

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 462**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2009** **PCT/US2009/046256**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009** **WO09149258**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2009** **E 09759417 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017** **EP 2280955**

54 Título: **Forma cristalina de la 6-[(4s)-2-metil-4-(2-naftil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]piridazin-3-amina**

30 Prioridad:

04.06.2008 US 58717

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

02.02.2018

73 Titular/es:

ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC. (100.0%)
26 Corporate Circle
Albany, NY 12203, US

72 Inventor/es:

QIU, JUN;
GAO, QI;
LIU, SHUANG;
HU, MIN;
YANG, YUH-LIN, ALLEN;
ISHERWOOD, MATTHEW y
AMIN, RASIDUL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 652 462 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

Forma cristalina de la 6-[(4s)-2-metil-4-(2-naftil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]piridazin-3-amina

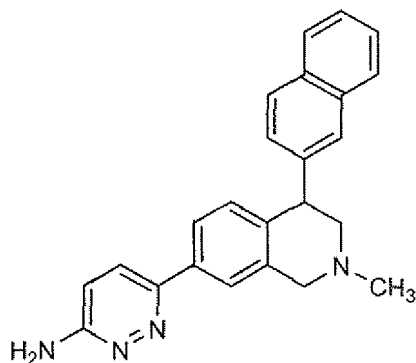
- 5 La presente divulgación se refiere generalmente a una forma cristalina de 6-[(4S)-2-metil-4-(naftil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]piridazin-3-amina. La presente divulgación se refiere también generalmente a una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina, así como a métodos de utilizar una forma cristalina en el tratamiento de la depresión y otras dolencias y métodos para obtener dicha forma cristalina.
- 10 La depresión mayor (depresión unipolar) es una dolencia de alta prevalencia y de una carga global muy alta. La prevalencia de la enfermedad en los Estados Unidos se estimó en aproximadamente un 6 % en un periodo de doce meses y un 16 % durante toda la vida (Véase, Kessler R.C. et al., "Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication", Arch. Gen. Psychiatry, 62:617-627 (2005)). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el impacto del trastorno es elevado siendo la depresión la cuarta
- 15 causa principal de la carga de la enfermedad (Véase, Ustun, J.L. et al., "Global burden of depressive disorders in the year 2000", Brit. J. Psychiatry, 184:386-392 (2004)). Existen muchos síntomas asociados con la depresión mayor. Estos síntomas se encuentran comprendidos generalmente en las dos categorías principales de estado de ánimo deprimido y pérdida de interés y placer (anhedonia).
- 20 Aunque la base etiológica de los trastornos del estado de ánimo no está clara, existen líneas de evidencia que indican que los trastornos están asociados con una disregulación de sistemas monoaminérgicos, es decir, aquellos que implican dopamina, norepinefrina y serotonina (Véase, Garlow, S.J. et al., "The neurochemistry of depressive disorders: clinical studies", Neurobiology of Mental Illness, 2ª Ed., Charney, D.S. et al., eds., págs. 440-460 (2004)). Por ejemplo, se han notificado comúnmente anomalías en los niveles de metabolitos de serotonina, norepinefrina y
- 25 dopamina en pacientes deprimidos. Además, las principales farmacoterapias aplicadas a la depresión están dirigidas a sistemas de monoaminas, principalmente serotonina y norepinefrina.
- Se informa que la tasa de respuesta de los antidepresivos típicos es del orden del 65 % aunque la remisión del trastorno es solo de aproximadamente el 30 % (Véase, Hirschfeld, R.M. et al., "Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options", J. Clin. Psychiatry, 63:826-837 (2002)). El inicio de la acción de los fármacos para la depresión es a menudo largo, del orden de 4 semanas para la respuesta. Por consiguiente, nuevos fármacos para el tratamiento de la depresión, así como otras dolencias, que tienen una tasa de respuesta, remisión o comienzo mejorada representarían una importante mejora sobre los tratamientos actuales. El espectro de alivio de los síntomas es también un componente importante de la eficacia ya que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRI) y los inhibidores de recaptación de la serotonina-norepinefrina (SNRI), aunque son eficaces en los síntomas relacionados con el estado de ánimo deprimido, no son normalmente eficaces en las áreas de motivación e interés por el placer.
- 30 Por consiguiente, existe una necesidad de una eficacia aumentada sobre los SSRI y los SNRI. Además, se desea también la reducción en el grado de efectos secundarios. Por ejemplo, abordar la disminución de la libido, así como los trastornos del sueño y gastrointestinales (GI) asociados con los antidepresivos actuales proporcionaría sustanciales beneficios a los pacientes.
- Una estrategia que ha emergido en el desarrollo de antidepresivos es el uso de inhibidores de la recaptación triples (TRUI), que inhiben conjuntamente la recaptación de la serotonina, la norepinefrina, y la dopamina. Se ha teorizado que estos compuestos tienen un comienzo de la actividad más rápido y una mejor eficacia sobre los antidepresivos inhibidores de la recaptación únicos o dobles debido en parte a la adición del componente de dopamina. Mientras que la teoría de la monoamina de la depresión se centra alrededor de la norepinefrina y la serotonina, existen datos que sugieren también la implicación de la dopamina (Véanse, Dunlop, B.W. et al., "The role of dopamine in the pathophysiology of depression", Arch. Gen. Psychiatry, 64:327-337 (2007) y Papakostas, G.I. et al., "A metaanalysis of clinical trials comparing moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder", Can. J. Psychiatry, 51:783-790 (2006)). La motivación, la concentración y la capacidad de experimentar placer están reguladas en parte a través de sistemas dopaminérgicos centrales e influyen también negativamente en la depresión. Se han observado también subgrupos de pacientes deprimidos que tienen niveles de fluido cerebroespinal (csf) disminuidos del ácido homovanílico del metabolito de la dopamina, sugiriendo una función dopaminérgica disminuida en aquellos pacientes. Durante los últimos años, numerosos estudios han demostrado el beneficio de combinar fármacos que tienen propiedades de inhibición del vehículo de dopamina (DAT), como bupropión y metilfenidato, con SSRI o SNRI (Véase, Marshall, R.D. et al., "Paroxetine/bupropion combination treatment for refractory depression", 16:80-81 (1996); Bodkin, J.A. et al., "Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy", J. Clin. Psychiatry, 58:137-145 (1997); Lavretsky, H. et al., "Combined treatment with methylphenidate and citalopram for accelerated response in the elderly: an open trial", J. Clin. Psychiatry, 64:1410-1414 (2003); Trivedi, M.H. et al., "Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression", N. Engl. J. Med., 354:1243-1252 (2006)).
- 50 En el documento WO 2006/020049 se describe una multitud de compuestos derivados de tetrahidroisoquinolina sustituidos con carbociclos y heterociclos 4-bicíclicos cuyo uso se pretende para el tratamiento de trastornos neurológicos y psicológicos. Entre estos compuestos está 6-(2-metil-4-naftaleno-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-

il)-piridazin-3-ilamina.

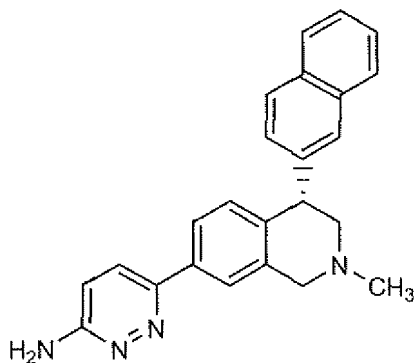
Se desea proporcionar fármacos que dirijan al DAT, el vehículo de la serotonina (SERT), y el vehículo de la norepinefrina (NET). Deseablemente, el fármaco proporcionaría una relación óptima de inhibición de SERT, DAT y NET. Por consiguiente, las ocupaciones de SERT, DAT y NET son criterios farmacológicos importantes a considerar. En un aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que conducen a una ocupación de aproximadamente el 20-60 % de DAT aunque manteniendo la ocupación de SERT mayor de aproximadamente 80 %.

De acuerdo con la presente divulgación, se proporciona una forma cristalina particular de 6-[(4S)-2-metil-4-(naftil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]piridazin-3-amina que puede ser de utilidad en el tratamiento de la depresión, además de otras varias dolencias, *por ejemplo*, trastornos de la ansiedad, dolor, trastorno por déficit de atención (TDA), abandono del tabaquismo y obesidad. Dicha forma cristalina se define en las reivindicaciones.

A efectos de aclaración, el racemato de base libre de rac-6-[(4S)-2-metil-4-(naftil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]piridazin-3-amina, representado por la Fórmula (I) se denomina en el presente documento como Compuesto (1). El (4S)-enantiómero del Compuesto 1, representado por la Fórmula (II), se denomina en el presente documento, en general (sin referencia a ninguna forma cristalina específica), como Compuesto 2. La forma cristalina del Compuesto 2 de acuerdo con la presente divulgación, representada también por la Fórmula (II), se denomina en el presente documento Forma N-1.



Fórmula I: Representa el Compuesto (1) - Racemato



Fórmula II: Representa el Compuesto 2, (4S)-enantiómero del Compuesto I y la Forma N-1

Se ha descubierto que la Forma N-1, puede cristalizarse repetidamente y proporcionar una alta solubilidad en medio acuoso y excelente capacidad de purificación, haciéndola por tanto un candidato adecuado para el desarrollo de fármacos.

En su primer aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma N-1.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma N-1, caracterizada por los siguientes parámetros de la celdilla unidad:

Dimensiones de la celdilla:

a = 8,4299(4) Å
b = 6,0698(3) Å

$c = 19,0689(12) \text{ \AA}$

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 100,169(2)^\circ$

$\gamma = 90^\circ$

5 Grupo espacial monocíclico, $P2_1$

Volumen $960,39(9) \text{ \AA}^3$

Z, Densidad calculada 2, $1,267 \text{ g/cm}^3$

10 en el que la medición de la forma cristalina de la base libre se realiza a una temperatura entre aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C .

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma N-1, caracterizada por coordenadas atómicas fraccionales en la celdilla unidad como se relaciona en la Tabla 3, Coordenadas atómicas.

15 En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma N-1 con picos característicos en el modelo de difracción de rayos X en polvo a valores de dos teta de $4,6 \pm 0,1$, $9,4 \pm 0,1$, $10,6 \pm 0,1$, $14,1 \pm 0,1$, $15,4 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $19,5 \pm 0,1$ a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C , basándose en un modelo de alta calidad recogido con un difractómetro ($K\alpha$ de Cu) capilar con rotación, con 2θ calibrado según el National Institute of Standards and Technology (NIST) u otro patrón adecuado.

20 En un quinto aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma N-1 caracterizada por un fundido con una endoterma de descomposición con un inicio normalmente en el intervalo de $235\text{-}245^\circ\text{C}$.

En un sexto aspecto, la presente divulgación proporciona la Forma N-1 sustancialmente pura.

25 En un séptimo aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprende la Forma N-1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 En un octavo aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma N-1 combinada con uno o más compuestos adicionales que tienen una actividad antidepresión.

Otros aspectos de la presente divulgación pueden comprender las combinaciones adecuadas de dos o más realizaciones y/o aspectos divulgados en el presente documento.

35 Además, otros aspectos de la divulgación serán evidentes de acuerdo con la descripción proporcionada a continuación.

La FIG. 1 ilustra los modelos de difracción de rayos X en polvo experimentales y simulados ($K\alpha$ de Cu $\lambda=1,54178 \text{ \AA}$ a $T = \text{temperatura ambiente}$) de la Forma N-1.

40 La FIG. 2 ilustra el modelo de calorimetría de barrido diferencial de la Forma N-1.

La FIG. 3 ilustra el espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR) de la Forma N-1.

Definiciones

45 Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en el presente documento siguen generalmente el McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, Parker, S.P., ed., McGraw-Hill Book Company, Nueva York (1984) y Eliel, E. et al., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1994). Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, *es decir*, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro y significando (+) o d, que el compuesto, es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico de una par de imágenes especulares también puede denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina, a menudo, mezcla enantiomérica.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular.

60 El término "derivado" significa un compuesto modificado químicamente en el que la modificación se considera rutinaria por el químico normalmente experto, tal como un éster o una amida de un ácido, grupos protectores, tales como grupo bencilo para un alcohol o tiol, y un grupo terc-butoxicarbonilo para una amina.

65 El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Se pretende que el término "halógeno", como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, incluya flúor, bromo, cloro y yodo mientras que se pretende que el término "haluro" incluya el anión fluoruro, bromuro, cloruro y yoduro.

- 5 El término "paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende la Forma N-1 combinada con al menos un vehículo farmacéutico adicional, es *decir*, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, rellenos, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Se pueden usar, por ejemplo, los ingredientes relacionados en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1999).

- 15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación acorde con una relación de riesgo/beneficio razonable.

- 20 Se pretende que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluya las sales no tóxicas sintetizadas a partir de un compuesto que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados, respectivamente, en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, pág. 1445 (1990). Las bases inorgánicas adecuadas tales como las bases de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen El término "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos, y/o iones que forman el cristal.

- 30 Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica. Además, tal como se usa en el presente documento, se pretende que los términos "mezcla racémica" y "racemato" incluyan mezclas equimolares de dos enantiómeros.

- 35 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente divulgación con una o más moléculas de disolventes. Esta asociación física incluye uniones de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporen una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos ilustrativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, y similares.

- 40 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

- La expresión "sustancialmente puro" se refiere a pureza química y pureza de la forma. Más específicamente, la Forma N-1 sustancialmente pura comprende al menos aproximadamente un 95 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 98 % en peso, más preferentemente al menos aproximadamente 99 % en peso de la Forma N-1 y menos de aproximadamente 5 % en peso, preferentemente menos de aproximadamente 2 % en peso, y más preferentemente menos de aproximadamente 1 % en peso de otros compuestos que tienen una estructura química diferente que el Compuesto 2. Además, la Forma N-1 sustancialmente pura comprende al menos aproximadamente un 95 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 98 % en peso, más preferentemente al menos aproximadamente 99 % en peso de la Forma N-1 y menos de aproximadamente 5 % en peso, preferentemente menos de aproximadamente 2 % en peso, y más preferentemente menos de aproximadamente 1 % en peso de cualquier otra forma cristalina del Compuesto 2. Esto significa que la Forma N-1 contiene preferentemente menos de aproximadamente 5 % en peso de otros compuestos, y menos de aproximadamente 5 % en peso de cualquiera otra forma (denominado también "homogeneidad de fase").

- La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total de Fórmula N-1 que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente. Cuando se aplica a un principio activo individual, se administra en solitario, el término se refiere a dicho ingrediente único. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea. Si la Forma N-1 se usa en combinación con otra medicación, es *decir*, un fármaco, la combinación de compuestos descrita en el presente documento puede dar como resultado una combinación sinérgica. Sinergia, como se describe por ejemplo por Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22:27-55 (1984), se produce cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto de los compuestos cuando se administran solos como únicos agentes.

El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir que una enfermedad, trastorno o dolencia se produzca en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o dolencia pero al que no se le ha pronosticado todavía teniéndola; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es *decir*, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es *decir*, producir la regresión de la enfermedad, trastorno y/o dolencia.

5

Preparación general de materiales cristalinos

Las formas cristalinas se pueden preparar mediante varios métodos, incluyendo, por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una fusión, transformación en estado sólido a partir de otra fase, cristalización a partir de un fluido supercrítico, y pulverización en chorro. Las técnicas para la cristalización o la recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla disolvente incluyen, por ejemplo, la evaporación del disolvente, la disminución de la temperatura de la mezcla disolvente, la siembra de cristales de una mezcla disolvente supersaturada de la molécula y/o la sal, la liofilización de la mezcla disolvente, y la adición de antidisolventes (contra disolventes) a la mezcla disolvente. Pueden emplearse técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar formas cristalinas que incluyen polimorfos. Los cristales de fármacos, que incluyen polimorfos, los métodos de preparación y la caracterización de los cristales de fármacos se describen en Bym, S.R. et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2ª Ed., SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Para las técnicas de cristalización que emplean disolventes, la elección del disolvente o disolventes es normalmente dependiente de uno o más factores, tales como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización, y la presión de vapor del disolvente, o la capacidad para dar como resultado una forma cristalina sustancialmente pura. Se pueden emplear combinaciones de disolventes, por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente para dar como resultado una solución, seguido por la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para dar como resultado la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene una baja solubilidad.

En un método para preparar cristales, se suspende y/o agita un compuesto en un disolvente adecuado para dar como resultado una suspensión, que puede calentarse para promover la disolución completa o parcial. El término "suspensión", tal como se usa en el presente documento, significa una solución saturada del compuesto, que puede contener también una cantidad adicional del compuesto para dar como resultado una mezcla heterogénea del compuesto y un disolvente a una temperatura dada.

