa 3. Si la reacción no es completa, tómese otra muestra para el análisis por HPLC; si la reacción no es completa, procédase con la etapa 2.

50 Etapa 2

Añádase bromoacetato de metilo (0,01146 kg ± 1%; 0,00683 l ± 1%) al reactor, manteniendo la temperatura entre 15°C y 30°C, preferiblemente entre 17°C y 21°C.

55 Si la pureza del bromoacetato de metilo es < 99,0%, (mediante GC) añádase a continuación la cantidad según la fórmula:  $0,0114 / M \times 100$  kg ± 1%;  $0,0068 / M \times 100$  l ± 1%, donde M es la pureza del bromoacetato de metilo (mediante GC en % del área). Enjuáguese el conducto de carga con dimetilformamida (4,7 kg ± 5%; 5 l ± 5% -

cantidad fijada), añadiendo el enjuague al reactor, manteniendo la temperatura entre 15°C y 30°C, preferiblemente entre 17°C y 21°C.

5 Agítese la mezcla durante al menos 30 minutos pero no más de 2 horas, manteniendo la temperatura entre 15°C y 30°C, preferiblemente entre 17°C y 21°C. La reacción se consideraba completa cuando el contenido de 4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol está por debajo de 1,0% del área mediante HPLC, preferiblemente por debajo de 0,50% del área mediante HPLC.

10 Si la reacción es completa, procédase con la Etapa 3. Si la reacción no es completa, tómesese otra muestra para el análisis por HPLC. Si la reacción no es completa después de la segunda muestra, repítase la Etapa 2.

### Etapa 3

15 Añádase agua desionizada ozonizada (0,5 l ± 5%) a la mezcla de reacción a lo largo de al menos 15 minutos, manteniendo la temperatura entre 10°C y 30°C. La adición es ligeramente exotérmica y puede liberar dióxido de carbono gaseoso. Agítese la mezcla durante al menos 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 10°C y 30°C, tiempo durante el cual se puede formar un precipitado, lo que es ligeramente exotérmico.

20 Añádase una segunda porción de agua desionizada ozonizada (8,5 l ± 5%) a la mezcla de reacción a lo largo de al menos 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 10°C y 30°C, tiempo durante el cual el producto precipita. La adición es exotérmica y se puede liberar dióxido de carbono.

Enfríese la suspensión hasta 5-10°C. Mídase el pH de la suspensión. Si es necesario, ajústese el pH hasta entre 6,3 y 8,3, preferiblemente entre 6,9 y 7,3, al añadir a lo largo de al menos 10 minutos una solución previamente preparada de bicarbonato sódico (0,105 kg ± 1%) en agua desionizada ozonizada (1,47 l ± 5%), manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C.

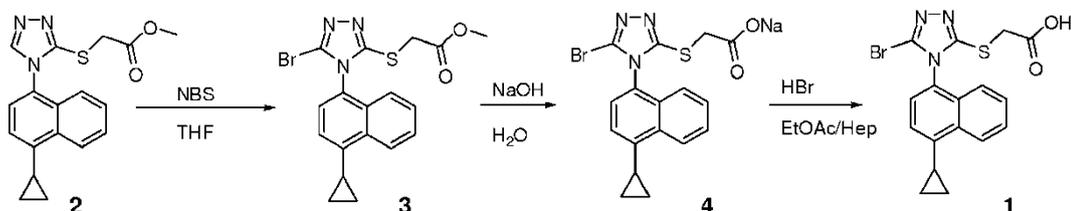
25 Añádase agua desionizada ozonizada (1,0 l ± 5%) a lo largo de al menos 10 minutos, manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C. Agítese la suspensión durante al menos 60 minutos, manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C.

### Etapa 4

30 Filtrese la suspensión. Lávese la torta húmeda con agua desionizada ozonizada (2,0 l ± 5%) previamente enfriada hasta entre 5°C y 10°C. Lávese la torta húmeda una segunda vez con agua desionizada ozonizada (2,0 l ± 5%) previamente enfriada hasta 5-10°C. Lávese la torta húmeda con una solución de acetato de etilo (0,09 kg ± 5%; 0,1 l ± 5%) y alcohol isopropílico (0,79 kg ± 5%; 1,0 l ± 5%) previamente enfriada hasta 0-5 °C. Lávese la torta húmeda con una solución de acetato de etilo (0,09 kg ± 5%; 0,1 l ± 5%) y alcohol isopropílico (0,79 kg ± 5%; 1,0 l ± 5%) previamente enfriada hasta 0-5 °C.

35 Séquese la torta húmeda bajo vacío por debajo de 60°C, hasta que el contenido de agua (mediante análisis de Karl Fischer) sea ≤0,2% p/p, preferiblemente ≤0,1% p/p; el contenido de acetato de etilo (mediante GC) sea ≤200 ppm; el contenido de alcohol isopropílico (mediante GC) sea ≤600 ppm; y el contenido de dimetilformamida (mediante GC) sea ≤10000 ppm.

### Ejemplo 2A: Síntesis del Compuesto 1 y el Compuesto 4



45 Cárguese el Compuesto 2 (1,0 kg ± 1%) a un reactor. Añádase tetrahidrofurano (6,2 kg ± 1% <> 7,0 l ± 1%) al mismo reactor. Calíntese la mezcla hasta una temperatura entre 35°C y 42°C. Agítese la mezcla durante al menos 10 minutos a una temperatura entre 35°C y 42°C para obtener una solución transparente. Enfríese la mezcla de reacción hasta una temperatura entre 27°C y 32°C.

50 Añádase N-bromosuccinimida (0,734 kg ± 1%) a la mezcla de reacción mientras se mantiene la temperatura entre 27°C y 32°C, p. ej., entre 27°C y 30°C. Agítese la mezcla a una temperatura entre 27°C y 32°C, p. ej., entre 27°C y 30°C, hasta que la reacción sea completa.

## ES 2 609 595 T3

Se considera que la reacción es completa cuando el contenido de Compuesto 2 sea menor de 1,5% del área mediante HPLC, preferentemente menor de 0,2% del área mediante HPLC.

5 La reacción se muestrea para el análisis por HPLC después de 20 a 40 minutos de agitación para la determinación del contenido de Compuesto 2. Basándose en el análisis de HPLC, añádase opcionalmente una cantidad adicional de N-bromosuccinimida ( $0,105 \text{ kg} \pm 1\%$ ) mientras se mantiene la temperatura entre  $27^\circ\text{C}$  y  $32^\circ\text{C}$ , p. ej.,  $27^\circ\text{C}$  y  $30^\circ\text{C}$ . De otro modo, continúese con la agitación a una temperatura entre  $27^\circ\text{C}$  y  $32^\circ\text{C}$ , p. ej., entre  $27^\circ\text{C}$  y  $30^\circ\text{C}$ , hasta que la reacción sea completa.

10 Enfríese la mezcla de reacción hasta una temperatura entre  $2^\circ\text{C}$  y  $7^\circ\text{C}$ , p. ej., entre  $2^\circ\text{C}$  y  $5^\circ\text{C}$ . Añádase tolueno ( $4,33 \text{ kg} \pm 5\%$ ) a la mezcla, mientras se mantiene la temperatura entre  $2^\circ\text{C}$  y  $7^\circ\text{C}$ , p. ej., entre  $2^\circ\text{C}$  y  $5^\circ\text{C}$ .

15 Añádase a la mezcla de reacción, a lo largo de al menos 10 minutos, mientras se mantiene la temperatura entre  $2^\circ\text{C}$  y  $7^\circ\text{C}$ , p. ej., entre  $2^\circ\text{C}$  y  $5^\circ\text{C}$ , agua desionizada ozonizada ( $5,0 \text{ l} \pm 5\%$ ). La adición del agua desionizada ozonizada es exotérmica y durante la adición se puede producir una liberación de gases. Agítese la mezcla durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre  $2^\circ\text{C}$  y  $7^\circ\text{C}$ , p. ej., entre  $4^\circ\text{C}$  y  $6^\circ\text{C}$ .

20 Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Descárguese la fase acuosa (fase inferior). Añádase a la fase orgánica, a lo largo de al menos 10 minutos, mientras se mantiene la temperatura entre  $2^\circ\text{C}$  y  $7^\circ\text{C}$ , una solución previamente preparada mediante disolución de disulfito sódico ( $0,112 \text{ kg} \pm 1\%$ ) en agua desionizada ozonizada ( $5,0 \text{ l} \pm 5\%$ ). La adición de la solución de disulfito sódico es exotérmica. Durante la adición, se puede producir liberación de gas.

25 Agítese la suspensión durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre  $2^\circ\text{C}$  y  $7^\circ\text{C}$ . Tómese una muestra de la mezcla. Si la fase acuosa de la muestra es de color amarillo claro, efectúese otra etapa de lavado con disulfito sódico. Si la fase acuosa de la muestra es incolora, entonces envíese la muestra para análisis por HPLC. Si el pico de N-bromosuccinimida se detecta mediante HPLC, entonces efectúese otra etapa de lavado con disulfito sódico y repítase el análisis por HPLC hasta que la NBS ya no sea detectable por HPLC.

30 Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 15 minutos. Descárguese la fase acuosa (fase inferior) y combínesse con la fase acuosa previa. Caliéntese la fase orgánica que comprende el Compuesto 3 hasta una temperatura entre  $18^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$ . Añádase a la fase orgánica, manteniendo la temperatura entre  $18^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$ , agua desionizada ozonizada ( $5,0 \text{ l} \pm 5\%$ ). Agítese la mezcla durante al menos 15 minutos manteniendo la temperatura entre  $18^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$ . Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 15 minutos. Descárguese la fase acuosa (fase inferior).

40 Añádase a la fase orgánica, manteniendo la temperatura entre  $18^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$ , una solución previamente preparada mediante disolución de bicarbonato sódico ( $0,35 \text{ kg} \pm 1\%$ ) en agua desionizada ozonizada ( $5,0 \text{ l} \pm 5\%$ ). Agítese la mezcla durante al menos 15 minutos manteniendo la temperatura entre  $18^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$ . Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 15 minutos. Descárguese la fase acuosa (fase inferior).

Si el pH de la fase acuosa descargada está por debajo de 8,0, repítase la etapa de lavado con bicarbonato sódico hasta que el pH de la fase acuosa esté por encima de 8,0.

45 Añádase a la fase orgánica, que comprende el Compuesto 3, a lo largo de al menos 10 minutos, mientras se mantiene la temperatura entre  $18^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$ , una solución previamente preparada mediante disolución de hidróxido sódico (puro) ( $0,1473 \text{ kg} \pm 1\%$ ) en agua desionizada ozonizada ( $3,61 \text{ l} \pm 5\%$ ).

50 Agítese la mezcla a una temperatura entre  $18^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$  durante al menos 2 horas hasta que la reacción sea completa. La reacción se considera completa cuando el pico del área mediante HPLC del Compuesto 3 en la fase orgánica sea inferior a 50 mAU. Si la reacción es incompleta, agítese entonces la mezcla de reacción 2 horas adicionales antes de volver a muestrear. Si la finalización de la reacción no se alcanza después de 6 horas de agitación, añádase una cantidad adicional de solución acuosa de hidróxido sódico y muéstrase de nuevo 3 horas después de la adición. La mezcla de reacción tiene dos fases en este punto. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Descárguese la fase acuosa (fase inferior) a un reactor o recipiente. Repítase esta etapa y combínesse las capas acuosas. Descárguese la fase orgánica (fase superior) para la eliminación.

60 Concéntrense las fases acuosas bajo vacío a una temperatura menor que o igual a  $40^\circ\text{C}$  hasta que no se recojan destilados usando una presión de vacío no inferior a 75 mbar.

Tómese una muestra de la fase acuosa para la determinación del contenido de Compuesto 4 en la fase acuosa concentrada. Ajustese el volumen de la fase acuosa concentrada hasta un volumen de aproximadamente  $5,5 \times W \text{ l} \pm 5\%$  donde W es la cantidad de Compuesto 1 en kg calculada a partir de la muestra de ensayo.

65

## ES 2 609 595 T3

Enfríese la mezcla hasta una temperatura entre 5°C y 0°C a lo largo de al menos 2 horas. Agítese la mezcla durante al menos 2 horas manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C. La cristalización de la sal sódica, es decir, el Compuesto 4, se produce en este punto.

5 Calientese la suspensión hasta una temperatura entre 17°C y 19°C. Agítese la mezcla durante al menos 1 hora manteniendo la temperatura entre 17°C y 19°C. La sal sódica Compuesto 4 permanece cristalizada después de este período de agitación.

10 Enfríese la mezcla hasta una temperatura entre 15°C y 13°C a lo largo de al menos 4 horas. Enfríese la mezcla hasta una temperatura entre 5°C y 0°C a lo largo de al menos 2 horas. Agítese la mezcla durante al menos 2 horas, y preferentemente no más de 4 horas, manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C.

15 Filtrese la suspensión. Lávese la torta húmeda hasta 3 veces con agua desionizada ozonizada (0,50 l ± 5%) previamente enfriada hasta una temperatura entre 0°C y 5°C bajo flujo de nitrógeno combinado con vacío

20 Disuélvasela la torta húmeda que comprende el Compuesto 4 con agua desionizada ozonizada (4,5 l ± 5%) a una temperatura no superior a 35°C, y transfírase la solución a un reactor o un recipiente. Tómese una muestra de la solución acuosa para la determinación del contenido de Compuesto 1 (W2). W2 es la cantidad de Compuesto 1 en kg calculada a partir de muestra de ensayo.

25 Añádase a la solución acuosa acetato de etilo (9,0 x W2 kg ± 5% <> 10,0 x W2 l ± 5%). Añádase a la mezcla, mientras se mantiene la temperatura menor o igual a 35°C, ácido bromhídrico 24% en agua (cantidad variable), hasta que un pH de la mezcla esté entre 2,0 y 4,0, p. ej., entre 3,0 y 4,0. Añádase solución acuosa de hidróxido sódico a la mezcla si el pH cae por debajo de 2,0. Agítese la mezcla durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre 30°C y 35°C. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos.

30 Descárguese la fase orgánica (fase superior) a un reactor o un recipiente y tómese una muestra de la fase acuosa para el análisis por HPLC. Si el pico del área mediante HPLC del Compuesto 1 es mayor de 500 mAU, entonces repítase el lavado con ácido bromhídrico y combínense las fases acuosas que comprenden el Compuesto 1.

35 Añádase a la fase acuosa acetato de etilo (0,9 x W2 kg ± 5% <> 1,0 x W2 l ± 5%) mientras se mantiene la temperatura entre 30°C y 35°C. Agítese la mezcla durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre 30°C y 35°C. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos.

40 Descárguese la fase orgánica (fase superior) a un reactor o un recipiente y tómese una muestra de la fase acuosa para el análisis por HPLC. Si el pico del área mediante HPLC del Compuesto 1 es mayor de 500 mAU, entonces repítase la extracción con acetato de etilo

40 Descárguese la fase acuosa (fase inferior) para la eliminación. Añádase a la fase orgánica combinada, mientras se mantiene la temperatura entre 30°C y 35°C, agua desionizada ozonizada (2,0 x W2 l ± 5%). Agítese la mezcla durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre 30°C y 35°C. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Descárguese la fase acuosa (fase inferior) para la eliminación.

45 Filtrese la fase orgánica a través de un filtro con una porosidad no superior a 1 micra, y transfírase el filtrado a un reactor o un recipiente. Concéntrase la fase orgánica filtrada bajo vacío a una temperatura menor o igual a 38°C, p. ej., a una temperatura entre 18°C y 25°C, hasta un volumen final entre 7,3 x W2 l y 7,7 x W2 l. El Compuesto 1 puede cristalizar en este punto.

50 Calientese la mezcla hasta una temperatura entre 35°C y 42°C, p. ej., entre 38°C y 40°C y agítese a lo largo de al menos 3 horas, y no más de 8 horas, p. ej., entre 3 y 5 horas, mientras se mantiene la temperatura.

55 Opcionalmente, siembra de ácido libre del Compuesto 1 se añade como un sólido o se suspende en n-heptano (0,5 x W2 l – cantidad fijada) previamente filtrado a través de un filtro con una porosidad no mayor a 1 micra.

Concéntrase la fase orgánica filtrada bajo vacío a una temperatura menor o igual a 38°C, p. ej., a una temperatura entre 18°C y 25°C, hasta un volumen final entre 3,8 x W2 l y 4,2 x W2 l.

60 Añádase a la suspensión, mientras se mantiene la temperatura entre 35°C y 42°C, p. ej., entre 38°C y 40°C, n-heptano (0,68 x W2 kg ± 5% <> 1,0 x W2 l ± 5%) previamente filtrado a través de un filtro con una porosidad no mayor a 1 micra. Agítese la mezcla durante al menos 1 hora manteniendo la temperatura entre 35°C y 42°C, preferiblemente entre 38°C y 40°C. Enfríese la mezcla hasta una temperatura entre 10°C y 5°C a lo largo de al menos 2 horas. Filtrese la suspensión.

65 Lávese la torta húmeda con una solución de acetato de etilo (0,63 x W2 kg ± 5% <> 0,7 x W2 l ± 5%) y n-heptano (0,48 x W2 kg ± 5% <> 0,7 x W2 l ± 5%) previamente enfriada hasta una temperatura entre 5°C y 10°C y fíltrese a

través de un filtro con una porosidad no mayor a 1 micra. Séquese la torta húmeda bajo vacío a una temperatura menor o igual a 50°C, hasta que el contenido de n-heptano mediante GC sea menor que o igual a 5.000 ppm, el contenido de acetato de etilo mediante GC sea menor que o igual a 2.500 ppm y el contenido de agua (mediante análisis de Karl Fischer) sea menor que o igual a 0,5% p/p.

## 5 Ejemplo 2B: Síntesis del Compuesto 1 y el Compuesto 4

Preparación a gran escala de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato

El tamaño de la partida para la preparación a gran escala de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato es 1,0 kg. Se calcula que el rendimiento estequiométrico es 119,1% p/p, siendo el rendimiento esperado 89 ± 24% p/p (75 ± 20% molar).

