

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 772**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2017** **PCT/EP2017/059767**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.11.2017** **WO17186703**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2017** **E 17718560 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2023** **EP 3448848**

54 Título: **Forma polimorfa de n-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida**

30 Prioridad:

29.04.2016 EP 16167652

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

24.04.2024

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

THALER, TOBIAS;
PLATZEK, JOHANNES y
GUIMOND, NICOLAS

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 966 772 T3

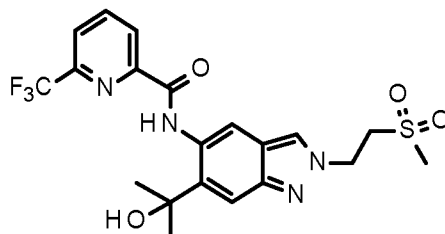
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 polimorfa de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida

5 La presente invención se refiere a las formas cristalinas de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida y su utilización en el control de trastornos.

N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida corresponde al compuesto de fórmula (I):



(I)

10 El compuesto de fórmula (I) o su forma polimorfa B del compuesto de fórmula (I) inhibe la quinasa 4 asociada con el receptor de la interleuquina-1 (IRAK4, *por sus siglas en inglés*).

La IRAK4 (quinasa 4 asociada con el receptor de la interleuquina 1 (IRAK4)) humana desempeña una función clave en la activación del sistema inmune. Por consiguiente, esta quinasa es una molécula objetivo terapéutica importante para el desarrollo de sustancias inhibidoras de la inflamación. IRAK4 es expresada por una multitud de células e interviene en la transducción de señales de receptores tipo Toll (TLR, *por sus siglas en inglés*), excepto TLR3, y receptores de la familia de interleuquina (IL)-1 β que consta de IL-1R (receptor), IL-18R, IL-33R y IL-36R (Janeway y Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002; Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009; Flannery y Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010).

20 Ni los ratones con supresión de IRAK4 ni las células humanas de pacientes que carecen de IRAK4 reaccionan a la estimulación por TLR (excepto TLR3) y la familia de IL-1 β (Suzuki, Suzuki, et al., Nature, 2002; Davidson, Currie, et al., The Journal of Immunology, 2006; Ku, von Bernuth, et al., JEM, 2007; Kim, Staschke, et al., JEM, 2007).

La unión de los ligandos de TLR o los ligandos de la familia de IL-1 β al respectivo receptor conduce al reclutamiento y unión de MyD88 [Gen de respuesta primaria a la diferenciación mieloide (88)] al receptor. Como resultado, MyD88 interactúa con IRAK4, cuyo resultado es la formación de un complejo activo que interactúa con quinasas IRAK1 o IRAK2 y las activa (Kollewe, Mackensen, et al., Journal of Biological Chemistry, 2004; Precious et al., J. Biol. Chem., 2009). Como resultado de esto, se activa la ruta de señalización del FN (factor nuclear)-kB y la ruta de señalización de MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno) (Wang, Deng, et al., Nature, 2001). La activación tanto de la ruta de señalización de NF-kB como también de la ruta de señalización de MAPK conduce a procesos asociados con diferentes procesos inmunes. Por ejemplo, hay un aumento de la expresión de diversas moléculas de señal inflamatorias y enzimas tales como citoquinas, quimioquinas y COX-2 (ciclooxigenasa-2), y aumento de la estabilidad de ARNm de genes asociados con la inflamación, por ejemplo COX-2, IL-6, IL-8 (Holtmann, Enninga, et al., Journal of Biological Chemistry, 2001; Datta, Novotny, et al., The Journal of Immunology, 2004). Adicionalmente, estos procesos pueden estar asociados con la proliferación y diferenciación de tipos celulares particulares, por ejemplo monocitos, macrófagos, células dendríticas, células T y células B (Wan, Chi, et al., Nat Immunol, 2006; McGettrick y J. O'Neill, British Journal of Haematology, 2007).

La función central de IRAK4 en la patología de diversos trastornos inflamatorios ya se ha demostrado mediante una comparación directa de ratones del tipo silvestre (WT, *por sus siglas en inglés*) con animales genéticamente modificados que tienen una forma de IRAK4 inactivada por quinasa (IRAK4 KDKI). Los animales IRAK4 KDKI tienen un panorama clínico mejorado en el modelo animal de esclerosis múltiple, aterosclerosis, infarto de miocardio y en la enfermedad de Alzheimer (Rekhter, Staschke, et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008; Maekawa, Mizue, et al., Circulation, 2009; Staschke, Dong, et al., The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraio, et al., The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tse, et al., The Journal of Neuroscience, 2012). Asimismo, se descubrió que la supresión de IRAK4 en el modelo animal protege contra la miocarditis inducida por virus, una reacción antiviral mejorada con inflamación sistémica reducida simultáneamente (Valaperti, Nishii, et al., Circulation, 2013). Se ha demostrado también que la expresión de IRAK4 se correlaciona con el grado de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (Sun, Yang, et al., PLoS ONE, 2014).

Además de la función esencial de IRAK4 en la inmunidad congénita, existen también indicios de que IRAK4 influye en la diferenciación de lo que llamamos las células T Th17, componentes de la inmunidad adaptativa. En ausencia de la actividad de IRAK4 quinasa, se generan menos células T productoras de IL-17 (células T Th17) en comparación con los ratones WT. Por lo tanto, la inhibición de IRAK4 es adecuada para la profilaxis y/o tratamiento de aterosclerosis, diabetes tipo 1, artritis reumatoide, espondiloartritis, lupus eritematoso, psoriasis, vitíligo, enfermedad intestinal inflamatoria crónica y trastornos virales, por ejemplo VIH (virus de inmunodeficiencia humana), virus de la hepatitis (Staschke, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Zambrano-Zaragoza, et al., *International Journal of Inflammation*, 2014).

Debido a la función central de IRAK4 en la cascada de señales mediada por MyD88 de TLRs (excepto TLR3) y la familia de receptores de IL-1, se puede utilizar la inhibición de IRAK4 para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos mediados por los receptores mencionados. TLR y también los componentes de la familia de receptores de IL-1 participan en la patogénesis de artritis reumatoide, síndrome metabólico, diabetes, osteoartritis, síndrome de Sjögren y sepsis (Scanzello, Plaas, et al., *Curr Opin Rheumatol*, 2008; Roger, Froidevaux, et al., *PNAS*, 2009; Gambuzza, Licata, et al., *Journal of Neuroimmunology*, 2011; Fresno, *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2011; Volin y Koch, *J Interferon Cytokine Res*, 2011; Akash, Shen, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; Goh y Midwood, *Rheumatology*, 2012; Dasu, Ramirez, et al., *Clinical Science*, 2012; Ramirez y Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Talabot-Aye, et al., *Cytokine*, 2014). Las enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis atópica, síndrome de Kindler, dermatitis de contacto alérgica, acné inversa y acné vulgaris están asociadas con la ruta de la señalización de TLR mediada por IRAK4 (Gilliet, Conrad, et al., *Archives of Dermatology*, 2004; Niebuhr, Langnickel, et al., *Allergy*, 2008; Miller, *Adv Dermatol*, 2008; Terhorst, Kalali, et al., *Am J Clin Dermatol*, 2010; Viguier, Guigue, et al., *Annals of Internal Medicine*, 2010; Cevikbas, Steinhoff, *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Dispenza, Wolpert, et al., *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Gresnigt y van de Veerdonk, *Seminars in Immunology*, 2013; Selway, Kurczab, et al., *BMC Dermatology*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Wollina, Koch, et al., *Indian Dermatol Online*, 2013; Foster, Baliwag, et al., *The Journal of Immunology*, 2014).

Los trastornos pulmonares tales como la fibrosis pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), sarcoidosis e hipertensión pulmonar también muestran una asociación con diversas vías de señalización mediadas por TLR. La patogénesis de los trastornos pulmonares puede tratarse de procesos mediados de manera infecciosa o mediados de manera no infecciosa (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal, et al., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu, et al., *Infection and Immunity*, 2005; Seki, Tasaka, et al., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan, et al., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, et al., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo, et al., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine, et al., *Respiratory Research*, 2011; Kovach y Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro, et al., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang, et al., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez, et al., *Respiratory Research*, 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013). TLR y también los miembros de la familia de IL-1R también participan en la patogénesis de otros trastornos inflamatorios tales como la enfermedad de Behçet, gota, lupus eritematoso, enfermedad de Still de inicio en el adulto y enfermedades intestinales inflamatorias crónicas tales como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, y rechazo de trasplante y, por ende, la inhibición de IRAK4 aquí es un abordaje terapéutico adecuado (Liu-Bryan, Scott, et al., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Christensen, Shupe, et al., *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen, et al., *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao, et al., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer, et al., *PLoS ONE*, 2007; Kobori, Yagi, et al., *J Gastroenterol*, 2010; Shi, Mucsi, et al., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal y Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin, et al., *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu, et al., *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel y Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy, et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang, et al., *Autoimmunity*, 2013; Yap y Lai, *Nephrology*, 2013). Debido al mecanismo de acción del compuesto de fórmula (I), también son adecuados para el uso profiláctico y/o terapéutico en los trastornos mediados por TLR y la familia de IL-1R endometriosis y aterosclerosis (Akoum, Lawson, et al., *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing, et al., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier, et al., *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Seneviratne, Sivagurunathan, et al., *Clinica Chimica Acta*, 2012; Sikora, Mielczarek-Palacz, et al., *American Journal of Reproductive Immunology*, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, et al., *International Journal of Molecular Sciences*, 2013; Khan, Kitajima, et al., *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013; Santulli, Borghese, et al., *Human Reproduction*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013).

Además de los trastornos ya mencionados, se han descrito los procesos de TLR mediados por IRAK4 en la patogénesis de trastornos oculares tales como isquemia de la retina, queratitis, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis sicca, degeneración macular y uveítis (Kaarniranta y Salminen, *J Mol Med (Berl)*, 2009; Sun y Pearlman, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009; Redfern y McDermott, *Experimental Eye Research*, 2010; Kezic, Taylor, et al., *J Leukoc Biol*, 2011; Chang, McCluskey, et al., *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2012; Guo, Gao, et al., *Immunol Cell Biol*, 2012; Lee, Hattori, et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; Qi, Zhao, et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014).

Debido al rol central de IRAK4 en procesos mediados por TLR, la inhibición de IRAK4 también posibilita el tratamiento y/o la prevención de trastornos cardiovasculares y neurológicos, por ejemplo daño miocárdico por reperusión, infarto

- de miocardio, hipertensión (Oyama, Blais, et al., Circulation, 2004; Timmers, Sluijter, et al., Circulation Research, 2008; Fang y Hu, Med Sci Monit, 2011; Bijani, International Reviews of Immunology, 2012; Bomfim, Dos Santos, et al., Clin Sci (Lond), 2012; Christia y Frangogiannis, European Journal of Clinical Investigation, 2013; Thompson y Webb, Clin Sci (Lond), 2013;), y también enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico y enfermedad de Parkinson (Brough, Tyrrell, et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2011; Carty y Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, et al., The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud y Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., Stroke, 2013).
- Debido a la participación de las señales de TLR y de las señales mediadas por la familia de receptores de la IL-1 por medio de IRAK4 en el caso de prurito y dolor, por ejemplo dolor a causa de cáncer, dolor posoperatorio, dolor inducido por inflamación y crónico, se puede asumir que hay un efecto terapéutico en las indicaciones mencionadas a través de la inhibición de IRAK4 (Wolf, Livshits, et al., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Kim, Lee, et al., Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; del Rey, Apkarian, et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Guerrero, Cunha, et al., European Journal of Pharmacology, 2012; Kwok, Hutchinson, et al., PLoS ONE, 2012; Nicotra, Loram, et al., Experimental Neurology, 2012; Chopra y Cooper, J Neuroimmune Pharmacol, 2013; David, Ratnayake, et al., Neurobiology of Disease, 2013; Han, Zhao, et al., Neuroscience, 2013; Liu y Ji, Pflugers Arch., 2013; Stokes, Cheung, et al., Journal of Neuroinflammation, 2013; Zhao, Zhang, et al., Neuroscience, 2013; Liu, Y. Zhang, et al., Cell Research, 2014).
- Esto también es aplicable a algunos trastornos oncológicos. Los linfomas particulares, por ejemplo ABC-DLBCL (linfoma difuso de células grandes B de células B activadas), linfoma de células del manto y enfermedad de Waldenström, también leucemia linfática crónica, melanoma y carcinoma hepatocelular, se caracterizan por mutaciones en MyD88 o por cambios en la actividad de MyD88 que se pueden tratar mediante un inhibidor de IRAK4 (Ngo, Young, et al., Nature, 2011; Puente, Pinyol, et al., Nature, 2011; Srivastava, Geng, et al., Cancer Research, 2012; Treon, Xu, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kim, et al., Human Pathology, 2013; (Liang, Chen, et al., Clinical Cancer Research, 2013). Adicionalmente, MyD88 desempeña una función importante en tumores dependientes de ras, y por lo tanto los inhibidores de IRAK4 son también adecuados para el tratamiento de dichos tumores (Kfoury, A., K. L. Corf, et al., Journal of the National Cancer Institute, 2013).
- Los trastornos inflamatorios tales como síndromes periódicos asociados con criopirina (CAPS, *por sus siglas en inglés*) que incluyen el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS, *por sus siglas en inglés*), síndrome de Muckle-Wells (MWS, *por sus siglas en inglés*), enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio en el neonatal (NOMID, *por sus siglas en inglés*) y síndrome infantil crónico, neurológico, cutáneo y articular (CONCA, *por sus siglas en inglés*); fiebre mediterránea familiar (FMF, *por sus siglas en inglés*), síndrome hiper-IgD (HIDS, *por sus siglas en inglés*), síndrome periódico asociado al receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TRAPS, *por sus siglas en inglés*), artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still de inicio en el adulto, enfermedad de Adamantiades-Behçet, artritis reumatoide, osteoartritis, queratoconjuntivitis sicca y síndrome de Sjögren son tratados mediante el bloqueo de la vía de señalización de IL-1; por lo tanto, aquí también, un inhibidor de IRAK4 es adecuado para el tratamiento de las enfermedades mencionadas (Narayanan, Corrales, et al., Cornea, 2008; Henderson y Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, et al., Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of Medicine, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordström, Knight, et al., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, et al., Mol Vis, 2013; Yamada, Arakaki, et al., Opinion on Therapeutic Targets, 2013). El ligando de IL-33, IL-33, participa particularmente en la patogénesis de la insuficiencia renal aguda y, por ende, la inhibición de IRAK4 para la profilaxis y/o el tratamiento es un abordaje terapéutico adecuado (Akca, Nguyen, et al., Journal of the American Society of Nephrology, 2011). Los componentes de la familia de receptores de la IL-1 están asociados con el infarto de miocardio, diferentes trastornos pulmonares tales como asma, EPOC, neumonía intersticial idiopática, rinitis alérgica, fibrosis pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y, por lo tanto, se debe esperar un efecto profiláctico y/o terapéutico en las indicaciones mencionadas a través de la inhibición de IRAK4 (Kang, Homer, et al., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, et al., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, et al., The Journal of Immunology, 2009; Abbate, Kontos, et al., The American Journal of Cardiology, 2010; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, et al., European Respiratory Journal, 2011; Haenueki, Matsushita, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012; Yin, Li, et al., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Abbate, Van Tassell, et al., The American Journal of Cardiology, 2013; Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, et al., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, et al., J Interferon Cytokine Res, 2013; Martínez-González, Roca, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, et al., PLoS ONE, 2013; Qiu, Li, et al., Immunology, 2013; Li, Guabiraba, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014; Saluja, Ketelaar, et al., Molecular Immunology, 2014).
- El arte previo describe una multitud de inhibidores de IRAK4 (véase, por ejemplo, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 – 133).

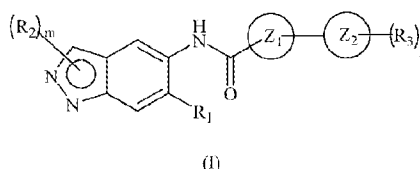
US8293923 y US20130274241 describen inhibidores de IRAK4 que tienen una estructura de indazol 3-sustituido. No existe descripción alguna de indazoles 2-sustituidos.

WO2013/106254 y WO2011/153588 describen derivados de indazol 2,3-disustituídos.

WO2007/091107 describe derivados de indazol 2-sustituídos para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Los compuestos descritos no tienen sustitución de 6-hidroxiálquilo.