Se pueden añadir cristales de siembra a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Se puede emplear la siembra para el control del crecimiento de un polimorfo concreto o para el control de la distribución del tamaño de partículas del producto cristalino y/o para dar como resultado una forma cristalina sustancialmente pura. Por consiguiente, el cálculo de la cantidad de semillas necesarias depende del tamaño de la semilla disponible y del tamaño deseado de una partícula del producto promedio como se ha descrito, por ejemplo, en Mullin, J.W. et al., "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," *Chemical Engineering Science*, 26:369-377 (1971). En general, las semillas de tamaño pequeño son necesarias para controlar eficazmente el crecimiento de cristales en el lote. Pueden generarse semillas de tamaño pequeño mediante tamizado, molienda o micronizado de cristales grandes, o mediante microcristalización de soluciones. Debe tenerse cuidado de que la molienda o la micronización de cristales no dé como resultado ningún cambio en la cristalinidad de la forma deseada del cristal (es decir, cambio de amorfa a otro polimorfo).

Una mezcla de cristalización enfriada puede filtrarse al vacío, y los sólidos aislados pueden lavarse con un disolvente adecuado, tal como un disolvente de recristalización en frío, y secarse con una purga de nitrógeno para dar como resultado la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados pueden analizarse mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tal como resonancia magnética nuclear en estado sólido, difracción de rayos X en polvo, o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce normalmente en una cantidad de más de aproximadamente 70 por ciento en peso de rendimiento aislado, preferentemente más de 90 por ciento en peso de rendimiento aislado, basado en el peso del compuesto originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto puede, si fuera necesario, molerse o pasarse simultáneamente a través de un tamiz de malla para extraer el producto.

Se pueden preparar formas cristalinas, por ejemplo, directamente a partir del medio de reacción del proceso para preparar el Compuesto 2. Esto se puede conseguir, por ejemplo, empleando en la etapa de proceso final un disolvente o una mezcla de disolventes a partir de la cual se puede cristalizar la Forma N-1. Como alternativa, se pueden obtener formas cristalinas mediante destilación o técnicas de adición de disolventes. Los disolventes adecuados para este fin incluyen, por ejemplo, disolventes no polares y disolventes polares, incluyendo disolventes polares próticos tales como alcoholes, y disolventes polares apróticos tales como cetonas, los detalles y la selección de los cuales son conocidos por los expertos en la técnica.

La presencia de más de un polimorfo en una muestra puede determinarse mediante técnicas tales como difracción de rayos X en polvo (PXRD) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos extra en un modelo de PXRD medido experimentalmente cuando se compara con un modelo de PXRD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. Se puede calcular la PXRD simulada a

partir de los datos de rayos X de cristal único, D.K., A FORTRAN Program for Calculating X-ray Powder Diffraction Patterns, Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril de 1963). En un aspecto, La Forma N-1 tiene una homogeneidad de fase indicada por menos del 5 por ciento, preferentemente menos del 2 por ciento, y más preferentemente menos del 1 por ciento del área total del pico en el modelo de PXRD medido experimentalmente que surge de los picos extra que están ausentes de un modelo de PXRD simulado.

Preferentemente, la técnica de cristalización proporciona un producto que consiste esencialmente de la Forma N-1. El material cristalizado comprende preferentemente al menos 95 % en peso de la Forma N-1, basado en el peso del Compuesto 2 del composiciones. El material restante puede comprender otra(s) forma(s) del compuesto y/o las impurezas de reacción y/o las impurezas de procesamiento que surgen de su preparación. Puede determinarse la presencia de las impurezas de reacción y/o las impurezas de procesamiento mediante las técnicas analíticas conocidas en la materia, tales como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, o espectroscopía infrarroja.

Caracterización

La Forma N-1 se puede caracterizar utilizando diversas técnicas, que son bien conocidas por las personas normalmente expertas en la materia. Los ejemplos de métodos de caracterización incluyen, aunque no de forma limitativa, difracción de rayos X de cristal único, difracción de rayos X en polvo (PXRD), modelos de rayos X simulados (Yin, S. et al., Am. Pharm. Rev., 6(2):80 (2003)), calorimetría de barrido diferencial (DSC), RMN ¹³C en estado sólido (Earl, W.L. et al., J. Magn. Reson., 48:35-54 (1982)), espectroscopia Raman, espectroscopia infrarroja, isothermas de sorción de humedad, análisis termogravimétrico (TGA), y técnicas de fase caliente.

Las formas pueden caracterizarse y distinguirse utilizando difracción de rayos X de cristal único, que se basan en las mediciones de la celdilla unidad de un cristal único de la Forma N-1. Se proporciona una descripción detallada de las celdas unidad en Stout et al., Ch. 3, Determinación de la estructura de rayos X: A Practical Guide, Macmillan Co., Nueva York (1968). Como alternativa, la disposición única de átomos en relación espacial en el enrejado cristalino puede caracterizarse de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionales observadas. Otro medio para caracterizar la estructura cristalina es mediante el análisis de difracción de rayos X en polvo en el que el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa material en polvo puro, ambos funcionan a la misma temperatura analítica, y las mediciones para la forma del sujeto se caracterizan como una serie de valores 2θ.

Una persona normalmente experta en la materia apreciará que se puede obtener un modelo de difracción de rayos X con una medición de errores que es dependiente de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un modelo de difracción de rayos X pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición empleadas. Debe entenderse adicionalmente que las intensidades relativas pueden variar también dependiendo de las condiciones experimentales, y, por consiguiente, no debe tenerse en cuenta el orden exacto de la intensidad. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un modelo de rayos X convencional es normalmente de aproximadamente un 5 por ciento o menos, y dicho grado de error de medición debe tenerse en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción anteriormente mencionados. Por consiguiente, debe entenderse que las formas del cristal de la presente divulgación no están limitadas a las formas del cristal que proporcionan los modelos de difracción de rayos X completamente idénticos a los modelos de difracción de rayos X representados gráficamente en las Figuras acompañantes divulgadas en el presente documento. Cualquier forma de cristal que proporciona un modelo de difracción de rayos X, y un termograma de DSC sustancialmente idéntico a los divulgados en las Figuras acompañantes se encuentra comprendida en el alcance de la presente divulgación. La capacidad para discernir las identidades sustanciales de los modelos de difracción de rayos X está comprendida en el ámbito de una persona normalmente experta en la materia.

La utilidad

De la Forma N-1, sola o combinada con otros compuestos, se puede usar para tratar la depresión. La Forma N-1, sola o combinada con otros compuestos, se puede usar para tratar otras dolencias, tales como, por ejemplo, dolencias neurológicas, dolencias psiquiátricas y dolencias inmunológicas, *por ejemplo*, trastornos de la ansiedad, dolor, TDA, abandono del tabaquismo y obesidad. La Forma N-1, sola o combinada con otros compuestos, es *decir*, fármacos, se puede usar para tratar pacientes que padecen diversas dolencias (denominadas también "trastornos") administrando a dichos pacientes una dosis de una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento. Los ejemplos de trastornos que pueden ser tratables mediante composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma N-1 incluyen, sin limitación, TDA, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), deterioro cognitivo, trastornos de la ansiedad, trastorno de ansiedad especialmente generalizada (GAD), trastorno de pánico, depresión unipolar, conocido también como depresión mayor, trastorno bipolar, conocido también como depresión maníaca o trastorno maníaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno por estrés postraumático (PTSD), trastorno por estrés agudo, fobia social, fobia simple, trastorno disfórico premenstrual (PMDD), trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno depresivo mayor (MDD), parálisis supranuclear, trastornos alimentarios, especialmente obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, y trastorno de adicción a la comida, analgesia (incluyendo dolor neuropático, especialmente neuropatía diabética), trastorno de drogodependencia (incluyendo dependencias químicas) similares a la adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción al alcohol y

a las anfetaminas, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas del tipo de la enfermedad de Parkinson, síndrome de fase lútea tardía o narcolepsia, trastornos psiquiátricos de ira, tales como, sensibilidad al rechazo, trastornos del movimiento, síndrome de tipo extrapiramidal, trastornos de tic y síndrome de piernas inquietas (RLS), discinesia tardía, parálisis supranuclear, trastornos de la alimentación relacionados con el sueño (SRED), síndrome de alimentación nocturna (NES), incontinencia urinaria (incluyendo incontinencia urinaria por estrés (SUI) e incontinencia mixta), migrañas, síndrome de fibromialgia (FS), síndrome de fatiga crónica (SFC), disfunción sexual, especialmente eyaculación prematura e impotencia masculina, trastornos termorreguladores (por ejemplo, sofocos, que pueden asociarse con menopausia), y dolor lumbar.

10 La presente divulgación proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma N-1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El principio activo, es *decir*, la Forma N-1 en dichas composiciones, comprende normalmente de 0,1 por ciento en peso a 99,9 por ciento en peso de la composición, y comprende a menudo de aproximadamente 5 a 95 por ciento en peso. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con los modificadores farmacéuticamente aceptables (tales como carbonato de calcio y óxido de magnesio) para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de liberación. Las formulaciones del polimorfo de la presente divulgación pueden contener también aditivos para el aumento de la absorción y la biodisponibilidad, o para mejorar el proceso de formulación.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden administrarse por vía oral (como una solución o formulación sólida), por vía parenteral o mediante un depósito implantado. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosas, intramusculares, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, e intralesional o técnicas de infusión.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión inyectable estéril acuosa o una suspensión oleaginoso. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los detalles que se refieren a la preparación de dichos compuestos son conocidos por los expertos en la materia.

30 Cuando se administran por vía oral, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden administrarse en cualquier forma farmacéutica aceptable incluyendo, aunque no de forma limitativa, cápsulas, comprimidos, y suspensiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se utilizan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Se pueden añadir también agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los vehículos/diluyentes útiles incluyen lactosa, polietilenglicol de alto y bajo peso molecular, y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir algunos agentes endulzantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

40 Se pueden encontrar otros vehículos adecuados para las composiciones anteriormente indicadas en los textos farmacéuticos normalizados, *por ejemplo*, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1995). Los detalles adicionales que se refieren al diseño y a la preparación de formas de administración adecuadas de las composiciones farmacéuticas de las composiciones de la divulgación son conocidos por los expertos en la materia.

45 Como los técnicos expertos apreciarán, un médico especialista experto puede determinar la dosificación adecuada de la Forma N-1. La dosificación y los regímenes de tratamiento específicos para cualquier paciente concreto dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, la dieta, el tiempo de administración, la duración del tratamiento, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el transcurso de la dolencia, la disposición del paciente a la dolencia y el criterio del médico a cargo del tratamiento.

50 Se pueden usar los siguientes ejemplos de esquemas de reacción para preparar la Forma N-1. A continuación se ilustran los esquemas de síntesis.

55 Preparación del Compuesto 2

La síntesis del Compuesto 2 utiliza una estrategia general para las tetrahidroisoquinolinas sustituidas en C-7 y C-4. Un asa funcional en C-7, permite la instalación del heterociclo utilizando un acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio y el sustituyente arilo en C-4 se incorpora a partir de materiales de partida comercialmente disponibles. Aunque la ruta era racémica, la primera síntesis se basa en la separación de la sustancia farmacológica racémica utilizando la cromatografía quiral preparativa. La segunda ruta de generación se basa en una resolución clásica de un intermedio adecuado utilizando ácido di-*p*-toluolil-*D*-tartárico (Esquema de síntesis 1).

65 La síntesis preferida comienza con la aminación reductora del *m*-anisaldehído comercialmente disponible utilizando metil amina y borohidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como una mezcla de metanol y agua para dar

como resultado el compuesto 3 con un rendimiento cuantitativo (Esquema de síntesis 1). En este ejemplo, el grupo metoxi será el asa funcional para la instalación del heterociclo C-7 de piridazina. Alternativamente, se ha demostrado que *m*-bromobenzaldehído es un material de partida adecuado (Esquema de síntesis 2). Pueden preverse numerosos agentes reductores alternativos para instalar la alquilación de la funcionalidad amina de la amina secundaria con una α -bromo-2'-acetonaftona y una base adecuada compuesta de cualesquiera bases de aminas orgánicas tales como trietilamina, dando como resultado la cetona del compuesto 4. Diclorometano es el disolvente preferido, aunque se pueden usar numerosos incluyendo EtOAc, IPAC, MTBE, MeOH, EtOH, THF, ACN. La reducción inmediata de la cetona resultante con borohidruro de sodio dio como resultado el compuesto 5, que se cicló posteriormente en condiciones de Friedel-Crafts ácidas para dar como resultado la tetrahidroisoquinolina racémica del compuesto 6 y sus regioisómeros en una relación de aproximadamente 2,5:1. Se pueden prever numerosos ácidos, incluyendo ácidos próticos tales como ácido metanosulfónico y ácido sulfúrico y ácidos de Lewis tales como TiCl_4 y AlCl_3 . Los regioisómeros se separan mediante las sales de oxalato y a continuación, una cristalización selectiva en etanol. La sal de oxalato del isómero deseado se convierte a continuación en la base libre mediante tratamiento con una solución acuosa de hidróxido sódico y posteriormente se aísla mediante extracción con MTBE. Una segunda iteración de este procedimiento mejora la relación a >97:3. La resolución clásica del enantiómero deseado, el compuesto 7, se consigue utilizando el ácido di-*p*-toluiloil-*D*-tartárico. La sal de tartrato deseada es más insoluble en acetona, y se aísla mediante filtración. Tras el tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio para dar como resultado la base libre, el primer paso da como resultado una mezcla 95:5 de enantiómeros. Una segunda interacción proporciona >99 % de ee con una pureza química >99 %. Alternativamente, la mezcla de estereoisómeros y regioisómeros podría purificarse mediante cromatografía SFC quiral. La desmetilación del compuesto 7 con ácido bromhídrico en ácido acético da como resultado la sal de fenol bromhidrato, el compuesto 8, que se convierte directamente en el triflato, el compuesto 9, utilizando dos equivalentes de una base de amina orgánica, tal como trietilamina, DIPEA o piridina, y anhídrido trifluoroazaetanosulfónico en diclorometano. Alternativamente, la base libre del compuesto 8 puede utilizarse satisfactoriamente en el acoplamiento de Suzuki posterior. Pueden preverse numerosas combinaciones de disolvente, boronato, catalizador y ligandos para el acoplamiento de Suzuki posterior. En este ejemplo, el triflato bruto se convirtió al éster de boronato bruto del compuesto 10 utilizando bis(pinacolato) de diboro, KOAc y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ en DMSO. El posterior acoplamiento de Suzuki directamente con 3-amino-6-cloropiridazina utilizando $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Cs_2CO_3 en una mezcla de DMF/agua dio como resultado el compuesto 2 deseado directamente, pero requiere una elaboración tediosa y una purificación laboriosa para dar como resultado el producto bruto. Como alternativa, la utilización de 3-amino-6-cloropiridazina (compuesto 11) protegida con *N,N*,*di-tert*-butoxicarbonilo (Boc) en el acoplamiento de Suzuki en condiciones similares en una mezcla de DMSO y agua dio como resultado el compuesto 12. El compuesto 11 se prepara fácilmente a partir de la 3-amino-6-cloropiridazina comercialmente disponible, dicarbonato de di-*tert*-butilo, y DMAP en DMF. La recristalización del producto bis protegido a partir de IPA/agua reduce significativamente el intermedio de mono-boc amino piridazina. La elaboración de la mezcla de reacción bruta del compuesto 12 con una solución acuosa de LiCl, una solución acuosa de NH_4OH , o el tratamiento con secuestrantes metálicos adecuados tales como Si-Thiol (SILICYCLE®), o carbón activado, o la recristalización a partir de disolvente alcohólico tal como metanol son medios eficaces para reducir la contaminación metálica del producto deseado. Los grupos protectores Boc se eliminan en condiciones ácidas utilizando HCl en un disolvente alcohólico, tal como metanol o isopropanol para dar como resultado la sal de di-HCl, el compuesto 13. La base libre, el compuesto 2, se produce mediante cristalización a partir de una mezcla de solución acuosa de bicarbonato de sodio y metanol.

Alternativamente a escala preparativa: se puede acoplar la 3-amino-6-cloropiridazina en condiciones de Suzuki con el compuesto 18, para dar como resultado el compuesto racémico 1 (Esquema de síntesis 2). El compuesto 17, es fácilmente accesible utilizando procedimiento similares como se ha descrito anteriormente y se muestra en el Esquema de síntesis 1, pero comenzando con el *m*-bromobenzaldehído, donde el átomo de bromo C-7 es el asa funcional para instalar el heterociclo. Se puede llevar a cabo la separación del enantiómero deseado (4S) a escala preparativa utilizando HPLC quiral en una columna CHIRALCEL® OD. El tratamiento posterior del compuesto 2 con el ácido L-tartárico en MeOH generó la sal de *L*-tartrato, en rendimiento cuantitativo.