## 10 Etapa 1

Cárguese 2-((4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato de metilo (1,0 kg ± 2%) a un reactor. Añádase tetrahidrofurano (6,0 kg ± 1%; 6,8 l ± 1%) al reactor. Calientese la mezcla hasta una temperatura entre 25°C y 35°C, preferiblemente entre 29°C y 31°C.

15 Añádase N-bromosuccinimida (0,8128 kg ± 1%) al reactor en <3 horas, manteniendo la temperatura entre 25°C y 40°C, preferiblemente entre 31°C y 34°C. Enjuáguese el conducto de carga con tetrahidrofurano (0,18 kg ± 1%; 0,20 l ± 1%) añadiendo el enjuague al reactor, manteniendo la temperatura entre 25°C y 40°C, preferiblemente entre 31°C y 34°C.

20 Agítase la mezcla a una temperatura entre 25°C y 40°C, preferiblemente entre 31°C y 34°C, hasta que la reacción sea completa. La reacción se considera completa cuando el contenido de 2-((4-(4-ciclopropilo naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato de metilo sea <1,5% del área mediante HPLC, preferiblemente <0,2% del área mediante HPLC. Si la reacción no es completa después de 3 horas, considérese añadir N-bromosuccinimida adicional (0,052 kg ± 1%) a 25-40°C, preferiblemente entre 31°C y 34°C, enjuagando el conducto de carga con tetrahidrofurano (0,18 kg ± 1%; 0,20 l ± 1%) y añadiendo el enjuague al reactor mientras se mantiene la temperatura a 25-40°C, preferiblemente entre 31°C y 34°C. Envejjzcase después de la carga de N-bromosuccinimida adicional antes de volver a muestrear.

## Etapa 2

30 Enfríese la mezcla de reacción hasta 2-7°C, preferiblemente entre 2°C y 5°C. Añádase tolueno (5,20 kg ± 5%; 6,0 l ± 5%) al reactor, manteniendo la temperatura entre 2°C y 7°C, preferiblemente entre 2°C y 5°C.

35 Añádase agua desionizada ozonizada (5,0 l ± 5%) al reactor a lo largo de al menos 10 minutos, manteniendo la temperatura entre 2°C y 7°C, preferiblemente entre 2°C y 5°C. La adición es exotérmica y se produce liberación de gases. Agítase durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre 2°C y 7°C, preferiblemente entre 4°C y 6°C. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Si se obtiene una emulsión, añádase tolueno (0,43 kg ± 5%; 0,5 l ± 5%), manteniendo la temperatura entre 2°C y 7°C, preferiblemente entre 4°C y 6°C, y agítase la mezcla durante 15 minutos antes de volver a asentar las fases. Descárguese la fase acuosa inferior.

40 Añádase a la fase orgánica una solución previamente preparada de disulfito sódico (0,154 kg ± 1%) en agua desionizada ozonizada (5,0 l ± 5%), a lo largo de al menos 10 minutos, manteniendo la temperatura entre 2°C y 7°C. La adición es exotérmica y se puede producir liberación de gases. Durante la preparación de la solución de disulfito sódico, añádase disulfito sódico adicional (0,028 kg ± 1%) para cada cantidad adicional de N-bromosuccinimida (0,052 kg ± 1%) añadida durante la reacción de bromación, hasta una cantidad cargada máxima de disulfito sódico (0,196 kg ± 1%).

45 Agítase la suspensión durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre 2°C y 7°C. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 15 minutos. Descárguese la fase acuosa, fase inferior, y combínese con la fase acuosa previamente descargada.

50 Calientese la fase orgánica hasta 18-25 °C. Añádase agua desionizada ozonizada (5,0 l ± 5%) a la fase orgánica, manteniendo la temperatura entre 18°C y 25°C. Agítase durante al menos 15 minutos manteniendo la temperatura entre 18°C y 25°C. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 15 minutos. Descárguese la fase acuosa, fase inferior.

55

- 5 Añádase una solución previamente preparada de bicarbonato sódico (0,42 kg ± 1%) en agua desionizada ozonizada (6,0 l ± 5%) a la fase orgánica, manteniendo la temperatura entre 18°C y 25°C. Se puede producir liberación de gases durante la adición. Agítese durante al menos 15 minutos manteniendo la temperatura entre 18°C y 25°C. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 15 minutos. Descárguese la fase acuosa, fase inferior. Mídase el pH de la fase acuosa descargada. Si está por debajo de 8,0, procédase con la Etapa 3. Si está por encima de 8,0, procédase con la Etapa 4.

#### Etapa 3

- 10 Añádase una solución previamente preparada de bicarbonato sódico (0,42 kg ± 1%) en agua desionizada ozonizada (6,0 l ± 5%) a la fase orgánica, manteniendo la temperatura entre 18°C y 25°C. Se puede producir liberación de gases durante la adición. Agítese durante al menos 15 minutos manteniendo la temperatura entre 18°C y 25°C. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 15 minutos. Descárguese la fase acuosa, fase inferior. Mídase el pH de la fase acuosa descargada. Si el pH es inferior a 8,0, repítase la Etapa 3. Si el pH está por encima de 8,0, procédase con la Etapa 4.

#### Etapa 4

- 15 Añádase una solución previamente preparada de hidróxido sódico puro (0,1473 kg ± 1%) en agua desionizada ozonizada (3,61 l ± 5%) a la fase orgánica, a lo largo de al menos 10 minutos, manteniendo la temperatura entre 20°C y 30°C. Agítese la mezcla a una temperatura entre 20 °C y 30 °C durante al menos 2 horas hasta que la reacción sea completa. La reacción se considera completa cuando el pico del área mediante HPLC de 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato de metilo en la fase orgánica sea menor de 150 mAU\* (a 292 nm). Mídase el pH después de 2 horas de agitación. Si el pH es ≥12,0, analícese la muestra mediante HPLC con respecto al área del pico de 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato de metilo en la fase orgánica. Si el pH de la mezcla de reacción es ≤12,0 añádase una solución previamente preparada de hidróxido sódico puro (0,0118 kg ± 1%) en agua desionizada ozonizada (0,29 l ± 5%) y muéstrase de nuevo con respecto al pH y/o HPLC después de 2 horas de agitación. La adición adicional de solución de hidróxido sódico se repite hasta que el área del pico de HPLC del 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato de metilo sea ≤12,0

- La mezcla de reacción tiene dos fases en este punto; deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Descárguese la fase acuosa inferior a un reactor o recipiente.

- 30 Añádase una solución previamente preparada de hidróxido sódico puro (0,002 kg ± 1%) en agua desionizada ozonizada (2,0 l ± 5%) a la fase orgánica, manteniendo la temperatura entre 18°C y 25°C. Agítese durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre 18°C y 25°C. Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Descárguese la fase acuosa inferior y combínese con la fase acuosa previa.
- 35 Descárguese la fase orgánica superior para la eliminación.

- 40 Tómese una muestra de las fases acuosas combinadas para la determinación del contenido de ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético. Concéntrense las fases acuosas bajo vacío a ≤50°C, preferiblemente entre 35°C y 45°C, hasta un volumen final entre 5,0 y 5,6 x W l, (donde W es la cantidad de ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético ("ácido libre") en kg calculada a partir de la muestra de ensayo. La temperatura de la camisa del reactor no debe superar 55°C.

#### Etapa 5

- 45 Enfríese hasta 0-5°C, a lo largo de al menos 2 horas, y agítese durante al menos 2 horas adicionales, manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C. La cristalización de 2-((4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetato sódico se debe producir en este punto. Caliéntese la suspensión hasta 17-19°C y agítese durante al menos 1 hora adicional, manteniendo la temperatura entre 17°C y 19°C. La sal Na debe permanecer cristalizada durante este período de agitación. Enfríese hasta 13-15°C a lo largo de al menos 4 horas. Enfríese adicionalmente hasta 0-5°C a lo largo de al menos 2 horas. Agítese durante al menos 2 horas, y preferiblemente no más de 4 horas, manteniendo la temperatura a 0-5°C.

- 50 Etapa 6

Filtrese la suspensión a 0-5°C. Parte de las aguas madres se puede usar para enjuagar el producto de las paredes del reactor. Si se requiere, lávese la torta húmeda hasta tres veces con agua desionizada ozonizada (0,45 x W l ± 5%) previamente enfriada hasta 0-5°C. Úsese un flujo de nitrógeno combinado con vacío. Durante la transferencia, no debe quedar material en el filtro antes de la filtración durante un mínimo de 30 minutos.

## Etapa 7

Disuélvasela la torta húmeda en agua desionizada ozonizada ( $4,0 \times W \text{ l} \pm 5\%$ ) a una temperatura  $\leq 50^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $35^\circ\text{C}$  y  $45^\circ\text{C}$  y transfírase la solución a un reactor o recipiente. La temperatura de la camisa del reactor y/o el filtro debe ser  $< 55^\circ\text{C}$ . Lávese el reactor y fíltrese con agua desionizada ozonizada ( $0,5 \times W \text{ l} \pm 5\%$ ) y combínese el lavado con la solución acuosa previa. De nuevo, lávese el reactor y fíltrese con agua desionizada ozonizada ( $0,5 \times W \text{ l} \pm 5\%$ ) y combínese el lavado con la solución acuosa previa.

Retírese una muestra de la solución de sal sódica disuelta para la determinación del contenido de ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético ("ácido libre"; W2). Si W2 es 5% inferior en relación con W, entonces úsese W2 en lugar de W en las Etapas 10 y 11.

Añádase acetato de etilo ( $9,9 \times W \text{ kg} \pm 5\%$ ;  $11,0 \times W \text{ l} \pm 5\%$ ). Añádase ácido bromhídrico al 24% en agua (cantidad variable), para alcanzar un pH de entre 2,0 y 4,0, preferiblemente entre 2,5 y 3,5, manteniendo la temperatura  $\leq 38^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $28^\circ\text{C}$  y  $33^\circ\text{C}$ . La cantidad esperada requerida es aproximadamente  $0,80 \times W \text{ kg}$ ;  $0,66 \times W \text{ l}$  de solución de ácido bromhídrico. Añádase solución acuosa de hidróxido sódico si el pH cae por debajo de 2,0.

Agítese durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura  $\leq 38^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $28^\circ\text{C}$  y  $33^\circ\text{C}$ . Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Descárguese la fase orgánica superior a un reactor o un recipiente y retírese una muestra de la fase acuosa para el análisis por HPLC. Si el pico del área mediante HPLC del ácido libre es  $> 500 \text{ mAU}^*$  (292 nm), procédase con la Etapa 8. Si el pico del área mediante HPLC del ácido libre es  $< 500 \text{ mAU}^*$  (292 nm), procédase con la Etapa 9.

## Etapa 8

Añádase acetato de etilo ( $0,9 \times W2 \text{ kg} \pm 5\%$ ;  $1,0 \times W2 \text{ l} \pm 5\%$ ) a la fase acuosa, manteniendo la temperatura  $\leq 38^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $28^\circ\text{C}$  y  $33^\circ\text{C}$ . Agítese la mezcla durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura  $\leq 38^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $28^\circ\text{C}$  y  $33^\circ\text{C}$ . Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Descárguese la fase orgánica superior a un reactor o un recipiente, combinando con la fase orgánica previa, y retírese una muestra de la fase acuosa para el análisis por HPLC. Si el pico del área mediante HPLC del ácido libre es  $> 500 \text{ mAU}^*$  (292 nm), repítase la Etapa 8. Si el pico del área mediante HPLC del ácido libre es  $> 500 \text{ mAU}^*$  (292 nm), procédase con la Etapa 9.

## Etapa 9

Añádase agua desionizada ozonizada ( $2,0 \times W \text{ l} \pm 5\%$ ) a la fase orgánica combinada, manteniendo la temperatura entre  $30^\circ\text{C}$  y  $35^\circ\text{C}$ . Agítese durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre  $30^\circ\text{C}$  y  $35^\circ\text{C}$ . Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Descárguese la fase acuosa inferior para la eliminación.

Añádase agua desionizada ozonizada ( $2,0 \times W \text{ l} \pm 5\%$ ) a la fase orgánica, manteniendo la temperatura entre  $30^\circ\text{C}$  y  $35^\circ\text{C}$ . Agítese durante al menos 30 minutos manteniendo la temperatura entre  $30^\circ\text{C}$  y  $35^\circ\text{C}$ . Deténgase la agitación y déjese que las capas se separen durante al menos 30 minutos. Descárguese la fase acuosa inferior para desechar. Fíltrese la fase orgánica (porosidad del filtro  $< 1 \mu\text{m}$ ) y transfírase el filtrado a un reactor o un recipiente. Lávese el reactor y el filtro con acetato de etilo ( $0,45 \times W \text{ kg} \pm 5\%$ ;  $0,5 \times W \text{ l} \pm 5\%$ ) y transfírase el filtrado a un reactor o un recipiente.

## Etapa 10

Concéntrase la fase orgánica filtrada bajo vacío a  $\leq 38^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $18^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$  (la temperatura de la camisa del reactor no debe superar  $42^\circ\text{C}$ ), hasta un volumen final de  $7,3\text{-}7,7 \times W \text{ l}$ , tiempo durante el cual el producto puede cristalizar. Calientese hasta  $35\text{-}42^\circ\text{C}$  durante al menos 3 horas, preferiblemente 3-5 horas. Agítese la mezcla durante al menos 4 horas, preferiblemente  $< 8$  horas, manteniendo la temperatura entre  $35^\circ\text{C}$  y  $42^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $38^\circ\text{C}$  y  $40^\circ\text{C}$ . El producto debe haber cristalizado para el principio de esta etapa. Si no se observa cristalización después de 1 hora de agitación a  $35\text{-}42^\circ\text{C}$ , la partida se puede sembrar, añadir como un sólido (cantidad variable) o suspender en n-heptano ( $0,5 \times W \text{ l}$  – cantidad fijada) previamente filtrada (porosidad del filtro  $< 1 \mu\text{m}$ ).

Concéntrase la fase orgánica filtrada bajo vacío a  $\leq 38^\circ\text{C}$ , preferiblemente a una temperatura entre  $18^\circ\text{C}$  y  $25^\circ\text{C}$  (temperatura de la camisa  $< 42^\circ\text{C}$ ), hasta un volumen final entre  $3,5 \times W \text{ l}$  y  $3,8 \times W \text{ l}$ . Calientese hasta  $35\text{-}42^\circ\text{C}$  durante al menos 1 hora, preferiblemente no más de 4 horas. Añádase n-heptano ( $0,85 \times W \text{ kg} \pm 5\%$ ;  $1,25 \times W \text{ l} \pm 5\%$ ) previamente filtrado (porosidad del filtro  $< 1 \mu\text{m}$ ) a la suspensión a lo largo de al menos 1 hora, manteniendo la temperatura entre  $35^\circ\text{C}$  y  $42^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $38^\circ\text{C}$  y  $40^\circ\text{C}$ . Agítese durante al menos 1 hora manteniendo la

temperatura entre 35°C y 42°C, preferiblemente entre 38°C y 40°C. Enfríese hasta 5-10°C a lo largo de al menos 2 horas. Agítese durante al menos 2 horas a 5-10°C.

#### Etapa 11

- 5 Filtrese la suspensión. Si es necesario, úsense parte de las aguas madre para enjuagar el producto de las paredes del reactor antes del lavado con n-heptano. Lávese la torta húmeda con una solución de acetato de etilo (0,63 x W kg ± 5%; 0,7 x W l ± 5%) y n-heptano (0,48 x W kg ± 5%; 0,7 x W l ± 5%) previamente enfriada hasta entre -5 y 10°C, preferiblemente 0-5°C, y filtrese (porosidad del filtro < 1 µm). Séquese la torta húmeda bajo vacío a ≤60°C, hasta que el contenido de: n-heptano mediante GC sea ≤ 5.000 ppm; acetato de etilo mediante GC sea ≤2.500 ppm; y el agua (mediante análisis de Karl Fischer) sea ≤0,5% p/p.

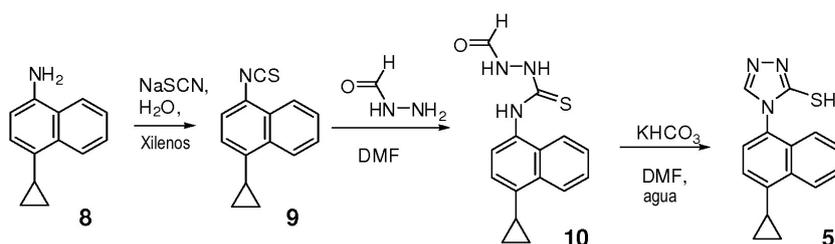
- 10 Ejemplo 2C: Síntesis del Compuesto 1 y el Compuesto 4

#### Optimización de la etapa de bromación: Bromación del Compuesto 2 para dar el Compuesto 3

Se intentaron varias combinaciones de agentes de bromación, disolventes, tiempos de reacción y temperaturas para determinar las condiciones óptimas para la etapa de bromación. Los resultados se resumen en la tabla posterior.