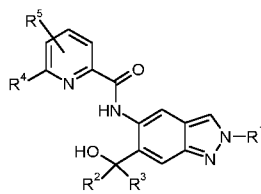
5 WO2015/091426 describe indazoles, cuyo grupo alquilo está sustituido en la posición 2 por una estructura de carboxamida.

WO2015/104662 describe compuestos de indazol de fórmula (I)



10 que son terapéuticamente útiles como inhibidor de quinasa, particularmente inhibidores de IRAK4, y sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables que son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades o trastornos, en particular su utilización en enfermedades o trastornos mediados por la enzima quinasa, particularmente la enzima IRAK4.

WO2016/083433, publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe indazoles sustituidos novedosos de la siguiente fórmula



15 procedimientos para su producción, su utilización solos o en combinaciones para tratar y/o prevenir enfermedades, y su utilización para producir fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o prevención de la endometriosis y el dolor asociado con la endometriosis y otros síntomas asociados con la endometriosis tales como dismenorrea, dispareunia, disuria, y disquecia, linfomas, artritis reumatoide, espondiloartritis (en particular espondiloartritis psoriásica y enfermedad de Bekhterev), lupus eritematoso, esclerosis

20 múltiple, degeneración macular, EPOC, gota, enfermedades de hígado graso, resistencia a la insulina, enfermedades tumorales, y psoriasis.

Por consiguiente, existe una necesidad de obtener formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) con buenas propiedades fisicoquímicas que puedan utilizarse ventajosamente en procesos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas.

25 El inhibidor de IRAK4 novedoso será especialmente adecuado para el tratamiento y la prevención de trastornos proliferativos e inflamatorios caracterizados por un sistema inmune sobrereactivo. Deben mencionarse particularmente aquí los trastornos cutáneos inflamatorios, trastornos cardiovasculares, trastornos pulmonares, trastornos oculares, trastornos autoinmunes, trastornos ginecológicos, especialmente endometriosis, y cáncer.

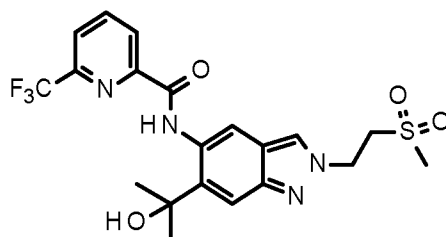
30 Se debió describir un proceso el cual posibilitaría la producción de indazol (I) a escala técnica con especial foco en los siguientes requerimientos:

- Aumento en escala/capacidad de ampliación del proceso de fabricación
- Elevada regioselectividad en la reacción de N2-alkilación
- Evitar las etapas de separación y purificación cromatográficas
- Procesamiento final mediante cristalización

35 • Ajuste final de la modificación polimorfa con el uso de solventes de clase 3 (de conformidad con las directrices de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, *por sus siglas en inglés*).

Notablemente, se podría describir un proceso que cumple con todos los requerimientos mencionados anteriormente.

Sorprendentemente, se han identificado las siguientes formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), las cuales son la forma polimorfa A, la forma polimorfa B, y una forma pseudopolimorfa que es un 1,7-hidrato cristalino. En este contexto, las modificaciones, formas polimorfas y polimorfos tienen el mismo significado. Asimismo, la forma amorfa existe. En conjunto, las formas polimorfas, la forma pseudopolimorfa y la forma amorfa son formas sólidas diferentes del compuesto de fórmula (I).



(I)

El compuesto de fórmula (I) en su forma polimorfa B se ha descrito en la solicitud de prioridad EP16167652.3, presentada el 29 de abril 2016, de esta solicitud de patente como forma polimorfa A del compuesto de la fórmula (I). De acuerdo con las normas descritas en Joel Bernstein, *Polymorphism in molecular crystals*, Clarendon Press 2002, páginas 8–9, la designación y la denominación de los polimorfos se llevan a cabo comúnmente de acuerdo con el orden de sus puntos de fusión a partir de aquel que tiene el punto de fusión más alto denominado como forma polimorfa A. Como resulta evidente durante los ensayos de laboratorio en los últimos meses, que la forma polimorfa A del compuesto de la fórmula (I) según se describe en la solicitud de prioridad EP16167652.3 es aquella con el punto de fusión más bajo en comparación con la otra forma polimorfa, nosotros corregimos con la presente la denominación de ese compuesto según se describe en EP16167652.3, presentada el 29 de abril del 2016, como forma A a la forma polimorfa B del compuesto de la fórmula (I).

La forma polimorfa B del compuesto de la fórmula (I) es la forma termodinámicamente estable. Sorprendentemente, la forma polimorfa B del compuesto de fórmula (I) muestra propiedades beneficiosas con respecto a las otras formas sólidas del compuesto de fórmula (I) que son, por ejemplo, meramente a título enunciativo, estabilidad (por ejemplo, estabilidad termodinámica, estabilidad mecánica, estabilidad química y/o estabilidad en almacenamiento), compatibilidad con respecto a otros ingredientes, pureza, higroscopicidad, solubilidad (termodinámica y/o cinética), propiedades de cristalización, hábito, biodisponibilidad, efectos adversos, comportamiento farmacocinético, eficacia, propiedades beneficiosas durante la síntesis química (por ejemplo en lo que respecta al tratamiento o aislamiento que puede ser, por ejemplo, capacidad de filtración mejorada) y/o propiedades beneficiosas durante la preparación de una composición farmacéutica.

Por lo tanto, la forma polimorfa B es adecuada y se prefiere en comparación con las otras formas sólidas del compuesto de fórmula (I) para utilizar en el campo farmacéutico, en particular es adecuada para la preparación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo la fabricación de comprimidos que contienen la forma polimorfa B del compuesto de la fórmula (I).

En particular, la forma polimorfa B del compuesto de la fórmula (I) asegura que se evite una conversión no deseada a otra forma del compuesto de fórmula (I) y un cambio asociado en las propiedades según lo descrito anteriormente. Esto aumenta la seguridad y la calidad de las preparaciones que comprenden el compuesto de la fórmula (I) y se reduce el riesgo para el paciente.

El compuesto de la fórmula (I) en la forma polimorfa B puede aislarse mediante cristalización a partir de la solución con el uso de acetonitrilo, tetrahidrofurano o acetona por evaporación a temperatura ambiente o evaporación en condiciones de enfriamiento (refrigerador o congelador).

La invención está dirigida a la forma cristalina B, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. A continuación, se divulgarán ciertas realizaciones que pueden no estar incluidas en las reivindicaciones, pero que podrían servir con fines ilustrativos. Las realizaciones de la presente invención no son solamente cada forma cristalina única del compuesto de la fórmula (I) que son la forma polimorfa A, la forma polimorfa B y 1,7-hidrato del compuesto de la fórmula (I) sino además las mezclas que comprenden dos o tres formas cristalinas de lo mencionado anteriormente.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación comprende una forma cristalina del compuesto de la fórmula (I) seleccionada del grupo que consita de su forma polimorfa A, su forma polimorfa B, su 1,7-hidrato y una mezcla de los mismos y excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación comprende preferentemente solo una de las formas cristalinas seleccionada del grupo que comprende la forma polimorfa A, forma polimorfa B y 1,7-hidrato del compuesto de la fórmula (I) principalmente y ninguna fracción significativa de otra forma del compuesto de la fórmula (I). Más preferentemente, la composición farmacéutica contiene más del 85 por ciento en peso, con mayor preferencia más del 90

por ciento en peso, con máxima preferencia más del 95 por ciento en peso de la forma polimorfa B del compuesto de la fórmula (I) con relación a la cantidad total de todas las formas del compuesto de la fórmula (I) presentes en la composición.

Se prefiere una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) en la forma polimorfa B principalmente y ninguna fracción significativa de otra forma sólida del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo de otra forma polimorfa o pseudopolimorfa del compuesto de la fórmula (I). La composición farmacéutica contiene preferentemente más del 80 por ciento en peso, preferentemente más del 90 por ciento en peso, con máxima preferencia más del 95 por ciento en peso de la forma polimorfa B del compuesto de la fórmula (I) con relación a la cantidad total de todas las formas del compuesto de la fórmula (I) presentes en la composición.

Se prefiere además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) en la forma polimorfa A principalmente y ninguna fracción significativa de otra forma sólida del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo de otra forma pseudopolimorfa del compuesto de la fórmula (I). La composición farmacéutica contiene preferentemente más del 80 por ciento en peso, más preferentemente más del 90 por ciento en peso, con máxima preferencia más del 95 por ciento en peso del compuesto de la fórmula (I) en la forma polimorfa A en relación con la cantidad total de todas las formas del compuesto de la fórmula (I) presentes en la composición.

Se prefiere además una composición farmacéutica que comprende un 1,7-hidrato del compuesto de fórmula (I) principalmente y ninguna fracción significativa de otra forma sólida del compuesto de la fórmula (I), por ejemplo de otra forma polimorfa del compuesto de la fórmula (I). La composición farmacéutica contiene preferentemente más del 85 por ciento en peso, más preferentemente más del 90 por ciento en peso, más preferentemente más del 95 por ciento en peso del compuesto de la fórmula (I) como 1,7-hidrato en relación con la cantidad total de todas las formas del compuesto de la fórmula (I) presentes en la composición.

Las diferentes formas del compuesto de fórmula (I) pueden distinguirse mediante difracción de rayos X en polvo, calorimetría de barrido diferencial (DSC, *por sus siglas en inglés*), espectroscopía IR, Raman, NIR, FIR y RMN ¹³C en estado sólido.

Las formas diferentes del compuesto de fórmula (I) se caracterizaron por difracción de rayos X en polvo, Termograma DSC y TGA:

FIGURA 1: Difractograma de rayos X en polvo de la forma polimorfa B del compuesto (I)

FIGURA 2: Difractograma de rayos X en polvo de la forma polimorfa A del compuesto (I)

FIGURA 3: Difractograma de rayos X en polvo de 1,7-hidrato del compuesto (I)

FIGURA 4: Termograma DSC y TGA de la forma polimorfa B del compuesto (I)

FIGURA 5: Termograma DSC y TGA de la forma polimorfa A del compuesto (I)

FIGURA 6: Termograma DSC y TGA del 1,7-hidrato del compuesto (I)

La forma polimorfa B del compuesto de fórmula (I) se puede caracterizar inequívocamente mediante un Difractograma de rayos X en polvo (a 25°C y con cobre K alfa 1 como fuente de radiación) que muestra por lo menos las siguientes reflexiones: 9,7, 10,1, 15,4, preferentemente por lo menos las siguientes reflexiones: 9,7, 10,1, 15,4, 16,1, 20,2, más preferentemente por lo menos las siguientes reflexiones: 9,7, 10,1, 15,4, 16,1, 20,2, 22,3, con máxima preferencia por lo menos las siguientes reflexiones: 9,7, 10,1, 15,4, 16,1, 20,2, 22,3, 25,2, cada una mencionada como valor $2\theta \pm 0,2^\circ$. El compuesto de fórmula (I) en la forma polimorfa B también se puede caracterizar inequívocamente mediante el difractograma de rayos X en polvo (a 25°C y con cobre K alfa 1 como fuente de radiación) como se muestra en la FIGURA 1.

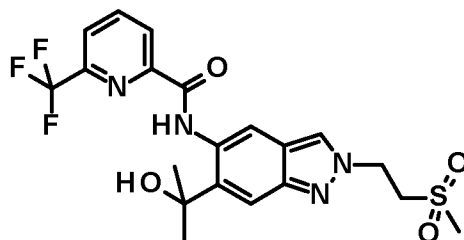
La forma polimorfa A del compuesto de fórmula (I) se puede caracterizar inequívocamente mediante un difractograma de rayos X en polvo (a 25°C y con cobre K alfa 1 como fuente de radiación) que muestra por lo menos las siguientes reflexiones: 9,2; 9,8; 19,3; preferentemente por lo menos las siguientes reflexiones: 9,2, 9,8, 19,3, 20,4, 20,7, más preferentemente por lo menos las siguientes reflexiones: 9,2, 9,8, 19,3, 20,4, 20,7, 21,6, con máxima preferencia por lo menos las siguientes reflexiones: 9,2, 9,8, 19,3, 20,4, 20,7, 21,6, 21,7, 23,1, 23,2, cada una mencionada como valor $2\theta \pm 0,2^\circ$. El compuesto de fórmula (I) en la forma polimorfa A también se puede caracterizar inequívocamente mediante el difractograma de rayos X en polvo (a 25°C y con Cu-K alfa 1 como fuente de radiación) como se muestra en la FIGURA 2.

1,7-Hidrato del compuesto de fórmula (I) se puede caracterizar inequívocamente mediante un difractograma de rayos X en polvo (a 25°C y con cobre K alfa 1 como fuente de radiación) que muestra por lo menos las siguientes reflexiones: 10,6; 11,8; 14,5; preferentemente por lo menos las siguientes reflexiones: 10,6, 11,8, 14,5, 14,9, 15,1, más preferentemente por lo menos las siguientes reflexiones: 10,6, 11,8, 14,5, 14,9, 15,1, 17,6, 18,7, con máxima preferencia por lo menos las siguientes reflexiones: 10,6, 11,8, 14,5, 14,9, 15,1, 17,6, 18,7, 19,8, cada mencionada como valor $2\theta \pm 0,2^\circ$. El 1,7-hidrato del compuesto de fórmula (I) también se puede caracterizar inequívocamente mediante

el difractograma de rayos X en polvo (a 25°C y con cobre K alfa 1 como fuente de radiación) como se muestra en la FIGURA 3.

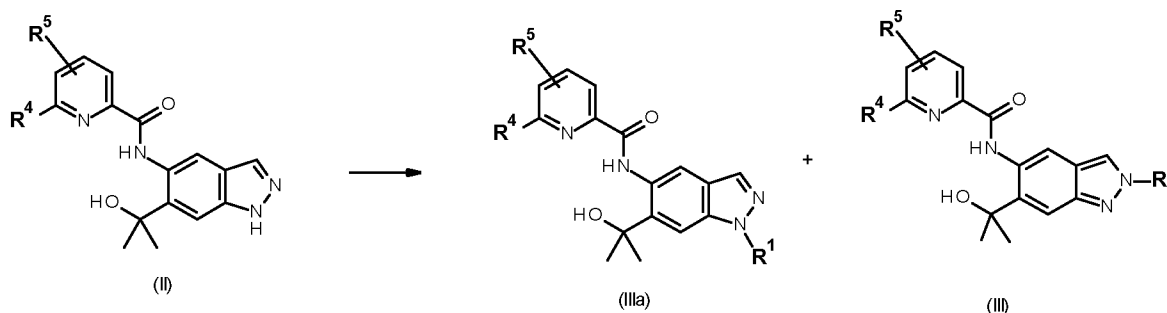
Proceso de preparación:

La preparación del compuesto (I) mediante una alquilación de manera sorprendente altamente selectiva en N2 se describe a continuación:



(I)

Se han descrito previamente en la literatura preparaciones de indazoles N2-sustituídos. Sin embargo, estos procedimientos tienen desventajas considerables que los torna inadecuados para la escala técnica. Es posible preparar selectivamente indazoles N2-sustituídos por medio de secuencias complejas de etapas sintéticas, que no comprenden un paso de alquilación directa. Sin embargo, estas secuencias son largas y tediosas e implican pérdidas considerables que finalmente dan como resultado un rendimiento total bajo. Por consiguiente, las más interesantes son las vías sintéticas que permiten una preparación directa de indazoles N2-sustituídos a partir de precursores de 1H-indazol por medio de la alquilación directa y selectiva en N2. En el intento de alquilar directamente el precursor de 1H-indazol de la fórmula general (II), generalmente se obtiene una mezcla formada por los regioisómeros N1- (IIIa) y N2-alquilados (III).