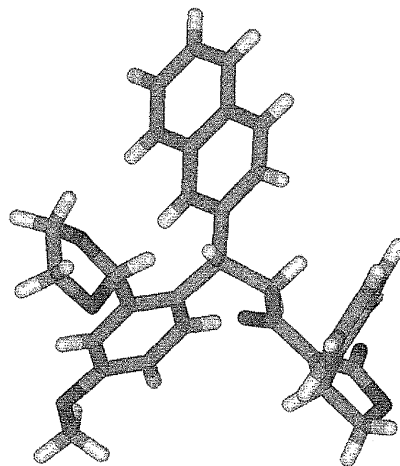
Conformación de la configuración absoluta del compuesto 2

Mediante la síntesis asimétrica del compuesto 7

Se consiguió la protección de la configuración absoluta del compuesto 2 ejecutando una síntesis asimétrica del compuesto 7 y el análisis mediante rayos X del compuesto 22. (Esquema de síntesis 3). La síntesis asimétrica comenzó con la bromación de NBS de *m*-anisaldehído para dar el compuesto 19 con un rendimiento del 87 %. Se preparó el compuesto de cetol 20 a partir del compuesto 19 utilizando etilenglicol con ácido alcanforsulfónico como catalizador con un rendimiento cuantitativo. El acoplamiento de Heck del compuesto 20 con (*R*)-3-acrilolil-4-feniloxazolidin-2-ona utilizando tri-*o*-tolil fosfina y acetato de paladio proporcionó el compuesto 21 con un rendimiento del 81 %. La adición de Grignard del complejo formado por bromuro de 2-naftil magnesio y bromuro de cobre(I)-dimetil sulfuro a una solución del compuesto 21 a -78 °C, con calentamiento a temperatura ambiente, produjo el compuesto 22 con un rendimiento del 85 %, con un e.d. de aproximadamente 98 %. Se confirmó la configuración absoluta del compuesto 22 mediante cristalografía de rayos X de cristal único (véase la estructura a continuación). Se escindió el auxiliar quiral mediante saponificación para dar el compuesto de ácido carboxílico 23, que se convirtió con DPPA y MeOH al compuesto de metil carbamato 24 con un rendimiento del 59 %. El compuesto de cetol 24 se

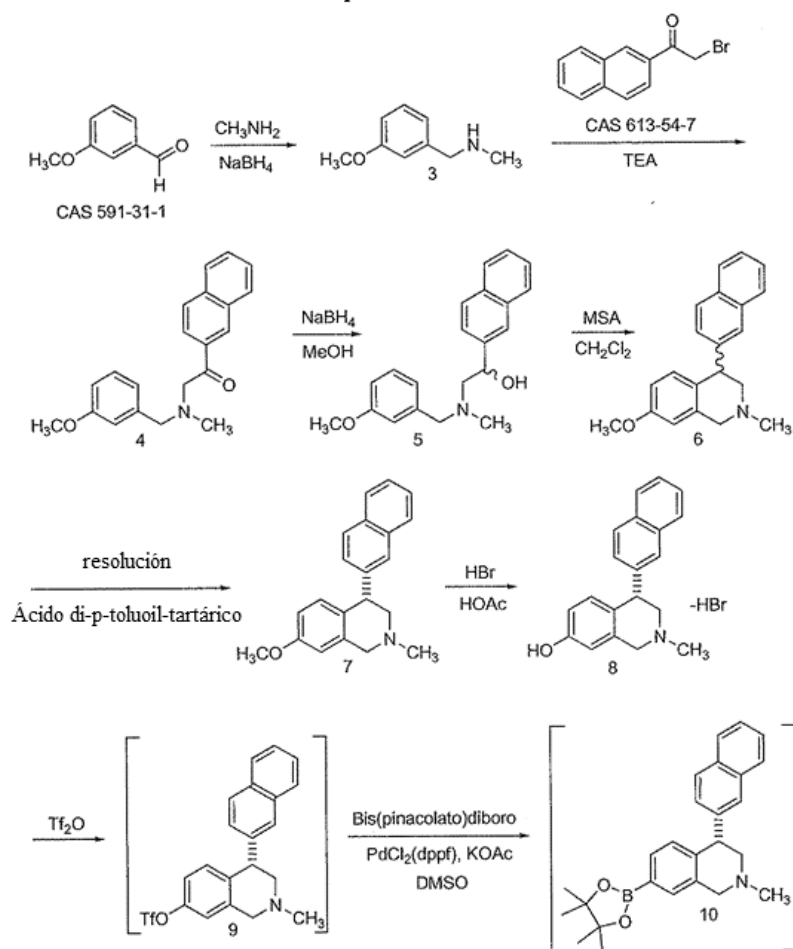
escindió a 0 °C con HCl. Tras el aislamiento del aldehído intermedio, el cierre del anillo en condiciones de animación reductoras proporcionó el compuesto 25 con un rendimiento del 60 %. La reducción del grupo carbamato utilizando LiAlH_4 proporcionó el compuesto 7 con un rendimiento del 70 %. Este compuesto eluyó simultáneamente mediante LC quiral con material auténtico preparado mediante los métodos anteriores.

5

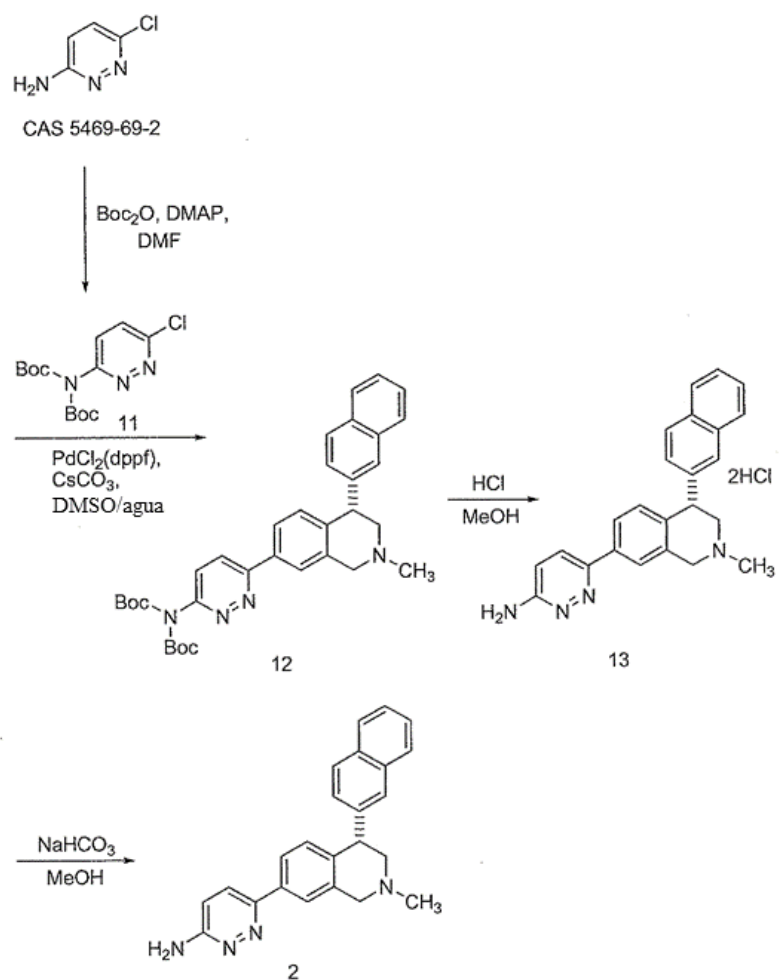


Estructura del cristal único del Compuesto 22

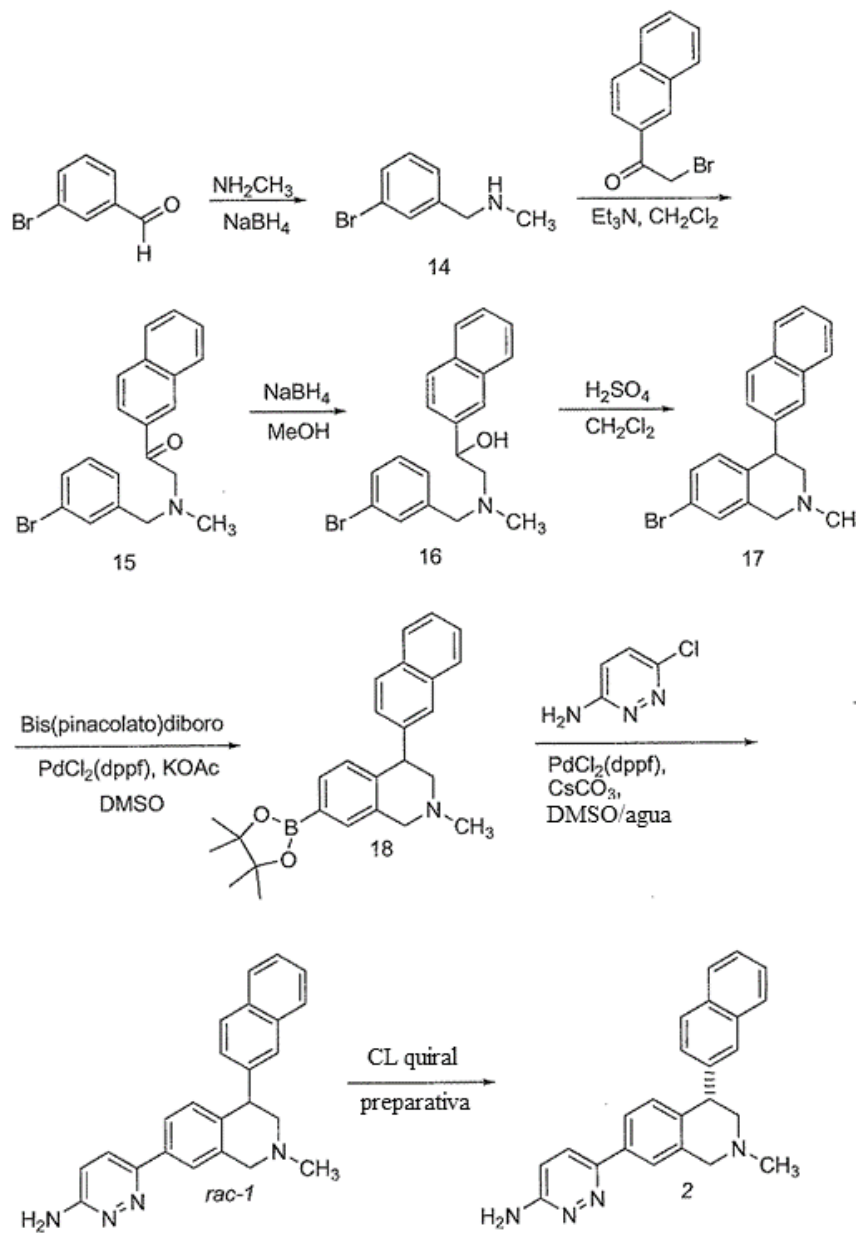
Esquema de síntesis 1



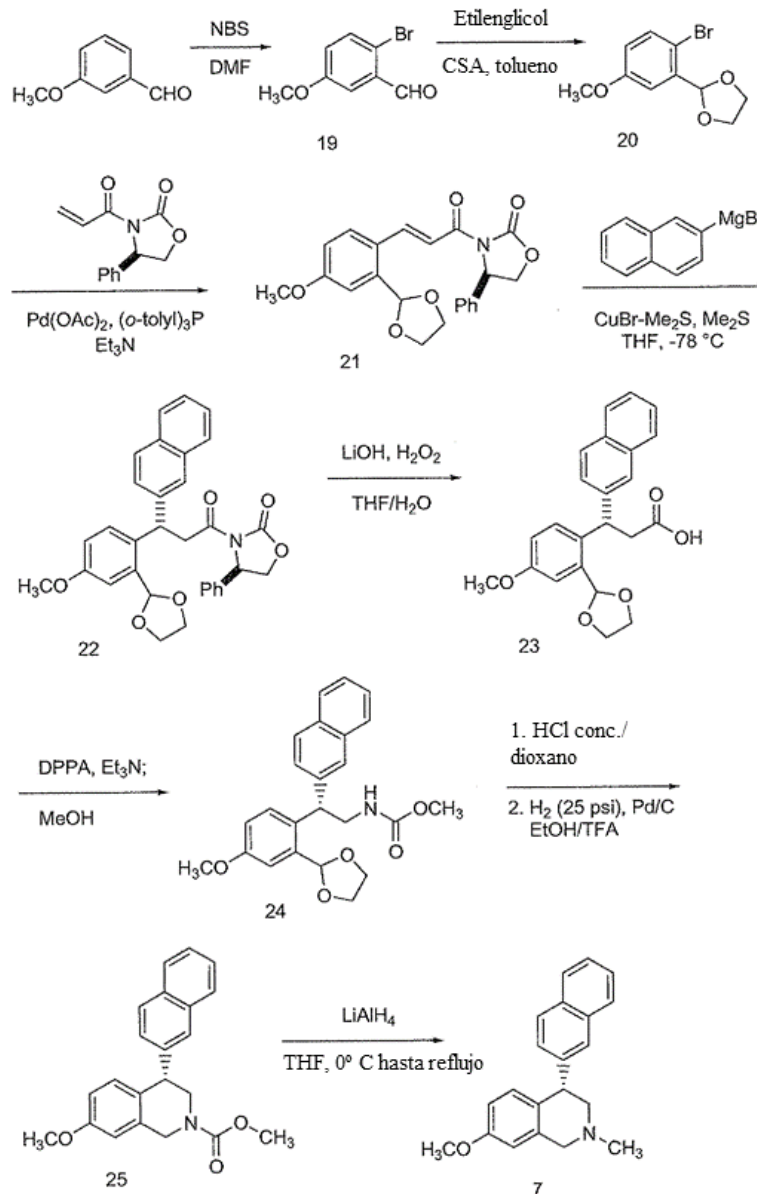
10



Esquema de síntesis 2



Esquema de síntesis 3

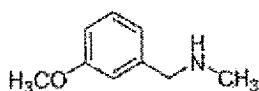


Ejemplos

Se proporcionan los siguientes ejemplos a fines ilustrativos.

5

Preparación de 1-(3-metoxifenil)-N-metilmetanamina (Compuesto 3)



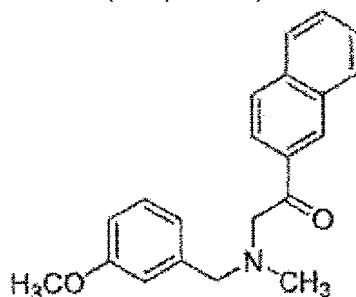
- 10 A una solución de *m*-anisaldehído (205 g, 1.5 mol) en metanol (800 ml) a temperatura ambiente se añadió metilamina (130 ml de 40 % en agua, 1.5 mol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (83 g, 2.3 mol) en lotes. La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, a continuación se calentó a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con agua. Se separó la fase orgánica, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1:1 de agua/salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar la bencilamina deseada (158,5 g, 70 %) como un aceite transparente. Los extractos acuosos combinados se extrajeron con diclorometano (3x). Los extractos de cloruro de metileno combinados se lavaron con 1:1 de agua/salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar la bencilamina adicional (66,7 g, 29 %) como un
- 15

aceite transparente: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 7,24 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,91-6,78 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Preparación de 2-((3-metoxibencil)(metil)amino)-1-(naftalen-2-il)etanona

5

(Compuesto 4)



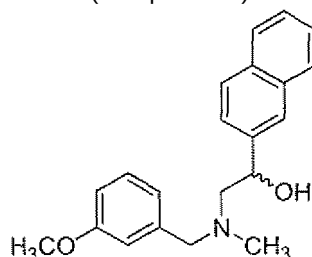
A una solución de α -bromo-2'-acetonaftona (386,2 g, 1,57 mol) en diclorometano (2,5 l) at 0°C se añadió el compuesto 3 (249,1 g, 1,65 mol) en 30 min, seguido por la adición de trietilamina (220,7 ml, 1,57 mmol) en 45 min. Después de agitar a 0°C durante 40 min, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación se lavó la solución de reacción con agua (2x) y se volvió a extraer la capa acuosa con diclorometano (2x). El extracto orgánico combinado se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. La cetona, el compuesto 4, se obtuvo como un aceite rojizo (513,3 g, cuantitativo), se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); IEN EM m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Preparación de 2-((3-metoxibencil)(metil)amino)-1-(naftalen-2-il)etanol

20

(Compuesto 5)

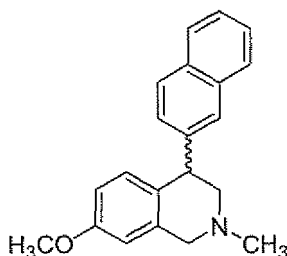


Una solución de la cetona, el compuesto 4, (512,2 g, 1,57 mol) en metanol (4,0 l) se dividió igualmente en dos matraces. A cada mitad de la solución enfriada en hielo se añadió borohidruro de sodio (33,0 g, 0,87 mol) en lotes (~30 min). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 0°C (temperatura interna $10-15^\circ\text{C}$) durante 50 min antes de que se inactivara lentamente con agua (~500 ml). A continuación se concentró la mezcla de reacción al vacío para eliminar la mayoría del disolvente orgánico. Se combinaron los residuos obtenidos a partir de los dos lotes, se extrajeron con diclorometano (2x), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El alcohol, el compuesto 5, se obtuvo como un aceite de color amarillo (510,4 g cuantitativo) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,84-7,80 (m, 4H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 3H), 4,92 (dd, $J = 10,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,36 (s, 3H); IEN EM m/z 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Preparación de la 7-metoxi-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica (compuesto 6)

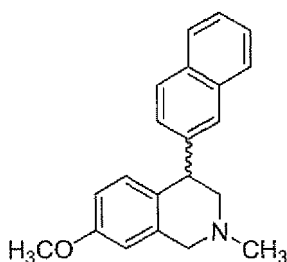
35



Una solución del alcohol, el compuesto 5, (495 g, 1,54 mol) en diclorometano (6,0 l) se dividió igualmente en dos

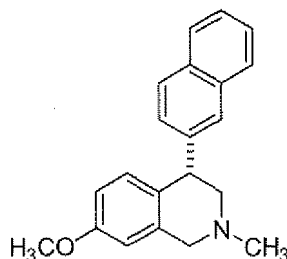
matraces. A cada mitad de la solución enfriada en hielo se añadió ácido metanosulfónico (500 ml, 7,7 mmol) mediante un embudo adicional (~1 h). La solución de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 6-8 antes de que se enfriara a <10°C y se inactivó lentamente con una solución acuosa de hidróxido de sodio (330 g, 8,3 mol en 600 ml de agua). La temperatura interna durante la adición se mantuvo por debajo de 30 °C. A continuación se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Los productos brutos procedentes de los dos lotes se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 88:12 a acetato de etilo/metanol 99,9:0,1) para dar el compuesto 6 (280,4 g, 60 % en 4 etapas) en forma de un aceite espeso: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,81-7,74 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80-6,62 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H); IEN EM *m/z* 304 [M+H]⁺.