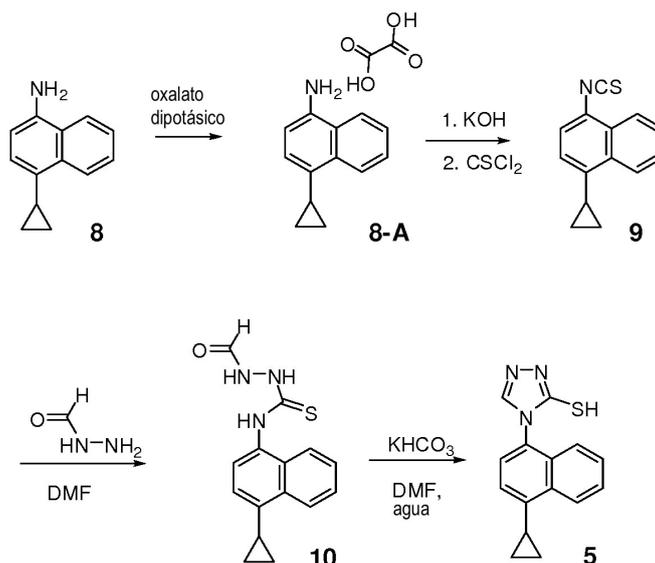
Disolvente	Agente de bromación	Tiempo h	Temperatura °C	Materia prima HPLC %	HPLC del producto %
THF	NBS	4	30	0,0	99,4
THF TEMPO	NBS	0,25	30	0,0	99,2
THF	NBS + Br <sub>2</sub>	3	30	1,7	91,6
THF MTBE (1:1)	NBS	24	30	0,6	90,1
Tolueno	NBS	30	20	0,0	79,2
DCM	NBS	30	20	0,0	76,2
Acetonitrilo	NBS	24	29	0,9	55,6
DMF	NBS	30	20	34,2	45,7
Acetona	NBS	30	20	41,6	29,2
Metanol	NBS	30	20	46,5	29,2
IPAC	NBS	30	20	52,2	29,2
ACIP	NBS	24	30	88,6	3,7
Acetato de etilo	NBS	24	29	92,8	4,2
MTBE	NBS	24	29	94,3	4,7
Ciclohexano	NBS	24	30	96,1	3,3
THF 1% agua	NBS	4	30	96,2	2,1
THF	Br <sub>2</sub>	3	30	97,2	0,0
Acetato de etilo Ácido acético al 1%	NBS	3	20	0,0	0,0

#### Ejemplo 3: Preparación del Compuesto 5 a partir del Compuesto 8 – método del tiocianato



El Compuesto 8 se suspende en xilenos junto con tiocianato sódico y se añade agua. La mezcla se calienta hasta 90°C hasta que se consume el Compuesto 8. La mezcla se calienta adicionalmente hasta 140°C, mientras el agua se separa por destilación, hasta que se forma el isotiocianato Compuesto 9. Se añade gel de sílice y la suspensión se filtra. Los sólidos se lavan con xilenos y el filtrado se extrae dos veces con HCl acuoso. Posteriormente, la solución se concentra a vacío tanto como sea posible y el residuo se disuelve en DMF. Se añade una solución de formilhidracina en DMF. La mezcla se agita a 50-55°C y se añade una solución acuosa de carbonato potásico. Posteriormente, la mezcla se agita hasta la conversión completa, se enfría y el pH se ajusta hasta 6-7 mediante la adición de ácido sulfúrico. El producto se aísla mediante filtración, se lava con isopropanol y agua. Después de secar el producto Compuesto 5 se aísla como un sólido amarillento. Opcionalmente, el Compuesto 5 se purifica adicionalmente al disolver en isopropanol bajo reflujo y tratamiento con carbón vegetal. La mezcla se filtra y el producto se cristaliza de nuevo mediante concentración a vacío.

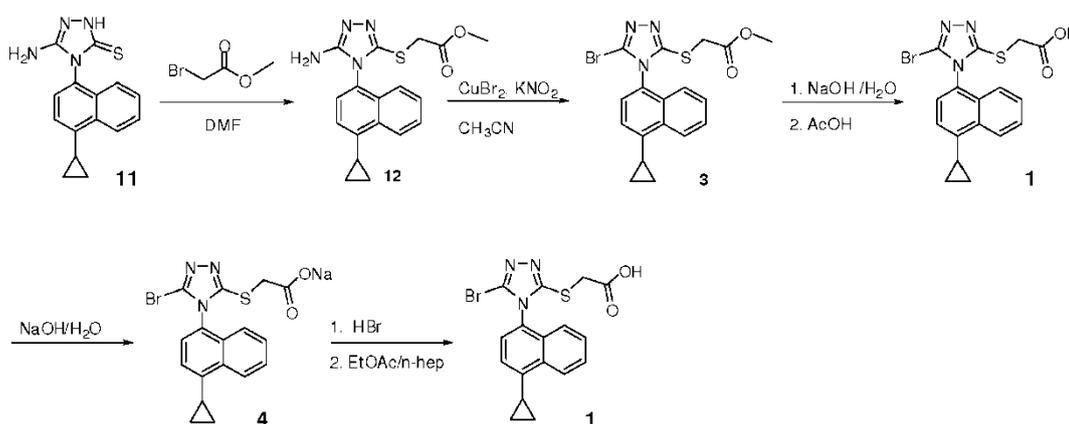
Ejemplo 4: Preparación del Compuesto 5 a partir del Compuesto 8-A – método del tiosfeno



El Compuesto 8, (44 g), 200 ml de tolueno y 475 g de oxalato dipotásico al 20% se agitan vigorosamente y la mezcla que comprende el Compuesto 8-A se enfría hasta 5°C. Se añade tiosfeno (1,5 l) a lo largo de 1 hora. La mezcla se filtra a través de celita y la torta se lava con tolueno. El filtrado se recoge y el tolueno se retira a vacío. El residuo se disuelve en hexanos:acetato de etilo 16:1 y la mezcla se filtra a través de gel de sílice. El filtrado se recoge y los disolventes se retiran a vacío para proporcionar el Compuesto 9 como un sólido (69 g).

Se suspenden 6 g del Compuesto 9 en 12 ml de acetonitrilo y la mezcla se calienta hasta 35°C. Se añaden 1,68 g de formilhidracina en tres porciones a lo largo de veinte minutos y la mezcla se agita durante 2 h a 35°C, a continuación se enfría hasta 4°C y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se filtra, la torta se lava con hexano:acetato de etilo 5:1 y se seca a 40°C para proporcionar 5,85 g del Compuesto 5.

Ejemplo de referencia 5: Síntesis del Compuesto 1 a partir del Compuesto 11



El Compuesto 11 y bromoacetato de metilo se disolvieron en DMF y se agitaron a una temperatura entre 14 y 22°C para dar el Compuesto 12. El producto se aisló al enfriar la mezcla de reacción hasta una temperatura de 10-15°C seguido por un ajuste del pH con bicarbonato sódico acuoso. El sólido resultante, el Compuesto 12, se filtró y se lavó con agua en primer lugar y a continuación con acetato de etilo frío (0-5°C).

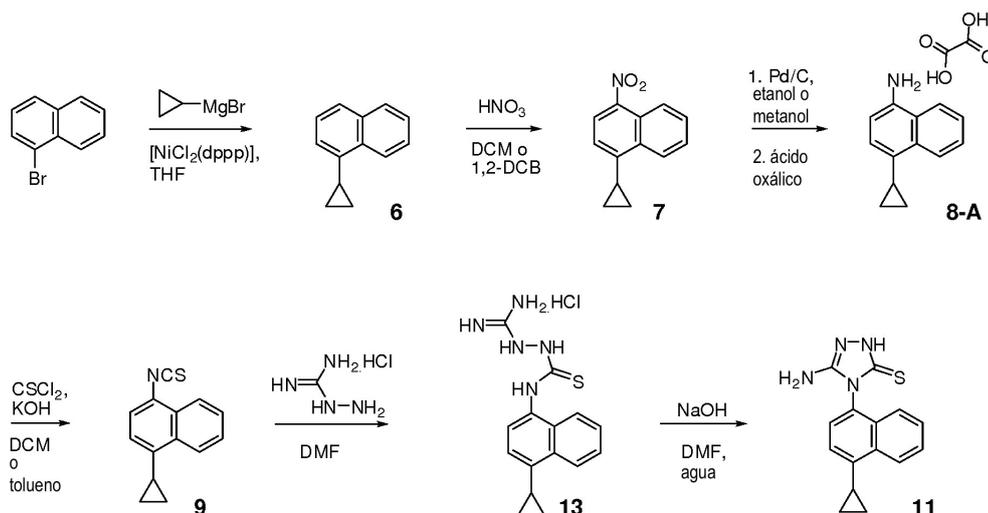
El Compuesto 12 se mezcló con bromuro de cobre (II) y nitrito potásico en acetonitrilo y se agitó a una temperatura entre 14 y 20°C hasta la finalización de la reacción. Después de la adición de hidróxido sódico y ácido cítrico acuosos a la mezcla de reacción, el producto, el Compuesto 3, se extrajo usando tolueno y la capa orgánica se lavó varias veces con soluciones acuosas de hidróxido amónico y citrato sódico para retirar sales de cobre.

El Compuesto 3 en bruto en solución sufría hidrólisis mediada por base con la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico. La mezcla bifásica se agitó a 18-25°C hasta la finalización de la hidrólisis del éster y a continuación el pH de la capa acuosa se ajustó hasta entre 8 y 9 usando una solución acuosa de ácido bromhídrico. Después de la separación de las dos fases, se añadió acetato de etilo a la capa acuosa y el pH se ajustó hasta entre 5,15 y 5,35 para extraer el producto, el Compuesto 1, en la capa orgánica. Este procedimiento se repitió varias veces hasta que todo el Compuesto 1 se extraía. Las capas orgánicas combinadas se calentaron a 30-35°C y a continuación se hicieron circular a través de un lecho de carbono activado y a continuación a través de un filtro con una porosidad inferior a 0,5 micras. Una solución acuosa de bicarbonato sódico se añadió para extraer el Compuesto 1 en la capa acuosa, la capa se concentró bajo presión reducida a una temperatura por debajo de 40°C y se añadió ácido acético mientras se mantenía la temperatura entre 40 y 60°C.

La mezcla se calentó hasta una temperatura entre 73 y 77°C y cristalizó el ácido libre en bruto del Compuesto 1, punto en el que se añadía agua. El ácido libre en bruto se filtró a 7-13°C, se lavó con una mezcla fría de ácido acético y agua y se secó bajo presión reducida a una temperatura por debajo de 50°C.

La sal sódica (Compuesto 4) se formó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico equimolar a una suspensión de Compuesto 1 en bruto en agua agitada a 18-25°C. El Compuesto 4 cristalizó al enfriar la mezcla acuosa, se filtró y se lavó con agua fría, a continuación se disolvió en agua caliente y se filtró a través de un filtro con una porosidad no superior a 1 micra. Se añadió acetato de etilo, la mezcla bifásica se calentó hasta 30-35°C y se añadió una solución acuosa de ácido bromhídrico. El Compuesto 1 se extrajo en la capa orgánica después de la adición de acetato de etilo. La capa orgánica que contenía el producto se lavó con agua y a continuación se concentró bajo presión reducida. El Compuesto 1 cristalizaba en la solución. Variaciones en la cantidad de n-heptano se añaden para finalizar la cristalización. El Compuesto 1 cristalino se filtró y se lavó con una mezcla de acetato de etilo y n-heptano y se secó bajo presión reducida mientras se mantenía la temperatura del secador por debajo de 50°C.

Ejemplo de referencia 6: Síntesis del Compuesto 11 - método 1



Bajo esta ruta, se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio a una solución de bromonaftaleno en tetrahidrofurano agitada a 0-5°C en presencia de una cantidad catalítica de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroníquel(II) para formar ciclopropilnaftaleno, que se diluyó con acetato de etilo y se lavó.

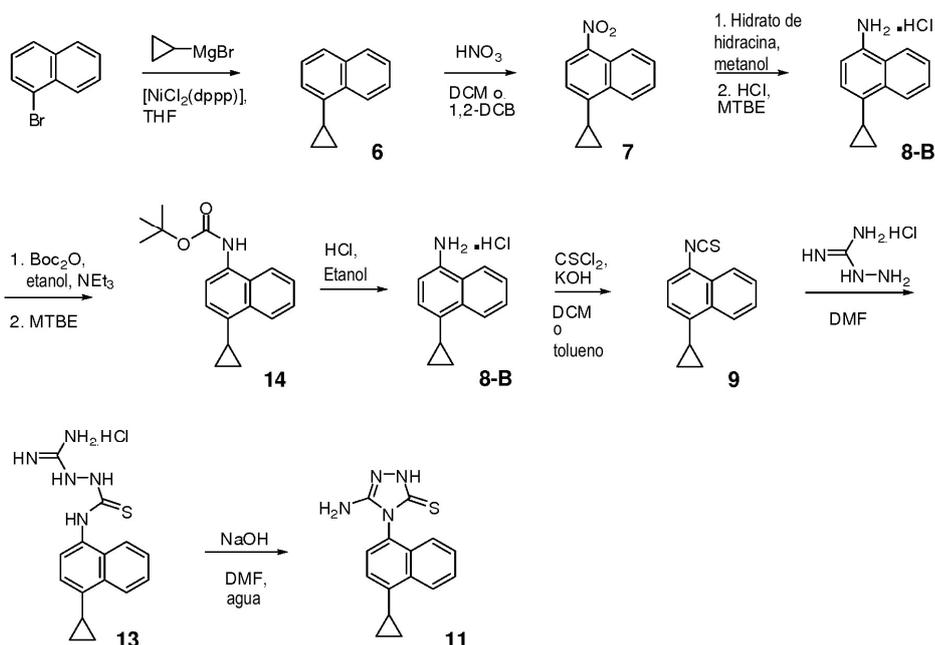
El ciclopropilnaftaleno (Compuesto 6) se disolvió en diclorometano o 1,2-diclorobenceno, a continuación se añadió ácido nítrico a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de la finalización

de la reacción, la mezcla se neutralizó con bicarbonato sódico y a continuación se lavó con agua y el 1-ciclopropil-4-nitronaftaleno (Compuesto 7) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 El Compuesto 7 se disolvió en etanol o metanol y se hidrogenó en presencia de paladio sobre carbón vegetal. El 1-amino-4-ciclopropilnaftaleno (Compuesto 8) resultante se cristalizó como una sal de oxalato (Compuesto 8-A) y a continuación se disolvió en diclorometano o tolueno y se trató con tiofosgeno en presencia de hidróxido potásico para generar el correspondiente producto intermedio de isotiocianato (Compuesto 9).

10 El 1-ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno (Compuesto 9) se intercambió con disolvente con DMF y se condensó con hidrocloreuro de aminoguanidina para generar la correspondiente tiosemicarbazida sustituida (Compuesto 13). Este Compuesto 13 intermedio se calentó en presencia de hidróxido sódico acuoso para formar el Compuesto 11, que se purificó mediante cristalización en una mezcla de etanol y agua o una mezcla de metanol, DMF y agua.

Ejemplo de referencia 7: Síntesis del Compuesto 11 - método 2



15 Se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio a una solución de bromonaftaleno en tetrahidrofurano agitada a 0-5°C en presencia de una cantidad catalítica de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroniquel(II) para formar ciclopropilnaftaleno, que se diluyó con acetato de etilo y se lavó.

20 El ciclopropilnaftaleno (Compuesto 6) se disolvió en diclorometano, a continuación se añadió ácido nítrico a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se neutralizó con bicarbonato sódico y a continuación se lavó con agua y el 1-ciclopropil-4-nitronaftaleno (Compuesto 7) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 El Compuesto 7 se disolvió en metanol y se hidrogenó con hidrato de hidracina a temperatura de reflujo. El 1-amino-4-ciclopropilnaftaleno (Compuesto 8) en bruto se disolvió en etanol y se hizo reaccionar con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de trietilamina para dar 4-ciclopropilnaftalen-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 14) se precipitó en metil-*tert*-butil-cetona.

30 El grupo protector en el Compuesto 14 se retiró mediante ácido clorhídrico en etanol para proporcionar amino-4-ciclopropilnaftaleno que cristalizó como una sal de hidrocloreuro (Compuesto 8-B).

El hidrocloreuro de 4-ciclopropilnaftalen-1-amina (Compuesto 8-B) se disolvió en diclorometano y se trató con tiofosgeno en presencia de hidróxido sódico para generar el correspondiente producto intermedio de isotiocianato Compuesto 9.

35 El 1-ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno se intercambió con disolvente con DMF y se condensó con hidrocloreuro de aminoguanidina para generar la correspondiente tiosemicarbazida sustituida (Compuesto 13). El Compuesto 13 se calentó en presencia de hidróxido sódico acuoso para formar el Compuesto 11, que se purificó mediante

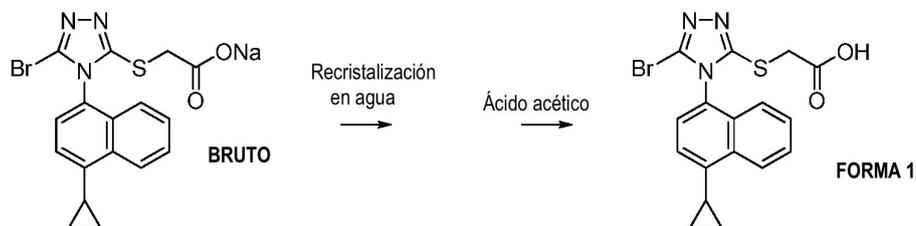
cristalización en una mezcla de etanol y agua y a continuación se recrystalizó en una mezcla de dimetilformamida y agua.

5 Aunque se han mostrado y descrito en la presente realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la especialidad que tales realizaciones se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones se les ocurrirán a los expertos en la especialidad sin apartarse de la invención. Se debe entender que se pueden emplear diversas alternativas de las realizaciones de la invención descritas en la presente al poner en práctica la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que sean cubiertos por la misma métodos y estructuras dentro de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

10 Ejemplo 8: Preparación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - forma polimorfa 1

El ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - forma 1 se prepara a partir de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico en bruto según se describe posteriormente:

15



20

Etapa 1: 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico (60 g) y agua (300 ml) se agitaron y se calentaron brevemente (40-50°C) hasta que todos los sólidos se disolvían. La solución se enfrió y se agitó en un baño de hielo durante 1-2 h, tiempo después del cual se empezaron a formar cristales (o, si la cristalización no hubiera comenzado, la solución se sembró con una pequeña cantidad de cristales de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico). La agitación en baño de hielo se continuó hasta que cristalización fuera completa y a continuación el sólido se aisló mediante filtración a través de un embudo filtrante sinterizado (porosidad media) bajo vacío. La torta filtrante se lavó con agua enfriada con hielo (suficiente para cubrir la torta filtrante) y el líquido se drenó completamente bajo vacío para proporcionar una torta filtrante húmeda (126,5 g).