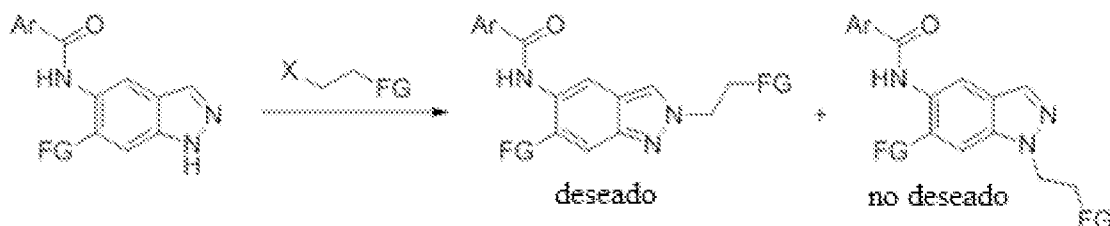


Indazol y sus derivados, una clase típica de N-heterociclos aromáticos, han despertado un interés significativo en la química sintética y medicinal debido a sus diversas actividades biológicas. Además, se pudo tener acceso a diversas estructuras heterocíclicas a partir de carbenos N-heterocíclicos derivados de indazoles. Entre los indazoles, los indazoles N1/N2-sustituídos son ampliamente utilizados como fármacos anticancerígenos, antiinflamatorios, anti-VIH y antimicrobianos. Generalmente, la síntesis de indazoles N2-sustituídos comprende procedimientos de ciclación a partir de materiales de partida misceláneos. Desafortunadamente, aún son escasas las metodologías en la literatura. Allí, solamente se obtuvieron rendimientos moderados.

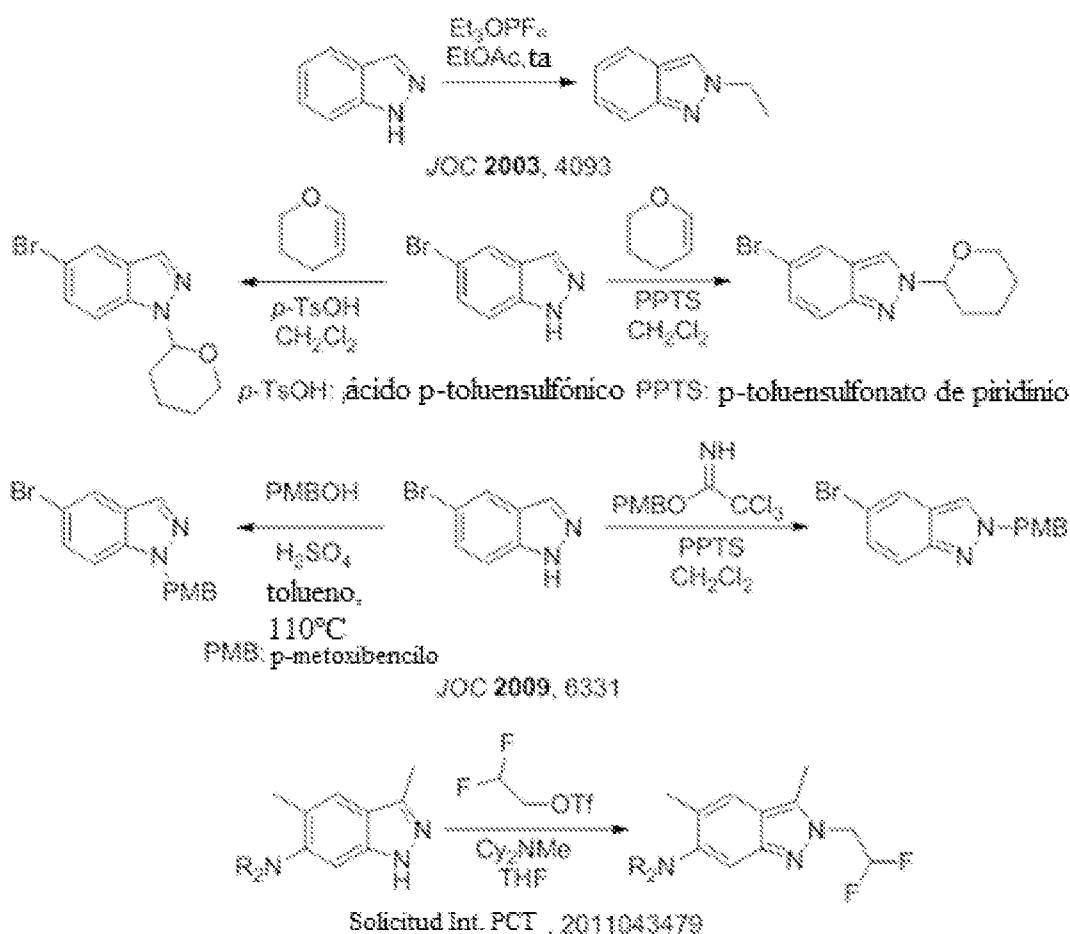
Con respecto al estado actual de la tecnología, se conocen diversas publicaciones y se explicarán en la sección siguiente. Ninguno de los procedimientos publicados describe condiciones de reacción que conducen a una alquilación N2-selectiva directa con el uso de metil vinil sulfona como agente alquilante. No hay conversión alguna observada o sino la selectividad y el rendimiento son bajos. El problema de los procedimientos del estado de la técnica consiste en el uso de agentes alquilantes relativamente simples que no tienen grupos funcionales lábiles. Estos agentes están mayormente unidos al 1H-indazol por medio de la sustitución nucleófila de sus haluros, tosilatos, triflatos o mesilatos. Cuando se utilizan más restos funcionalizados, el rendimiento y la selectividad disminuyen drásticamente. En la sección siguiente, se presentan los motivos por los que estos procedimientos del estado de la técnica no son aplicables al desafío que nos ocupa:

1. WO 2011/043479: Las reacciones se llevan a cabo en THF a reflujo (véase el esquema 2). Esto no funciona para el caso en cuestión (metil vinil sulfona). La preparación del triflato correspondiente a partir de, por ejemplo, el alcohol, no es posible ya que su descomposición se produce de manera instantánea. Adicionalmente, se utilizó solamente un sustrato simple sin funcionalidad alguna en la cadena lateral.

2. S. R. Baddam, N. U. Kumar, A. P. Reddy, R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1661: Se utilizaron en la reacción solamente indazoles simples sin grupos funcionales. Solamente se utilizó tricloroacetimidato de metilo como agente alquilante. Los intentos por transferir condiciones catalizadas por ácido a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de la reacción con metil vinil sulfona fracasaron. Este procedimiento no puede ser aumentado en escala fácilmente.
3. Q. Tian, Z. Cheng, H. H. Yajima, S. J. Savage, K. L. Green, T. Humphries, M. E. Reynolds, S. Babu, F. Gosselin, D. Askin, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 97: Se presenta la preparación de un THP-éter con preferencia para N2 del indazol. Esta reacción procede por medio de un mecanismo diferente y no representa un procedimiento general, puesto que el producto de THP-éter no se puede convertir adicionalmente de manera fácil. Asimismo, se presentan procedimientos selectivos para la protección de indazoles con el uso de derivados de p-metoxibencilo en condiciones ácidas. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de un lateral de de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de la reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
4. D. J. Slade, N. F. Pelz, W. Bodnar, J. W. Lampe, P. S. Watson, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6331: protección de THP-éter y PMB en condiciones ácidas (PPTS: para-toluensulfonato de piridinio), véase el esquema 2; los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
5. M. Cheung, A. Bloor, J. A. Stafford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4093: Se utilizaron sales de Meerwein altamente reactivas y altamente cancerígenas como agentes alquilantes (véase el esquema 2). Este procedimiento comprende solamente sales de Meerwein de etilo y metilo no funcionalizadas simples. La reacción procede en acetato de etilo polar a temperatura ambiente. Estas condiciones no se pudieron transferir a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de la reacción con metil vinil sulfona.



Esquema 1: N-alkilación de 1H-indazoles



Esquema 2: Procedimientos de N-alkilación de indazoles conocidos del estado de la técnica

6. M.-H. Lin, H.-J. Liu, W.-C. Lin, C.-K. Kuo, T.-H. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11376: El procedimiento es N2-selectivo; sin embargo, no puede ser aumentado en escala con el uso de metal de Ga y Al en cantidades estequiométricas. En las condiciones de reacción descritas, se forman ácidos de Brønsted que reaccionan con los metales correspondientes para proporcionar gas hidrógeno. Se utilizan solamente sustratos relativamente simples como agentes alquilantes (sin ningún grupo sulfona). Cuando se utilizaron sustratos más funcionalizados, se observó una disminución significativa del rendimiento. Los intentos para transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de la reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
7. G. Luo, L. Chen, G. Dubowchick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5392: Se utilizó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl) en THF para la sustitución en N2 de indazoles. Los intentos para transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de reacción con metil vinil sulfona fracasaron. Los productos correspondientes descritos en esta publicación son éteres y no están relacionados con nuestra molécula objetivo. El uso de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl) altamente cancerígeno así como también de cloruro de benciloximetilo (BOM-Cl) no representa una opción con posibilidad de ampliación en escala para obtener el compuesto objetivo.
8. A. E. Shumeiko, A. A. Afon'kin, N. G. Pazumova, M. L. Kostrikin, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 294: Se utilizaron en este procedimiento solamente sustratos muy simples. No se informa acerca de ninguna selectividad significativa. Se observó una leve preferencia de N1-alkilación en el indazol.
9. G. A. Jaffari, A. J. Nunn, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1973**, 2371: Se utilizaron sustratos muy simples y solo agentes de metilación. Un sustrato más complejo como, por ejemplo, una combinación de formaldehído con metanol protonado dio como resultado un producto N1-sustituido solamente (éter).
10. V. G. Tsypin et al., *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 90: La reacción procede en ácido sulfúrico y cloroformo. Solamente se describen conversiones de indazoles simples con alcohol de adamantilo como único agente alquilante. Estas condiciones no pudieron ser transferidas a la introducción selectiva de una cadena lateral

de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona.

11. S. K. Jains et al. *RSC Advances* **2012**, 2, 8929: Esta publicación describe un ejemplo de N-bencilación de indazoles con baja selectividad hacia N1-sustitución. Este procedimiento catalizado por KF-/alúmina no puede utilizarse eficazmente para la síntesis de indazoles N2-sustituidos. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
12. L. Gavara et al. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1633: Se utilizaron solamente sustratos relativamente simples. La formación de THP-éter ácido descrita y la bencilación en THF en reflujo no son aplicables a nuestro sustrato. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
13. M. Chakrabarty et al. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6711: Se observó la N2-alquilación aunque se obtuvo un producto N1-alquilado preferentemente. Las condiciones descritas del uso de hidróxido sódico acuoso y catalizador de transferencia de fase en THF no son aplicables a indazoles 2-sustituidos. Los intentos de transferir estas condiciones a nuestro sistema (metil vinil sulfona) fracasaron.
14. M. T. Reddy et al. *Der Pharma Chemica* **2014**, 6, 411: La reacción procede en el agente alquilante correspondiente como solvente. Solamente se informa acerca del uso de bromoacetato de etilo altamente reactivo como agente alquilante. No existe información alguna sobre la selectividad. Estas condiciones no son aplicables a una síntesis selectiva de indazoles N2-sustituidos. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
15. S. N. Haydar et al. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2521: Solamente se describen grupos alquilo no funcionalizados simples (metilo, isopropilo, isobutilo). Se utilizó carbonato de cesio como base y la reacción dio como resultado una mezcla de productos N1- y N2-alquilados. Estas condiciones no son aplicables a compuestos como 2-indazoles. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
16. Zh. V. Chirkova et al. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1557: En este procedimiento, se convierten sustratos relativamente simples con carbonato de potasio como base en DMF. Se obtienen mezclas de productos N1- y N2-alquilados. Las condiciones no son aplicables a una síntesis selectiva de indazoles N2-sustituidos. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
17. C. Marminon et al. *Tetrahedron* **2007**, 63, 735: El *orto*-sustituyente R en posición 7 en el indazol dirige la alquilación hacia N2 por medio de la protección de N1 contra los ataques electrófilos. Las condiciones, hidruro sódico como base en THF, no son aplicables a una síntesis selectiva de indazoles sustituidos en N2 ya que dan como resultado preferentemente la alquilación en N1 en ausencia de un sustituyente en la posición 7 del indazol. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
18. D. A. Nicewicz et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6198: Se utilizaron solamente sustratos simples. Este procedimiento describe una reacción fotoquímica que no puede ser aumentada en escala fácilmente y no es aplicable a una síntesis general, selectiva de indazoles sustituidos en N2. Se utilizan derivados de estireno muy específicos en condiciones de reacción de radicales. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
19. A. Togni et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1059: Esta publicación describe solamente un tipo especial de sustituyente (yodo hipervalente como reactivo de trifluorometilación en combinación con acetonitrilo). Este caso especial no es aplicable a una síntesis selectiva general de indazoles sustituidos en N2.
20. L. Salerno et al. *European J. Med. Chem.* **2012**, 49, 118: Esta publicación describe la conversión de indazoles en una fusión de $\square\square$ -bromocetona. Las condiciones de reacción no pueden ser transferidas a una síntesis selectiva de indazoles N2-sustituidos. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
21. K. W. Hunt, D. A. Moreno, N. Suiter, C. T. Clark, G. Kim, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5054: Esta publicación describe esencialmente un procedimiento de alquilación N1-selectiva con la adición de diferentes bases. Se utilizaron sustratos simples. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena

lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.

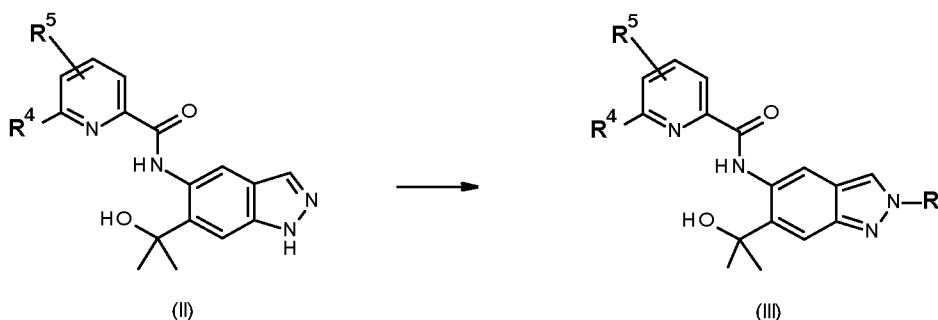
22. J. Yang et al. *Synthesis* **2016**, 48, 48, 1139: Esta publicación describe una reacción aza-Michael catalizada por una base N1-selectiva. No se observó sustitución alguna en N2. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
23. P. R. Kym et al. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2339: Se describen esencialmente N1-alkilaciones. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
24. A. J. Souers et al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1318: Esta publicación describe además el uso de carbonato de potasio como base. Este procedimiento procede principalmente con preferencia para la la sustitución en N1 y, por ende, no es aplicable a una síntesis selectiva de indazoles sustituidos en N2. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
25. P. Bethanamudi et al. *E-Journal of Chemistry* **2012**, 9, 1676: El uso de líquidos iónicos junto con carbonato de potasio como base da como resultado mezclas de indazoles alquilados en N1 y N2 con bajos rendimientos. La selectividad muestra una tendencia hacia la sustitución en N1. El uso de líquido iónico no pudo transferirse a nuestro sistema. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.
26. S. Palit et al. *Synthesis* **2015**, 3371: La reacción descrita en la presente es esencialmente no selectiva con una leve preferencia de sustitución en N1 del indazol. Solamente se utilizaron grupos alquilo simples no funcionalizados. Se utilizaron hidruro sódico y bases similarmente fuertes. Los intentos de transferir estas condiciones a la introducción selectiva de una cadena lateral de metil etil sulfona en la posición N2 de una estructura núcleo de indazol por medio de una reacción con metil vinil sulfona fracasaron.

Se demostró que el compuesto de la fórmula (I) se puede sintetizar de manera análoga a los procedimientos previamente publicados en la bibliografía por medio de, por ejemplo, una alquilación directa con el uso de 2-bromoetil metil sulfona. Sin embargo, se obtuvo una mezcla de productos alquilados en N1 y N2 con una preferencia por el regioisómero N1 (N1 : N2 = aproximadamente 2 : 1). También, se pudo obtener el indazol alquilado en N2 deseado de fórmula (I) con un rendimiento muy bajo según lo descrito en el documento WO2016/083433, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, con el siguiente procedimiento de reacción:

160 mg (0,44 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (Intermediario 5-1) se suspendieron junto con 182 mg de carbonato de potasio y 36 mg de yoduro de potasio en 1,0 ml de DMF, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se agregaron 123 mg de 2-bromoetil metil sulfona y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua, se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se filtraron a través de un filtro hidrófobo y se concentraron. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa proporcionó 20 mg (9,7% de rendimiento) del compuesto del título.