Preparación de la 7-metoxi-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina racémica (compuesto 6)



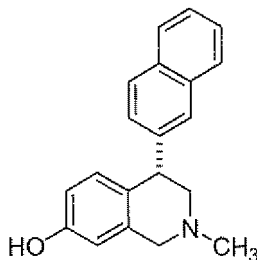
Como alternativa, los regioisómeros se pueden separar como sus respectivas sales de oxalato. Una mezcla 2,4:1 de regioisómeros [547 g, 1,8 mol] en EtOH absoluto (2 l) se agitaron a temperatura ambiente a medida que se añadió una solución de ácido oxálico (162 g, 1,8 mol, ACROS® lote n.º A0246832) en EtOH absoluto (600 ml) en una porción (exotérmica). La solución se volvió heterogénea, y después de 2 h se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo claro [RBM-C-28(1)] que tenía una mezcla ~90:10 de regioisómeros según RMN ¹H. Se añadió la torta del filtro al EtOH absoluto reciente (6,5 l) y la suspensión resultante se calentó a 75 °C durante 3 horas. A continuación se enfrió la suspensión a 25°C y se filtró. La torta del filtro se acondicionó con N₂ durante la noche y a continuación se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ (3 l). El producto se extrajo con EtOAc (3,5 l) y la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 355 g de un sólido de color blanco que tenía una mezcla 96:4 del compuesto 6 y su regioisómero con un rendimiento del 91 % y una pureza del 98,4 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (m, 4H), 7,44 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,70 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,08 (ddd, J = 11,5, 4,3, 1,2 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 11,5, 8,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

Preparación de (S)-7-metoxi-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (compuesto 7)



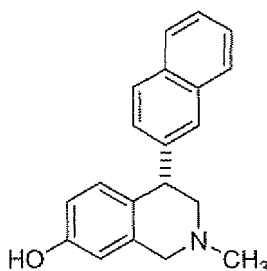
A una solución del compuesto 6 (222,3 g, 0,73 mol) en etanol (5,5 l) a temperatura ambiente se añadió rápidamente una solución de ácido di-p-toluilo-D-tartárico (292,2 g, 0,73 mol) en etanol (1,0 l) sin que se señalara aumento interno de la temperatura. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente. Comenzó a formarse el precipitado en 10 min. Tras agitar durante 2 h, la suspensión de reacción se filtró y se secó la torta a 60 °C al vacío durante 12 h para dar la sal de tartrato (4S) enriquecida (265,0 g, 52 %, con una relación de enantiómeros de aproximadamente 84:16, CHIRALCEL® AD, heptano:IPA:dietil amina 90:10: 0,01). El filtrado se concentró al vacío y se secó a 60 °C para dar la sal de tartrato 4R enriquecida (238,0 g, 47 %, con una relación de enantiómeros de aproximadamente 3:97). La sal de tartrato 4S enriquecida deseada se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se separó mediante cromatografía quiral preparativa para dar el compuesto 7 puro. (Se llevó a cabo la cromatografía quiral preparativa en dos lotes de racemato enriquecido, 117 g y 93 g, respectivamente. Se utilizaron las siguientes condiciones para el lote de 117 g: Instrumento Thar 350 de SFC; Columna: CHIRALPAK® AD-H, 5 x 25 cm; Fase móvil: 30 % de IPA + 0,05 % de DEA/CO₂; Presión: 100 bar (10 MPa); Temperatura: 45°C; Caudal: 240 g/min; Concentración de la solución ~250 mg/ml; Volumen de inyección: 8 ml; Tiempo de ciclo: 10,5 min/inj; Detector: 254 nM; Rendimiento: 11-12 g/h. Se disolvió la muestra en 275 ml de MeOH y 95 ml de IPA calientes añadiéndose 0,5 ml de DEA).

Preparación de la (S)-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ol (compuesto 8, base libre)



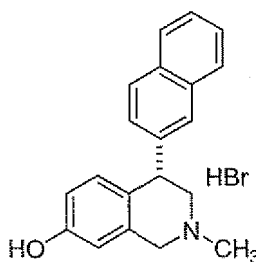
- 5 A una solución del compuesto 7 (42,5 g, 140 mmol) en HBr al 48 % (200 ml) se añadió AcOH (100 ml) para dar una suspensión de color amarillo claro. Se calentó la reacción para dar una solución de color amarillo claro y se agitó a 120 °C durante 6 h (quedó <1,5 % del material de partida mediante HPLC), y a continuación se concentró. Se añadió diclorometano (500 ml) al residuo y se filtró la suspensión. Se neutralizó el filtrado con agua con hielo, NaOH al 50 % (añadido lentamente) y una solución de Na₂CO₃ a un pH de 10. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano dos veces. El sólido se disolvió completamente en diclorometano y trietilamina (25 ml), y se lavó con una solución de Na₂CO₃ a un pH de 10. Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con NaHCO₃ y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ durante la noche, se filtraron y se concentraron. El producto bruto del compuesto 8, como la base libre, se puede utilizar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 Preparación de (S)-2-metil-4-(natalel-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ol (compuesto 8, base libre)



- 20 Procedimiento alternativo: A una solución del compuesto 7 (30,0 g, 99,0 mmol) en ácido acético (150 ml) se añadió ácido bromhídrico (solución al 48 % en agua, 450 ml). La solución de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 110 °C (temperatura interna) durante 3 h, momento en el cual la HPLC y la EM no mostraron que quedara material de partida. A continuación se enfrió la solución de reacción a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno y agua, a continuación se neutralizó cuidadosamente con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio a pH > 8. El extracto orgánico se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto 8 como la base libre, (29,1 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido de color amarillo claro. El producto bruto obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,81-7,74 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,57-6,52 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,63 (dd, J = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H); IEN EM m/z 290 [M+H]⁺.

Preparación de (S)-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ol (compuesto 8, sal de HBr)

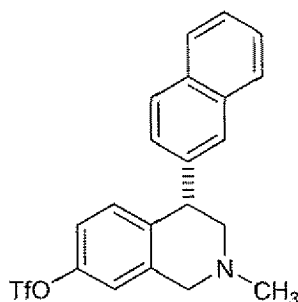


- 35 Como alternativa, la sal de HBr intermedia del compuesto 8 puede aislarse y utilizarse directamente en la siguiente etapa.

- 40 Procedimiento escalado: Una mezcla del compuesto 7 (1,0 kg, 1,0 equiv.) en AcOH (2,5 l, 2,5 vol) se agitó mecánicamente y se calentó a 55-60 °C hasta que la solución fue homogénea. A continuación se añadió HBr al 48 %

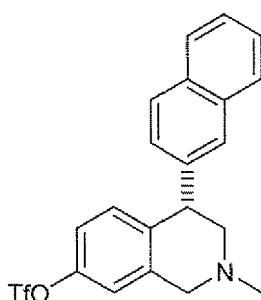
en agua (5,0 l, 5,0 vol) en una porción, y la solución resultante se calentó a 105 °C durante 18 h (la solución llegó a ser heterogénea poco después añadiendo la solución de HBr, pero llegó a ser homogéneo tras agitar aproximadamente 2 h a 105 °C). A continuación se enfrió la solución a 95°C durante 15 minutos. Se añadió agua DI (900 l) durante 15 min y a continuación se añadieron semillas del compuesto 26 auténtico (5,0 g). A continuación se añadieron 3,1 l de agua DI adicionales durante 2 horas. Se enfrió la suspensión a 25 °C durante 2,5 horas y se filtró. Se acondicionó la torta del filtro con nitrógeno durante la noche y se añadió a continuación a agua DI (4,0 l). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 45 minutos, se enfrió a 5°C, se filtró, se acondicionó con N₂ durante la noche, y a continuación se secó al vacío hasta peso constante para dar 1,0 kg de la sal de HBr del compuesto 8, como un sólido de color blanco con un rendimiento del 85 % y una pureza >99 %. RMN ¹H (500 MHz, *d*-DMSO) δ RMN ¹H(500 MHz, *d*-DMSO) δ 10,31 (s, 0,85H), 10,11 (s a, 0,15H), 9,60 (s, 1H), 7,91 (m, 4H), 7,54 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,54 (s a, 2H), 3,84 (s a, 1H), 3,62 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H).

Preparación de (S)-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (compuesto 9)



A una solución de la base libre del compuesto 8, (28,9 g, 99,0 mmol) en diclorometano (820 ml) se añadió piridina (10,4 ml, 128,7 mmol). La suspensión de reacción de agitó durante 5 min a temperatura ambiente para dar una solución. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico de sodio (18,5 ml, 108,9 mmol) (~ 35 min). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min antes de que se inactivara con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico combinado se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto 9, obtenido como un aceite de color amarillo, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,83-7,70 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 6,98-6,95 (m, 2H), 4,42 (dd, *J*=8,0, 6,0 Hz, 1 H), 3,81 (dd, *J* = 15,0 Hz, 1 H), 3,68 (dd, *J* = 15,0 Hz, 1 H), 3,11 (dd, *J*=11,0, 6,0 Hz, 1 H), 2,69 (dd, *J*=11,0, 3,5 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H); IEN EM *m/z* 422 [M+H]⁺.

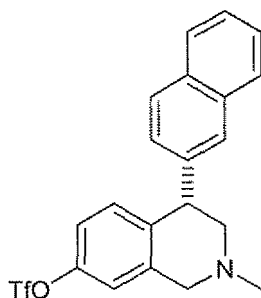
Preparación de (S)-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (compuesto 9)



Procedimiento alternativo: A una solución de la base libre del compuesto 8, la sal de HBr (40,5 g, 140 mmol) en DCM (1,2 l) se añadió diisopropiletilamina (48,9 ml, 280 mmol) para dar una solución de color naranja. La reacción se enfrió a -50 °C. Se añadió anhídrido triflico (Tf₂O) (35 ml, 207 mmol) en porciones, hasta que no quedó material de partida. La reacción se vigiló mediante HPLC en 5 min después de la adición de cada porción de Tf₂O. Cuando la reacción se acabó, se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ (600 ml). Se lavó la capa orgánica con una solución de NH₄Cl (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió DMSO (500 ml) y se eliminó el DCM residual a presión reducida para dar el producto bruto del compuesto 9, que se usó directamente como es y continuó en el siguiente ejemplo. HPLC (YMC Pack Pro C18 4,6 x 50, 4 principal): El pico a Tr=2,86 min es el material de partida. El pico a Tr=3,71 min es el producto.

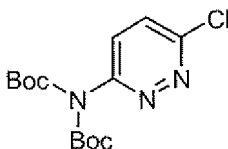
Nota: Una reacción de ensayo indicó que el uso de una cantidad excesiva de Tf₂O puede conducir a la desmetilación y otras reacciones secundarias indeseadas.

Preparación de (S)-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il trifluorometanosulfonato (compuesto 9)



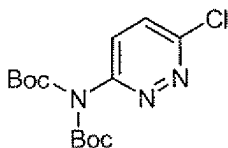
Procedimiento escalado: Una mezcla del compuesto 8 (1,0 kg, 1,0 equiv.) en DCM (12,4 l) se agitó a temperatura ambiente como Et₃N (0,90 l, 2,3 equiv) se añadió durante 5 minutos (ligeramente exotérmica). Después de agitar 20 minutos, la solución era homogénea. A continuación se enfrió el reactor de -55 a -60 °C de hielo seco/IPA, y se añadió Tf₂O (0,56 l, 1,2 equiv.) durante 2,5 horas, manteniendo una temperatura interna de < -50°C. después que se completó la adición, se agitó la mezcla durante 20 minutos a -50 °C y el análisis de HPLC indicó que se completó la reacción. La solución se calentó a -10 °C y se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (6,2 l) en una porción. La mezcla resultante se calentó a continuación a 20 °C y se agitó durante 30 minutos. A continuación se separaron las capas, y se lavó la fase orgánica con agua DI (6,2 l) y se concentró a presión reducida para dar 1,2 kg del producto bruto del compuesto 9 como un aceite de color rojo oscuro con un rendimiento >100 % debido al DCM residual, pero con una pureza del 73,5 %.

Preparación de (6-cloropiridazin-3-il)imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (compuesto 11)



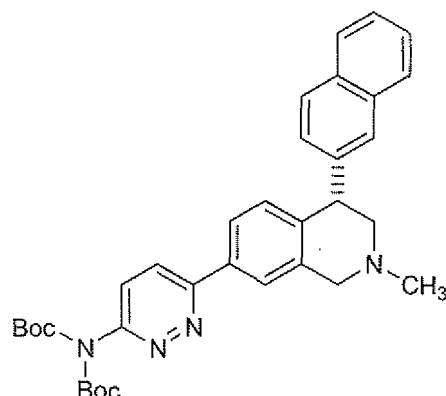
A una solución de 6-cloropiridazin-3-amina (75 g, 579 mmol) en DMF (600 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (278 g, 1274 mmol) y DMAP (0,6 g, 4,91 mmol) para dar una suspensión. Se calentó la mezcla a 50 °C para dar una solución de color naranja y la temperatura de reacción alcanzó 75 °C por sí misma, generándose burbujas de gas. Se retiró la manta calefactora y se enfrió la reacción a 55 °C lentamente. A continuación se agitó la reacción a 55 °C con calentamiento durante 2 h para dar una solución de color marrón oscuro. Después que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en un vaso de precipitados de 4 l y se añadió agua (3 l) para dar una suspensión de color marrón claro. Se recogió el precipitado de color amarillo mediante filtración y se lavó con agua (4 l). No se disolvió producto en agua. El sólido se secó en un horno durante la noche para dar el producto (152,2 g, rendimiento del 80 %) como un sólido de color amarillo claro.

Preparación de (6-cloropiridazin-3-il)imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (compuesto 11)



Procedimiento escalado: Una mezcla de 3-cloro-6-aminopiridazina (500 g, 1,0 equiv) y DMAP (3,77 g, 0,008 equiv) en DMF (3,5 l) se calentó y agitó a 55°C durante 20 minutos, hasta que la mezcla llegó a ser homogénea. Se preparó una solución de BOC₂O (2,2 equiv) en DMF (500 ml) por separado y a continuación se añadió en una porción al lote, produciendo un evento endotérmico. Se vigiló la solución de reacción mediante HPLC agitando a la vez a 55 °C y después de 5 h, la reacción se consideró completa. La solución se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se vertió lentamente en agua DI (4,4 l) produciendo la precipitación. La mezcla se agitó durante 10 minutos y a continuación se filtró. El sólido de color marrón resultante se acondicionó durante la noche con nitrógeno. Una mezcla del producto bruto en 2-propanol (3,5 l) se calentó y agitó a 65 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea. A continuación se añadió agua DI (3,5 l) durante 30 min (no se controló la temperatura). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró para dar 805 g del compuesto 11 como un sólido de color marrón claro con un rendimiento del 63 %, y una pureza del 99,7 %. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 1,40 (s, 18H).