25

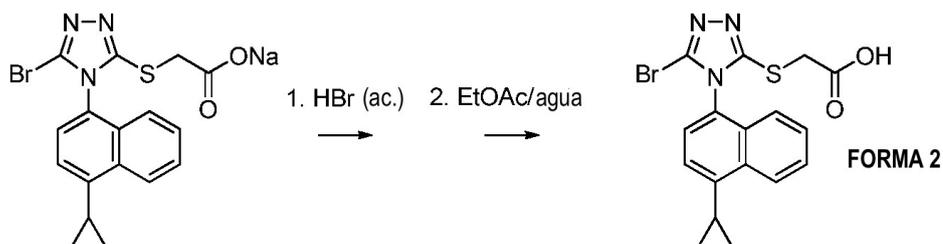
30

Etapa 2: La torta filtrante se disolvió en agua (~70 g presentes en la torta filtrante más 130 ml; concentración 200-250 mg/ml) a 60-70°C y se añadió lentamente a ácido acético (200 ml). La solución de ácido acético/agua (1:1 v/v) se enfrió hasta temperatura ambiente bajo agitación continua y se enfrió adicionalmente hasta 0°C, dando como resultado la formación de cristales que se aislaron mediante filtración a vacío sobre un embudo filtrante sinterizado de porosidad media. Los sólidos se lavaron con ácido/agua (1:1 v/v) enfriados con hielo y se secaron en un horno de vacío para proporcionar ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (39,5 g, 78%).

Ejemplo 9: Preparación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - forma polimorfa 2

35

El ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - forma 2 se prepara a partir de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico según se describe posteriormente:



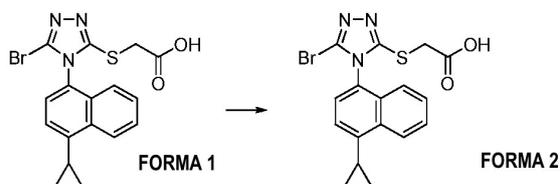
40

Una suspensión de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico (50,0 g de muestra en bruto 97,6% a/a; KF=12,6%; 43,3 g calculados reales) y agua desionizada (217 ml) se calentó (30-35°C) con agitación vigorosa durante 10-15 min., tiempo durante el cual la lechada se disolvió dejando solamente sólidos vestigiales. La mezcla se filtró a través de un filtro de frit media y el filtrado transparente se enfrió hasta 10°C.

Aproximadamente la mitad de una mezcla de solución acuosa de bromuro de hidrógeno (48% en peso, 18 g, 106,8 mmol, 1,05 eq) y agua desionizada (~13 ml) se añadió al filtrado a lo largo de 10 min., a 10-15°C, tiempo durante el cual se formaban algunos sólidos. Se añadió acetato de etilo (347 ml) con agitación vigorosa dando como resultado la disolución de todos los sólidos. La solución de bromuro de hidrógeno restante se añadió a lo largo de 10 min. a 10°C y la agitación continuó durante 5-10 min., tiempo durante el cual se formaba una suspensión turbia. La agitación se detuvo, las fases se dejaron separar y la capa acuosa se retiró. La capa orgánica se lavó con agua desionizada (110 ml) con agitación vigorosa durante 5-10 min. y después de la separación de fases la capa acuosa se retiró. La capa orgánica se calentó hasta 45-50°C y los disolventes se retiraron usando vacío suave, dando como resultado la formación de una lechada (volumen final ~200 ml), que se calentó (45-50°C) con agitación moderada durante 1 h, se enfrió gradualmente (3-4 h) hasta 20-25°C se mantuvo a 20-25°C durante 12 h adicionales, y finalmente se enfrió hasta 5-10°C y se mantuvo durante 20-30 min. A continuación, la lechada se filtró bajo vacío a través de un embudo de Buchner revestido con papel de filtro Whatman N° 3. Había sólidos que se filtraban rápidamente y las aguas madres se sometieron a ciclos a través del recipiente para recuperar los sólidos residuales que se recogían con la partida inicial. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo frío (5°C) (26 ml) y se dejaron secar sobre el embudo durante al menos 10 min., a continuación se empararon en n-heptano (30 ml) durante al menos 10 min. y el vacío se aplicó de nuevo durante ~6 h. Los sólidos se transfirieron a un plato de secado y se secaron en un horno de vacío (25 mm Hg) durante al menos 16 h a 35-40°C, con barrido con nitrógeno. Se obtuvo ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - forma 2 como un sólido blancuzco que fluye libremente (28,39 g, 69 %), que contenía cantidades vestigiales de agua (0,16% en peso) y acetato de etilo (700 ppm).

Materiales	Cantidad
2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilo naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico	50,0 g de producto en bruto (43,3 g corregidos)
Bromuro de hidrógeno (48% en peso)	18,0 g
Agua	217 ml
Acetato de etilo	346,7 ml
Agua (lavado 1)	108,3 ml
Agua (lavado 2)	108,3 ml
Acetato de etilo (lavado)	26 ml
n-Heptano (lavado)	30 ml

Ejemplo 10: Conversión de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - forma polimorfa 1 en forma polimorfa 2



25

#### Método 1

Se añadió acetato de etilo (200 ml) a una solución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - forma polimorfa 1 (30 g) en acetona (200 ml) a 60°C. Una porción del disolvente (~200 ml) se retiró bajo vacío reducido y se añadió acetato de etilo reciente (200 ml), seguido por otro ciclo de destilación, durante el cual empezaba la cristalización. La temperatura del baño de agua se incrementó lentamente hasta 70°C, tiempo durante el cual se llevaron a cabo cuatro ciclos adicionales de adición de acetato de etilo/destilación hasta un volumen final de ~200 ml. La mezcla de dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y a continuación se puso en el frigorífico durante la noche. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo enfriado con hielo y se secaron en un horno de vacío para proporcionar ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - forma 2.

35

## Método 2

- 5 Una solución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético - forma 1 en uno de los disolventes listados posteriormente se evaporó lentamente a temperatura ambiente para cristalizar, se refrigeró, los cristales sólidos se aislaron y se lavaron con disolvente para producir la forma polimorfa 2 sólida, que contenía cantidades vestigiales de disolvente y agua, según se indica.

Disolvente	Contenido de disolvente (%)	Contenido de agua (%)	Pureza	Forma polimorfa
Butan-2-ona	0,35	0,36		2
	0,49	0,53		
terc-Butanol	0,32	0,17	94%	2
	0,72	0,5	4% de impurezas	
Diclorometano	0,3	0,5		2

## Método 3

- La forma polimorfa 1 sólida se mantuvo en equilibrio con su solución saturada de acetonitrilo, acetato de etilo o tolueno a 60°C durante 6 días para producir la forma polimorfa 2 sólida.
- 10 La forma polimorfa 1 sólida mantenida en equilibrio con su solución saturada de acetona a 60°C durante 6 días daba como resultado la descomposición.

## Método 4

- 15 La forma polimorfa 1 sólida y el disolvente (20 µl) se calentaron a 60°C durante 13 días para producir la forma polimorfa 2 sólida.

forma 1 (mg)	Disolvente	Forma polimorfa aislada
928	DMF	2
927	Dioxano	2
883	Ácido acético	2
844	Tolueno	2
844	Acetonitrilo/tolueno (20 µl de cada uno)	2
844	Acetonitrilo	1 y 2
867	iso-Propanol	1 y 2
944	Agua	1

## Ejemplo 11A: Análisis de la forma polimorfa cristalina 1

## Difracción de rayos X del polvo

- 20 El patrón de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa 1 se muestra en las FIGURAS 1 (datos brutos) y 2 (fondo sustraído y K $\alpha$ 2 separado); los picos observados y representativos en el diagrama de XRPD se muestran en las tablas posteriores (generadas sobre un archivo de fondo corregido y K $\alpha$ 2 separado).

Forma 1 Observada		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
10.32	8.562	100
18.84	4.706	32.7
20.75	4.277	23.2
27.28	3.266	13.6
27.60	3.229	11
21.54	4.123	10.4
25.53	3.487	9.8
6.80	12.989	9.4
24.97	3.563	9.1
28.43	3.137	8.4
19.98	4.441	6.9
29.35	3.040	6.7
15.88	5.577	5.4
23.13	3.842	4.8
26.34	3.381	4.8
18.56	4.777	4.1

Forma 1 Representativa		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
10.32	8.562	100
18.84	4.706	32.7
20.75	4.277	23.2
27.28	3.266	13.6

#### 5 Calorimetría de barrido diferencias (DSC)

La cantidad vestigial por calorimetría de barrido diferencial para la forma 1 se muestra en la FIGURA 3; se registró una temperatura de transición de 150,7°C.

#### Microscopía electrónica de barrido (SEM)

10 El análisis por SEM mostraba que los cristales primarios de la forma 1 están compuestos por aglomerados (tamaño típico ~25  $\mu\text{m}$ ) de cristales lamelares (tamaño ~5  $\mu\text{m}$ ).

#### Análisis termogravimétrico (TGA)

Las exploraciones de TGA repetidas para la forma 1 se muestran en las FIGURAS 4 (a) y (b), indicando que el material no contiene niveles significativos de materias volátiles

#### 15 Solubilidad

20 La forma 1 (~25 mg) y tampón de acetato (25 mM, pH 5, 4 ml), preparado con y sin cloruro sódico (fuerza iónica ajustada hasta = 0,1 M), se pusieron en un vial de vidrio que se cerró herméticamente y se puso en un rotor de laboratorio en una incubadora a 25°C. Después de 1, 5 y 7 días, las muestras se filtraron y se ensayaron mediante HPLC. La solubilidad de la forma 1 (mg/ml), en los diversos punto temporales, con y sin cloruro sódico, se muestra en la tabla posterior:

## ES 2 609 595 T3

	Día 1	Día 5	Día 7
Sin NaCl	0,2652 (pH 4,95)	0,2134 (pH 4,85)	0,1569 (pH 4,75)
NaCl (I=0,1)	0,2995	0,2566 (pH 4,79)	0,3045 (pH 4,81)

Ejemplo 11B: Análisis de la forma polimorfa cristalina 2

Difracción de rayos X del polvo

5 El patrón de difracción de rayos X del polvo de la forma polimorfa 2 se muestra en las FIGURAS 5 (datos brutos) y 6 (fondo sustraído y  $K\alpha_2$  separado); los picos observados y representativos en el diagrama de XRPD se muestran en las tablas posteriores (generadas sobre un archivo de fondo corregido y  $K\alpha_2$  separado).

forma 2 Observada			forma 2 Representativa		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
7,97	11,086	13,8	19,83	4,474	100,0
9,66	9,148	26,1	10,46	8,449	83,8
10,46	8,449	83,8	18,76	4,727	81,4
11,96	7,394	41,3	18,21	4,867	74,0
12,55	7,046	16,7	23,08	3,850	56,1
12,94	6,836	15,7			
13,82	6,402	41,6			
16,19	5,471	49,8			
18,21	4,867	74,0			
18,76	4,727	81,4			
19,02	4,662	35,6			
19,51	4,548	15,9			
19,83	4,474	100,0			
20,40	4,349	13,4			
21,36	4,157	12,3			
22,50	3,948	36,7			
22,88	3,884	30,6			
23,08	3,850	56,1			
24,01	3,704	42,1			
25,15	3,539	35,2			
25,46	3,496	20,5			
26,06	3,417	13,4			
26,51	3,360	35,7			
27,97	3,187	26,8			
29,93	2,983	37,0			
30,42	2,936	12,4			
31,77	2,814	17,1			
32,35	2,765	38,2			
34,26	2,615	12,8			

## ES 2 609 595 T3

forma 2 Observada			forma 2 Representativa		
°2θ	espacio d (Å)	Intensidad (%)	°2θ	espacio d (Å)	Intensidad (%)
38,01	2,366	16,5			
38,88	2,314	10,0			

La FIGURA 7, muestra una superposición de los patrones de XRPD (eje y desviado) de la forma 1 (inferior) y la forma 2 (superior).

Calorimetría de barrido diferencias (DSC)

- 5 La cantidad vestigial por calorimetría de barrido diferencial para la forma 2 se muestra en la FIGURA 8; se registró un punto de fusión en 174,7°C.

Espectroscopía de <sup>1</sup>H NMR

- 10 El espectro de <sup>1</sup>H NMR, tomado en DMSO-d<sub>6</sub>, de la forma polimorfa 2 se muestra en la FIGURA 9 y los picos principales se listan en la tabla posterior:

ppm	pico	integración
12,96	s	1,00
8,58	d	1,01
7,74	td	1,01
7,65	m	2,02
7,44	d	1,01
7,16	d	1,00
3,99	d	2,02
2,49-2,58	m	1,00
1,16	m	2,03
0,88	d	2,01

HPLC

- 15 La cantidad vestigial por HPLC de la forma polimorfa 2 se muestra en la FIGURA 10. El listado de picos para la cantidad vestigial se da en la tabla posterior:

Pico N°	Tiempo ret. (min.)	Tipo	Anchura (min.)	Área (mAU*s)	Área (%)
1	6,111	BB	0,0621	5,24158	0,0438
2	11,514	VB	0,1157	39,57644	0,3311
3	13,741	BB	0,1436	2,56681	0,0215
4	14,3676	BB	0,1463	3,02621	0,0253
5	17,694	BB	0,1785	3,37245	0,0282
6	18,791	BB	0,2269	11,881,6	99,3931
7	19,891	BB	0,2502	5,15241	0,0431
8	32,169	BB	0,1785	8,54182	0,0715
9	41,636	BB	0,1163	5,06670	0,0424

## Microscopía electrónica de barrido (SEM)

El análisis por SEM mostraba que los cristales primarios de la forma 2 están compuestos por aglomerados (tamaño típico ~25 µm) de cristales columnares (tamaño ~10 µm).

## Análisis termogravimétrico (TGA)

- 5 La superposición de las exploraciones de TGA para la forma 2 a se muestran en la FIGURA 11, indicando que el material no contiene niveles significativos de materias volátiles

## Solubilidad

- 10 La forma 2 (~25 mg) y tampón de acetato (25 mM, pH 5, 4 ml), preparado con y sin cloruro sódico (fuerza iónica ajustada hasta = 0,1 M), se pusieron en un vial de vidrio que se cerró herméticamente y se puso en un rotor de laboratorio en una incubadora a 25°C. Después de 1, 5 y 7 días, las muestras se filtraron y se ensayaron mediante HPLC. La solubilidad de la forma 2 (mg/ml), en los diversos punto temporales, con y sin cloruro sódico, se muestra en la tabla posterior:

	Día 1	Día 5	Día 7
Sin NaCl	0,1867 (pH 4,91)	0,1957 (pH 4,73)	0,1337 (pH 4,79)
NaCl (I=0,1)	0,2192	0,2441 (pH 4,83)	0,2157 (pH 4,85)

- 15 La forma 2 del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato se probó bajo diversas condiciones para determinar la estabilidad de la sustancia farmacológica. No se observó degradación de la forma 2 envasada durante 1 mes bajo condiciones aceleradas (40°C-75% de HR o 25°C-60% de HR). El envasado era una bolsa de plástico de polietileno de baja densidad doble dentro de un recipiente de HDPE.

## Estabilidad del polimorfo cristalino 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato

- 25 Se encontró que los polimorfos cristalinos de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato exhibían un incremento de la estabilidad en comparación con la forma en estado sólido amorfa del ácido carboxílico. La mejora de la estabilidad de los polimorfos cristalinos de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato proporciona la preparación de formas de dosificación farmacéuticas que muestran una reducción de la variabilidad en la dosificación presente en una forma de dosificación dada, reducción en la presencia de impurezas en el producto farmacéutico final y una duración de las formas de dosificación formuladas cuando se comparan con la forma en estado sólido amorfa del ácido carboxílico.

## Ejemplo 12A: difracción de rayos X del polvo (XRPD)

- 35 Los patrones de XRPD se recogieron en un difractómetro Bruker D8 Advance en la configuración  $\theta/\theta$  de Bragg-Brentano. Un haz de rayos X incidente se produjo usando un ánodo de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ) (voltaje del tubo = 40kV, corriente = 40 mA), hecho paralelo con una ranura de Soller de 1,0 mm sobre la cara de la fuente y una ranura de Soller secundaria de 1,0 mm sobre la cara del detector. La radiación  $\text{CuK}\beta$  se retiró con una ranura monocromadora de grafito de 1,0 mm sobre la cara del detector. Se usó un detector de centelleo (NaI) con una ranura de 0,1 mm. Se usó un barrido continuo de tamaño de etapa  $0,02^\circ 2\theta$  y 5 s por etapa desde  $2-50^\circ 2\theta$ . Aproximadamente 25 mg de material se comprimieron cuidadosamente sobre una pastilla de fondo cero de Si para asegurar una preparación plana. Los datos se recogieron usando el software Bruker Difracc<sup>plus</sup> XRD Commander v2,3. Las listas de picos se generaron usando software Bruker Difracc<sup>plus</sup> EVA v9.0 son sustracción del fondo y separación de  $\text{K}\alpha 2$ . La comprobación del alineamiento del instrumento se realizó con un patrón de aluminio NIST SRM1976. as condiciones del instrumento de XRPD (Bruker D8 Advance) se resumen en la tabla posterior:

Parámetro del instrumento	Ajuste
Configuración	Bragg-Brentano $\theta/\theta$
Tipo de detector	Centelleo (NaI)
Tipo de fuente	$\text{CuK}\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$
Ranura de Soller primaria de la fuente	1,0 mm
Ranura de Soller secundaria del detector	1,0 mm
Ranura del detector	0,1 mm

Parámetro del instrumento	Ajuste
Ranura monocromadora (grafito)	1,0 mm
Intervalo de barrido	2 a 50 °2 $\theta$
Tamaño de la etapa	0,02 °2 $\theta$
Tiempo por etapa	5 s

## Ejemplo 12B: Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

5 La calorimetría de barrido diferencial se realizó usando un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q2000. La calibración de la temperatura se realizó usando indio metálico trazable NIST. Se prepararon muestras por duplicado al cerrar herméticamente aproximadamente 2 - 5 mg (registrados exactamente) de material en un perol no hermético TA Tzero. Un perol no hermético Tzero/tapa se pesó y se usó en la cara de referencia de la celda. Las muestras se calentaron a una velocidad de 10°C/min. de 25°C a 200°C, usando caudal de nitrógeno gaseoso de purga de 50 ml/min. La temperatura de fusión ( $T_m$ ) y el calor de fusión ( $\Delta H_m$ ) se midieron usando el software TA Universal Analysis v4.4.