La HPLC preparativa consuntiva demostró ser indispensable para una separación eficaz de los regioisómeros N1/N2. El objetivo de este nuevo proceso inventivo consiste en evitar la separación por HPLC por medio del logro de una mejor selectividad en la reacción a favor de sustitución en N2 seguido por un nuevo procedimiento de recristalización inventivo.

Se divulga un proceso para preparar los compuestos de la fórmula general (III) a partir de los compuestos de la fórmula general (II)



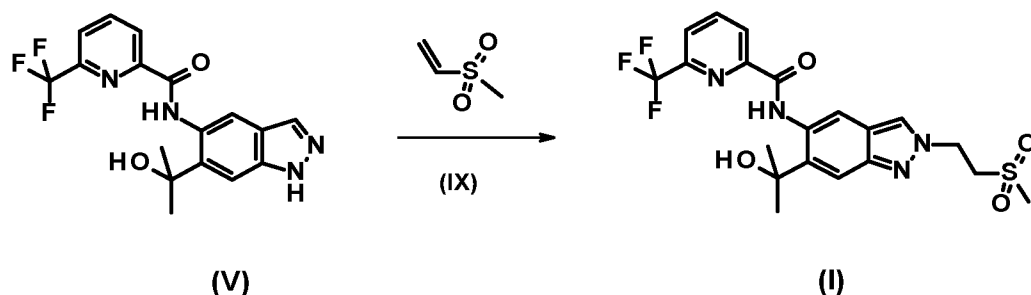
en la que

R¹ 2-(metilsulfonyl)etilo;

R⁴ es difluorometilo, trifluorometilo o metilo; y

R⁵ es hidrógeno o flúor;

5 con preferentemente R⁴ = trifluorometilo y R⁵ = H:



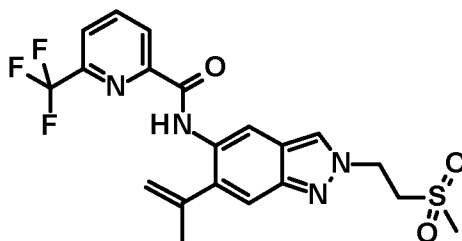
Inesperadamente, descubrimos que metil vinil sulfona (IX) puede reemplazar al haluro de alquilo correspondiente en la reacción. El uso de vinil sulfonas para la alquilación de indazoles en N2, sorprendentemente, carece de precedentes, y, por lo tanto, es altamente inventivo. Tras la reacción de los compuestos de la fórmula general (II) con metil vinil sulfona en tolueno, opcionalmente con la adición de una base orgánica, tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina, se obtiene el N2-isómero deseado de acuerdo con las fórmulas (III) y (I) con muy elevada selectividad. Se descubrió que la selectividad en la mezcla de reacción estaba entre 8:1 y 10:1 a favor del producto alquilado en N2 (III) así como también (I). El subproducto sustituido en N1 no deseado permaneció principalmente en el licor madre después del tratamiento de la mezcla de reacción (mayormente < 2% después de la cristalización).

La reacción funciona sin el uso de una base adicional. El compuesto de la fórmula general (II) o (V) se coloca en un recipiente de reacción. Se agregan 1 - 2 equivalentes de metil vinil sulfona y se calienta la mezcla de reacción en reflujo en tolueno (aproximadamente 110°C de temperatura interna). La reacción puede llevarse a cabo con el uso de 5 a 30 volúmenes de tolueno con relación a la cantidad de material de partida (II) o (V). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo con 8 a 15 volúmenes y mejor con 10 volúmenes de tolueno. El tiempo de la reacción es de 12 a 100 h. Se lleva a cabo preferentemente entre 48 y 72 h. En algunos casos, resultó ventajoso el agregado de metil vinil sulfona en porciones a la mezcla de reacción, por ejemplo, comenzar con 1 equivalente y luego agregar 0,3 equivalentes después de 24 h y otros 0,3 equivalentes después de 48 h.

Opcionalmente, la reacción funciona con cantidades catalíticas de una base auxiliar orgánica, por ejemplo N,N-diisopropiletilamina. El compuesto de la fórmula general (II) o (V) se coloca en un recipiente de reacción junto con el solvente (tolueno o xileno) y cantidades catalíticas de una base orgánica.

Puede agregarse una base orgánica auxiliar, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, N,N-diciclohexilamina o trietilamina con cantidades entre 0,01 y 1 equivalente. La reacción procede con 0,01 a 0,1 equivalentes de base.

Cabe destacar y es bastante sorprendente que con el uso de cloro- o etilbenceno como solvente a la misma temperatura de reacción o xileno como solvente a una temperatura de reacción más elevada, se obtuvo alqueno (IV) en mayores cantidades por medio de la eliminación de agua. Asombrosamente, se observó esta eliminación solamente en cantidades muy pequeñas cuando se utilizó tolueno como solvente. Por lo tanto, el tolueno debe ser considerado como un solvente inventivo con propiedades únicas y completamente inesperadas con respecto a esta reacción específica. También, se descubrió que la formación de (IV) dependía de la calidad de (V). Cuando se utilizó (V), que tenía un contenido de agua más elevado que lo habitual (1% en peso en lugar de <0,5% en peso), se obtuvo una cantidad más significativa de (IV) en la reacción. Cabe destacar que se puede eliminar eficazmente la formación del producto de eliminación (VI) mediante la eliminación del exceso de agua de (V) por medio de una destilación azeotrópica con tolueno y mediante la adición de cantidades catalíticas de una base orgánica, en particular N,N-diisopropiletilamina.



(IV)

Procedimiento de aislamiento: Después de la compleción de la reacción, se puede separar el tolueno parcialmente por destilación de la mezcla de reacción. Posteriormente, se puede agregar un segundo solvente, tal como *tert*-butiléter de metilo (MTBE) o diisopropiléter (preferentemente, *tert*-butiléter de metilo) a la mezcla de reacción. Tras la adición del solvente respectivo, el producto precipita casi cuantitativamente de la mezcla. En algunos casos, resultó ser útil para sembrar la mezcla con cantidades pequeñas de cristales a fin de obtener una cristalización reproducible. Después del enfriamiento y agitación prolongada de la suspensión resultante, el producto es aislado por medio de filtración, lavado con solvente y secado a una temperatura de 50 hasta 60°C bajo vacío que resulta típicamente en 59 al 67% de rendimiento. La pureza del producto bruto típicamente asciende a 95 hasta 97% (área) con menos del 2 % (área) de N1-regioisómero.

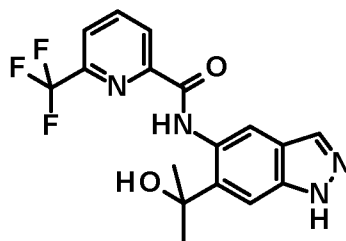
Cabe destacar que la reacción de una vinil sulfona sustituida para una preparación altamente selectiva dirigida de indazoles N2-funcionalizados es novedosa, sin precedentes en la bibliografía y, por lo tanto, una invención altamente significativa desde el punto de vista científico para la preparación de dichos patrones de sustitución. La preparación del material según las buenas prácticas de fabricación "BPF" (GMP, *por sus siglas en inglés*), que también se utilizará en ensayos clínicos, requiere una etapa adicional de purificación. Adicionalmente, puesto que se utilizará el ingrediente farmacéutico activo para la producción de una composición farmacéutica, tal como un comprimido, se requiere un procedimiento que proporcione de manera reproducible el hábito cristalino idéntico. Sorprendentemente, esto se puede llevar a cabo con el uso de etanol o isopropanol como solvente para la recristalización. El etanol es el solvente preferido. Por lo tanto, el compuesto se disuelve, en primer lugar, en acetona y, posteriormente, se hace pasar a través de un filtro de partículas (filtración según las BPF). A continuación, se realiza un cambio de solventes de acetona a etanol por medio de destilación. La destilación se continúa hasta que se logra un volumen final de 6 a 7 volúmenes de etanol con relación al material de entrada. La destilación se cancela cuando se alcanza el punto de ebullición del etanol (aprox. 77-78°C) que asegura la separación por destilación de toda la acetona. Luego se enfría la mezcla, se agita y se aísla el producto cristalizado por medio de filtración y se seca bajo vacío a temperatura elevada. El rendimiento de la cristalización es típicamente > 90%. El producto que se obtiene de este procedimiento de cristalización posee las propiedades deseadas de polimorfismo requeridas para la preparación de una composición farmacéutica, tal como un comprimido. El producto presenta una pureza muy elevada así como también un contenido muy elevado. Los datos analíticos más importantes para los lotes típicos se proporcionan en la Tabla 1:

Tabla 1: Datos analíticos de ejemplos de lotes de acuerdo con la Tabla 7

Pureza (HPLC)	≥ 99% (área)
Contenido (ensayo para uso)	≥ 97,7% (peso)
Etanol	< 0,25% (peso)
Pd	< 1 ppm

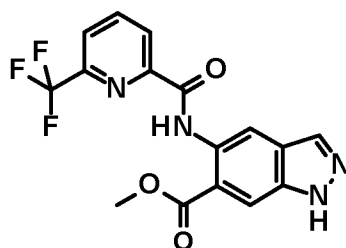
El polimorfo obtenido por medio del procedimiento de cristalización descrito anteriormente muestra una buena estabilidad durante el almacenamiento. También, se puede micronizar fácilmente sin perder sus propiedades cristalinas.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la fórmula general (II) así como también (V) se describe en WO 2015/091426. Este nuevo proceso inventivo se centra en el compuesto mostrado por la fórmula (V):



(V)

En la solicitud de patente publicada WO 2015/091426, el compuesto de acuerdo con la fórmula (V) se prepara por medio de la reacción del compuesto de éster metílico de acuerdo con la fórmula (VI):



(VI)

- 5 con una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico. Después del tratamiento, el producto bruto se somete a una purificación cromatográfica en columna que proporciona el compuesto de acuerdo con la fórmula (V) con un rendimiento del 45%.

10 WO2016/083433, publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe una vía de síntesis para la preparación del compuesto de acuerdo con la fórmula (V) también, a partir del compuesto de acuerdo con la fórmula (VI) mediante una reacción de Grignard con el uso de haluros de alquilmagnesio adecuados, por ejemplo cloruro de metilmagnesio o bromuro de metilmagnesio en THF o en éter dietílico o bien en mezclas de THF y éter dietílico.

Este procedimiento no es adecuado para la producción del compuesto de fórmula (V) a escala técnica debido a las siguientes desventajas:

- 15
- El uso de éter dietílico debe evitarse debido a su bajo punto de inflamación y su potencial altamente explosivo.
 - Se utilizó bromuro de metilmagnesio relativamente costoso en lugar del cloruro de metilmagnesio más común, que es más fácil de conseguir.
 - Deben evitarse las separaciones cromatográficas a escala técnica ya que generalmente requieren un consumo masivo no económico de solventes orgánicos.
- 20
- No se ha descrito ningún procedimiento de cristalización. De acuerdo con la práctica usual en los laboratorios de investigación, se evaporó el compuesto de fórmula (V) hasta sequedad. Esta operación no es posible a escala técnica.
 - El rendimiento es insatisfactorio: para fines técnicos, tendría que alcanzarse un rendimiento de por lo menos 75%.

25 Sorprendentemente, se halló que el compuesto de fórmula (V) se podía preparar con un rendimiento significativamente más alto cuando se utilizaron en cambio cloruro de metilmagnesio y cloruro de litio (2:1) en THF. Las reacciones prosiguieron con menos subproductos que, mediante el procedimiento descrito en WO 2015/091426 y WO2016/083433 también, tuvieron que ser eliminados por medio de una tediosa cromatografía en columna. Se descubrió que la reacción procedía mejor con THF como solvente. Se agitan de 6 a 10 equiv. de cloruro de metilmagnesio (aproximadamente 3 M en THF) y de 3 a 5 equivalentes de cloruro de litio y se mantienen a -10 hasta 0°C. Dentro de 1 a 3 h, preferentemente a las 2 h, se introduce el compuesto de acuerdo con la fórmula (VI) en la mezcla como solución en THF. Se agita la mezcla de reacción durante 5 a 30 min en el rango indicado de temperatura (-10°C a 0°C) y, posteriormente, se temple vertiéndola en agua. Se agita la mezcla resultante vigorosamente. Luego,

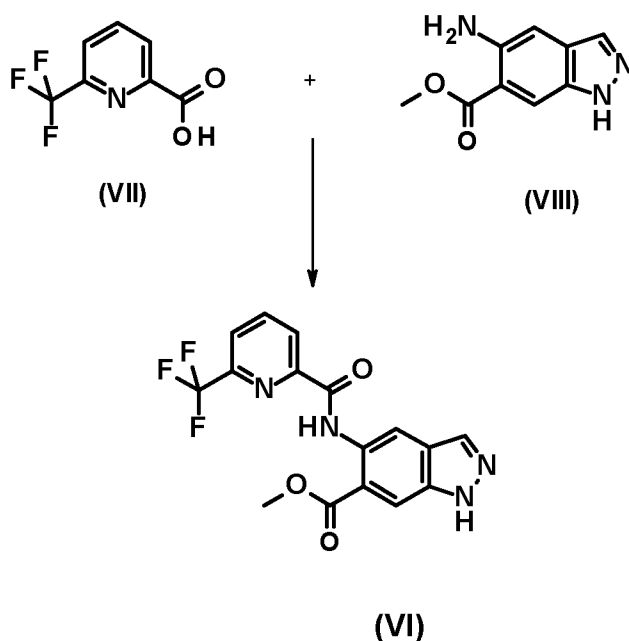
30

se ajusta el pH de la mezcla hasta aprox. 4 mediante la adición de un mineral o ácido orgánico (preferentemente ácido cítrico) y se agrega acetato de etilo. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica varias veces con salmuera (solución acuosa de cloruro sódico). La solución orgánica resultante se sometió a un cambio de solvente con tolueno mediante destilación. Durante este proceso, el compuesto de acuerdo con la fórmula (V) comenzó a cristalizar y se pudo aislar por medio de filtración. Se secó el precipitado a temperatura elevada (50 - 60°C) bajo vacío. En general, los rendimientos en esta etapa estaban se hallaron en el rango entre 80 y 96% y las purezas, entre 95 y 99% del área (HPLC).

Para la preparación del material con calidad según las buenas prácticas de fabricación actuales (BPFa), resultó beneficioso agitar finalmente este producto en una mezcla de isopropanol/agua (1:1; 2 a 10 volúmenes con relación al material de entrada). Se agita el material durante 1 a 5 h, preferentemente 3 h. Luego, se filtra y se lava dos veces con cantidades pequeñas de una mezcla de isopropanol/agua 1:1. Se seca el producto a temperatura elevada (50 - 60°C) bajo vacío. Típicamente, se logran rendimientos > 90% y purezas > 97 % del área (HPLC).

En los siguientes ejemplos en la sección experimental, también se describe una variante (véase el ejemplo #2, variante #3) en la cual, después del tratamiento con carbón activado, se realiza un cambio de solvente directamente a isopropanol. Se cristaliza el producto mediante la adición de agua. De este modo, se obtiene el producto directamente con una pureza muy elevada.

También, se describió la preparación del compuesto de acuerdo con la fórmula (VI) en la solicitud de patente WO 2015/091426. De ese modo, se acopló el ácido 6-(trifluorometil)piridina-2-carboxílico (VII) (CAS #: 21190-87-4) con el compuesto tipo anilina de fórmula (VIII) (metil-5-amino-1H-indazol-6-carboxilato; CAS #: 1000373-79-4) con el uso de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (CAS #: 148893-10-1) como agente de acoplamiento. Se obtuvo la amida (VI) con un 84% de rendimiento.



Debido a razones de seguridad del proceso, no es posible un aumento de la escala de reactivos de acoplamiento basados en uronio debido a su potencial explosivo. Por lo tanto, se tuvo que encontrar un procedimiento de acoplamiento alternativo.

El procedimiento seguro y que se puede aumentar en escala para la preparación del compuesto tipo amida de fórmula (VI) se basa en el uso de T3P (2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido; CAS #: 68957-94-8) como agente de acoplamiento.

La reacción procede en forma uniforme y proporciona un compuesto tipo amida de fórmula (VI) con altos rendimientos. En un proceso de un recipiente único, se coloca el compuesto tipo ácido carboxílico de fórmula (VII) (se utiliza mejor con una ligera escasez con relación a la anilina (VIII), cerca de 0,90 – 0,95 equivalentes) junto con 1,5 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina en 16 volúmenes de THF. Posteriormente, se agregan lentamente 2 equivalentes de T3P (50% en peso de solución en acetato de etilo) a una temperatura de 0 hasta 5°C. Se agita adicionalmente la mezcla de reacción durante 2 a 4 h, preferentemente 2 h a una temperatura de 0 hasta 5°C.