Preparación de (S)-di-terc-butil-(6-(2-metil-4-(2-naftil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-3-piridazinil)imidodicarbonato (Compuesto 12)



5

(Continuado a partir del ejemplo anterior: A la solución de compuesto 9 bruto (~140 mmol) (preparado anteriormente) en DMSO (800 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 l se añadió bis(pinacolato) de diboro (42,7 g, 168 mmol) y acetato de potasio (41,2 g, 420 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente con nitrógeno durante 5 min, seguido por la adición de dicloro[1,1'-ferrocenilbis(difenil-fosfina)]paladio(II)-diclorometano (Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂) (18,29 g, 22,40 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 0,5 h. La HPLC no mostró material de partida restante. HPLC (YMC Pack Pro C18 4,6 x 50,4 min): El pico a Tr=3,73 min es el material de partida. Los picos a Tr=3,85 y 2,93 min son el producto del compuesto 10 (CLEM = 400,31 [M+H]) y ácido borónico (CLEM = 318,28 [M+H]), respectivamente.

10

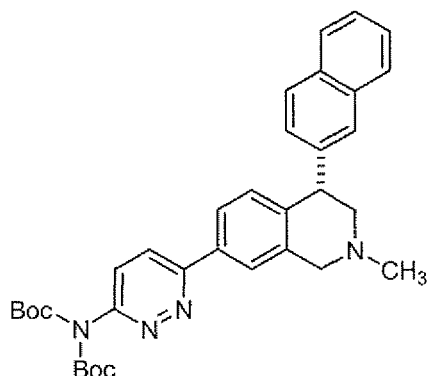
15

A la solución del compuesto 10 preparado anteriormente se añadió el compuesto 11 (175 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂) (18,29 g, 22,4 mmol), DMSO (400 ml), Cs₂CO₃ (137 g, 420 mmol) y agua (250 ml) a 80°C. Se agitó la reacción a 80°C durante 2h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (6 l). El precipitado de color negro se recogió mediante filtración, se disolvió en DCM (1 l), y se lavó con una solución acuosa de LiCl al 10 % (500 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un parche de CELITE® y se concentraron. Se obtuvo el producto bruto del compuesto 12 como un sólido de color gris oscuro (57,4 g, rendimiento del 71 %, 98 % de pureza) mediante cristalización en MeOH (300 ml). HPLC (YMC Pack Pro C18 4,6 x 50,4 min): El pico a Tr=3,80 es el producto del compuesto 12. CLEM:567,33 [M+H].

20

25

Purificación de (S)-N,N-di-terc-butil-(6-(2-metil-4-(2-naftil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)-3-piridazinil)imidodicarbonato (compuesto12)



30

1. Se combinaron algunos lotes juntos para la purificación. A una solución del compuesto 12 bruto (120 g, 98 % de pureza, sólido de color gris oscuro) en diclorometano (1 l) se añadió carbono activado (50 g). La suspensión se mantuvo a reflujo durante 1 h y se eliminó el carbón mediante filtración a través de un parche de CELITE®. Se concentró el filtrado y se recrystalizó el residuo en MeOH (1 l reflujo 30 min). Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se recogieron los cristales grises mediante filtración. Se repitió la recrystalización dos veces.

35

2. El sólido se decoloró con carbón en diclorometano y se recrystalizó de nuevo en MeOH para dar un sólido de color beige.

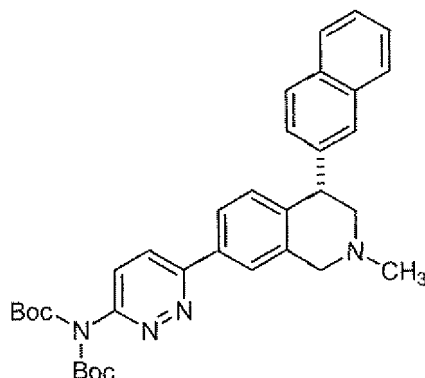
35

3. El sólido se disolvió en diclorometano (1 l) y se lavó con una solución de hidróxido de amonio (100 ml de NH₄OH concentrado + 900 ml de agua) para eliminar principalmente el hierro residual. Se eliminó la capa intermedia de suspensión de color negro entre la capa acuosa y la capa de diclorometano con el uso de un embudo de separación. La capa de diclorometano de color amarillo claro se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se recrystalizó en MEOH (500 ml) de nuevo para dar un sólido de color blanquecino.

40

4. Se disolvió el sólido en diclorometano (500 ml) y se concentró la solución. Se recrystalizó el residuo en MeOH (500 ml) y se recogió el producto mediante filtración como un sólido de color blanco. Primera fracción, 95 g, >99 % de pureza, sólido de color blanco; segunda fracción, 10g, 98 % de pureza del último licor madre de MeOH; tercera fracción, 1g, 90 % de pureza del líquido madre inicial. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,96 (s, 1H), 7,66 - 7,89 (m, 6 H), 7,40 - 7,53 (m, 3 H), 7,28 (d, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,25 Hz, 1 H), 4,46 - 4,56 (m, 1 H), 3,84 (dd J = 80,56, 15,12 Hz, 2 H), 3,15 (dd, J=11,55, 6,05 Hz, 1 H), 2,71 (dd, J=11,55, 8,80 Hz, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,46 (s, 18 H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) ppm 157,78, 154,91, 150,59, 141,51, 139,60, 136,19, 133,48, 132,47, 130,24, 128,18, 127,84, 127,67, 127,63, 127,13, 126,08, 125,77, 125,63, 125,17, 125,07, 125,01, 83,92, 61,43, 58,44, 46,00, 45,90, 27,88.

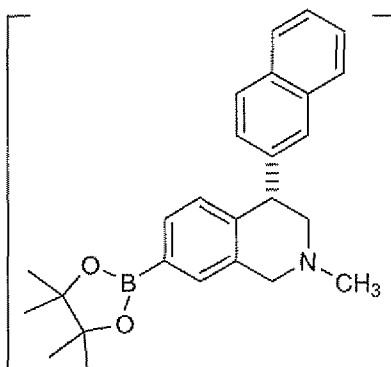
La preparación de (S)-N,N-di-*terc*-butil-(6-(2-metil-4-(2-naftil)-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinil)-3-piridazinil)imidodicarbonato (compuesto12)



Procedimiento escalado: Una solución del compuesto 9 (1,18 kg, 1,0 equiv) en DMSO (16,5 l, 14 vol) se agitó a temperatura ambiente en un reactor encamisado de 50 l a medida que se añadieron bis-pinacolato de diboro (0,85 kg, 1,2 equiv) y KOAc (0,82 kg, 3,0 equiv). La mezcla heterogénea se purgó con una corriente fuerte de nitrógeno durante 1,5 horas. A continuación se añadió PdCl₂(dppf) (60 g, 0,025 equiv) y la mezcla se calentó y agitó a 85 °C con nitrógeno. Después de 5 horas, El análisis de HPLC indicó que la reacción se había estancado a ~67 % de conversión, de tal manera que se añadieron 10 g de PdCl₂(dppf). Después de 2 h, la reacción se había estancado de nuevo a un 75 % de conversión. La solución se purgó con N₂ durante 30 min, y se continuó purgando durante el resto de la reacción. Se añadieron 10 g adicionales de PdCl₂(dppf), y la reacción se completó en 2,5 h para dar como resultado una mezcla de reacción que contenía el compuesto 10. Una solución de Cs₂CO₃ (2,74 kg, 3,0 equiv) en agua DI (4,2 l) que se había purgado con una corriente fuerte de N₂ durante 1,5 horas se añadió a continuación en una porción. Una suspensión de compuesto 11 (1,15 kg, 1,25 equiv) en DMSO (6,5 l) que se había purgado con una corriente fuerte de N₂ durante 1,5 horas se añadió a continuación en una porción (exoterma retardada). Se añadió una carga final de PdCl₂(dppf) (60 g), y se agitó la mezcla de reacción a 85 °C durante 12 h y a continuación se enfrió a 25 °C. Se añadió agua DI (5,0 l), y tras agitar durante 1 hora, se filtró la mezcla para dar un sólido de color marrón, que se acondicionó con N₂ durante la noche.

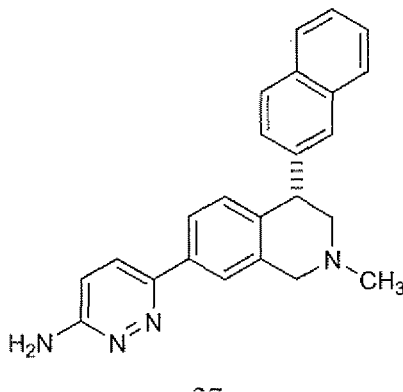
La torta del filtro se disolvió en DCM (18 l) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de LiCl al 10 % (18 l) y una solución acuosa de NH₄OH al 10 % (18 l). La capa de DCM se concentró a presión reducida para dejar un sólido de color marrón. Se añadió MeOH (6 l) y se agitó y calentó la suspensión a 55 °C durante 1 hora. A continuación se enfrió a 25 °C y se añadió EtOAc (12 l). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora, se filtró, y la torta del filtro se acondicionó con N₂ durante la noche para dar 750 g de un sólido gris. El análisis ICP indicó que el contenido de paladio era de ~2300 ppm. A continuación se disolvió el sólido en DCM (3,75 l) y Si-tiol (1,50 kg 2 equiv en peso, se añadió SILICYCLE® lote n.º 10347). La mezcla se agitó vigorosamente a 30-35°C durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró. A continuación se enjuagó el sólido Si-tiol con DCM (7,5 l) y los filtrados de color marrón oscuro se transfirieron a un bulbo de Rotovap a través de dos filtros de 1,2 micrómetros y se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanquecino. El análisis ICP indicó que el contenido de paladio era de 160 ppm. El lote se volvió a disolver en DCM (3,75 l) y se añadió Si-tiol (1,50 kg, 2 equiv en peso). Tras agitar durante 4,5 horas a 30-35°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El si-tiol sólido se enjuagó con DCM (7,5 l) y los filtrados de color amarillo combinados se transfirieron a un bulbo de Rotovap a través de un filtro de 1,2 micrómetros y se concentraron a presión reducida para dar un sólido blanquecino. El análisis ICP indicó que el contenido de paladio era de 3 ppm. A continuación se añadió EtOAc (4,2 l) al sólido y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se filtró. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc (500 ml). La torta del filtro se acondicionó con N₂ durante 2 días para dar 715 g de un compuesto 12 como un sólido de color blanco con un rendimiento del 47 % y una pureza >99 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,87 (m, 5H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 11,5, 6,6 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,41 (s, 18H).

Preparación de (S)-2-metil-4-(naftalen-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (compuesto 10)



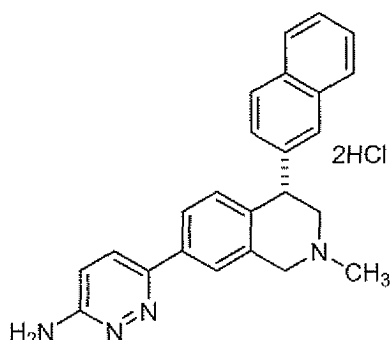
Procedimiento alternativo: A una mezcla del compuesto 9 de triflato (99,0 mmol), bis(pinacolato) de diboro (30,2 g, 118,8 mmol) y acetato de potasio (29,1 g, 297,0 mmol) se añadió DMSO (725 ml). La solución resultante se purgó con argón durante 10 min y a continuación se añadió el aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (6,47 g, 7,92 mmol). La solución de reacción se desgasificó de nuevo con argón durante 5 min, se calentó a 82 °C (baño de aceite) durante 1 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (1,0 l). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (800 ml) y el extracto orgánico se separó y lavó con agua (2x) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El éster de boronato bruto del compuesto (10) 48,0 g, obtenido como una espuma de color marrón, se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: IEN EM m/z 400 $[M+H]^+$.

Preparación de (S)-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina (compuesto 2)



Procedimiento alternativo directamente de la 3-amino-6-cloropiridazina: A una mezcla del éster de boronato del compuesto 10 (23,0 g, 47,4 mmol), 3-amino-6-cloropiridazina (9,2 g, 71,1 mmol) y carbonato de cesio (46,3 g, 142,2 mmol) se añadieron DMF (464 ml) y agua (116 ml). La solución de reacción se lavó con argón durante 10 min, y a continuación se añadió el aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (3,9 g, 4,74 mmol). La mezcla se lavó con argón durante 5 min y se calentó a 80 °C durante 1 h. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1:1 de salmuera y agua (2x), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (99:0,9:0,1 a 94:5,4:0,6 de acetato de etilo/metanol/hidróxido amónico concentrado). Este producto parcialmente purificado (14,8 g como un sólido de color marrón) se agitó con acetato de etilo (120 ml) y argón durante 12 h y se filtró para dar el compuesto 2 (12,5 g, 72 %) como un sólido de color marrón: RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,82-7,76 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,50 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H); IEN EM m/z 367 $[M+H]^+$.

Preparación de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina (compuesto 13)

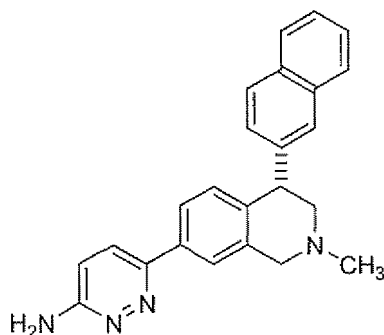


5

Se disolvió el compuesto 12 (193 g, 341 mmol) en clorhidrato 2,5 M en etanol (1088 ml, 2720 mmol). Se calentó la solución a 75 °C durante 1 h. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (2 l). El sólido de color blanco se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc (1 l). El sólido de color blanco se secó a 40 °C durante la noche a presión reducida para dar el compuesto 13 (143 g, rendimiento del 96 %, 99,8 % de pureza): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8,77 (s amplio, 2 H); 8,37 (d, J = 9,71 Hz, 1 H); 7,95 (solapamiento, 1 H); 7,94 (m, 2 H); 7,94 (solapamiento, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,76 (d, J = 8,01 Hz, 1 H); 7,66 (d, J = 9,71 Hz, 1 H); 7,56 (m, 1 H); 7,55 (m, 1 H); 7,33 (amplio, 1 H); 6,94 (amplio, 1 H); 4,92 (m, 1 H); 4,66 (s amplio, 2 H); 3,85 (m, 1 H); 3,73 (m, 1 H); 2,97 (s, 3 H). EMAR [M+H]⁺ = 367,19202.

10

15 Preparación de (S)-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina (compuesto 2)



20

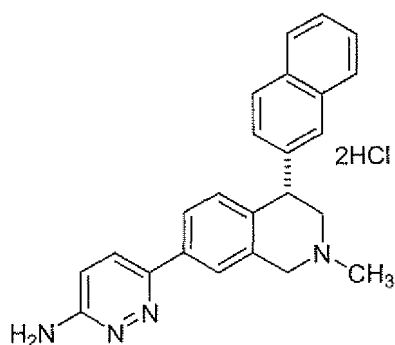
Una solución del compuesto 13 (30,0 g, 0,68 mmol), en 1:1 (v/v) MeOH/H₂O (900 ml) se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. A continuación, el filtrado se agitó a temperatura ambiente a medida que se añadió lentamente una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (45 ml) durante 30 minutos, haciendo que la solución se volviera turbia. A continuación, los cristales de siembra anteriormente preparados (0,10 g) se añadieron al lote en una porción. Se añadió solución saturada acuosa de NaHCO₃ (555 ml) adicional a la mezcla de reacción durante 1,5 h. La suspensión se filtró para dar como resultado una torta húmeda. La torta del filtro húmeda se suspendió a continuación en 8:2 (v/v) de H₂O/MeOH (250 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 3 horas y a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó con 8:2 (v/v) de H₂O/MeOH (100 ml) y el sólido de color blanco obtenido se secó al vacío a 50 °C durante 30 h para dar el compuesto 2 (23,2 g, rendimiento del 93 %): RMN ¹H (d₆-DMSO, 300 MHz). 7,80-7,90 (m, 3H), 7,74-7,78 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 8,6; 2,1 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,6; 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,00 (dd, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 11,3; 7,5 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) ppm 159,69, 149,65, 142,55, 136,95, 135,62, 134,79, 132,93, 131,83, 129,47, 127,67, 127,46, 127,40, 127,28, 127,16, 125,98, 125,47, 125,15, 123,32, 123,06, 114,12, 60,63, 57,82, 45,55, 44,69, 40,34.