## 10 Ejemplo 12C: Microscopía electrónica de barrido (SEM)

15 Las imágenes de SEM se recogieron en un JEOL SEM modelo JSM-6100. La muestra se roció sobre una sonda de SEM que contenía cinta de carbono de doble cara y se revistió por bombardeo iónico con oro durante 60 s usando la unidad Denton Desk II. La SEM se realizó con un voltaje de aceleración de 15 kV. Las imágenes se recogieron usando el software DIPS v2,5 (Digital Imaging Processing System) con el barrido lento fijado hasta 800 x 640 píxeles y el integrador a 50  $\mu$ s sin promediar. Las imágenes se recogieron con una amplificación que variaba de 50X a 5000X.

## Ejemplo 12D: Análisis termogravimétrico (TGA)

20 El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó usando un TA Instrument Q5000. La calibración del peso se comprobó usando una pesa de 50 mg certificada. Se prepararon muestras por duplicado al pesar ~5-10 mg de material en un perol de Pt de TA. Las muestras se calentaron a una velocidad de 10°C/min. hasta 200°C, usando un caudal de nitrógeno gaseoso de purga de 25 ml/min. Las pérdidas de peso se midieron usando el software TA Universal Analysis v4.4.

## Ejemplo 13A: Preparación de la forma polimorfa cristalina A de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico

25 Se añadió agua desionizada (0,5 ml) a una suspensión agitada de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico amorfo (1,00 g que contenía 1,8% en peso de agua) y acetato de etilo (4 ml) produciendo una mezcla bifásica, que se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La lechada resultante se filtró bajo vacío y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (2 x 10 ml). La torta filtrante se secó a vacío a 18-20°C con un barrido con nitrógeno durante 4,5 horas para dar 0,78 g de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico que contiene 13,0% en peso de agua (70,3% de recuperación, base anhidra). El sólido aislado se denominó forma A.

30

## Ejemplo 13B: Análisis de la forma A polimorfa cristalina de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico

## Difracción de rayos X del polvo

35 Se analizaron un patrón de XRPD de Panalytical y uno de Inel. La reproducibilidad y las intensidades relativas de los picos estaban muy de acuerdo entre los patrones de difracción de rayos X del polvo, indicando buenas estadísticas de partículas y orientación. El patrón de XRPD para la forma A se muestra en la Figura 13; los picos observados y representativos en el patrón de XRPD se muestran en las tablas posteriores:

Forma A Observada			Forma A Representativa		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d(\text{\AA})$	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	espacio $d(\text{\AA})$	Intensidad (%)
$4.90 \pm 0.10$	$18.027 \pm 0.375$	71	$4.90 \pm 0.10$	$18.027 \pm 0.375$	71
$6.86 \pm 0.10$	$12.891 \pm 0.191$	100	$6.86 \pm 0.10$	$12.891 \pm 0.191$	100
$8.41 \pm 0.10$	$10.512 \pm 0.126$	61	$8.41 \pm 0.10$	$10.512 \pm 0.126$	61
$9.83 \pm 0.10$	$8.996 \pm 0.092$	63	$9.83 \pm 0.10$	$8.996 \pm 0.092$	63
$10.13 \pm 0.10$	$8.730 \pm 0.087$	97	$10.13 \pm 0.10$	$8.730 \pm 0.087$	97
$10.60 \pm 0.10$	$8.346 \pm 0.079$	16	$17.92 \pm 0.10$	$4.950 \pm 0.028$	70
$11.92 \pm 0.10$	$7.424 \pm 0.063$	45	$23.10 \pm 0.10$	$3.850 \pm 0.017$	55
$12.32 \pm 0.10$	$7.183 \pm 0.059$	45	$25.29 \pm 0.10$	$3.522 \pm 0.014$	68
$12.57 \pm 0.10$	$7.041 \pm 0.056$	45			
$13.07 \pm 0.10$	$6.772 \pm 0.052$	42			
$14.01 \pm 0.10$	$6.322 \pm 0.045$	21			
$14.48 \pm 0.10$	$6.118 \pm 0.042$	35			
$14.80 \pm 0.10$	$5.988 \pm 0.041$	23			
$15.15 \pm 0.10$	$5.850 \pm 0.039$	52			
$16.28 \pm 0.10$	$5.444 \pm 0.033$	18			

Forma A		Observada	
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)	
16.70 ± 0.10	5.309 ± 0.032	20	
16.90 ± 0.10	5.246 ± 0.031	22	
17.92 ± 0.10	4.950 ± 0.028	70	
18.64 ± 0.10	4.761 ± 0.025	36	
20.88 ± 0.10	4.255 ± 0.020	42	
21.35 ± 0.10	4.163 ± 0.019	25	
21.68 ± 0.10	4.099 ± 0.019	18	
22.42 ± 0.10	3.966 ± 0.018	38	
23.10 ± 0.10	3.850 ± 0.017	55	
23.54 ± 0.10	3.780 ± 0.016	20	
23.95 ± 0.10	3.715 ± 0.015	37	
24.67 ± 0.10	3.609 ± 0.014	44	
25.29 ± 0.10	3.522 ± 0.014	68	
26.38 ± 0.10	3.379 ± 0.013	33	
26.96 ± 0.10	3.307 ± 0.012	33	

Forma A		Representativa	
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)	

Forma A Observada			Forma A Representativa		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
27.63 ± 0.10	3.229 ± 0.012	22			
28.36 ± 0.10	3.147 ± 0.011	29			
29.07 ± 0.10	3.072 ± 0.010	35			

La cantidad vestigial por calorimetría de barrido diferencial para la forma A se muestra en la Figura 14.

5 El espectro de absorción infrarrojo para la forma A se muestra en la Figura 15.

El espectro Raman de la forma A se muestra en la Figura 16.

10 La forma A del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico se probó bajo diversas condiciones para determinar la estabilidad termodinámica. No se observó degradación de la forma A envasada durante 6 meses bajo condiciones aceleradas (40°C-75% de HR). Por otra parte, no se observó degradación de la forma A envasada durante 12 meses bajo condiciones a largo plazo (25°C-60% de HR). El envasado era una bolsa de plástico de polietileno de baja densidad doble dentro de un recipiente de HDPE. Los resultados de estabilidad de la forma A demostraron una mejora sobre el ácido libre amorfo en estado sólido.

15 Ejemplo 14A: Preparación de la forma polimorfa cristalina B del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico

Preparación i:

20 Una mezcla de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico (3,02 g, forma A) y agua-acetato de etilo saturado (6 ml) se agitó a 45-50°C durante 16 horas produciendo una mezcla bifásica, que se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente a lo largo de 2 horas y se agitó durante 21 horas adicionales para dar una suspensión uniforme. La suspensión se filtró a vacío, se lavó con acetato de etilo y la torta filtrante se secó a vacío a 18-20°C con un barrido de nitrógeno durante 2 horas para dar 2,77 g de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico que contiene 12,9% en peso de agua (91,7% de recuperación, base anhidra).

25 Preparación ii:

30 El 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico ( forma A) se agitó a ~50°C en agua-acetato de etilo saturado (0,5 ml) durante la noche, convirtiendo los sólidos en aceite. El aceite se arañó con un palillo de dientes y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de ~3 días, la microscopía óptica indicaba sólidos cristalinos. El líquido se retiró mediante decantación y los sólidos se aislaron.

Los sólidos aislados se denominaron forma B.

Ejemplo 14B: Análisis de la forma polimorfa cristalina B del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico

Difracción de rayos X del polvo

35 Se analizaron un patrón de XRPD de Panalytical y uno de Inel. La reproducibilidad y las intensidades relativas de los picos estaban muy de acuerdo entre los patrones de difracción de rayos X del polvo, indicando buenas estadísticas

de partículas y orientación. El patrón de XRPD para la forma B se muestra en la Figura 17; los picos observados y representativos en el patrón de XRPD se muestran en las tablas posteriores:

Forma B Observada		
$2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
$4.22 \pm 0.10$	$20.939 \pm 0.508$	100
$8.51 \pm 0.10$	$10.392 \pm 0.123$	79
$12.80 \pm 0.10$	$6.917 \pm 0.054$	40
$13.97 \pm 0.10$	$6.337 \pm 0.045$	20
$14.46 \pm 0.10$	$6.126 \pm 0.042$	21
$16.19 \pm 0.10$	$5.475 \pm 0.034$	23
$16.95 \pm 0.10$	$5.231 \pm 0.031$	45
$18.40 \pm 0.10$	$4.821 \pm 0.026$	22
$19.13 \pm 0.10$	$4.639 \pm 0.024$	26
$19.48 \pm 0.10$	$4.558 \pm 0.023$	24

Forma B Representativa		
$2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
$4.22 \pm 0.10$	$20.939 \pm 0.508$	100
$8.51 \pm 0.10$	$10.392 \pm 0.123$	79
$12.80 \pm 0.10$	$6.917 \pm 0.054$	40
$16.95 \pm 0.10$	$5.231 \pm 0.031$	45

Forma B Observada			Forma B Representativa		
$^{\circ}2\theta$	espacio $d(\text{\AA})$	Intensidad (%)	$^{\circ}2\theta$	espacio $d(\text{\AA})$	Intensidad (%)
20.03 ± 0.10	4.433 ± 0.022	25			
21.28 ± 0.10	4.176 ± 0.019	23			
22.56 ± 0.10	3.942 ± 0.017	32			
22.90 ± 0.10	3.883 ± 0.017	27			
23.53 ± 0.10	3.781 ± 0.016	24			
25.64 ± 0.10	3.474 ± 0.013	28			
27.27 ± 0.10	3.271 ± 0.012	18			
28.17 ± 0.10	3.168 ± 0.011	15			
28.72 ± 0.10	3.108 ± 0.011	19			

La cantidad vestigial por calorimetría de barrido diferencial para la forma B se muestra en la figura 18.

5 Ejemplo 15A: Preparación de la forma polimorfa cristalina B' del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico

El 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico (forma B que contiene 12,9% en peso agua) se secó bajo vacío a temperatura ambiente durante 1-3 días dando como resultado un sólido blancuzco, denominado forma B'.

10 Ejemplo 15B: Análisis de la forma B' polimorfa cristalina del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen -1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico

15 El patrón de difracción de rayos X del polvo para la forma B', mostrado en la figura 19, se asemeja al de la forma B, sin embargo, con desplazamientos de picos no uniformes entre los patrones, sugiriendo un estado de solvatación diferente del mismo polimorfo. La cantidad vestigial por calorimetría de barrido diferencial de la forma B' se muestra en la figura 20.

Estabilidad del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato polimorfo cristalino

20 Se encontró que los polimorfos cristalinos de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico exhibían un incremento de estabilidad en comparación con la forma en estado sólido amorfa del ácido carboxílico. La mejora de la estabilidad de los polimorfos cristalinos de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico proporciona la preparación de formas de dosificación farmacéutica que presentan

una variabilidad reducida en la dosificación presente en una forma de dosificación dada, reducción en la presencia de impurezas en el producto farmacéutico final y una duración mejorada de las forma de dosificación formuladas cuando se comparan con la forma de dosificación farmacéutica preparada con la forma sólida en estado amorfo del ácido carboxílico

- 5 Ejemplo 16: Impurezas identificadas en muestras del Compuesto 1 preparadas usando los procedimientos descritos en la presente

Los siguientes compuestos (Compuestos I-X) se identificaron como impurezas en muestras de Compuesto 1, que se preparó usando los procedimientos descritos en la presente, incluyendo los Ejemplos 1 y 2:

ácido 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético;

- 10 ácido 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético;

ácido 2-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético;

ácido 2-(5-bromo-4-(1-ciclopropilnaftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético;

ácido 2-(5-bromo-4-(4-metilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético;

ácido 2-(5-bromo-4-(4-propilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético;

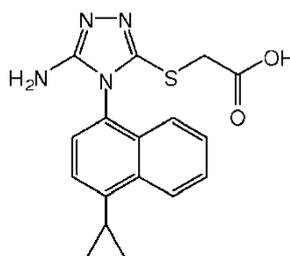
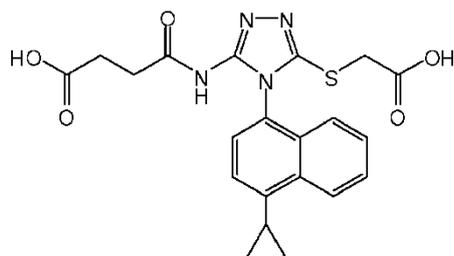
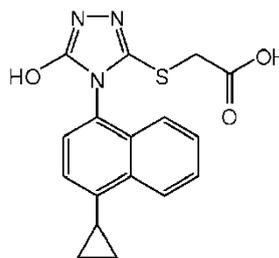
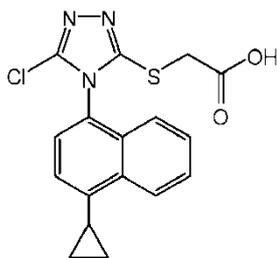
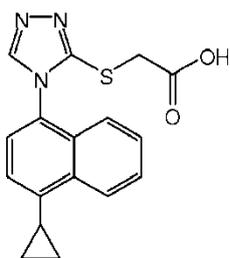
- 15 ácido 2-(5-bromo-4-(5-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético;

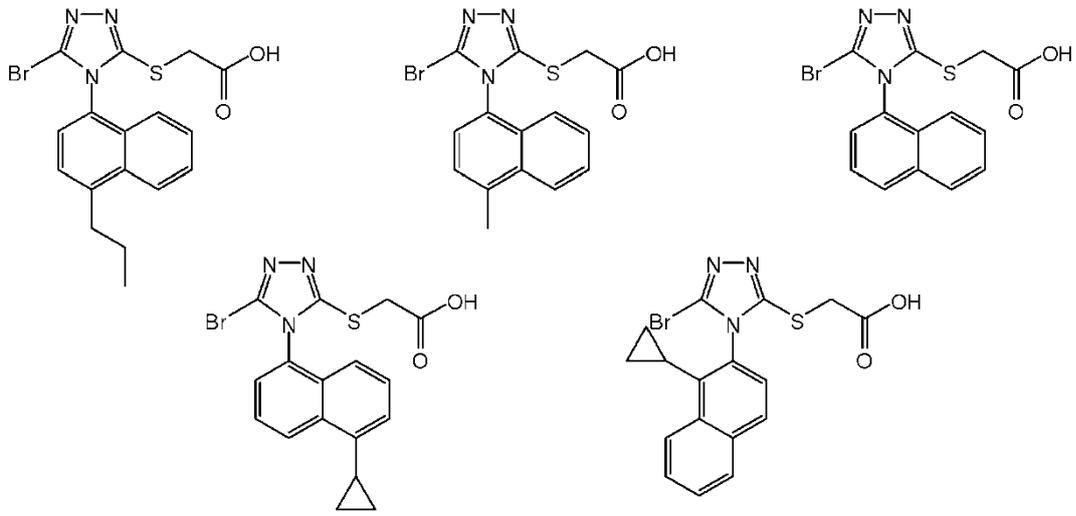
ácido 2-(5-bromo-4-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético;

ácido 2-(5-cloro-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético; y

ácido 4-(5-(carboximetiltio)-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-ilamino)-4-oxobutanoico.

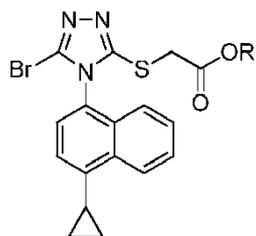
20





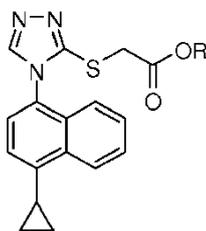
**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (III):



5 Fórmula (III);

que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (II):



10 Fórmula (II);

en la que R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

con N-bromosuccinimida (NBS) y un disolvente.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que

15 R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, isoamilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, terpenilo, bornilo, alilo, linalilo o geranilo; o

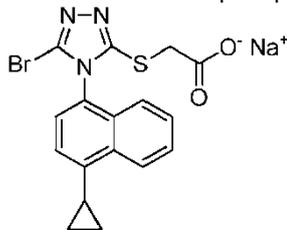
R es metilo o etilo.

20 3. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el compuesto de Fórmula (II), la NBS y el disolvente se agitan:

durante al menos 12 horas; y

25 a una temperatura de entre temperatura ambiente y 32°C.

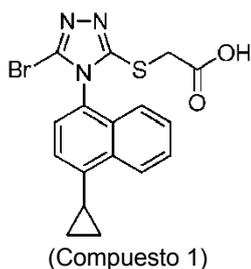
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además poner en contacto el compuesto de Fórmula (III) con una solución de hidróxido sódico para proporcionar el Compuesto 4:



30 (Compuesto 4).

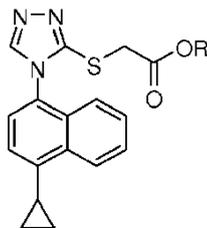
5. El procedimiento según la reivindicación 4, que comprende cristalizar el Compuesto 4 en la solución acuosa de hidróxido sódico.

35 6. El procedimiento según la reivindicación 4, que comprende además poner en contacto el Compuesto 4 con un ácido para proporcionar el Compuesto 1:



y opcionalmente en el que el ácido es ácido bromhídrico.