A continuación, se templó la mezcla con agua, se ajustó su pH con una solución acuosa de carbonato sódico hasta aprox. 7,4 y se separó por destilación en gran medida la mezcla de THF/ acetato de etilo (200 mbar, 45 - 50°C de temperatura interna). Posteriormente, se agregaron agua y etanol y se ajustó el pH hasta aprox. 7,0 con el agregado de una solución acuosa de carbonato sódico. Se agitó la mezcla de 1 a 5 h, preferentemente de 1 a 2 h, a 50°C, luego se enfrió hasta 20 a 25°C y se agitó durante 10 a 30 min. Se aisló el producto mediante filtración y se lavó posteriormente con una mezcla de etanol y agua y se secó finalmente bajo vacío a 45°C. Con este proceso, se obtuvieron típicamente rendimientos muy elevados entre 95 y 96%. La pureza en todos los casos fue > 98% de área (HPLC).

En algunos casos, especialmente cuando se utilizó compuesto tipo anilina de fórmula (VIII) de calidad óptica pobre (por ejemplo, color marrón oscuro) como material de partida, fue de gran utilidad llevar a cabo un tratamiento con carbón activado. Este procedimiento se describe en la siguiente sección:

Se disolvió la amida en bruto (VI) en una mezcla de metanol y THF (2:1) y se agregó carbón activado. Se calentó la mezcla hasta 60 a 65°C durante 1 a 1,5 h. Se separó por filtración el carbón activado y se concentró el filtrado (hasta 2 volúmenes con relación al material de entrada). Se agregó agua y el producto precipitó, se filtró, se lavó y se secó a 55 hasta 60°C (bajo vacío).

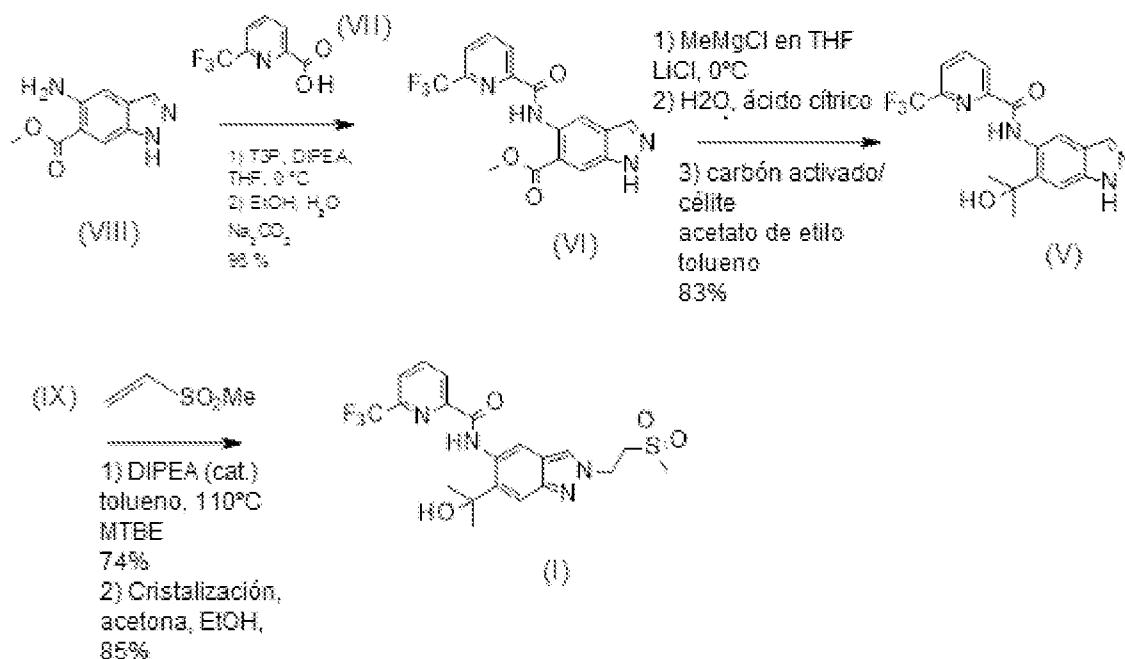
Las síntesis de los compuestos de las fórmulas (VII) y (VIII) se hallan descriptas en la literatura y ambas se encuentran disponibles en el mercado en grandes cantidades.

Para el compuesto de acuerdo con la fórmula (VII): Cottet, Fabrice; Marull, Marc; Lefebvre, Olivier; Schlosser, Manfred, European Journal of Organic Chemistry, 2003, 8 p. 1559 – 1568; Carter, Percy H.; Cherney, Robert J.; Batt, Douglas G.; Duncia, John V.; Gardner, Daniel S.; Ko, Soo S.; Srivastava, Anurag S.; Yang, Michael G. Patent: US2005/54627 A1, 2005; Ashimori; Ono; Uchida; Ohtaki; Fukaya; Watanabe; Yokoyama Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, vol. 38, 9 p. 2446 – 2458.

Para el compuesto de acuerdo con la fórmula (VIII): Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, EP2045253 A1, 2009.

Evaluación del proceso total:

El esquema 2 ilustra la síntesis total del producto puro de fórmula (I) a partir del compuesto tipo anilina de fórmula (VIII). Se recibe el producto de fórmula (I) con una pureza > 99% de área (HPLC). Cuando se calcula con los mejores rendimientos logrados para cada etapa, se obtiene un rendimiento total del 50%. Esto incluye además la instalación de la forma cristalina final.



Esquema 2: Síntesis total de producto puro de fórmula (I) a partir del compuesto tipo anilina de acuerdo con la fórmula (VIII)

Cuando se compara este rendimiento total con los datos publicados del estado de la técnica:

1. acoplamiento de amida (preparación del compuesto de acuerdo con la fórmula (VI)): 84% de rendimiento;
2. reacción de Grignard seguida de una purificación cromatográfica: 45% de rendimiento;
3. alquilación con 2-bromoetil metil sulfona de manera análoga a los procedimientos conocidos en la literatura seguido de una purificación cromatográfica: 9,68% de rendimiento;

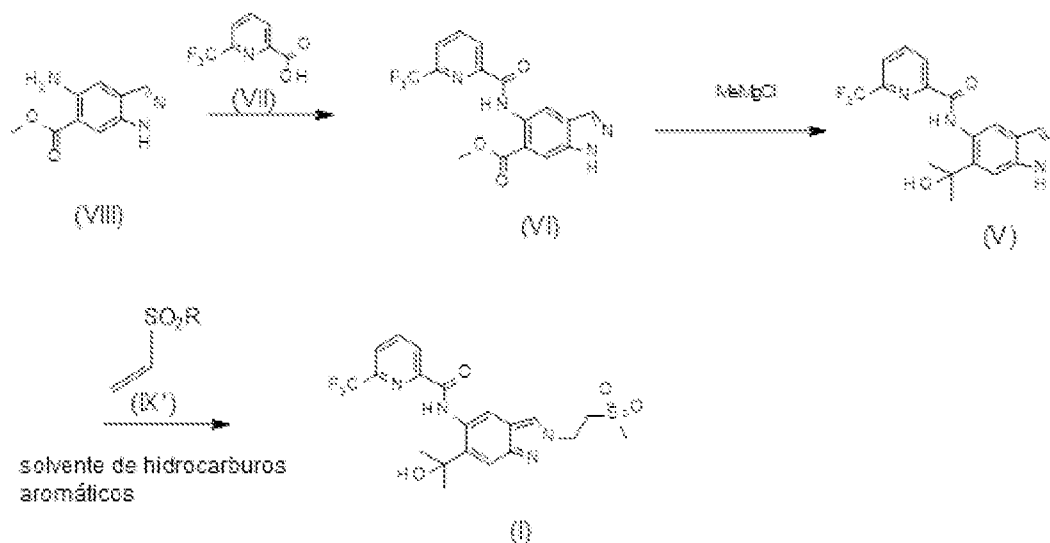
las ventajas del nuevo proceso se tornan muy claras:

- Con el procedimiento conocido del estado de la técnica y según lo descrito con anterioridad, solamente se pudo lograr un rendimiento total del 3,7% con la instalación de la forma cristalina final no incluida.

Para concluir, el nuevo proceso inventivo proporciona el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) con un rendimiento total > 13 veces superior en comparación con el estado de la técnica. Adicionalmente, incluye la preparación dirigida y reproducible del polimorfo objetivo para la producción de una composición farmacéutica, como, por ejemplo, un comprimido.

- Cabe destacar que la reacción de una vinil sulfona sustituida para una preparación dirigida altamente selectiva de indazoles N2-funcionalizados es novedosa, sin precedentes en la literatura y, por lo tanto, una invención altamente significativa para la preparación de dichos patrones de sustitución.

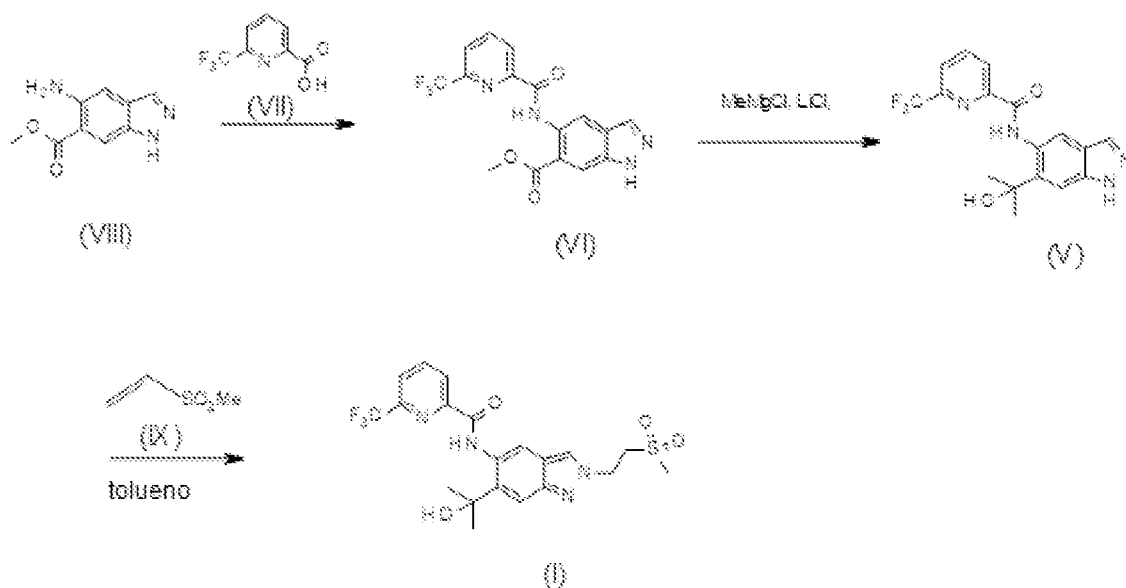
Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) mediante las siguientes etapas mostradas en el esquema de reacción IA, *vide infra*:



Esquema IA: Preparación del compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (VII) como material de partida

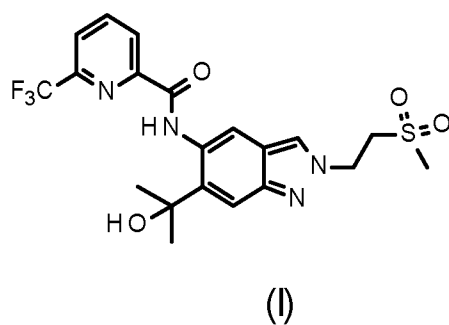
en donde R representa un grupo alquilo, tal como un grupo metilo, etilo o n-propilo por ejemplo, o un grupo arilo, tal como, por ejemplo, un grupo fenilo, y el solvente de hidrocarburos aromáticos es un solvente tal como, por ejemplo, tolueno o xileno.

En una realización del primer aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) mediante las siguientes etapas mostradas en el esquema de reacción I, *vide infra*:



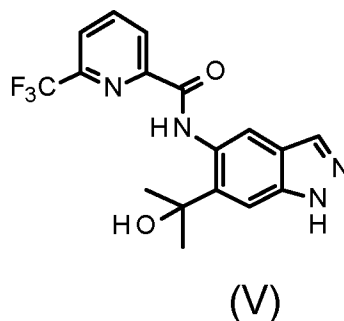
Esquema I: Preparación del compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (VIII) como material de partida

En una realización del primer aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

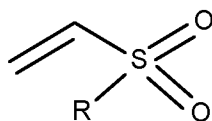


que comprende la siguiente etapa (A):

en la que un compuesto de fórmula (V):



se deja reaccionar con un compuesto de vinil sulfona de fórmula (IX'):



(IX')

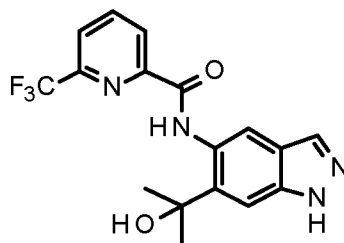
en donde R representa un grupo alquilo, tal como, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o n-propilo, o un grupo arilo, tal como, por ejemplo, un grupo fenilo,

5 opcionalmente en un solvente de hidrocarburos aromáticos, tal como, por ejemplo, tolueno o xileno, preferentemente a la temperatura de reflujo de dicho solvente,

para proporcionar de ese modo dicho compuesto de fórmula (I).

En una realización del primer aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según lo descrito *supra*, donde dicho solvente de hidrocarburos aromáticos es tolueno.

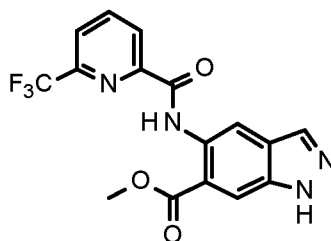
10 En una realización del primer aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según lo descrito *supra*, donde dicho compuesto de fórmula (V):



(V)

se prepara mediante la siguiente etapa (B):

donde un compuesto de fórmula (VI):



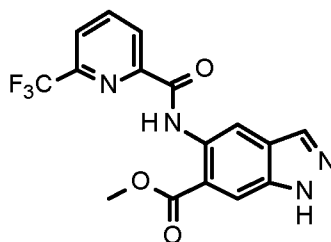
(VI)

15 se deja reaccionar con un agente de metilación reductor, tal como un agente metilmetálico, tal como haluro de metilmagnesio, tal como, por ejemplo, cloruro de metilmagnesio,

opcionalmente en presencia de un haluro de metal alcali, tal como, por ejemplo, cloruro de litio,

para proporcionar de ese modo dicho compuesto de fórmula (V).

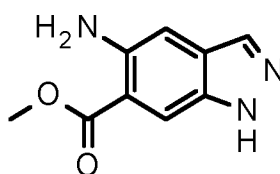
20 En una realización del primer aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según lo descrito *supra*, donde dicho compuesto de fórmula (VI):



(VI)

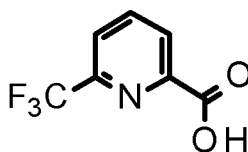
se prepara mediante la siguiente etapa (C):

donde un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

5 se deja reaccionar con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

opcionalmente en presencia de una base orgánica, particularmente una base orgánica débil, tal como una amina terciaria, tal como N,N-diisopropiletilamina por ejemplo,

10 opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфинано (T3P),

para proporcionar de ese modo dicho compuesto de fórmula (VI).

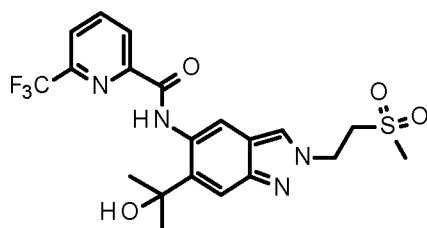
En una realización adicional del primer aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según lo descrito *supra*, donde dicho compuesto de fórmula (I) se purifica mediante cristalización, particularmente a partir de un solvente tal como, por ejemplo, etanol o isopropanol.

15 En una variante de dicha realización adicional del primer aspecto, dicho solvente es etanol.

En una variante de dicha realización adicional del primer aspecto, dicho solvente es isopropanol.

En una realización del primer aspecto, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según lo descrito *supra*, donde dicho compuesto de fórmula (I) está en la forma de polimorfo B.