25

30

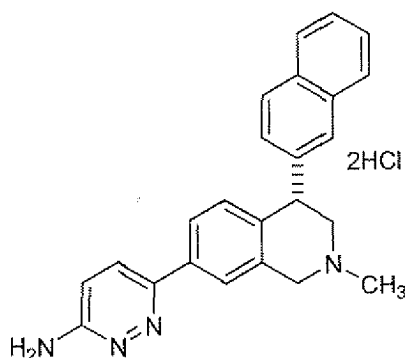
Preparación de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina (compuesto 13)

35



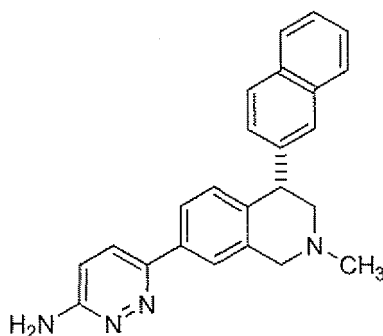
Procedimiento escalado: Una mezcla del compuesto 12 (750 g, 1,0 equiv) en IPA (3,75 l) se agitó a temperatura ambiente a medida que se añadía HCl 5-6 N en IPA (3,75 l), durante 5 minutos (ligeramente exotérmica). La mezcla se calentó a continuación a 70 °C y se mantuvo durante 18 h, momento en el cual la mezcla se volvió una solución de color amarillo homogénea, y a continuación, una suspensión de color blanco. El análisis de HPLC indicó que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a 25 °C y a continuación se añadió EtOAc (8 l) en una porción. Tras agitar durante 1 hora, la mezcla se filtró para dar 555 g de un compuesto 13 como un sólido de color blanco con un rendimiento del 95 %, y una pureza >99 %. RMN ¹H (500 MHz, *d*-DMSO) δ 12,05 (s, 1H), 8,83 (s a, 2H), 8,38 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,94 (m, 5H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,68 (s a, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,55 (s a, 1H), 2,97 (s, 3H).

Preparación de diclorhidrato de (S)-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina (compuesto 13)



Procedimiento alternativo para la preparación del compuesto 13, la sal de bis-HCl, a partir del compuesto 2, la base libre de la Forma N-1: A una solución del compuesto 2 (35,9 g 98,0 mmol) en etanol (750 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl concentrado (28,7 ml) mediante un embudo adicional. La solución se calentó a 80 °C y se añadieron EtOH (500 ml) y agua (55 ml) adicionales. Tras todas las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 min tras lo cual, se disolvieron todos los sólidos. A continuación se filtró la solución, y se dejó enfriar el filtrado a temperatura ambiente y reposar durante la noche. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se secó a 40 °C al vacío durante 5 h para dar la sal de bis-HCl del compuesto 13 deseado (28,7 g) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: 8,77 (s amplio, 2 H); 8,37 (d, *J* = 9,71 Hz, 1 H); 7,95 (solapamiento, 1 H); 7,94 (m, 2 H); 7,94 (solapamiento, 1 H); 7,91 (s, 1 H); 7,76 (d, *J* = 8,01 Hz, 1 H); 7,66 (d, *J* = 9,71 Hz, 1 H); 7,56 (m, 1 H); 7,55 (m, 1 H); 7,33 (amplio, 1 H); 6,94 (amplio, 1 H); 4,92 (m, 1 H); 4,66 (s amplio, 2 H); 3,85 (m, 1 H); 3,73 (m, 1 H); 2,97 (s, 3 H). EMAR [M+H]⁺ = 367,19202.

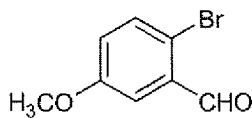
Preparación de (S)-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina (compuesto 2)



Una solución del compuesto 13 (550 g, 1,0 equiv) en 1:1 de MeOH/agua DI (16,5 l) se pasó a través de un filtro en línea de 1,2 micrómetros. La solución se agitó a temperatura ambiente a medida que se añadía lentamente una solución ac. de NaHCO_3 al 10 %. El lote se volvió turbio después que se hubieran añadido 350 ml de la solución de NaHCO_3 . A continuación se añadieron cristales de siembra (10,5 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora más. Se añadió más de la solución de NaHCO_3 (4 l) durante 40 minutos. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas y se filtró. Tras acondicionar en el filtro con N_2 durante 1 hora, la torta del filtro húmeda se volvió a suspender en 8:2 de agua DI/MeOH (5,5 l), se agitó durante 2 horas, y a continuación se filtró. La torta del filtro se acondicionó con N_2 durante 48 horas y a continuación se secó al vacío a 35 °C durante 48 horas para dar 450 g del compuesto 2 como un sólido de color blanco con un rendimiento del 96 % y una pureza >99 %.

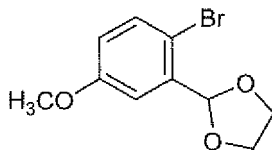
Ejemplos para el Esquema de síntesis 3: Síntesis asimétrica del compuesto 7

Preparación de 2-bromo-5-metoxibenzaldehído (compuesto 19))



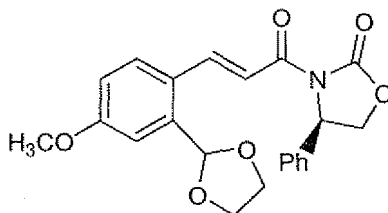
A una solución de *m*-anisaldehído (55,4 g, 0,41 mol) en DMF (400 ml) se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (124,0 g, 0,69 mol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de la adición, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, a continuación se vertió en una mezcla de hielo y agua y se agitó durante 10 min. El precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto 19 (76,4 g, 87 %), como un sólido blanquecino: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 10,32 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Preparación de 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-1,3-dioxolano (compuesto 20)



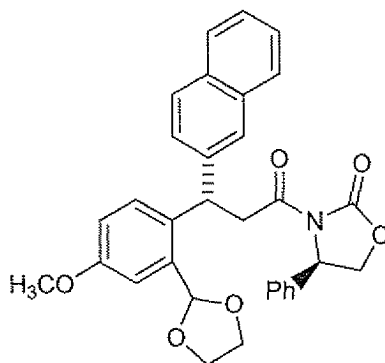
A una solución del compuesto 19 (50,0 g, 0,23 mol) en tolueno (650 ml) se añadieron etilenglicol (14,2 ml, 0,26 mol) y ácido alcanforsulfónico (10,7 g, 46 mmol). La solución de reacción se calentó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 6 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La solución resultante se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto 20 (61,5 g, cuantitativo) como un aceite de color amarillo: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,18-4,06 (m, 4H), 3,81 (s, 3H).

Preparación de (*R,E*)-3-(3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxifenil)acrilóil)-4-feniloxazolidin-2-ona (compuesto 21)



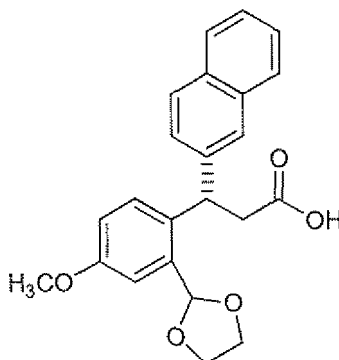
- 5 Una mezcla del compuesto 20 (2,6 g, 10,0 mmol), (*R*)-3-acrilóil-4-feniloxazolidin-2-ona (2,2 g, 10,0 mmol), tri-*o*-tolil fosfina (0,30 g, 1,0 mmol) y acetato de paladio (0,11 g, 0,5 mmol) en trietilamina (35 ml) con argón se agitó a reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 95:5 a 60:40) para dar el compuesto 21 (3,2 g, 81 %) como un aceite de color amarillo claro: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 8,19 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 5H), 7,17 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,54 (dd, *J* = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,85 (s, 3H).

- 15 Preparación de (*R*)-3-((*S*)-3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propanoíl)-4-feniloxazolidin-2-ona (compuesto 22)



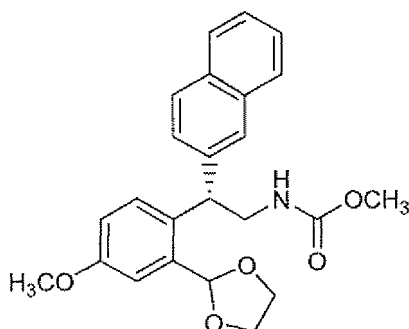
- 20 A una solución del complejo bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (1,43 g, 6,9 mmol) en THF anhidro (33 ml) y sulfuro de dimetilo (16,5 ml) a -78 °C se añadió bromuro de 2-naftileno magnesio (27,3 ml, 0,5 M en THF) lentamente mediante jeringa. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a -40 °C durante 30 min, y a continuación se volvió a enfriar a -78 °C. A continuación se añadió una solución del compuesto 21 (1,8 g, 4,6 mmol) en THF (24 ml) mediante jeringa. Se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente antes que se inactivara con una solución acuosa de cloruro amónico a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2x). El extracto orgánico combinado se lavó con 1:1 de agua/salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 95:5 a 55:45) para dar el compuesto 22 (2,15 g, 85 %) como una espuma de color blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 7,72-7,70 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,81 (s, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,34-5,30 (m, 2H), 4,59 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,16-4,14 (m, 3H), 4,06-4,01 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,60 (dd, *J* = 16,5, 8,5 Hz, 1H).

Preparación del ácido (*S*)-3-(2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propanoico (compuesto 23)



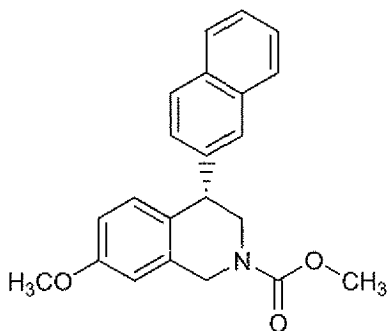
A una solución del compuesto 22 (0,55 g, 1,0 mmol) en una mezcla de THF (12 ml) y agua (4 ml) a 0°C se añadió peróxido de hidrógeno (0,41 ml, 30 % en agua), seguido por hidróxido de litio (48 mg, 2,0 mmol) en agua (2,5 ml). La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añadió una solución de sulfito de sodio (0,78 g) en agua (5 ml). Tras agitar a 0°C durante 10 min, la mezcla se concentró al vacío para eliminar el disolvente orgánico. La solución acuosa restante se diluyó con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano. Se separó la capa acuosa básica, se neutralizó con una solución acuosa de cloruro de amonio a pH 6-7 y a continuación se extrajo con diclorometano (3x). El extracto orgánico combinado se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto 23 (0,41 g de producto bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,70 (m, 4H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,18 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,21-4,00 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 16,0, 9,0 Hz, 1H), 3,12 (dd, J = 16,0, 7,0 Hz, 1H).

Preparación de (S)-metil 2-(2-(1,3-dioxolan-2-il)-4-metoxifenil)-2-(naftalen-2-il)etilcarbamato (compuesto 24)



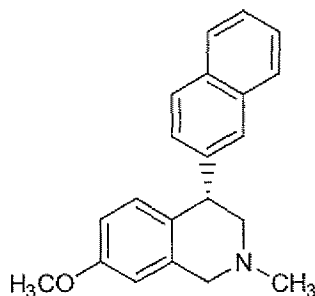
A una solución del compuesto 23 (0,38 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,0 mmol) en tolueno (10 ml) a 85-90°C se añadió difenilfosforilazida (0,21 ml, 1,0 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, a continuación se enfrió a 50 °C y a esta se añadió metanol (0,30 ml, 7,5 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante 14 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio. El extracto orgánico se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 95:5 a 50:50) proporcionó el compuesto 24 (0,24 g, 59 %) como una espuma de color blanco: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,81-7,72 (m, 4H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,81 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,22-4,07 (m, 4H), 3,98-3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71-3,52 (m, 3H).

Preparación de 7-metoxi-4-(naftalen-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de (S)-metilo (compuesto 25)



A una solución del compuesto 24 (0,10 g 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0°C se añadió HCl concentrado (0,8 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y a continuación se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2x). El extracto orgánico combinado se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en una mezcla de etanol (30 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). Se añadió paladio sobre carbono (105 mg) y se agitó la mezcla de reacción con hidrógeno (25 psi; 172,36 kPa) durante 15 min, a continuación se filtró a través de un parche de CELITE® y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución resultante se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (hexanos/acetato de etilo 75:25) proporcionó el compuesto 25 (52 mg, 60 %) como un aceite incoloro: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,82-7,74 (m, 3H), 7,62-7,51 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80-6,68 (m, 2H), 4,83-4,60 (m, 2H), 4,40-3,90 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,42 (m, 4H); IEN EM *m/z* 348 [M+H]⁺.

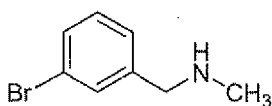
Preparación de (S)-7-metoxi-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (compuesto 7)



- 5 A una solución del compuesto 25 (51 mg, 0,15 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C se añadió hidruro de aluminio litio (0,6 ml, 1 M en THF) gota a gota. Después de la adición, la solución de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante adición secuencial de agua (1,8 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio (0,6 ml) y agua (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min antes de que se filtrara. El filtrado se extrajo con diclorometano (2x). El extracto orgánico combinado se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. La
- 10 purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol/ amonio concentrado 95:4,5:0,5) proporcionó el compuesto 7 (32,0 mg, 70 %, ABC HPLC 96,8 %, CHIRALPAK® AD 100 %) como un aceite de color amarillo claro: $[\alpha]_D^{23} +50.7^\circ$ (c 0,18, metanol); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 7,79-7,68 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65-6,62 (m, 2H), 4,39 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,09 (dd, $J = 11,5, 5,5$ Hz, 1H), 2,64 (dd, $J = 11,5, 9,0$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H); IEN EM m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Este compuesto eluye simultáneamente con el compuesto 7 auténtico en CHIRALPAK® AD (90:10: 0,1 heptano: IPA: dietilamina, 1 ml/min, TR = 14,3 min. El TR del (-)-enantiómero del compuesto 7 = 6,2 min).

Preparación de 1-(3-bromofenil)-N-metilmetanamina (compuesto 14)

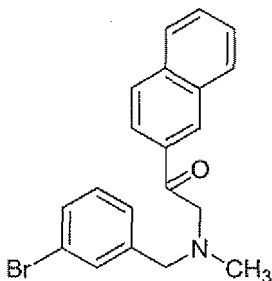
20



- A una solución de 3-bromobenzaldehído (138 g, 0,74 mol) en metanol (0,9 l) se añadió una solución acuosa al 40 % de metilamina (64 ml, 0,82 mol) seguido por agitación a 0 °C durante 1 h. Se añadió borohidruro de sodio (42,3 g, 1,1 mol) en porciones a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante la noche calentando a la vez a temperatura ambiente. La solución se concentró, a continuación se diluyó con agua (300 ml). Se extrajo la solución resultante con cloruro de metileno (3 x 300 ml) y cloroformo (2 x 300 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (2 x 200 ml), a continuación se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar como resultado el compuesto 14 bruto (148 g) como un aceite transparente, que se usó en la
- 25 siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 7,48 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (s, 1H).
- 30

Preparación de 2-((3-bromobencil)(metil)amino)-1-(naftalen-2-il)etanona (compuesto 15)

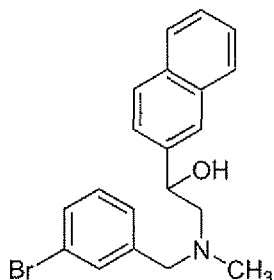
35



- A una solución del compuesto 14 (23,1 g, 115,5 mmol) en cloruro de metileno (500 ml) se añadió α -bromo-2'-acetonaftona (27,9 g, 110,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h antes de la adición de trietilamina (15,3 ml, 47,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno adicional (2 x 200 ml). Se secaron los extractos combinados con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar como resultado el compuesto 15 (44,5 g) como un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,49 (s, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,40 (s,
- 40

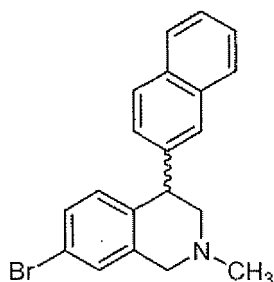
3H).

Preparación de 2-((3-bromobencil)(metil)amino)-1-(naftalen-2-il)etanol (compuesto 16)



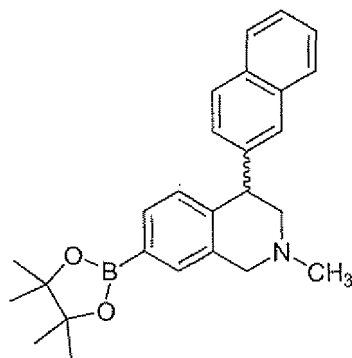
A una solución de compuesto 15 (~110 mmol) en metanol (600 ml), se añadió borohidruro de sodio (5,4 g, 142,8 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó en primer lugar durante la noche calentando a la vez a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo la solución con cloruro de metileno (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar como resultado el producto bruto deseado del compuesto 16 (42,6 g) como un aceite de color amarillo, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,79 (m, 4H), 7,52-7,38 (m, 5H), 7,28-7,15 (m, 2H), 4,93 (dd, J= 9,5, 4,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,71 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,34 (s, 3H).

Preparación de 7-bromo-2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (compuesto 17)



A una solución de compuesto 16 (~110 mmol) en cloruro de metileno (1,0 l) se añadió ácido sulfúrico concentrado (30,0 ml, 0,56 mol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó añadiendo NaOH 6 N hasta que el pH fue de ~9, y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno adicional (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (9:1 a 8:1 de hexanos/acetato de etilo) para dar como resultado el compuesto 17 (15,79 g, 41 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,82-7,70 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 6,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,08 (ddd, J = 11,5, 6,0, 1,0 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H). Se obtuvo también el isómero 5-bromo indeseado (11,91 g, 30 % en 3 etapas).