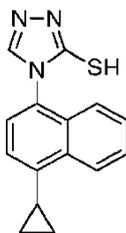
- 5 7. El procedimiento según la reivindicación 4, que comprende además
- (a) disolver el Compuesto 4 en agua y añadir acetato de etilo a la mezcla; y
- (b) poner en contacto la mezcla bifásica de la etapa (a) con un ácido y separar la fase orgánica para proporcionar el Compuesto 1.
- 10 8. Una mezcla de reacción que comprende un compuesto de Fórmula (II):



Fórmula (II);

en la que R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

- 15 un agente de bromación; y
- un disolvente;
- y opcionalmente en donde el agente de bromación es N-bromosuccinimida (NBS).
9. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que un compuesto de Fórmula (II) se prepara mediante un
- 20 procedimiento que comprende:
- poner en contacto el compuesto 5:

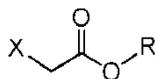


(Compuesto 5);

- 25 con:
- una base;

un disolvente; y

un compuesto de Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

5 en la que X es halo, tosilato, mesilato, triflato o besilato; y

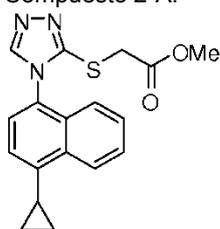
R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>

y opcionalmente

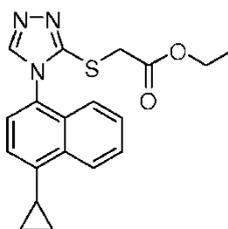
(i) en donde el compuesto de Fórmula (IV) se selecciona de bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo y cloroacetato de etilo; o

10 (ii) en donde un producto de reacción en bruto que comprende un compuesto de Fórmula (II) se lava con una mezcla enfriada de acetato de etilo e isopropanol.

10. Compuesto 2 o Compuesto 2-A:

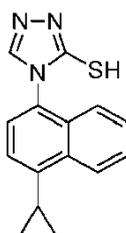


(Compuesto 2)



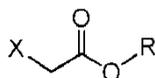
(Compuesto 2-A)

15 11. Una mezcla de reacción que comprende el Compuesto 5:



(Compuesto 5);

un compuesto de Fórmula (IV):



Fórmula (IV);

20

en la que:

X es un grupo de salida; and

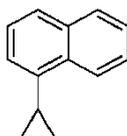
R es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o -cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

una base; y  
un disolvente;

5 y opcionalmente en el que el compuesto de Fórmula (IV) es bromoacetato de metilo, bromoacetato de etilo, cloroacetato de metilo o cloroacetato de etilo.

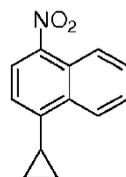
12. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el Compuesto 5 se prepara mediante un procedimiento que comprende:

10 (5-i) poner en contacto el Compuesto 6:



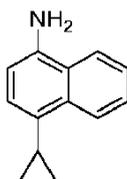
(Compuesto 6);

con ácido nítrico, agua y un disolvente para proporcionar el compuesto 7:



15 (Compuesto 7)

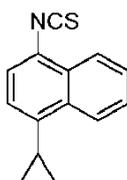
(5-ii) poner en contacto el Compuesto 7 con hidrógeno, paladio sobre carbón vegetal y uno o más disolventes para proporcionar el Compuesto 8:



(Compuesto 8);

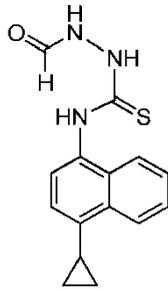
20 (5-iii) poner en contacto el Compuesto 8 con un ácido para proporcionar una sal del Compuesto 8;

(5-iv) poner en contacto la sal del Compuesto 8 de la etapa (5-iii) con una base, tiofosgeno y un disolvente para proporcionar el Compuesto 9:



(Compuesto 9);

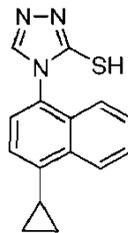
(5-v) poner en contacto el Compuesto 9 con formilhidracina y un disolvente para proporcionar el Compuesto 10:



(Compuesto 10);

y

5 (5-vi) poner en contacto el Compuesto 10 con una base, agua y un disolvente para proporcionar el Compuesto 5:



(Compuesto 5).