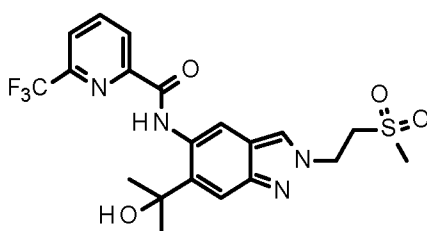
20 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente divulgación se refiere al polimorfo B del compuesto de fórmula (I):



(I)

como se prepara mediante el procedimiento según lo descrito *supra*.

De conformidad con un tercer aspecto, la presente invención se refiere al polimorfo B del compuesto de fórmula (I):



(I)

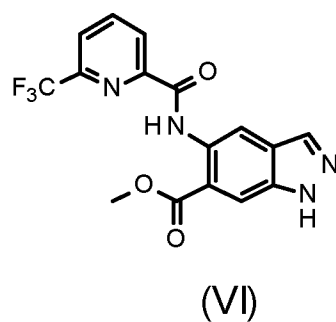
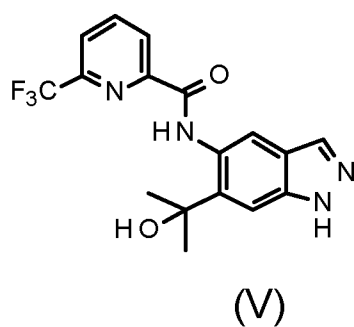
- 5 La presente invención se refiere a dicho polimorfo B según lo descrito *supra*, que tiene picos máximos de XRPD [$^{\circ}2\Theta$] (Cobre (Cu)) siguientes:

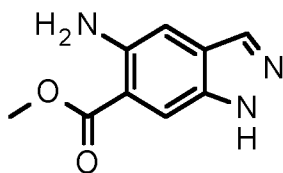
Tabla 2: XRPD de polimorfo A, B y 1,7-hidrato del compuesto (I)

Reflexiones [Pico máximo $^{\circ}2\Theta$]		
Polimorfo A	Polimorfo B	1/7-Hidrato
4,4	4,4	9,2
8,9	8,9	9,9
9,2	9,3	10,6
9,8	9,7	11,8
10,2	10,1	13,0
10,4	12,4	13,5
11,2	12,9	14,5
12,3	13,3	14,9
12,5	14,1	15,1
12,9	14,7	15,3
13,3	15,4	16,2
13,5	16,1	16,7
14,0	16,4	17,2
14,7	16,7	17,5
15,5	17,3	17,6
15,6	17,9	18,0
16,1	18,3	18,3
16,5	18,4	18,4
17,8	18,5	18,7
18,3	19,2	19,4
18,5	19,4	19,8
19,1	19,7	20,3
19,3	20,2	20,9
19,6	20,6	21,2
19,8	21,2	21,5
20,1	21,4	22,1
20,4	21,9	22,5
20,7	22,3	22,7
20,9	22,6	22,9
21,2	22,8	23,1

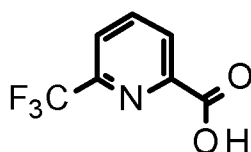
21,6	23,6	23,3
21,7	24,5	23,8
21,8	24,9	23,9
22,2	25,2	24,6
22,6	25,5	25,1
22,8	25,8	25,2
23,1	27,2	25,9
23,2	27,5	26,0
25,0	28,8	26,3
25,7	29,6	26,4
27,2	30,2	26,6
27,6	31,2	27,2
28,3	31,5	27,6
28,9	32,5	27,8
29,0	33,5	28,1
29,4	33,9	28,4
30,0	35,1	29,0
31,2	36,2	29,3
31,5	37,6	29,6
32,5		30,0
32,8		30,2
33,6		30,5
34,0		30,7
36,2		31,0
37,6		31,3
		31,7
		32,0
		32,3
		32,6
		33,2
		33,8
		35,4
		36,0
		36,6
		37,5

De conformidad con un cuarto aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto seleccionado entre:



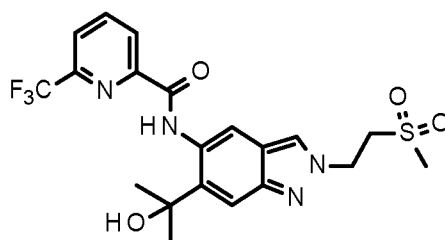


(VIII)



(VII)

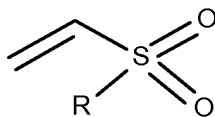
para preparar un compuesto de fórmula (I):



(I)

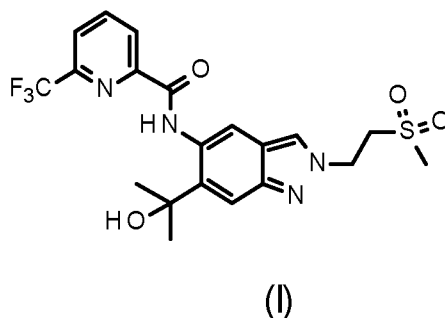
- 5 o polimorfo B del compuesto de fórmula (I) según lo descrito *supra*,
mediante el procedimiento según lo descrito *supra*.

De conformidad con un quinto aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de vinil sulfona de fórmula (IX'):



(IX')

- 10 en la que R representa un grupo alquilo, tal como un grupo metilo, etilo o n-propilo por ejemplo, o un grupo arilo, tal como, por ejemplo, un grupo fenilo,
para preparar un compuesto de fórmula (I):



o polimorfo B del compuesto de fórmula (I) según lo descrito *supra*.

En una realización del quinto aspecto, la presente divulgación se refiere al uso en el que dicho compuesto de vinilo de fórmula (IX') es metil vinil sulfona.

- 5 De conformidad con un sexto aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), preferentemente la forma polimorfa B para la fabricación de un medicamento.

Procedimiento de tratamiento:

10 Las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la divulgación, preferentemente la forma polimorfa B pueden tener propiedades farmacológicas útiles y pueden emplearse para la prevención y tratamiento de trastornos en seres humanos y animales. Las formas del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la divulgación pueden proporcionar un tratamiento alternativo adicional y, por lo tanto, pueden constituir un enriquecimiento de farmacia.

15 Las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, es decir la forma polimorfa B, pueden utilizarse adecuadamente para el tratamiento y prevención de trastornos proliferativos e inflamatorios caracterizados por un sistema inmune sobrereactivo. Debe mencionarse particularmente aquí el uso de las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I), preferentemente la forma polimorfa B para el tratamiento y prevención de trastornos neoplásicos, trastornos dermatológicos, trastornos ginecológicos, trastornos cardiovasculares, trastornos pulmonares, trastornos oftalmológicos, trastornos neurológicos, trastornos metabólicos, trastornos hepáticos, enfermedades renales, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes y dolor. En particular, el uso de las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención para el tratamiento y prevención de linfoma, degeneración macular, psoriasis, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), gota, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fibrosis hepática, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, nefropatía, espondiloartritis y artritis reumatoide, endometriosis y dolor relacionado con la endometriosis y otros síntomas asociados con endometriosis tales como dismenorrea, dispareunia, disuria y disquécia se mencionarán específicamente en la presente invención.

25 Las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la divulgación, preferentemente la forma polimorfa B, pueden utilizarse adecuadamente para el tratamiento y prevención del dolor también, que incluye el dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático, preferentemente de hiperalgesia, alodinia, dolor a causa de artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartritis), dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor posoperatorio, dolor a causa de cistitis intersticial, síndrome de dolor regional complejo (SDRC), neuralgia del trigémino, dolor a causa de prostatitis, dolor causado por lesiones de médula espinal, dolor inducido por inflamación, dolor lumbar, dolor causado por cáncer, dolor asociado con quimioterapia, neuropatía inducida por tratamiento de VIH, dolor inducido por quemadura y dolor crónico.

35 En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere además a un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades antes mencionadas, con el uso de una cantidad eficaz de por lo menos una de las formas del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

40 En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere además a un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos proliferativos e inflamatorios caracterizados por un sistema inmune sobrereactivo, en particular trastornos neoplásicos, trastornos dermatológicos, trastornos ginecológicos, trastornos cardiovasculares, trastornos pulmonares, trastornos oftalmológicos, trastornos neurológicos, trastornos metabólicos, trastornos hepáticos, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes y dolor, con el uso de una cantidad eficaz de por lo menos una de las formas del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la divulgación.

45 Las formas del compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la divulgación pueden utilizarse solas o en combinación con otras sustancias activas en caso de ser necesario. La presente divulgación se refiere además a productos medicinales que contienen por lo menos una de las formas del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la divulgación y una o más sustancias activas adicionales, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como otras sustancias activas adecuadas pueden mencionados las siguientes:

- Pueden mencionarse en general ingredientes activos tales como sustancias antibacterianas (por ejemplo, penicilinas, vancomicina, ciprofloxacina), antivirales (por ejemplo, aciclovir, oseltamivir) y antimicóticas (por ejemplo, naftifina, nistatina) y gamma globulinas, compuestos inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, Metotrexato®, antagonistas de TNF (por ejemplo, Humira®, Etanercept, Infliximab), inhibidores de IL-1 (por ejemplo, Anakinra, Canakinumab, Rilonacept), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, Apremilast), inhibidores de Jak/STAT (por ejemplo, Tofacitinib, Baricitinib, GLPG0634), leflunomida, ciclofosfamida, rituximab, belimumab, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides (por ejemplo, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, betametasona), ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac, celecoxib, colchicina).
- Debe mencionarse lo siguiente para terapia tumoral: inmunoterapia (por ejemplo, aldesleucina, alemtuzumab, basiliximab, catumaxomab, celmoleucina, denileucina difitox, eculizumab, edrecolomab, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, imiquimod, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, lenalidomida, lenograstim, mifamurtida, ofatumumab, oprelvekin, picibanil, plerixafor, polisacárido K, sargramostim, sipuleucel-T, tasonermina, teceleukina, tocilizumab), sustancias antiproliferativas, por ejemplo, aunque no de manera taxativa, amsacrina, arglabin, trióxido arsénico, asparaginasa, bleomicina, busulfan, dactinomicina, docetaxel, epirubicina, peplomycin, trastuzumab, rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, tositumomab, inhibidores de la aromataza (por ejemplo, exemestano, fadrozol, formestano, letrozol, anastrozol, vorozol), antiestrógenos (por ejemplo, clormadinona, fulvestrant, mepitiostano, tamoxifeno, toremifeno), estrógenos (por ejemplo, estradiol, fosfato de poliestradiol, raloxifeno), gestágenos (por ejemplo, medroxiprogesterona, megestrol), inhibidores de la topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecan, topotecan), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, amrubicina, daunorubicina, acetato de eliptinio, etopósido, idarubicina, mitoxantrona, tenipósido), sustancias activas de microtúbulos (por ejemplo, cabazitaxel, eribulina, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), inhibidores de telomerasa (por ejemplo, imetelstat), sustancias alquilantes e inhibidores de histona desacetilasa (por ejemplo, bendamustina, carmustina, clormetina, dacarbazina, estramustina, ifosfamida, lomustina, mitobronitol, mitolactol, nimustina, prednimustina, procarbazona, ranimustina, estreptoizotocina, temozolomida, tiotepa, treosulfan, trofosfamida, vorinostat, romidepsina, panobinostat); sustancias que afectan a los procesos de diferenciación celular, tales como abarelix, aminoglutetimida, bexaroteno, inhibidores de MMP (miméticos peptídicos, miméticos no peptídicos y tetraciclinas, por ejemplo marimastat, BAY 12-9566, BMS-275291, clodronato, prinomastat, doxiciclina), inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus, zotarolimus), antimetabolitos (por ejemplo, clofarabina, doxifluridina, metotrexato, 5-fluorouracilo, cladribina, citarabina, fludarabina, mercaptopurina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, tegafur, tioguanina), compuestos de platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino, cisplatino, eptaplatino, lobaplatino, miriaplatino, nedaplatino, oxaliplatino); compuestos antiangiogénicos (por ejemplo, bevacizumab), compuestos antiandrogénicos (por ejemplo, bevacizumab, enzalutamida, flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona, acetato de ciproterona), inhibidores de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, oprozomib, ONYX0914), agonistas y antagonistas de gonadoliberina (por ejemplo, abarelix, buserelina, desloreline, ganirelix, goserelina, histrelina, triptorelina, degarelix, leuprorelina), inhibidores de metionina aminopeptidasa (por ejemplo, derivados de bengamida, TNP-470, PPI-2458), inhibidores de heparanasa (por ejemplo, SST0001, PI-88); inhibidores contra proteína Ras genéticamente modificada (por ejemplo, inhibidores de farnesiltransferasa tales como lonafarnib, tipifarnib), inhibidores de HSP90 (por ejemplo, derivados de geldamicina tales como 17-alilaminogeldanamicina, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), 17-DMAG, clorhidrato de retaspimicina, IPI-493, AUY922, BIB028, STA-9090, KW-2478), inhibidores de la proteína quinesina de husillo (por ejemplo, SB715992, SB743921, pentamidina/clorpromazina), inhibidores de proteína quinasa quinasa activada por mitógeno (MEK, *por sus siglas en inglés*) (por ejemplo, trametinib, BAY 86-9766 (refametinib), AZD6244), inhibidores de quinasas (por ejemplo, sorafenib, regorafenib, lapatinib, Sutent®, dasatinib, cetuximab, BMS-908662, GSK2118436, AMG 706, erlotinib, gefitinib, imatinib, nilotinib, pazopanib, roniciclib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib), inhibidores de señalización de Hedgehog (por ejemplo, ciclopatina, vismodegib), inhibidor de BTK (tirosina quinasa de Bruton) (por ejemplo, ibrutinib), inhibidor de JAK/pan-JAK (janus quinasa) (por ejemplo, SB-1578, baricitinib, tofacitinib, pacritinib, momelotinib, ruxolitinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348), inhibidor de PI3K (por ejemplo, BAY 1082439, BAY 80-6946 (copanlisib), ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, buparlisib, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, idelalisib), inhibidores de tirosina quinasa del bazo (SYK) (por ejemplo, fostamatinib, Excellair, PRT-062607), terapia del gen p53, bisfosfonatos (por ejemplo, etidronato, clodronato, tiludronato, pamidronato, ácido alendrónico, ibandronato, risedronato, zoledronato). Para combinación, también deben mencionarse los siguientes ingredientes activos a modo de ejemplo aunque no de manera excluyente: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, doxorubicina en combinación con estrona, vincristina, clorambucilo, fludarabina, dexametasona, cladribina, prednisona, 131I-chTNT, abiraterona, aclarubicina, alitretinoína, bisantreno, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carmofur, ácido clodróico, romiplostim, crisantaspasa, darbepoetina alfa, decitabina, denosumab, cloruro de dibrosipidio, eltrombopag, endostatina, epitioestanol, epoetina alfa, filgrastim, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, glutoxim, diclorhidrato de histamina, hidroxycarbamida, improsulfan, ixabepilona, lanreótido, lentinan, levamisol, lisurida, lonidamina, masoprocol, metiltestosterona, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, miltefosina, mitoguazona, mitomicina, mitotano, nelarabina, nimotuzumab, nitracrina, omeprazol, palifermina, panitumumab, pegaspargasa, PEG epoetina beta (metoxi-PEG epoetins beta), pegfilgrastim, peg interferón alfa-2b, pentazocina, pentostatina, perfosfamida, pirarubicina, plicamicina, poliglusam, porfímero sódico, pralatrexato, quinagolida, razoxano, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sódico, tamibaroteno, la combinación de tegafur y gimeracilo y oteracilo, testosterona, tetrofosmina, talidomida, timalfasina, trabectedina, tretinoína, trilostano, triptofano, ubenimex, vaporeótido, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina.

Es también adecuada para la terapia tumoral una combinación de una terapia no farmacológica tal como quimioterapia (por ejemplo, azacitidina, belotecan, enocitabina, melfalán, valrubicina, vinflunina, zorubicina), radioterapia (por ejemplo, semillas de I-125, semilla de paladio-103, cloruro de radio-223) o fototerapia (por ejemplo, temoporfin, talaporfina) que es acompañada por un tratamiento farmacológico con los inhibidores de IRAK4 inventivos o que, después de que la terapia tumoral no farmacológica tal como quimioterapia, radioterapia o fototerapia ha finalizado, se suplementan con un tratamiento farmacológico con los inhibidores de IRAK4 inventivos.