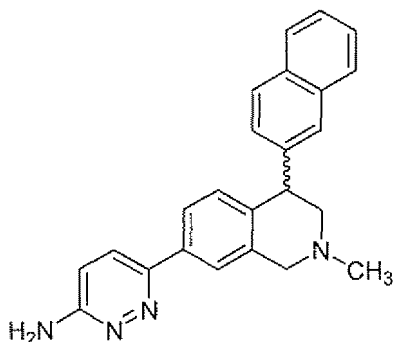
Preparación de 2-metil-4-(naftalen-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (compuesto 18)



A una mezcla del compuesto 17 (19,3 mmol), bis(pinacolato) de diboro (5,9 g, 23,2 mmol), y acetato de potasio (5,7 g, 57,9 mmol) se añadió DMSO (140 ml). La solución resultante se purgó con argón durante 10 min y a continuación

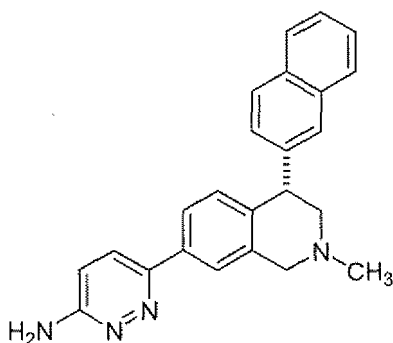
se añadió el aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1,3 g, 1,5 mmol). La solución de reacción se degasificó de nuevo con argón durante 5 min, a continuación se calentó a 80 °C (baño de aceite) durante 1 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El éster de boronato de 2-metil-4-(naftalen-2-il)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en bruto del compuesto 18 (10,0 g), obtenido como una espuma de color marrón, se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: IEN EM m/z 400 $[M+H]^+$.

Preparación de rac-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina (rac-1)



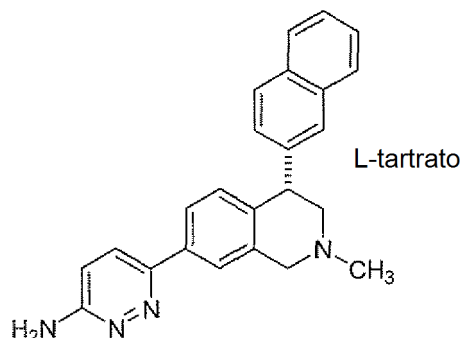
A una mezcla del compuesto 18 (6,0 g, 15,0 mmol), 3-amino-6-cloropiridazina (3,0 g, 22,5 mmol) y carbonato de cesio (14,7 g, 45,0 mmol) se añadieron DMF (140 ml) y agua (35 ml). La solución de reacción se lavó con argón durante 10 min, y a continuación se añadió el aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (1,2 g, 1,5 mmol). La mezcla resultante se lavó con argón durante 5 min y se calentó a 80 °C durante 1 h. La solución de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 1:1 de salmuera y agua (2x), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (92:2:5,4:0,6 a 47:47:5,4:0,6 de diclorometano/acetato de etilo/metanol/hidróxido amónico concentrado) para dar rac-1 (3,2 g, 58 %) como un sólido castaño claro: RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) 7,82-7,76 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,71 (s a, 2H), 4,50 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 11,5, 6,0$ Hz, 1H), 2,70 (dd, $J = 11,5, 9,0$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H); IEN EM m/z 367 $[M+H]^+$.

Preparación de (S)-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina (compuesto 2)



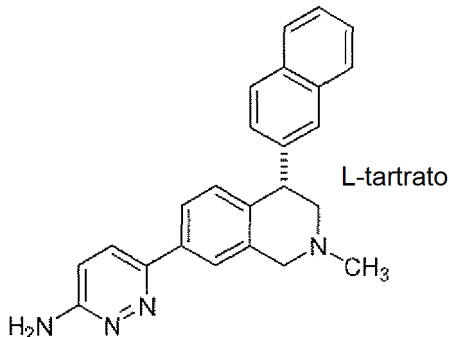
Rac-1 (3,3 g) se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna CHIRALCEL® OD, utilizando 80:20:0,1 de heptano/etanol/dietilamina como el eluyente) para dar el (S)-enantiómero del compuesto 2 $[\alpha]_D^{25} +122,0^\circ$ (c 0,15, metanol) (1,6 g) como una espuma de color marrón claro y el (R)-enantiómero $[\alpha]_D^{25} -124,3^\circ$ (c 0,23, metanol) (1,6 g) en forma de un sólido de color crema.

Preparación de (S)-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina, L-tartrato (compuesto 2, L-tartrato)



A una mezcla del compuesto 2, base libre (1,6 g, 4,3 mmol) y ácido L-tartárico (0,65 g, 4,3 mmol) se añadieron metanol (280 ml) y agua (100 ml). La suspensión de reacción se sonicó y se calentó a aproximadamente 55 °C para dar una solución transparente, que a continuación se concentró al vacío hasta aproximadamente 100 ml. La solución resultante se liofilizó para proporcionar el compuesto 2 - L-tartrato (2,18 g, 98,6 %, ABC HPLC >99 %) como un sólido blanquecino: pf 153-158°C; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,87-7,80 (m, 6H), 7,69 (dd, J= 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,5, 5,5 Hz, 1 H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,85 (s, 3H); IEN EM *m/z* 367 [M+H]⁺; Anal. Calc. Para C₂₄H₂₂N₄·C₄H₆O₆·H₂O: C, 62,91; H, 5,66; N, 10,48. Encontrado: C, 62,81; H 5,73; N, 10,30.

Preparación de (S)-6-(2-metil-4-(naftalen-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)piridazin-3-amina, L-tartrato (compuesto 2, sal de L-tartrato)



Procedimiento alternativo: A una suspensión del compuesto 2, base libre (1,5 g, 4,1 mmol) en metanol (80 ml) se añadió una solución de ácido L-tartárico (0,63g, 4,2 mmol) en metanol (15 ml) y agua (10 ml). La suspensión de reacción se volvió una solución transparente tras calentar a reflujo. A continuación se enfrió la solución resultante a 0 °C agitando a la vez y se produjo la precipitación. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración. Este sólido se recrystalizó dos veces a partir de metanol (150 ml) y agua (20 ml). El sólido resultante se disolvió en metanol (25 ml) y agua (100 ml) y se liofilizó la solución para dar la sal de tartrato del compuesto 2, (1,4 g, 65 %, ABC HPLC >99 %) como un sólido de color blanco: [α]_D²³ +79,1° (c 0,15, metanol); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 7,87-7,80 (m, 6H), 7,69 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,85 (s, 3H); IEN EM *m/z* 367 [M+H]⁺.

Se analizó la Forma N-1 utilizando uno o más de los métodos de ensayo descritos a continuación.

Mediciones de rayos X de cristal único

Se utilizó un difractómetro Nonius Kappa CCD equipado con radiación Kα de Mo con monocromador de grafito (λ = 0,7107 Å) para recoger datos de difracción a la temperatura ambiente (Nonius 2001a. Software de recogida de datos para dispositivos CCD Nonius Kappa. Nonius BV, Delft, Países Bajos. Nonius 2001b; Software de procesamiento DENZO para dispositivos CCD Nonius Kappa, Nonius BV, Delft, Países Bajos). Se determinaron los parámetros de la celda unida final utilizando el conjunto de datos completos.

Se resolvieron todas las estructuras mediante métodos directos y se refinaron mediante las técnicas de mínimos cuadrados de matriz completa, utilizando el paquete de software SHELXTL (Sheldrick, G.M. (1997), SHELXTL. Structure Determination Programs. Versión 5.10, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, EE.UU.). La función minimizada en los refinamientos era $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se definió como $E \sum_w (|F_o| - |F_c|) / \sum_w |F_o|$ mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|]^2$, donde w es una función ponderada adecuada basada en errores en las intensidades observadas. Se examinaron los mapas de las diferencias de Fourier en todas las etapas de refinamiento. Se refinaron todos los átomos no de hidrógeno con parámetros de desplazamiento térmico anisótropos. Se localizaron los átomos de hidrógeno asociados con el enlace de hidrógeno localizados en los mapas de las diferencias de Fourier finales a la vez que se calcularon las posiciones de los diferentes átomos de hidrógeno a partir de una geometría idealizada con longitudes y ángulos de unión normalizados. Se asignaron factores de temperatura isotrópicos e incluyeron cálculos de factores estructurales con parámetros fijos.

En la Tabla 2 se muestran los datos del cristal de la forma N-1. En la Tabla 3 se relacionan las coordenadas atómicas fraccionales. Una persona normalmente experta en la materia debe entender que son posibles ligeras variaciones en las coordenadas y se consideran que están comprendidas en el alcance de la presente divulgación.

Tabla 2

Datos del cristal de la Forma N-1	
Temperatura	temperatura ambiente
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema del cristal, grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 8,4299(4) Å α = 90°
	b = 6,0698(3) Å β = 100,169(2)°
	c = 19,0689(12) Å γ = 90°
Volumen	960,39(9) Å ³
Z, Densidad calculada	2, 1,267 g/cm ³

Tabla 3

Coordenadas atómicas				
	x	y	z	U(eq)
N1	0,3248 (4)	-0,7759 (7)	-0,0061 (2)	0,0608 (10)
N2	0,3353 (4)	-0,4151 (6)	0,0322 (2)	0,0516 (9)
N3	0,2832 (4)	-0,2519 (6)	0,07049 (19)	0,0504 (8)
N4	-0,2362 (4)	0,4479 (6)	0,20586 (19)	0,0525 (9)
C1	0,2608 (5)	-0,6106 (7)	0,0275 (2)	0,0476 (9)
C2	0,1165 (5)	-0,6421 (7)	0,0547 (2)	0,0476 (9)
C3	0,0665 (5)	-0,4763 (7)	0,0935 (2)	0,0487 (9)
C4	0,1596 (4)	-0,2835 (6)	0,1041 (2)	0,0439 (8)
C5	0,1240 (5)	-0,1073 (6)	0,1527 (2)	0,0453 (9)
C6	-0,0334 (4)	-0,0444 (6)	0,1549 (2)	0,0447 (9)
C7	-0,0674 (4)	0,1306 (6)	0,1973 (2)	0,0446 (9)
C8	-0,2368 (5)	0,2120 (8)	0,1916 (3)	0,0556 (10)
C9	-0,3995 (6)	0,5360 (11)	0,1966 (4)	0,0778 (15)
C10	-0,1522 (5)	0,4871 (7)	0,2779 (2)	0,0541 (10)
C11	0,0289 (4)	0,4359 (6)	0,2862 (2)	0,0463 (9)
C12	0,0594 (4)	0,2382 (7)	0,2416 (2)	0,0441 (8)
C13	0,2163 (5)	0,1695 (7)	0,2403 (2)	0,0541 (11)
C14	0,2491 (5)	0,0035 (8)	0,1957 (2)	0,0528 (11)
C15	0,1013 (4)	0,4074 (6)	0,3638 (2)	0,0439 (8)
C16	0,1983 (5)	0,5661 (6)	0,4007 (2)	0,0445 (9)
C17	0,2648 (4)	0,5393 (6)	0,4738 (2)	0,0450 (9)
C18	0,3664 (5)	0,6998 (7)	0,5124 (2)	0,0533 (10)

C19	0,4321 (6)	0,6659 (9)	0,5822 (3)	0,0681 (13)
C20	0,4004 (6)	0,4740 (9)	0,6174 (2)	0,0661 (13)
C21	0,3015 (5)	0,3166 (8)	0,5816 (3)	0,0611 (11)
C22	0,2296 (4)	0,3441 (7)	0,5095 (2)	0,0449 (9)
C23	0,1271 (5)	0,1861 (7)	0,4707 (2)	0,0529 (10)
C24	0,0654 (5)	0,2157 (7)	0,4011 (2)	0,0527 (10)
H1A	0,4107	-0,7535	-0,0236	0,073
H1B	0,2796	-0,9034	-0,0099	0,073
H16	0,2208	0,6937	0,3773	0,053
H11	0,0810	0,5636	0,2684	0,056
H6	-0,1181	-0,1205	0,1275	0,054
H14	0,3554	-0,0346	0,1945	0,063
H24	-0,0020	0,1086	0,3769	0,063
H3	-0,0272	-0,4903	0,1126	0,058
H13	0,3012	0,2375	0,2703	0,065
H19	0,4991	0,7727	0,6068	0,082
H2	0,0579	-0,7721	0,0463	0,057
H21	0,2812	0,1886	0,6054	0,073
H20	0,4462	0,4531	0,6650	0,079
H10A	-0,1992	0,3957	0,3106	0,065
H10B	-0,1662	0,6399	0,2904	0,065
H23	0,1014	0,0591	0,4936	0,063
H8A	-0,2964	0,1828	0,1442	0,067
H8B	-0,2897	0,1348	0,2257	0,067
H18	0,3887	0,8294	0,4900	0,064
H9A	-0,4538	0,4762	0,2325	0,117
H9B	-0,4572	0,4962	0,1503	0,117
H9C	-0,3952	0,6936	0,2008	0,117

Difracción de rayos X en polvo

5 Se obtuvieron los datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) utilizando un Bruker C2 GADDS. La radiación K α de Cu (40 KV, 40mA). La distancia del detector de muestras era de 15 cm. Las muestras en polvo se colocaron en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se hizo rotar durante la recogida de datos. Se recogieron los datos para $3 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de la muestra de al menos 1000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear una PXRD monodimensional tradicional.

10 En la FIG. 1 se muestran los resultados del modelo de PXRD y el modelo simulado calculados a partir de los datos del cristal único.

La Tabla 4 relaciona los picos de PXRD característicos que describen la Forma N-1 del compuesto 2.

15

Tabla 4	
Posiciones de los picos de difracción característicos (grados $2\theta \pm 0,1$) a temperatura ambiente, basándose en un modelo de alta calidad recogido con un difractómetro (K α de Cu) capilar con rotación, con 2θ calibrado con un NIST u otro patrón adecuado	
	N-1
	4,6
	9,4
	10,6
	14,1

15,4
18,2
19,5

Calorimetría de barrido diferencial

- 5 Se llevaron a cabo los experimentos de calorimetría de barrido diferencial (DSC) en un TA INSTRUMENTS® modelo Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 2-6 mg) se pesó en una cesta de aluminio sellada herméticamente pinchada grabada con precisión registrada a una centésima de miligramo y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con nitrógeno gas a 50 ml/min. Se recogieron los datos entre la temperatura ambiente y 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Se realizó la gráfica con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

- 10 Los resultados se muestran en la FIG. 2.

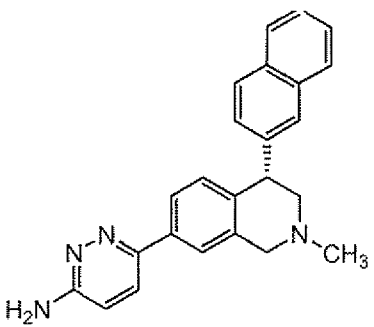
Resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR)

- 15 Se realizaron todas las mediciones de RMN ¹³C en estado sólido con un espectrómetro de RMN DSX-400 de Bruker a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros de alta resolución utilizando el desacoplamiento de protones de alta potencia y la secuencia de pulsos TPPM y rampa de amplitud de polarización cruzada (RAMP-CP) con rotación en ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz (Bennett, A.E. et al., J. Chem. Phys., 103:6951 (1995); Metz, G. et al., J. Magn. Reson. A, 110:219-227 (1994)). Aproximadamente 70 mg de muestra, empaquetados en un rotor de circonio con diseño de bote cilíndrico se utilizaron para cada experimento. Los desplazamientos químicos (δ) se referenciaron a un adamantano externo ajustándose la resonancia en alta frecuencia a 38,56 ppm (Earl, W.L. et al., J. Magn. Reson., 48:35-54 (1982)).

Los resultados se muestran en la FIG. 3.

- 25 En un aspecto preferido, La Forma N-1 tiene las propiedades que se muestran en la tabla 5, a continuación.