FIGURA 1

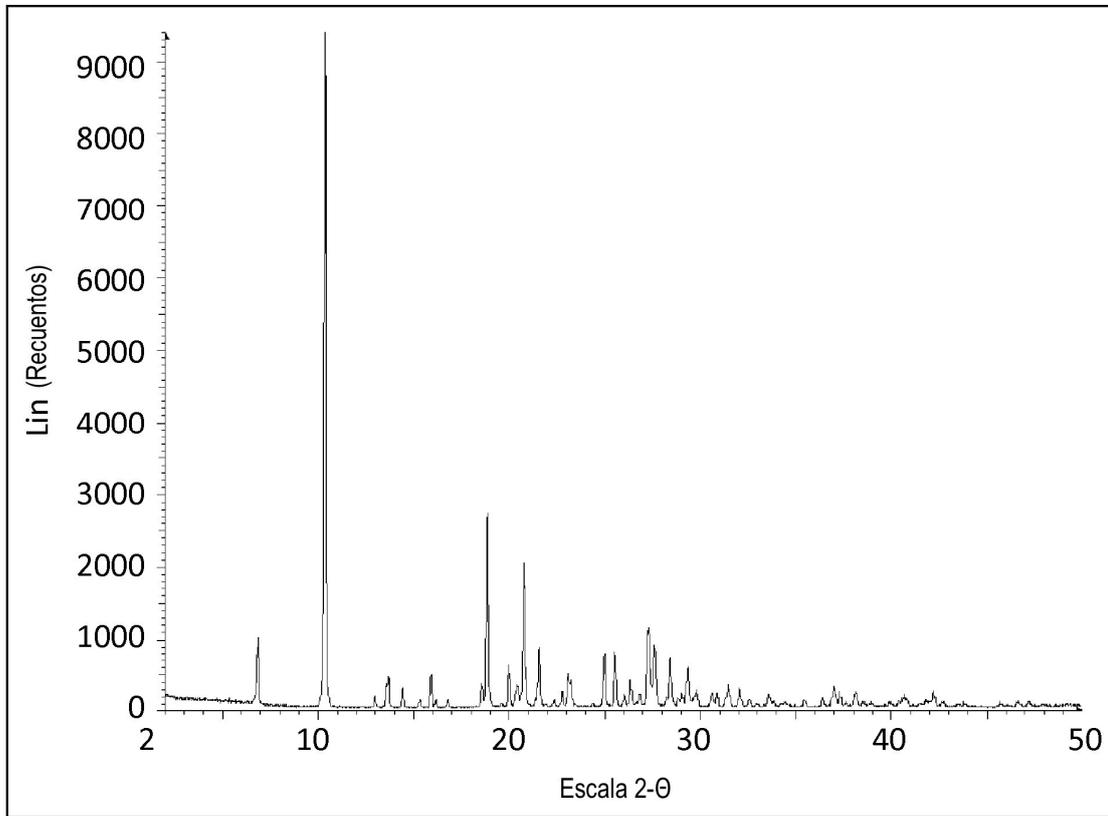


FIGURA 2

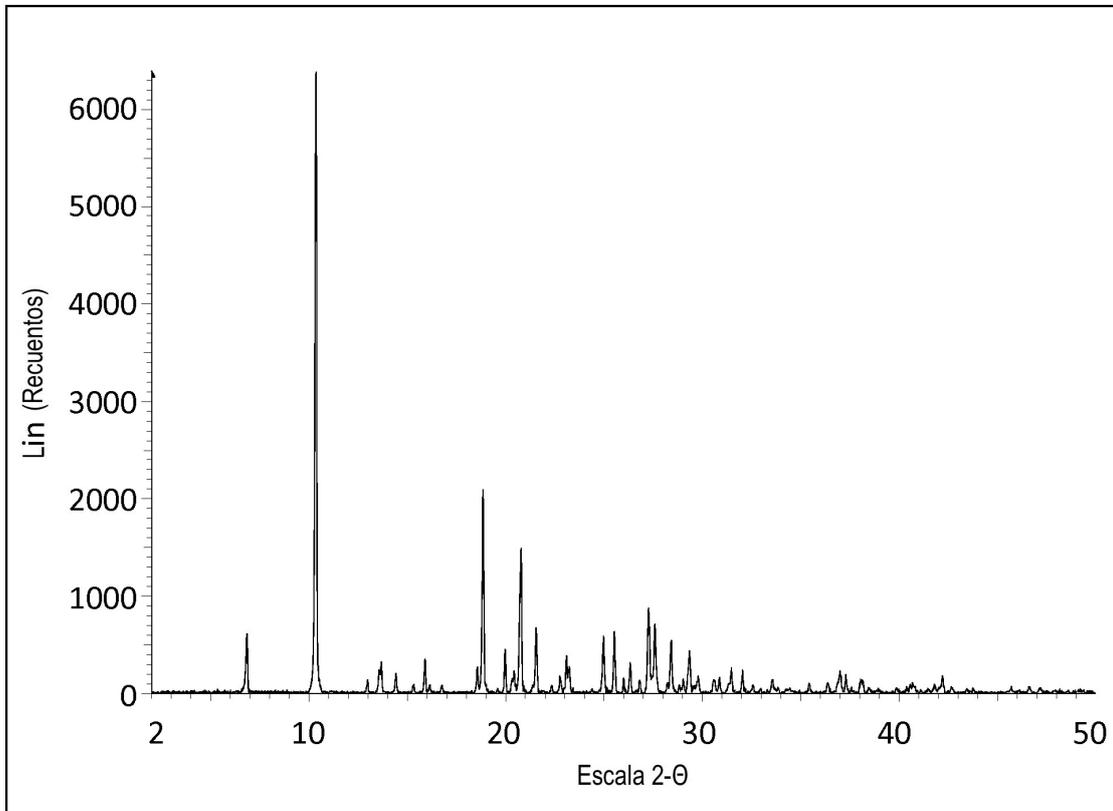


FIGURA 3

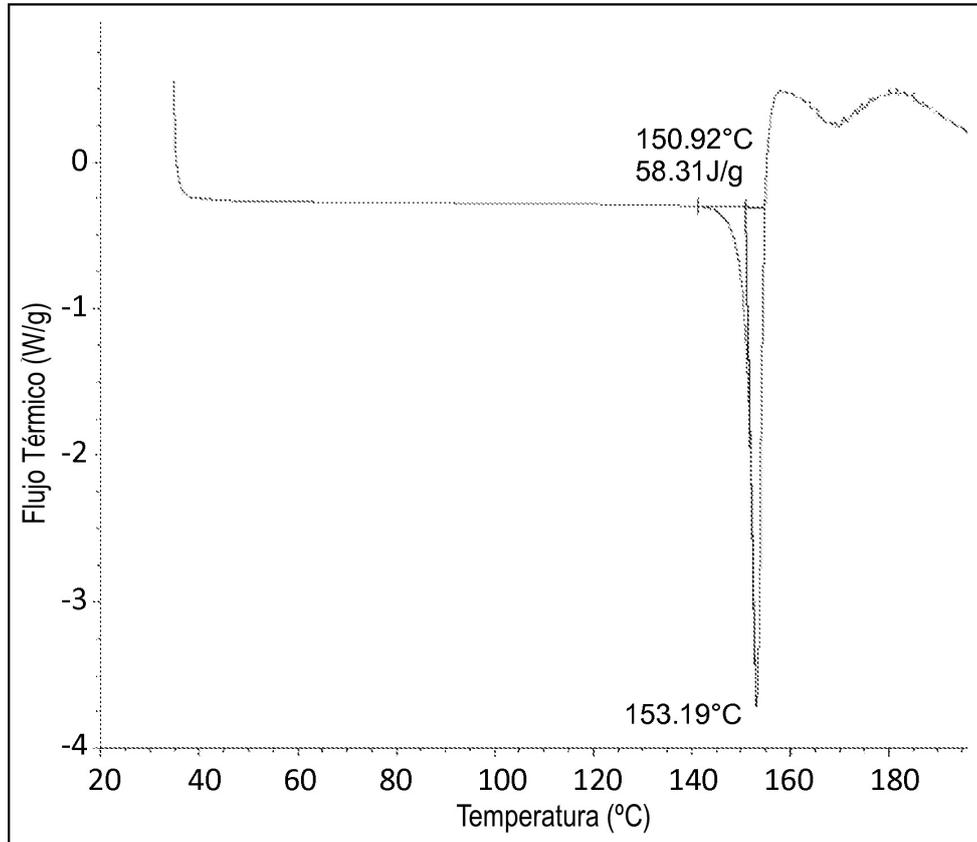


FIGURA 4

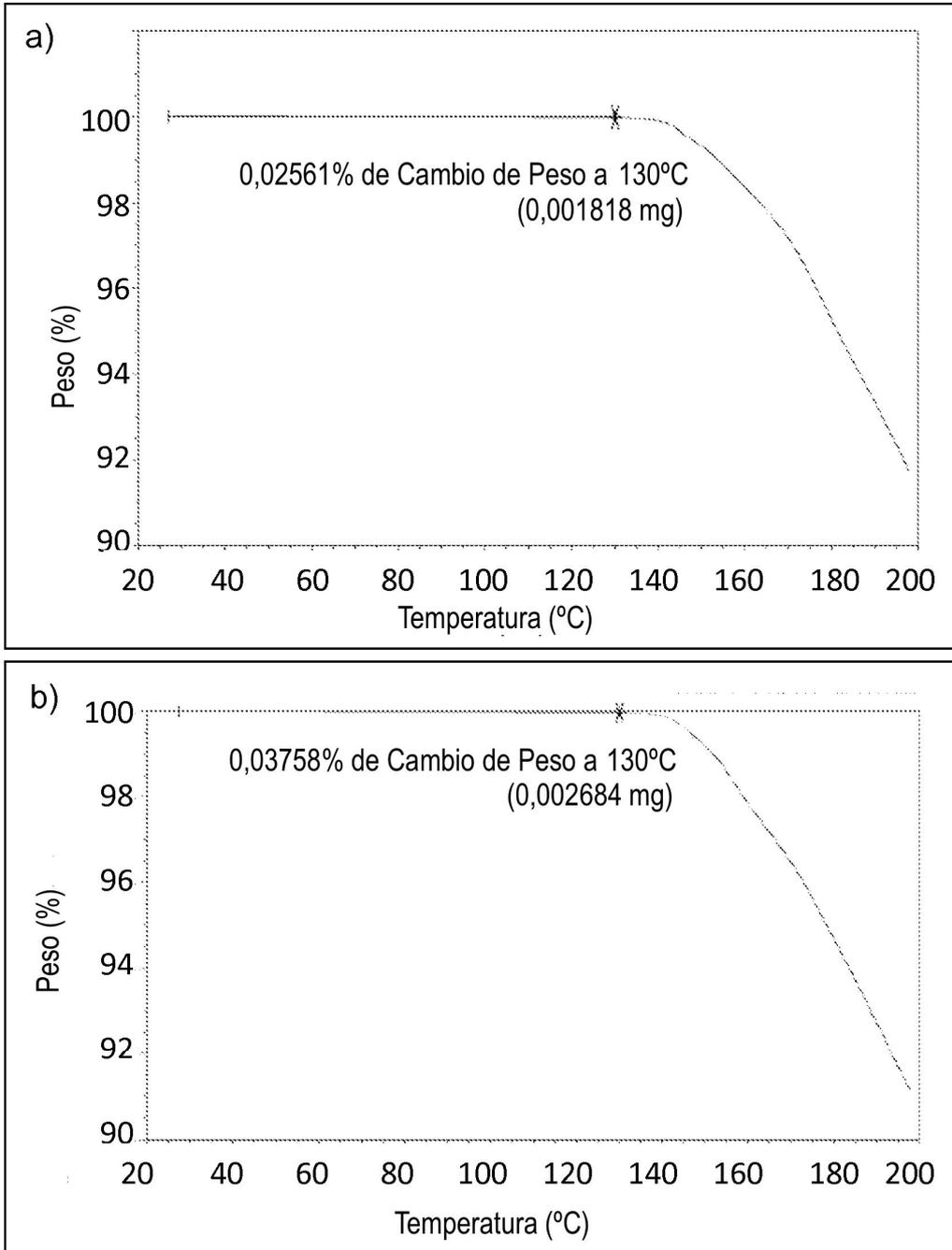


FIGURA 5

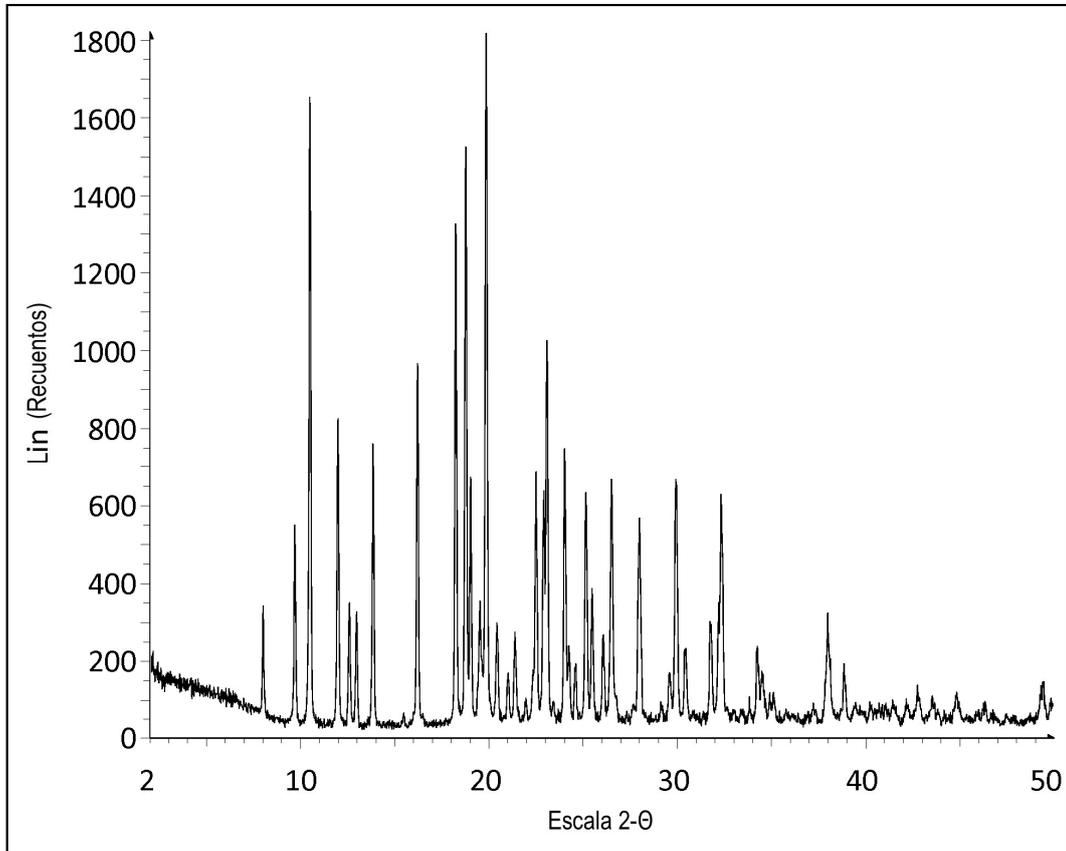


FIGURA 6

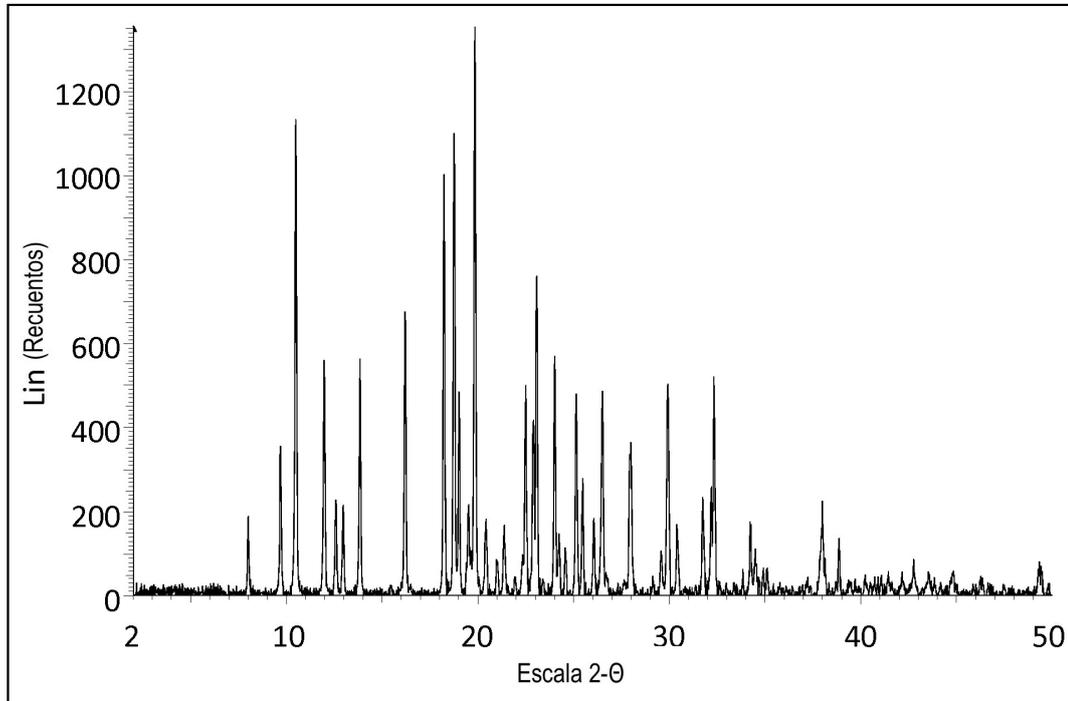


FIGURA 7

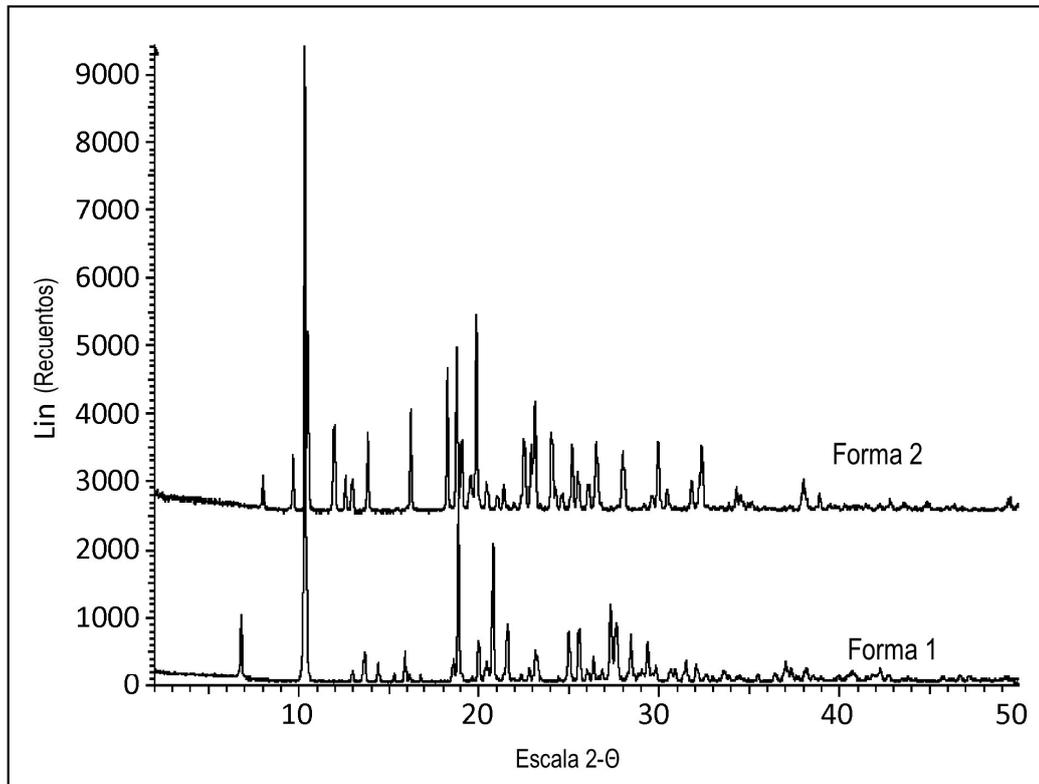


FIGURA 8

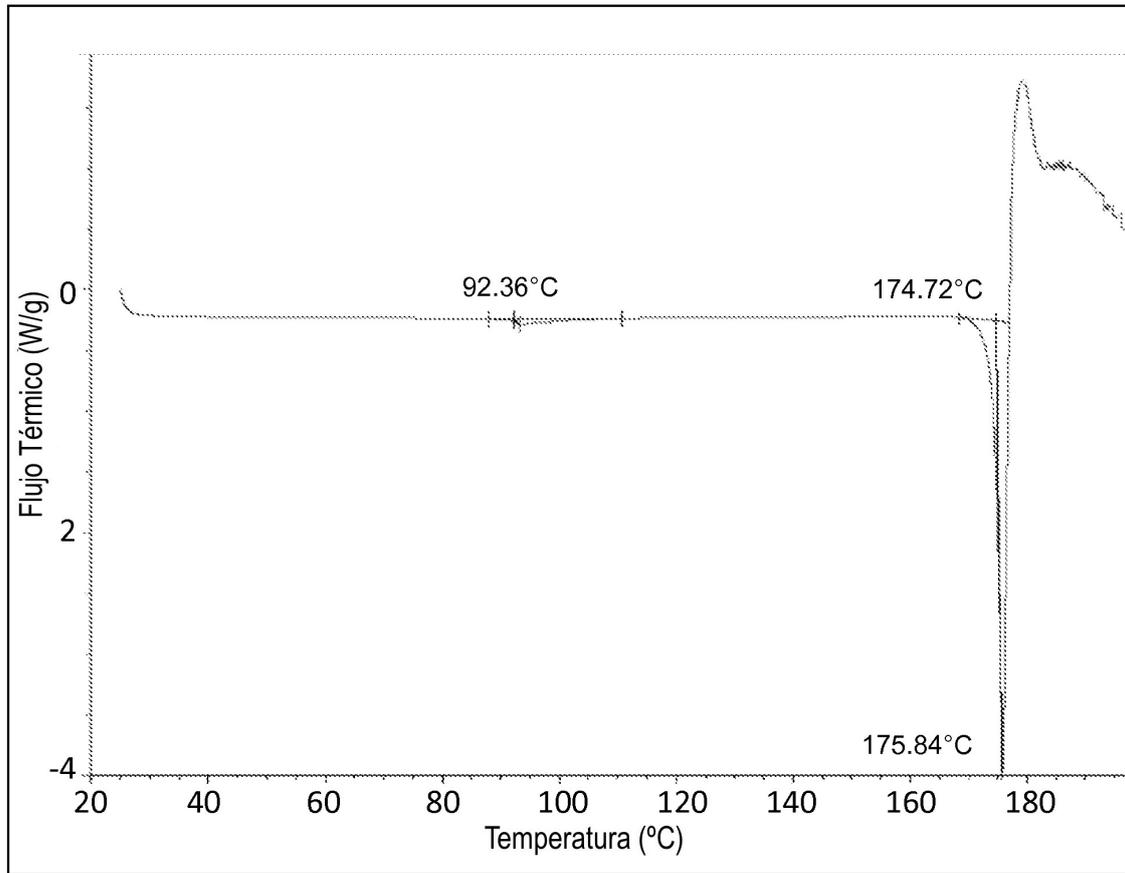


FIGURA 9

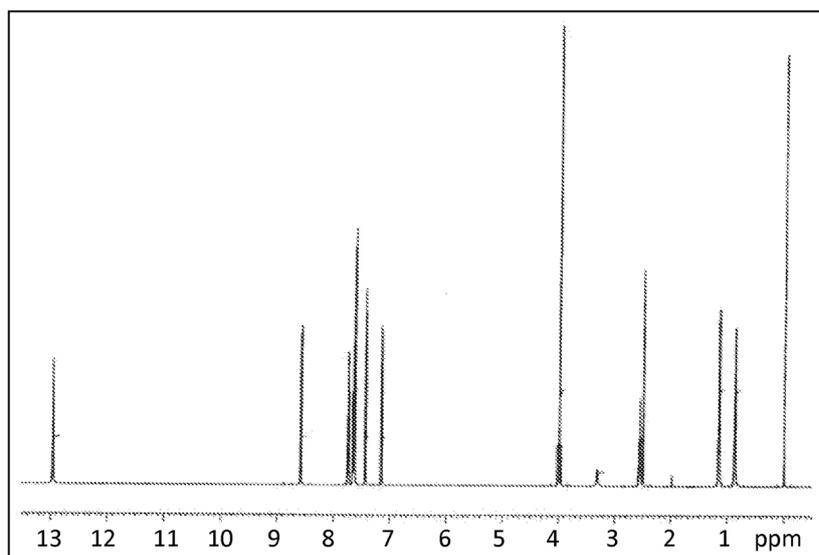


FIGURA 10

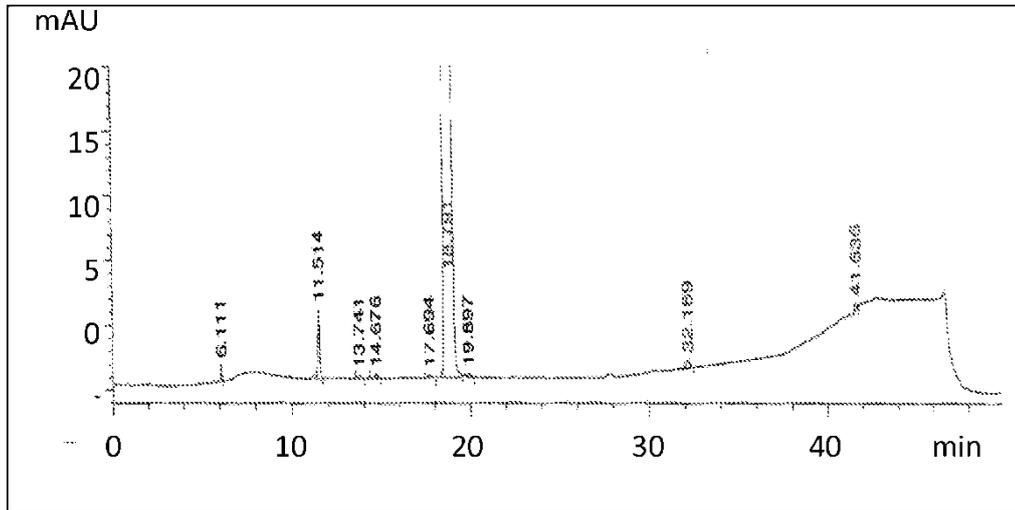


FIGURA 11

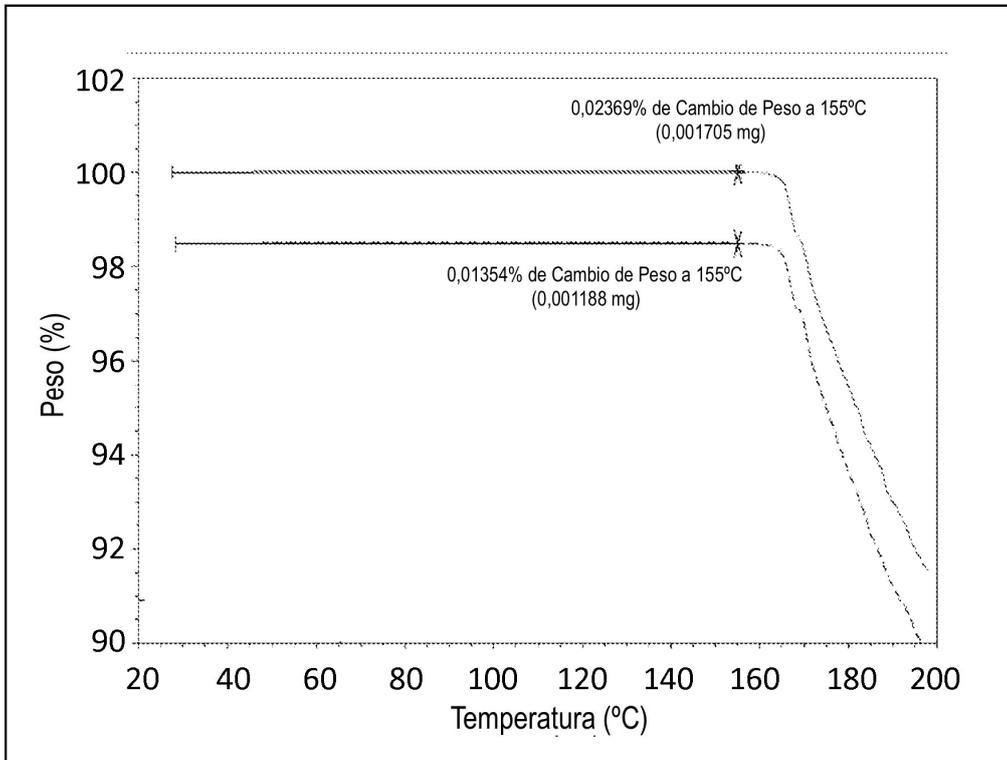
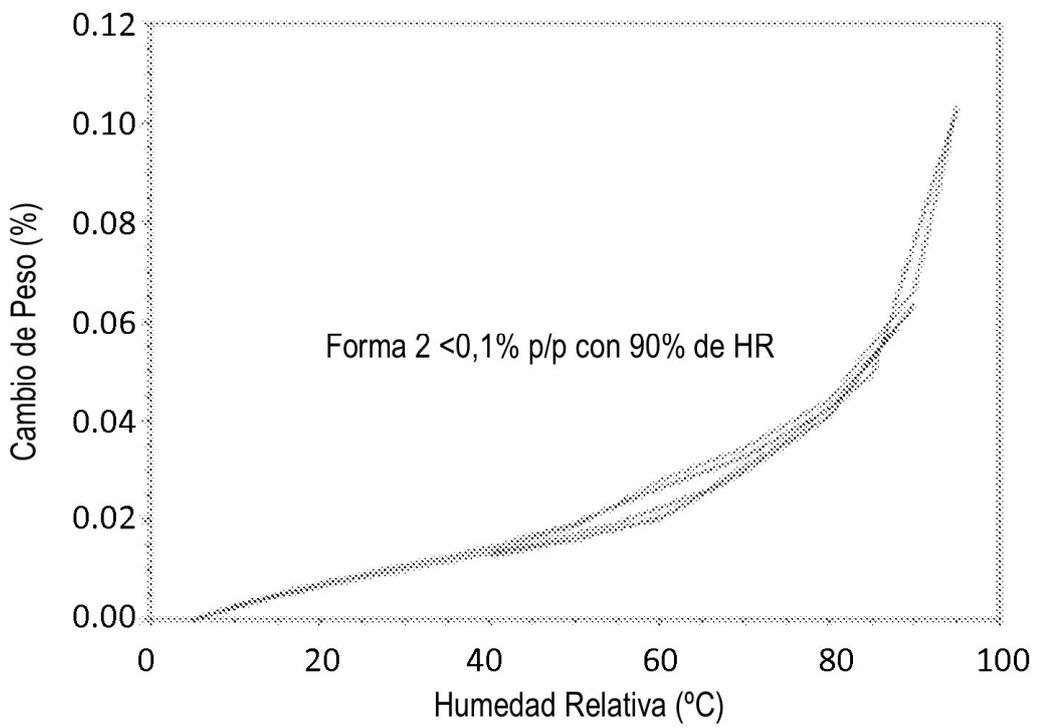
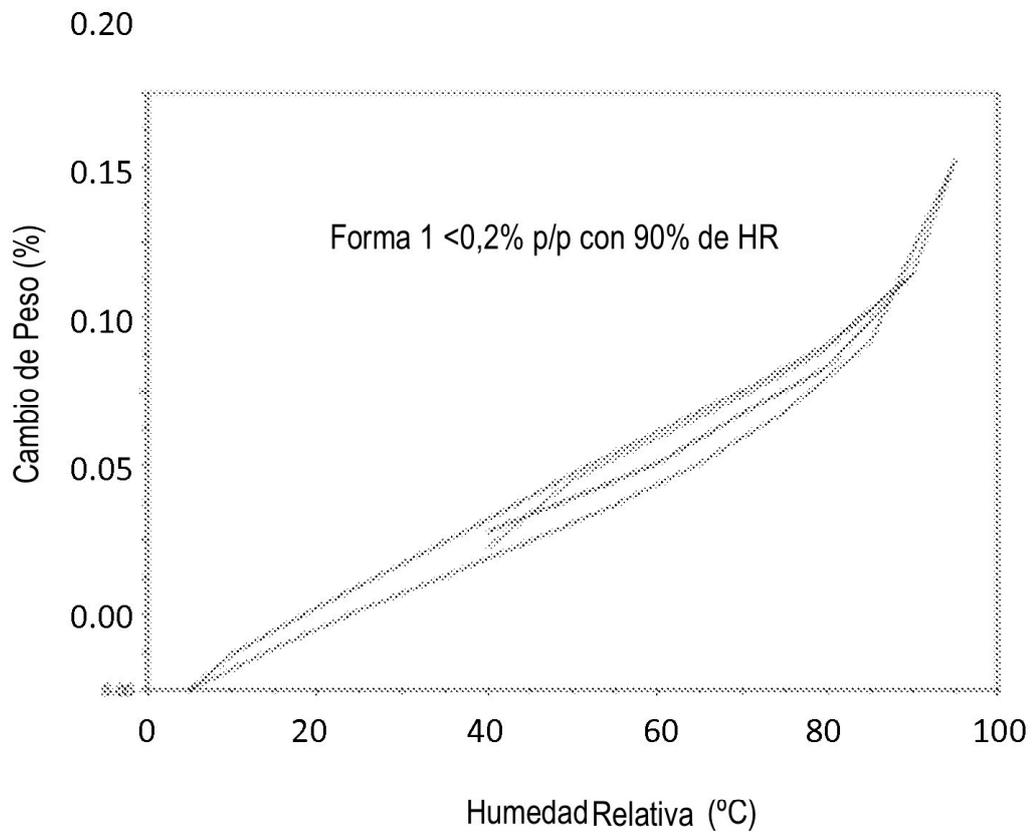