Además de aquellos mencionados anteriormente, los inhibidores de IRAK4 inventivos también pueden combinarse con los siguientes ingredientes activos:

ingredientes activos para terapia de Alzheimer, por ejemplo inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, galantamina, tacrina), antagonistas del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) (por ejemplo, memantina); inhibidores de L-DOPA/carbidopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), inhibidores de COMT (catecol-O-metiltransferasa) (por ejemplo, entacapona), agonistas de dopamina (por ejemplo, ropinirol, pramipexol, bromocriptina), inhibidores de MAO-B (monoaminooxidasa-B) (por ejemplo, selegilina), anticolinérgicos (por ejemplo, trihexifenidilo) y antagonistas de NMDA (por ejemplo, amantadina) para el tratamiento del mal de Parkinson; beta-interferón (IFN-beta) (por ejemplo, IFN beta-1b, IFN beta-1a Avonex® y Betaferon®), acetato de glatirámico, inmunoglobulinas, natalizumab, fingolimod e inmunosupresores tales como mitoxantrona, azatioprina y ciclofosfamida para el tratamiento de la esclerosis múltiple; sustancias para el tratamiento de los trastornos pulmonares, por ejemplo beta-2-simpaticomiméticos (por ejemplo, salbutamol), anticolinérgicos (por ejemplo, glicopirronio), metilxantinas (por ejemplo, teofilina), antagonistas de receptor de leucotrieno (por ejemplo, montelukast), inhibidores de PDE-4 (fosfodiesterasa tipo 4) (por ejemplo, roflumilast), metotrexato, anticuerpos de IgE, azatioprina y ciclofosfamida, preparaciones que contienen cortisol; sustancias para el tratamiento de la osteoartritis tales como las sustancias antiinflamatorias no esteroideas (AINEs). Además de las dos terapias mencionadas, deben mencionarse el metotrexato y los agentes biológicos para terapia de células B y células T (por ejemplo, rituximab, abatacept) para trastornos reumatoideos, por ejemplo artritis reumatoide, espondiloartritis y artritis idiopática juvenil. Sustancias neurotróficas, tales como inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezil), inhibidores de MAO (monoaminooxidasa) (por ejemplo, selegilina), interferones y anticonvulsivos (por ejemplo, gabapentina); ingredientes activos para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares tales como bloqueadores beta (por ejemplo, metoprolol), inhibidores de ACE (por ejemplo, benazepril), bloqueadores del receptor de angiotensina (por ejemplo, losartan, valsartan), diuréticos (por ejemplo, hidroclorotiazida), bloqueadores de los canales del calcio (por ejemplo, nifedipina), estatinas (por ejemplo, simvastatina, fluvastatina); fármacos antidiabéticos, por ejemplo metformina, glinidas (por ejemplo, nateglinida), inhibidores de DPP-4 (dipeptidil peptidasa-4) (por ejemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina), inhibidores de SGLT2 (cotransportador 2 de sodio/glucosa) / gliflozina (por ejemplo, dapagliflozina, empagliflozina), miméticos de la incretina (péptido insulínico dependiente de glucosa hormonal (GIP, *por sus siglas en inglés*) y análogos / agonistas del péptido 1 tipo glucagón (GLP-1, *por sus siglas en inglés*)) (por ejemplo, exenatida, liraglutida, lixisenatida), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, acarbose, miglitol, voglibosa) y sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida), sensibilizadores de la insulina (por ejemplo, pioglitazona) y terapia de insulina (por ejemplo, NPH insulina, insulina lispro), sustancias para el tratamiento de la hipoglicemia, para el tratamiento de la diabetes y síndrome metabólico. Fármacos reductores de lípidos, por ejemplo fibratos (por ejemplo, bezafibrato, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil), derivados del ácido nicotínico (por ejemplo, ácido nicotínico /laropiprant), ezetimib, estatinas (por ejemplo, simvastatina, fluvastatina), intercambiadores aniónicos (por ejemplo, colestiramina, colestipol, colesevelam). Ingredientes activos tales como mesalazina, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato, bacterias probióticas (Mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917), antibióticos, por ejemplo ciprofloxacina y metronidazol, fármacos antidiarreicos, por ejemplo loperamida, o laxantes (bisacodilo) para el tratamiento de las enfermedades intestinales inflamatorias crónicas. Inmunosupresores tales como los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cortisona, cloroquina, ciclosporina, azatioprina, belimumab, rituximab, ciclofosfamida para el tratamiento del lupus eritematoso. A modo de ejemplo, aunque meramente a título enunciativo, inhibidores de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus y ciclosporina), inhibidores de la división celular (por ejemplo, azatioprina, micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, everolimus o sirolimus), rapamicina, basiliximab, daclizumab, anticuerpos anti-CD3, globulina anti-linfocitos T/ globulina anti-linfocitos para trasplantes de órganos. Análogos de la vitamina D3, por ejemplo calcipotriol, tacalcitol o calcitriol, ácido salicílico, urea, ciclosporina, metotrexato, efalizumab para trastornos dermatológicos.

Composiciones farmacéuticas:

Es posible que las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) tengan actividad sistémica y/o local. A tal fin, dichas formas pueden ser administradas en forma adecuada, tal como, por ejemplo, por medio de la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, vaginal, dérmica, transdérmica, de la conjuntiva, ótica o como un implante o implante endoluminal (stent).

Para estas vías de administración, es posible que las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) sean administradas en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral, es posible formular las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) en formas de dosificación conocidas en la técnica que administren los compuestos de la invención rápidamente y/o de un modo

modificado, tal como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o de liberación controlada que se disuelven con un retardo o son insolubles), comprimidos de desintegración oral, películas/ obleas, películas/ liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones. Es posible incorporar los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o "amorfizada" y/o disuelta en dichas formas de dosificación.

Se puede efectuar la administración parenteral evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración que son adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Los ejemplos que son adecuados para otras vías de administración son formas farmacéuticas para inhalación [inter alia inhaladores de polvo, nebulizadores], gotas nasales, soluciones nasales, pulverizadores nasales; comprimidos/ películas/ obleas/ cápsulas para la administración lingual, sublingual o bucal; supositorios; gotas oculares, ungüentos oculares, baños oculares, insertos oculares, gotas para los oídos, pulverizaciones para los oídos, polvos óticos, enjuagues óticos, tampones para los oídos; cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mixturae agitandae), suspensiones lipófilas, emulsiones, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos sueltos, implantes o implantes endoluminales (stents).

Las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) pueden ser incorporadas en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de manera conocida per se mediante la mezcla con excipientes farmacéuticamente adecuados. Los excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,

- rellenos y vehículos (por ejemplo celulosa, celulosa microcristalina (tal como, por ejemplo, Avicel®), lactosa, manitol, almidón, fosfato de calcio (tal como, por ejemplo, Di-Cafos®)),
- bases para ungüentos (por ejemplo vaselina, parafinas, triglicéridos, ceras, cera de lana, alcoholes de cera de lana, lanolina, ungüento hidrófilo, polietilenglicoles),
- bases para supositorios (por ejemplo polietilenglicoles, manteca de cacao, grasa dura),
- solventes (por ejemplo agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol, aceites grasos de triglicéridos de longitud de cadena mediana, polietilenglicoles líquidos, parafinas),
- tensioactivos, emulsionantes, dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico), lecitina, fosfolípidos, alcoholes grasos (tal como, por ejemplo, Lanette®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tal como, por ejemplo, Span®), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán (tal como, por ejemplo, Tween®), glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno (tal como, por ejemplo, Cremophor®), ésteres de ácidos grasos de polioxetileno, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerol, poloxámeros (tal como, por ejemplo, Pluronic®),
- tampones, ácidos y bases (por ejemplo fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, solución de hidróxido de sodio, carbonato de amonio, trometamol, trietanolamina),
- agentes de la isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro sódico),
- adsorbentes (por ejemplo, sílices altamente dispersas),
- agentes de aumento de la viscosidad, formadores de geles, espesantes y/o aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, almidón, carbómeros, ácidos poliacrílicos (tal como, por ejemplo, Carbopol®); alginatos, gelatina),
- desintegrantes (por ejemplo almidón modificado, carboximetilcelulosa sódica, glicolato almidón sódico (tal como, por ejemplo, Explotab®), polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa sódica (tal como, por ejemplo, AcDiSol®)),
- reguladores del flujo, lubricantes, deslizantes y agentes desmoldeantes (por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, sílices altamente dispersas (tal como, por ejemplo, Aerosil®)),
- materiales de recubrimiento (por ejemplo azúcar, goma laca) y formadores de películas para películas o membranas de difusión que se disuelven rápidamente o en forma modificada (por ejemplo polivinilpirrolidonas (tal como, por ejemplo, Kollidon®), alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato - acetato de celulosa, poliacrilatos, polimetacrilatos tal como, por ejemplo, Eudragit®)),
- materiales de cápsula (por ejemplo gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa),

- polímeros sintéticos (por ejemplo poliláctidos, poliglicólicos, poliacrilatos, polimetacrilatos (tal como, por ejemplo, Eudragit®), polivinilpirrolidonas (tal como, por ejemplo, Kollidon®), alcoholes de polivinilo, acetatos de polivinilo, óxidos de polietileno, polietilenglicoles y sus copolímeros y copolímeros de bloques),
- 5 • plastificantes (por ejemplo polietilenglicoles, propilenglicol, glicerol, triacetina, citrato de triacetilo, ftalato de dibutilo),
- potenciadores de la penetración,
- estabilizantes (por ejemplo antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ascorbato sódico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo),
- 10 • conservantes (por ejemplo parabenos, ácido sórbico, tiomersal, cloruro de benzalconio, acetato de clorhexidina, benzoato sódico),
- colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro, dióxido de titanio),
- agentes saborizantes, edulcorantes, agentes enmascaradores del sabor y/u olor.

La presente divulgación se refiere además a una composición farmacéutica que comprende por lo menos una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), convencionalmente junto con uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) a su utilización de acuerdo con la presente divulgación.

Dosificación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención:

Sobre la base de técnicas de laboratorio conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos, mediante ensayos farmacológicos para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la dosis eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo que se deberá administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto en particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y grado de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo que se deberá administrar generalmente oscilará entre aproximadamente 5 y 2000 mg por día, preferentemente entre 15 y 750 mg por día, más preferentemente entre 15 y 200 mg por día. Una dosis unitaria puede contener entre aproximadamente 15 y 750 mg, preferentemente entre 15 y 120 mg de ingrediente activo, y se puede administrar una o más veces por día.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará según la naturaleza y la gravedad de la afección según lo determinado por el especialista en diagnóstico interviniente, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y estado general del paciente, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos, y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster o composición del mismo farmacéuticamente aceptable puede ser determinado por los expertos en la técnica mediante ensayos de tratamiento convencionales.

Los datos en cuanto al peso en los ensayos y ejemplos que aparecen a continuación son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de solventes, relaciones de dilución y los datos de concentraciones de solución de líquido/líquido están basados en cada caso en el volumen.

Ejemplos de Trabajo

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Procedimientos:

Se registraron los termogramas de DSC con el uso de Calorímetros Diferenciales de Barrido (modelo DSC7, Pyris-1 o Diamond) de Perkin-Elmer. Las mediciones se realizaron con una velocidad de calentamiento de 20 Kmin⁻¹ [con el uso de recipientes de aluminio no herméticos al gas. El gas de flujo era nitrógeno. No hubo preparación de muestras.

Los termogramas TGA se registraron con termobalanzas (modelo TGA7 y Pyris 1) de Perkin-Elmer. Las mediciones se realizaron con una velocidad de calentamiento de 10 Kmin⁻¹ con el uso de recipientes de platino abiertos. El gas de flujo era nitrógeno. No hubo preparación de muestras.

Los patrones de difracción de Rayos X se registraron a temperatura ambiente con difractómetros XRD X'Pert PRO (PANalytical) y STOE STADI-P (radiación cobre K alfa 1, longitud de onda 1,5406 Å). No hubo preparación de muestras. Todas las reflexiones de Rayos X se mencionan como valores °2Theta con una resolución de ± 0,2°.

Los espectros de Raman se registran a temperatura ambiente con espectrofotómetros FT–Raman (modelo RFS 100 y MultiRam) de Bruker. La resolución es de 2 cm^{-1} . Las mediciones se realizan en matraces de vidrio o discos de aluminio. No hay preparación alguna de las muestras.

- 5 Los espectros de IR–ATR se registran a temperatura ambiente con un espectrofotómetro de FT–IR, uno con un dispositivo ATR de diamante universal de Perkin–Elmer. La resolución es de 4 cm^{-1} . No hay preparación alguna de las muestras.

HPLC

Procedimiento A

Dispositivo: Agilent Technologie 1260 Infinity con 1290 Infinity Sampler & Agilent Serie 1100

Zorbax SB-AQ, 50*4,6 mm, 1,5 μm

- 10 Tampón: dihidrógeno fosfato de amonio pH: 2,4

Acetonitrilo

0 min. 5% de tampón

8,3 min 80% de tampón

11 min. 80% de tampón

- 15 210 nm / 4 nm

1,2 ml / min.

Procedimiento B

Aparato	1. Agilent Technologies, HPLC 1290 Infinity (con DAD): Horno de columna controlado termostáticamente del cromatógrafo líquido de rendimiento ultra-alto, detector de UV y sistema de evaluación de datos 2. Columna de acero inoxidable Longitud: 5 cm Diámetro interno: 2,1 mm Relleno: SB-Aq Rapid Resolution HD (rápida resolución HD), 1,8 μm
Reactivos	1. Acetonitrilo, para la HPLC 2. Tetrahidrofurano, para la HPLC 3. Agua, grado analítico 3. Ácido fosfórico 85%, grado analítico
Solución del ensayo	Disolver el compuesto de muestra de fórmula (I) en tetrahidrofurano en una concentración de 0,5 mg/ml. (por ejemplo, disolver aprox. 25 mg de compuesto de muestra de fórmula (I), pesado en forma precisa en acetonitrilo 50 ml)
Solución de calibración	Disolver el <i>compuesto estándar de referencia</i> * en acetonitrilo en una concentración de 0,5 mg/ml (por ejemplo, disolver aprox. 25 mg de compuesto estándar de referencia, pesado en forma precisa, en acetonitrilo 50 ml). * <i>compuesto estándar de referencia</i> significa el compuesto, que se debe analizar, como compuesto altamente puro, es decir >97% del área HPLC
Solución de control	Preparar una solución de control que sea idéntica a la solución de calibración. Adicionalmente, la solución de control contiene cantidades pequeñas de las impurezas orgánicas.
Solución de sensibilidad de detección	Preparar una solución que contiene el componente Solbrol P (CAS-#: 94-13-3; 4-hidroxibenzoato de propilo) (TR aprox. 2,80 min) diluido hasta una concentración de 0,76 $\mu\text{g/ml}$.
Condiciones de HPLC	Las condiciones descritas anteriormente son ilustrativas. Para lograr separaciones óptimas, en caso necesario, se deberían adaptar a las posibilidades técnicas del cromatógrafo y a las propiedades de la columna respectiva.

ES 2 966 772 T3

Eluyente	A. agua: tetrahydrofurano (v : v) 9:1, luego agregar 85% de ácido fosfórico al 0,1%
	B. Acetonitrilo: tetrahydrofurano 9:1
Caudal	0,8 mL/min
Temperatura del horno de la columna	40°C
Temperatura de la cámara de la muestra	temperatura ambiente
Detección	Medición de la Longitud de Onda: 220 nm Ancho de banda: 6 nm
Volumen de inyección	2,0 µL
Velocidad de Extracción	200 µL/min
Lavado de aguja	Solvente para puerto de enjuague: tetrahydrofurano
Datenrate (velocidad de transmisión de datos)	10 Hz
Dimensión de Celda	10 mm
Tiempo de equilibración	10 min (en las condiciones de partida)

Gradiente	Tiempo [min]	% A	Gradiente
	0	95	5
	1	85	15
	4	80	20
	6	40	60
	8	20	80
	12	20	80

Tiempo de ejecución del cromatograma 12 min

Cálculo del ensayo (contenido)

El ensayo se calcula con el uso de la regresión lineal y teniendo en cuenta el peso de la muestra, el ensayo y el peso del estándar de referencia, con un sistema de datos cromatográficos validado (por ejemplo Empower).