Tabla 5

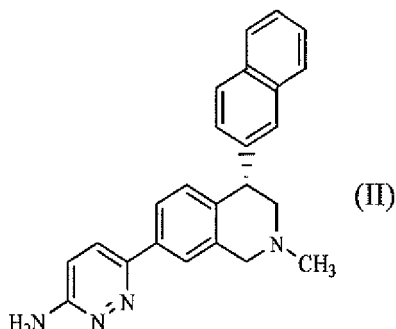
Propiedades físicas y químicas	
Nombre químico	6-[(4S)-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-4-(2-naftalenil)-7-isoquinolinil]-3-piridazinamina
Estructura química	
Fórmula Molecular	C ₂₄ H ₂₂ N ₄
peso molecular	366,46
Aspecto	Polvo de color blanco a blanquecino
Punto/intervalo de fusión	237°-243°C
pH de la solución	concentración de ~ 7.0 a aproximadamente 1 µg/ml en agua
pH-Perfil de solubilidad	A una solución a pH 6,5 y por encima, la solubilidad acuosa del compuesto 2 es de ~1 µg o menos. La solubilidad acuosa aumenta a valores de pH inferiores (15,6 mg/ml a pH 2,0 y 1,76 mg/ml a pH 4,4)

Perfil de la solubilidad (definición de la USP)	<u>prácticamente insoluble</u> : <i>n</i> -heptano <u>muy ligeramente soluble</u> : acetonitrilo, acetato de etilo, <i>n</i> -butanol <u>ligeramente soluble</u> : isopropanol, acetona, etanol, metanol, propilenglicol, diclorometano <u>moderadamente soluble</u> : PEG 400 <u>soluble</u> : <i>N,N</i> -dimetilacetamida, dimetilsulfóxido <u>libremente soluble</u> : tetrahidrofurano
pKa	4,9 y 7,8
Coeficiente de distribución	Log $D_{o/w}$ = 3,10 a pH 6,5 y 3,82 a pH 7,4
Estabilidad	El compuesto 2 es estable hasta 25 °C con protección de la luz.

La Forma N-1 puede ser útil en la forma de la base o ácido libre o en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. De manera similar, puede ser deseable utilizar un profármaco de la Forma N-1.

REIVINDICACIONES

1. La Forma N-1 de fórmula (II)



2. La Forma N-1 de la Reivindicación 1, en la que dicha Forma N-1 está **caracterizada por** los siguientes parámetros de la celdilla unidad:

Dimensiones de la celdilla: $a = 8,4299(4) \text{ \AA}$
 $b = 6,0698(3) \text{ \AA}$
 $c = 19,0689(12) \text{ \AA}$
 $\alpha = 90^\circ$
 $\beta = 100,169(2)^\circ$
 $\gamma = 90^\circ$
 Grupo espacial monocíclico, $P2_1$
 Volumen $960,39(9) \text{ \AA}^3$
 Z , Densidad calculada $2, 1,267 \text{ g/cm}^3$

en donde la medición de dicha forma cristalina se realiza a una temperatura entre 20°C a 25°C .

3. La Forma N-1 de la Reivindicación 1, en el que dicha Forma N-1 está **caracterizada por** coordenadas atómicas fraccionales en la celdilla unidad como las relacionadas en la siguiente Tabla

	x	y	z	U(eq)
N1	0,3248 (4)	-0,7759 (7)	-0,0061 (2)	0,0608 (10)
N2	0,3353 (4)	-0,4151 (6)	0,0322 (2)	0,0516 (9)
N3	0,2832 (4)	-0,2519 (6)	0,07049 (19)	0,0504 (8)
N4	-0,2362 (4)	0,4479 (6)	0,20586 (19)	0,0525 (9)
C1	0,2608 (5)	-0,6106 (7)	0,0275 (2)	0,0476 (9)
C2	0,1165 (5)	-0,6421 (7)	0,0547 (2)	0,0476 (9)
C3	0,0665 (5)	-0,4763 (7)	0,0935 (2)	0,0487 (9)
C4	0,1596 (4)	-0,2835 (6)	0,1041 (2)	0,0439 (8)
C5	0,1240 (5)	-0,1073 (6)	0,1527 (2)	0,0453 (9)
C6	-0,0334 (4)	-0,0444 (6)	0,1549 (2)	0,0447 (9)
C7	-0,0674 (4)	0,1306 (6)	0,1973 (2)	0,0446 (9)
C8	-0,2368 (5)	0,2120 (8)	0,1916 (3)	0,0556 (10)
C9	-0,3995 (6)	0,5360 (11)	0,1966 (4)	0,0778 (15)
C10	-0,1522 (5)	0,4871 (7)	0,2779 (2)	0,0541 (10)
C11	0,0289 (4)	0,4359 (6)	0,2862 (2)	0,0463 (9)
C12	0,0594 (4)	0,2382 (7)	0,2416 (2)	0,0441 (8)
C13	0,2163 (5)	0,1695 (7)	0,2403 (2)	0,0541 (11)
C14	0,2491 (5)	0,0035 (8)	0,1957 (2)	0,0528 (11)
C15	0,1013 (4)	0,4074 (6)	0,3638 (2)	0,0439 (8)
C16	0,1983 (5)	0,5661 (6)	0,4007 (2)	0,0445 (9)

C17	0,2648 (4)	0,5393 (6)	0,4738 (2)	0,0450 (9)
C18	0,3664 (5)	0,6998 (7)	0,5124 (2)	0,0533 (10)
C19	0,4321 (6)	0,6659 (9)	0,5822 (3)	0,0681 (13)
C20	0,4004 (6)	0,4740 (9)	0,6174 (2)	0,0661 (13)
C21	0,3015 (5)	0,3166 (8)	0,5816 (3)	0,0611 (11)
C22	0,2296 (4)	0,3441 (7)	0,5095 (2)	0,0449 (9)
C23	0,1271 (5)	0,1861 (7)	0,4707 (2)	0,0529 (10)
C24	0,0654 (5)	0,2157 (7)	0,4011 (2)	0,0527 (10)
H1A	0,4107	-0,7535	-0,0236	0,073
H1B	0,2796	-0,9034	-0,0099	0,073
H16	0,2208	0,6937	0,3773	0,053
H11	0,0810	0,5636	0,2684	0,056
H6	-0,1181	-0,1205	0,1275	0,054
H14	0,3554	-0,0346	0,1945	0,063
H24	-0,0020	0,1086	0,3769	0,063
H3	-0,0272	-0,4903	0,1126	0,058
H13	0,3012	0,2375	0,2703	0,065
H19	0,4991	0,7727	0,6068	0,082
H2	0,0579	-0,7721	0,0463	0,057
H21	0,2812	0,1886	0,6054	0,073
H20	0,4462	0,4531	0,6650	0,079
H10A	-0,1992	0,3957	0,3106	0,065
H10B	-0,1662	0,6399	0,2904	0,065
H23	0,1014	0,0591	0,4936	0,063
H8A	-0,2964	0,1828	0,1442	0,067
H8B	-0,2897	0,1348	0,2257	0,067
H18	0,3887	0,8294	0,4900	0,064
H9A	-0,4538	0,4762	0,2325	0,117
H9B	-0,4572	0,4962	0,1503	0,117
H9C	-0,3952	0,6936	0,2008	0,117

4. La Forma N-1 de la Reivindicación 1, en la que dicha Forma N-1 tiene picos característicos en el modelo de difracción de rayos X en polvo a valores de dos teta de $4,6 \pm 0,1$, $9,4 \pm 0,1$, $10,6 \pm 0,1$, $14,1 \pm 0,1$, $15,4 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $19,5 \pm 0,1$ a una temperatura entre 20°C y 25°C .

5

5. La Forma N-1 de la Reivindicación 1, en la que dicha Forma N-1 está **caracterizada por** un fundido con una endoterma de descomposición con un inicio normalmente en el intervalo de $235\text{-}245^\circ\text{C}$.

10

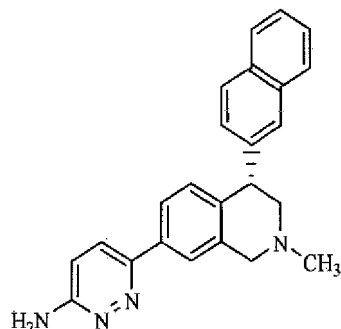
6. La Forma N-1 de la Reivindicación 1, en la que dicha Forma N-1 comprende menos del 5 % en peso de otros compuestos que tienen una estructura química diferente de la fórmula (II) y menos del 5 % en peso de cualquier otra forma cristalina de un compuesto de fórmula (II).

15

7. La Forma N-1 de la reivindicación 6 en la que dicha Forma N-1 tiene una pureza de al menos el 98 por ciento en peso.

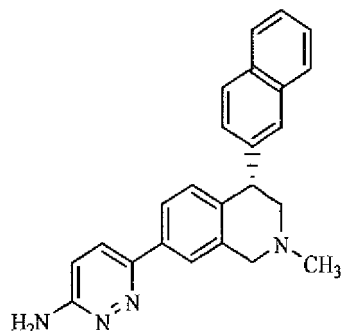
8. La Forma N-1 de la reivindicación 6 en la que dicha Forma N-1 tiene una pureza de al menos el 99 por ciento en peso.

9. Una composición farmacéutica que comprende la Forma N-1 de



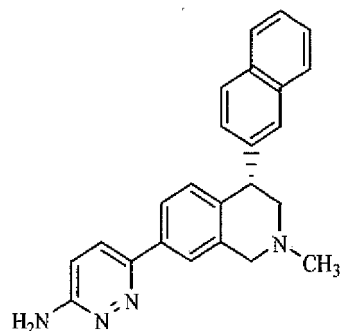
5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que comprende la Forma N-1 de



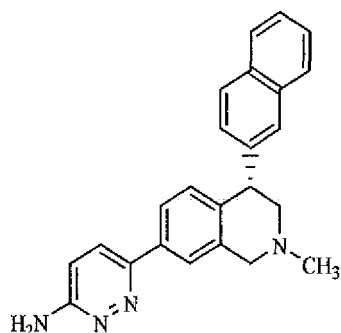
10 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con uno o más fármacos adicionales.

11. Forma N-1 de



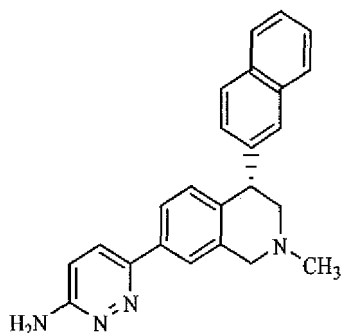
15 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de la depresión en un mamífero.

20 12. Forma N-1 de



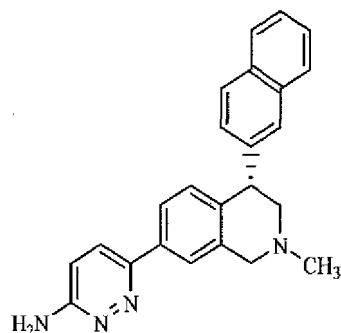
de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso de acuerdo con la Reivindicación 11 en donde el mamífero es un ser humano.

5 13. Forma N-1 de



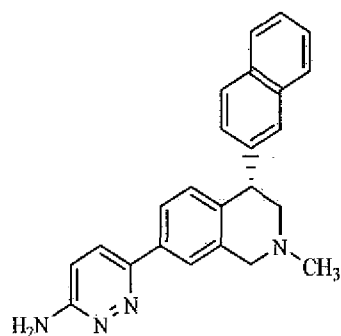
10 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de los trastornos de ansiedad en un mamífero.

14. Forma N-1 de

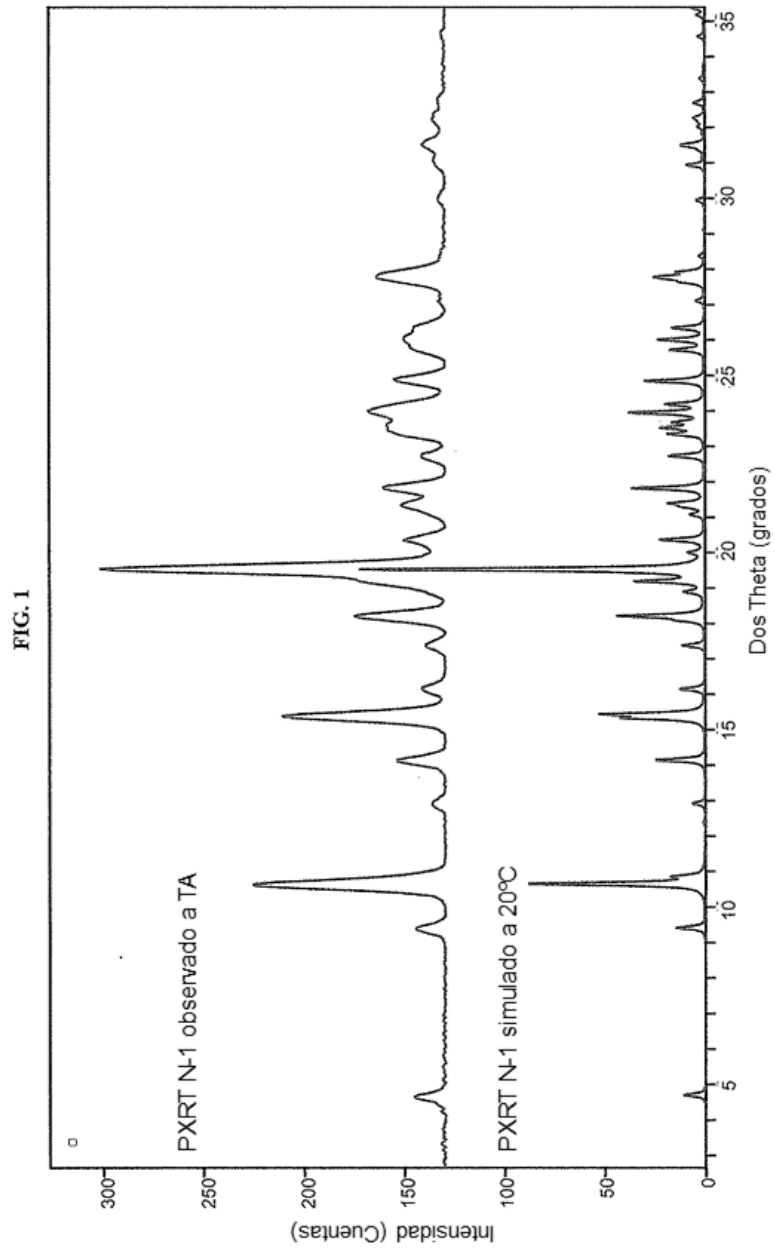


15 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento del dolor en un mamífero.

15. Forma N-1 de



20 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de la obesidad en un mamífero.



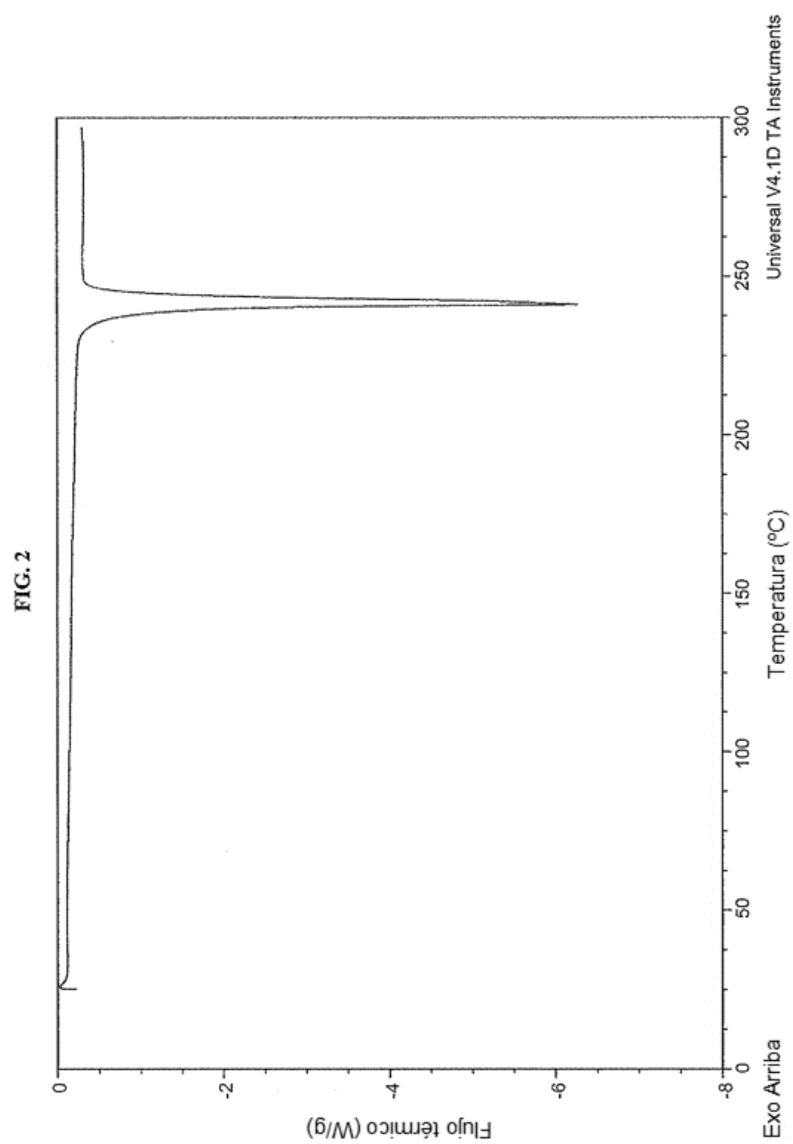


FIG. 3