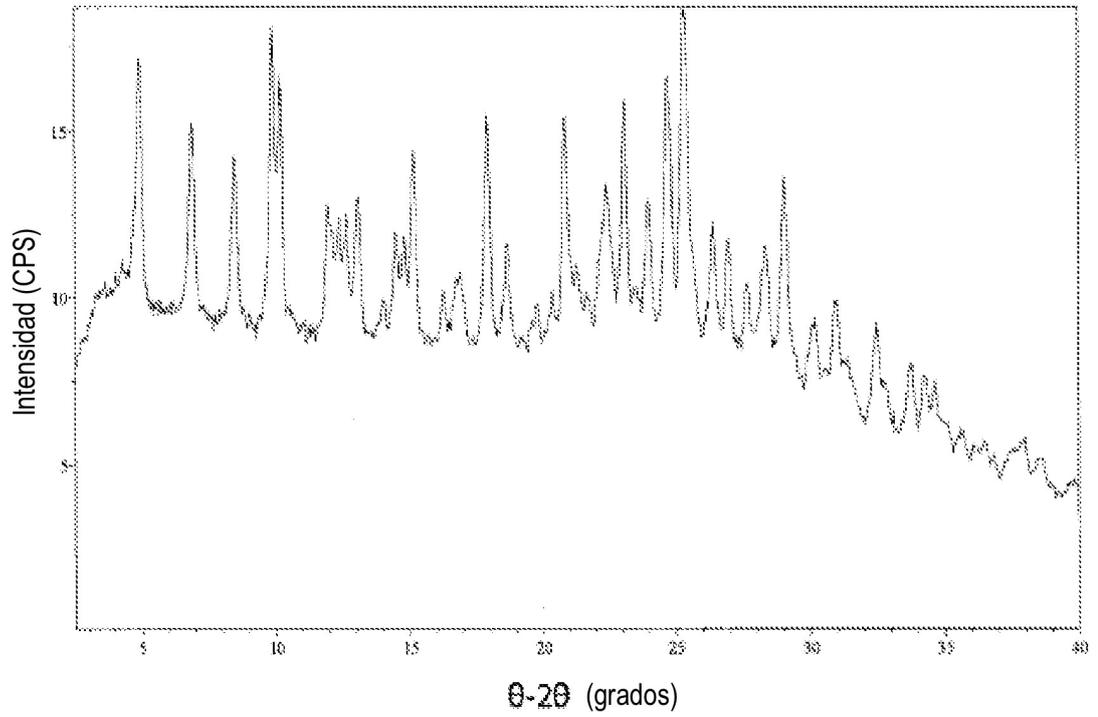
FIGURA 12



**FIGURA 13**

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico,

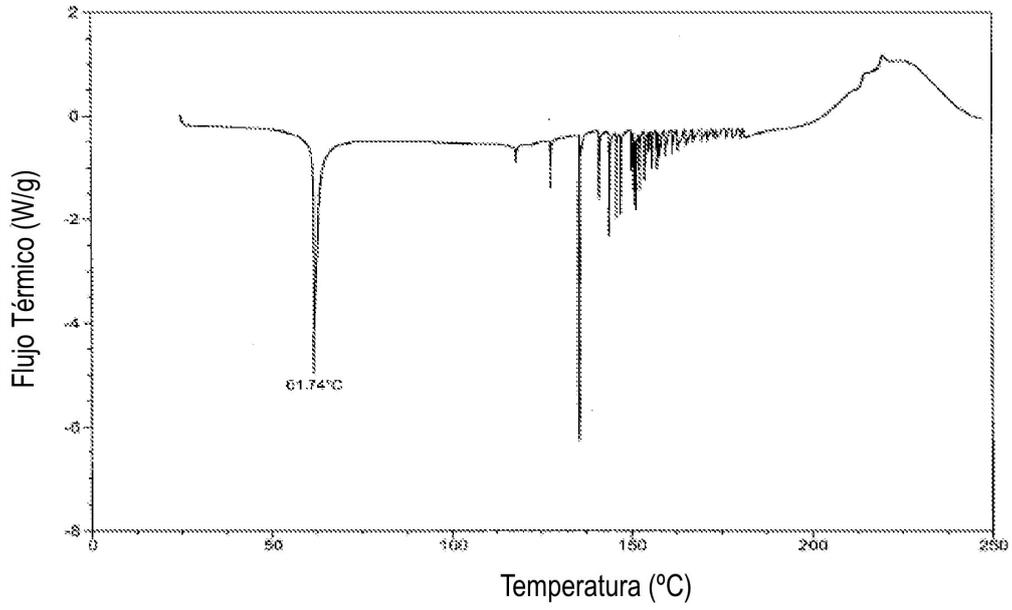
Forma Polimorfa A: Diagrama de Difracción de Rayos X del polvo



**FIGURA 14**

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico,

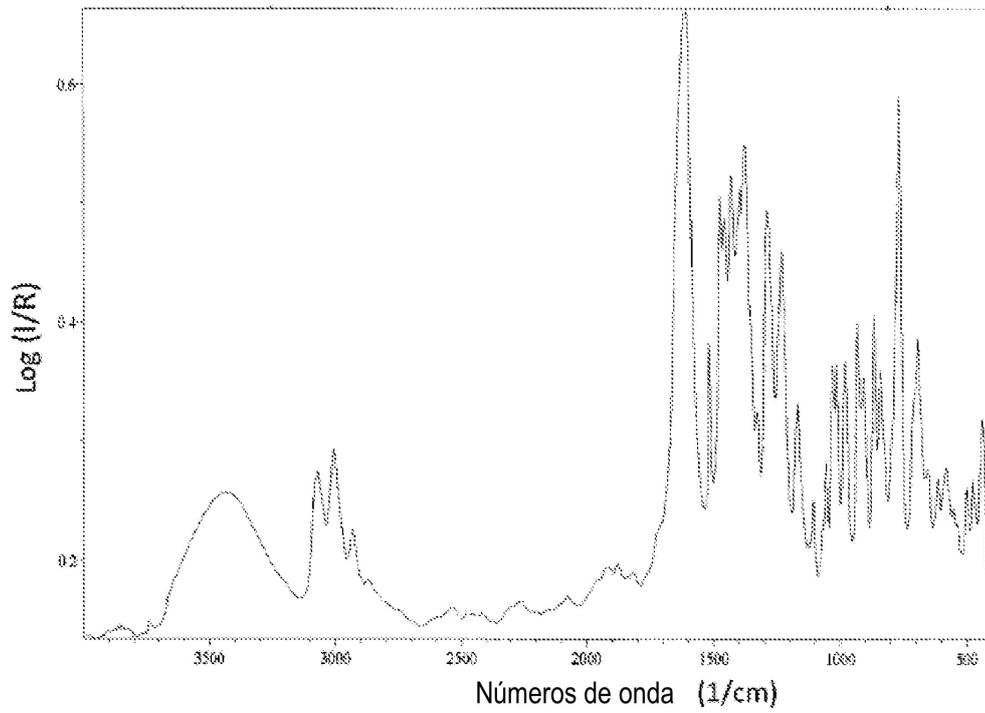
Forma Polimorfa A: Calorimetría de Barrido Diferencial



**FIGURA 15**

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico,

Forma Polimorfa A: Espectro IR



**FIGURA 16**

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico,

Forma Polimorfa A: Espectro Raman

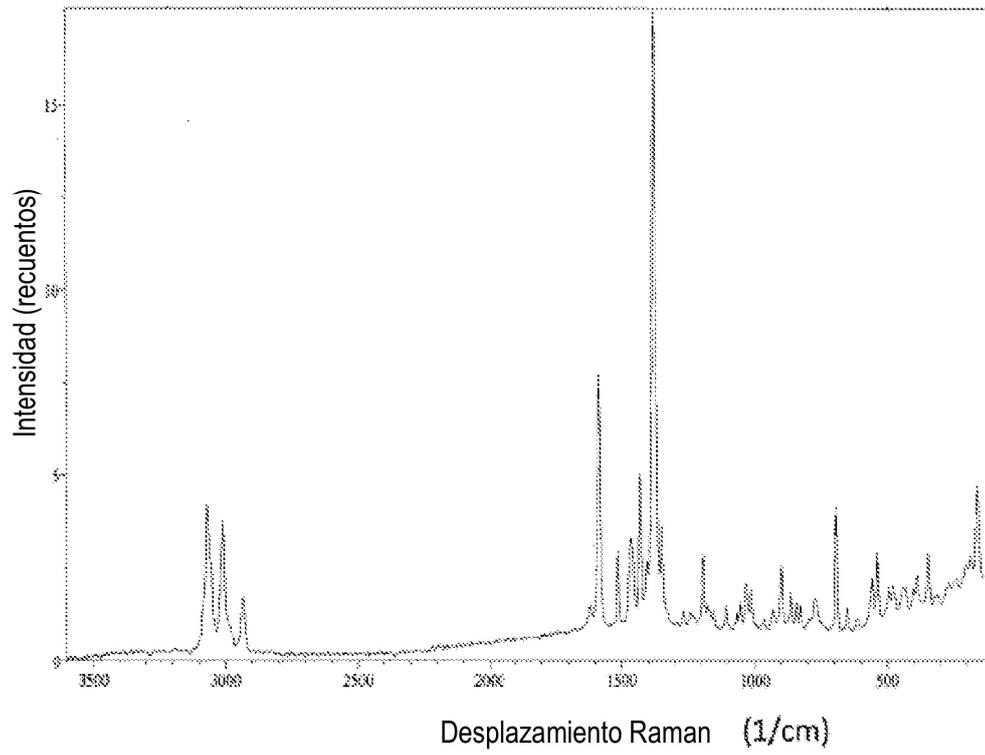
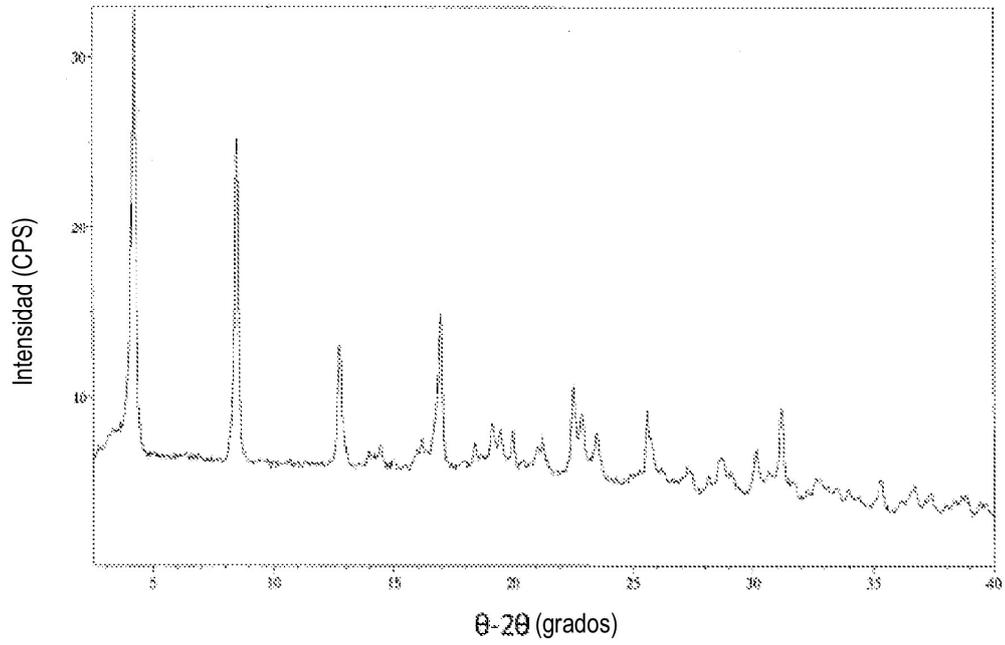


FIGURA 17

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico,

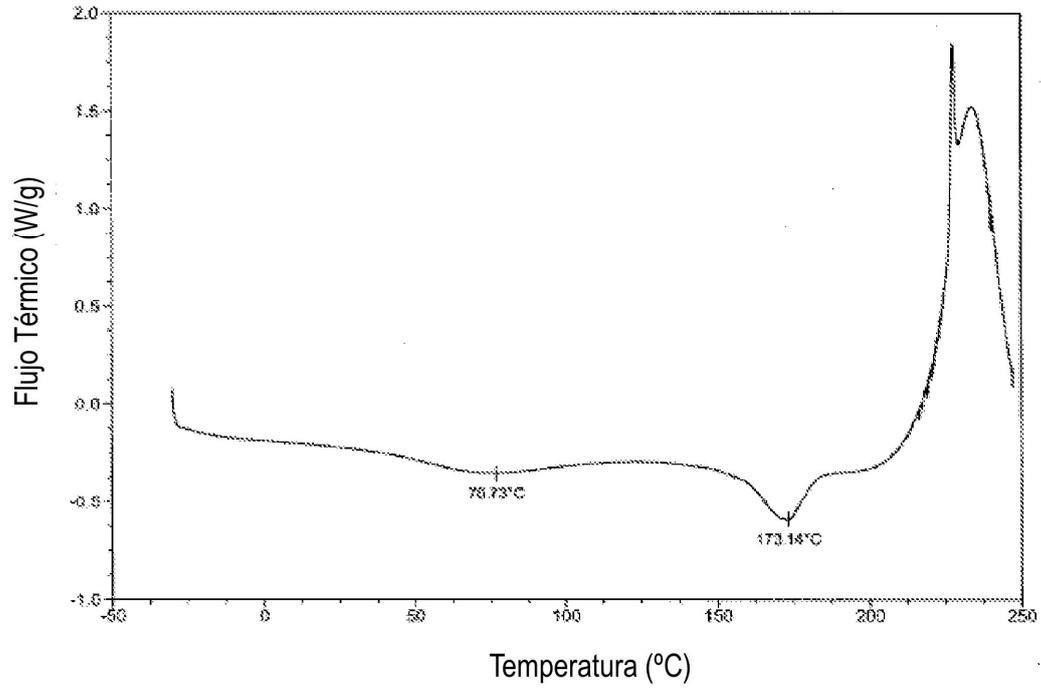
Forma Polimorfa B: Diagrama de Difracción de Rayos X del polvo



**FIGURA 18**

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico,

Forma Polimorfa B: Calorimetría de Barrido Diferencial



**FIGURA 19**

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico,

Forma Polimorfa B': Diagrama de Difracción de Rayos X del polvo

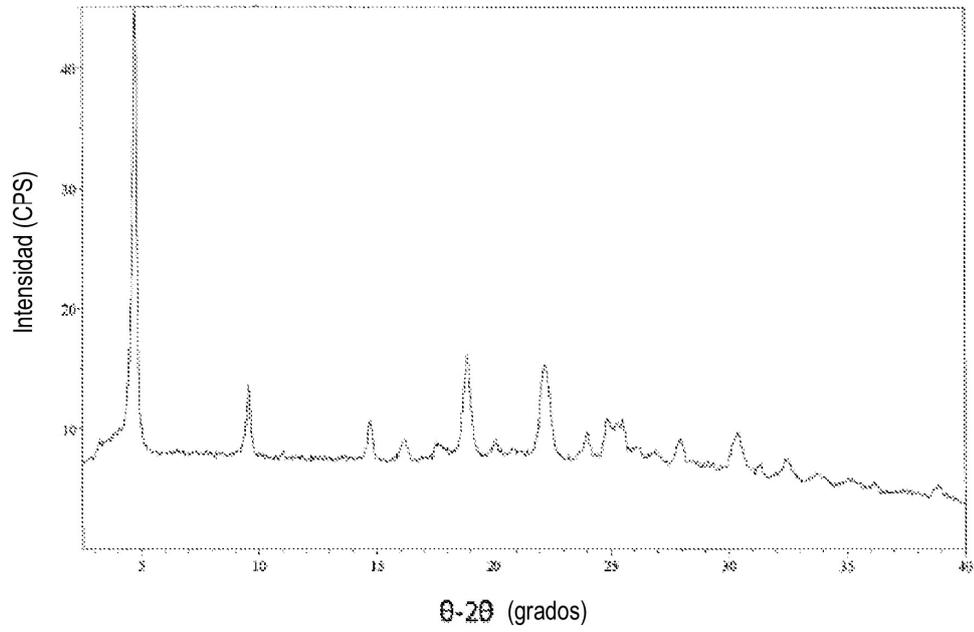


FIGURA 20

2-(5-Bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico,  
Forma Polimorfa B': Calorimetría de Barrido Diferencial