GC-HS

5 Análisis de solvente residual por medio de cromatografía de gases de espacio de cabeza (GC-HS)

Cromatógrafo gaseoso Agilent 6890 con inyección dividida y FID (columna: Restek Rxi Sil MS; Longitud: 20 m; Diámetro interno: 0,18 mm; $d_f = 1 \mu\text{m}$). Temp. del inyector 160°C, flujo 1,2 ml/min (H_2) Relación de División 18, Temperatura del horno 40°C (4,5min) – 14°C/min – 70°C – 90°C/min – 220°C (1,69 min). Detector: temperatura 300°C, 400 ml/min (aire sint.), 40 ml/min (H_2), 30 ml/min (N_2), velocidad 20 Hz.

10 Muestreador de espacio de cabeza Perkin Elmer Turbomatrix 40: horno 80°C, aguja 150°C, línea de transferencia 160°C, presión del sistema 140 kPa, tiempo de equilibración 32 min, presurización 4,0 min, tiempo de inyección 0,04 min (Muestreador) 0,05 min (CG).

Concentración de la muestra: sustancia de 20 mg en 2 ml de DMF

Preparación de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (I)

Ejemplo #1

5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VI)

- 5 Se mezclan 2000 g (10,46 mol) de 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo, 1899 g (9,94 mol) de ácido 6-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico y 2028 g (15,69 mol) de N,N-diisopropiletilamina en 14,2 kg de THF. A 0 hasta 5°C, se agregan por goteo 13,3 kg de una solución de T3P en acetato de etilo (50% en peso) dentro de 30 min. Se continúa la agitación durante 2 h a la misma temperatura.

Tratamiento:

- 10 Se entibia la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente (20°C). Se agregan 3000 g de agua mientras que se mantiene la temperatura de 20 hasta 25°C. Se sigue continúa la agitación durante 10 min. Se ajusta el pH hasta aproximadamente 7,4 (7 – 8) con una solución acuosa de carbonato sódico 4 N. Se continúa la agitación durante 10 min. En caso necesario, se ajusta el pH nuevamente hasta 7,4 con una solución acuosa de carbonato sódico 4 N.

- 15 Se evaporan los solventes (THF/acetato de etilo) bajo presión reducida (aprox. 200 mbar, 45 – 50°C de temperatura interna) hasta que se alcanza el límite de agitación. Se agrega una mezcla de 4,7 kg de etanol y 14,0 kg de agua y se ajusta nuevamente el pH hasta pH 7,4 (7 – 8) con una solución acuosa de carbonato sódico 4 N.

- 20 Se agita la mezcla durante 1 h a 50°C, posteriormente se enfría hasta una temperatura de 20 a 25°C. Se continúa la agitación durante 10 min a la misma temperatura. Se filtran los cristales precipitados, se lavan con una mezcla de etanol y agua (1,3 kg de etanol con 4 kg de agua) y se secan bajo vacío en un horno de secado (45°C, flujo de N₂, al menos 12 h).

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se produjeron cuatro lotes con el uso de 2 kg del material de partida (5-amino-1H-indazol-6-carboxilato de metilo) en el laboratorio técnico:

Rendimientos:

- 25 Lote # 1: 3476 g (95%)

Lote # 2: 3449 g (95%)

Lote # 3: 3476 g (95%)

Lote # 4: 3494 g (96%)

Se determinaron las purezas de todos los lotes como de > 98% del área (HPLC).

- 30 HPLC (Procedimiento A): Tr = 6,5 min.

EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 3,98 (s, 3 H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 13,45 (s amp, 1H).

- 35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): □ [ppm] = 3,97 (s, 3 H), 8,13 – 8,27 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,33 – 8,45 (m, 1 H), 8,45 – 8,51 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 12,57 (s, 1 H), 13,44 (s amp, 1 H).

Ejemplo # 2

N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (V)

En la sección siguiente, se describen diferentes variantes del procedimiento de reacción y tratamiento. Estos procedimientos están orientados a las condiciones determinadas en las plantas técnicas respectivas.

- 40 Se llevaron a cabo los siguientes experimentos con la exclusión de agua y aire con el uso de gas inerte (N₂ o Ar).

Variante # 1

Se disolvieron 50 g (137,255 mmol) de 5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VI) en 800 ml de THF. Bajo presión normal (1 atm) se separaron por destilación aproximadamente 300 ml de THF a 70°C. Luego, se enfrió la solución hasta una temperatura de 0 - 3°C.

- 45 Se mantuvo la solución a esta temperatura y se agregó por goteo dentro de los 120 min a una mezcla enfriada de

457,5 ml (1372,6 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF y 29,1 g de cloruro de litio (686,3 mmol) a una temperatura de 0 a 3°C. Luego de completarse la adición, se extrajo una muestra de la mezcla y se sometió a análisis por HPLC, que mostró que la conversión se había completado. Se vertió la mezcla cuidadosamente en el transcurso de 25 min a una temperatura de 0 a 3°C en 500 ml de solución de cloruro sódico acuoso ½-saturado (atención: ¡exotermia! Durante los primeros 50 ml, se observó un fuerte ascenso de la temperatura hasta 29°C). Se recibió una suspensión que se disolvió cuando se agregaron 358 ml de ácido cítrico acuoso 20% en peso (el pH descendió de 8,08 a 4,28). Se continuó la agitación durante 10 min a una temperatura de 20 hasta 25°C. Se agregaron 500 ml de acetato de etilo y se continuó la agitación durante 10 min. Se separaron las fases. Se agregó el sedimento orgánico a la fase orgánica. Se agregaron 5 g de carbón activado a la fase orgánica. Se calentó la mezcla hasta 78°C (temperatura interna), se agitó durante 30 min a esa temperatura y se enfrió posteriormente hasta 50°C (temperatura interna). Se filtró la solución tibia sobre celite y se lavó dos veces con 125 ml de acetato de etilo. Se concentró la mezcla hasta aproximadamente 150 ml a la presión ambiente (1 atm) y 110°C. Se agregaron 350 ml de tolueno y se separaron por destilación 200 ml a presión ambiente (1 atm) y 110°C. El producto precipitó. A 60°C de temperatura interna, se agregaron 200 ml de n-heptano durante 45 min. Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de 0 a 3°C y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se filtró el producto y se lavó dos veces con una mezcla de 50 ml de tolueno/n-heptano (1:1). Se secó el producto precipitado en un horno de secado a 40°C y 20 mbar durante > 48 h.

Rendimiento: 39,42 g (78,83%, pureza 97,84 % del área HPLC)

HPLC (Procedimiento A): Tr = 5,8 min.

EM (ESIpos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): □ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (s amp, 1H).

Se produjeron 13 lotes siguiendo el procedimiento de la variante #1. La tabla 3 que aparece a continuación sintetiza los rendimientos respectivos. Se llevaron a cabo las reacciones a una escala de 1 kg con respecto al uso de 5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VI) como material de partida. En la mayoría de los casos, se unieron dos de los lotes después del tratamiento con carbón activado:

Tabla 3: Rendimientos obtenidos para los lotes 1 a 13 de síntesis de (V) a partir de (VI)

Lote #	Rendimiento [kg] [%]
1	1,60 kg
2	79,9 %
3	1,88 kg
4	94,0 %
5	1,82 kg
6	90,8 %
7	1,66 kg
8	83,0 %
9	1,75 kg
10	87,6 %
11	1,85 kg
12	92,7 %
13*	0,92 kg
	96,4 %
*) lote único	

Variante # 2

Se disolvieron 30g (82,4 mmol) de 5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VI) en 480 ml de THF. Bajo presión normal (1 atm), se separaron por destilación aproximadamente 180 ml de THF a 70°C. Luego, se enfrió la mezcla (leve suspensión) hasta una temperatura de 0 a 3°C.

La solución se mantuvo a esta temperatura y se agregó por goteo en el transcurso de 120 min a una mezcla enfriada de 274,5 ml (823,5 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF y 17,5 g de cloruro de litio (411,8 mmol) a una temperatura de 0 a 3°C. 15 min después de la compleción de la adición, se extrajo una muestra de la mezcla y se sometió a análisis de HPLC que mostró que (VI) se había convertido por completo. Se vertió la mezcla cuidadosamente durante 15 min a una temperatura de 0 a 3°C en 300 ml de agua (atención: ¡reacción exotérmica! Durante los primeros 50 ml se observó un ascenso fuerte de la temperatura). Se agregaron 310 ml (20% en peso) de ácido cítrico acuoso. (el pH descendió hasta 4,05). Se continuó la agitación durante 60 min a una temperatura de 20 a 25°C. Se agregaron 300 ml de acetato de etilo y se siguió agitando durante 30 min. Se separaron las fases. Se agregó el sedimento orgánico a la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica dos veces con

450 ml de agua. Se concentró la fase orgánica hasta 350 ml a 65°C (temperatura interna) y presión ambiente (1 atm). Se agregaron 250 ml de acetato de etilo. Se agregaron 6 g de carbón activado a la fase orgánica. Se calentó la mezcla hasta 65°C (temperatura interna), se agitó durante 120 min a esa temperatura y se enfrió posteriormente hasta 50°C (temperatura interna). Se filtró la solución tibia sobre celite y se lavó dos veces con 125 ml de acetato de etilo. Se concentró la mezcla hasta aproximadamente 150 ml a la presión ambiente (1 atm) y 110°C. Se agregaron 300 ml de tolueno y se separaron por destilación 200 ml a la presión ambiente (1 atm) y 110°C. El producto precipitó. A 60°C de temperatura interna, se agregaron 200 ml de n-heptano durante 45 min. Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de 0 – 3°C y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Se filtró el producto y se lavó dos veces con una mezcla de 50 ml de tolueno/n-heptano (1:1). Se secó el producto precipitado en un horno de secado a 40°C y 20 mbar durante >48 h.

Rendimiento: 24,0 g (80%, pureza: 95,8 % del área HPLC)

HPLC (Procedimiento A): Tr = 5,8 min.

EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d6): □ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (s amp, 1H).

Variante # 3

Se disolvieron 30 g (82,4 mmol) de 5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VI) en 600 ml de THF. Bajo presión normal (1 atm), se separaron por destilación aproximadamente 150 ml de THF a 70°C. A continuación, se enfrió la mezcla (leve suspensión) hasta 0 – 3°C.

La solución se mantuvo a esta temperatura y se agregó por goteo en el transcurso de 120 min a una mezcla enfriada de 274,5 ml (823,5 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF y 17,5 g (411,8 mmol) de cloruro de litio a 0 – 3°C. Se enjuagó el embudo de adición dos veces con 10 ml de THF. 15 min después de completarse la adición, se extrajo una muestra de la mezcla y se sometió a análisis de HPLC que mostró que (VI) se había convertido por completo. Se vertió la mezcla cuidadosamente durante 10 min a 0–3°C en 300 ml de agua (atención: ¡reacción exotérmica! Durante los primeros 50 ml, se observó un fuerte ascenso de la temperatura hasta 25°C). Se agregaron 250 ml (20% en peso) de ácido cítrico acuoso (el pH descendió de 8 a 4). La agitación continuó durante 30 min a 20 – 25°C. Se agregaron 300 ml de acetato de etilo y se continuó la agitación durante 10 min. Se separaron las fases. Se agregó el sedimento orgánico a la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica dos veces con 200 ml de 1% en peso de solución acuosa de cloruro sódico. Se separaron las fases. Se concentró la fase orgánica hasta 250 ml a 65°C (temperatura interna) y presión ambiente (1 atm). Se agregaron 150 ml de acetato de etilo y 6 g de carbón activado a la fase orgánica. Se calentó la mezcla hasta 65°C (temperatura interna), se agitó durante 120 min a esa temperatura y se enfrió posteriormente hasta 50°C (temperatura interna). Se filtró la solución tibia sobre celite y se lavó dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Se concentró la mezcla hasta aproximadamente 100 ml a la presión ambiente (1 atm) y 110°C. Se agregaron 300 ml de isopropanol. Se separaron por destilación 300 ml a la presión ambiente (1 atm) y 110°C. Se agregaron nuevamente 300 ml de isopropanol y se separaron por destilación (aprox. 355 ml) a 110°C. Se enfrió la suspensión resultante hasta 20–25°C. Se agregaron 45 ml de agua durante 45 min. Se agitó la mezcla durante 1 h. Se filtró el producto precipitado y se lavó con 50 ml de una mezcla de agua/isopropanol (1:1). Se secó el producto precipitado en un horno de secado a 50°C y 20 mbar durante >48 h.

Rendimiento: 24,9 g (83 %, pureza: 97,84% del área HPLC)

HPLC (Procedimiento A): Tr = 5,8 min.

EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d6): □ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (s amp, 1H).

Variante # 4

Esta variante se utilizó para la producción de lotes técnicos a escala de kg (>10 kg) (véase la tabla 4).

Se disolvieron 60 g (164,7 mmol) de 5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (VI) en 1500 ml de THF. Bajo presión normal (1 atm), se separaron por destilación aprox. 600 ml de THF a 70°C. A continuación, se enfrió la mezcla (solución amarilla) hasta 0–3°C.

La solución se mantuvo a esta temperatura y se agregó por goteo en el transcurso de 120 min a una mezcla enfriada de 550 ml (1647,1 mmol) de cloruro de metilmagnesio 3 M en THF y 35 g (823,5 mmol) de cloruro de litio a 0–3°C. 15 min después de completarse la adición, se extrajo una muestra de la mezcla y se sometió a análisis de HPLC que mostró que (VI) se había convertido por completo. Se vertió la mezcla cuidadosamente durante 15 min a 0–3°C en 600 ml de agua (atención: ¡reacción exotérmica! Durante los primeros 50 ml, se observó un

fuerte ascenso de la temperatura). Se agregaron 600 ml 20% en peso de ácido cítrico acuoso (el pH descendió hasta 4). Se continuó la agitación durante 30 min a 20–25°C. Se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica dos veces con 400 ml de solución acuosa de cloruro sódico, 1% en peso. Se agregó el sedimento orgánico a la fase orgánica. Se separaron las fases. Se concentró la fase orgánica hasta 700 ml a 65°C (temperatura interna) y presión ambiente (1 atm). Se agregaron 500 ml de acetato de etilo y 12 g de carbón activado a la fase orgánica. Se calentó la mezcla hasta 65°C (temperatura interna), se agitó durante 120 min a esa temperatura y se enfrió posteriormente hasta 50°C (temperatura interna). Se filtró la solución tibia sobre celite y se lavó dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Se continuó con la concentración bajo presión reducida (200 mbar). Se realizó un cambio de solvente a tolueno (volumen remanente de aproximadamente 850 mL). Se enfrió la suspensión resultante hasta 0–3°C. Se filtró el producto precipitado y se lavó con 50 ml de tolueno. Se secó el producto precipitado en un horno de secado a 50°C y 20 mbar durante >48 h.

Rendimiento: 51,2 g (85,3%, pureza 96,51% del área HPLC)

HPLC (Procedimiento A): Tr = 5,8 min.

EM (ESI pos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): □ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (s amp, 1H).

Variante # 5

Purificación mediante agitación en isopropanol/agua

Según la pureza del producto bruto, se puede llevar a cabo una etapa de purificación adicional mediante agitación en mezclas de isopropanol y agua, preferentemente 1:1. Según la pureza del producto bruto, se lleva a cabo la agitación en un rango de 2 – 10 volúmenes con respecto al material de partida bruto. El siguiente ejemplo describe la agitación en 3 volúmenes de isopropanol/agua:

7,5 g de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (V) con una pureza de 95% del área (HPLC) se agitan en 22,5 ml de una mezcla 1:1 (vol) de agua e isopropanol durante 2 h a 20°C. Luego, se filtró la suspensión y se lavó el producto con 4 ml de la misma mezcla de solventes. Se secó el producto en horno de secado a 50°C bajo vacío (<100 mbar).

Rendimiento: 6,8 g (90,7%, pureza > 98% del área HPLC)

HPLC (Procedimiento A): Tr = 5,8 min.

EM (ESIpos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): □ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (s amp, 1H).

Se realizó una combinación de las variantes nros. 4 y 5 en la escala de 44 kg (véase la tabla 4 que aparece a continuación).

Tabla 4: Preparación del compuesto de acuerdo con la fórmula (V) de acuerdo con los protocolos de las variantes # 4 y # 5

Número de Lote	Rendimiento	Contenido (Ensayo para uso)
1	38,4 kg 79%	95,9%
2	33,6 kg 76%	96,0%

Ejemplo # 3

N-[6-(2-Hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (I)

Variante # 1

Esta variante se utilizó para la producción de lotes técnicos en escala de kg y sigue el protocolo descrito en

WO2016/083433.

Se suspendieron 2,5 kg (6,86 mol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (V) en 33 l (28,6 kg) de tolueno. Se calentó la mezcla hasta reflujo y se separaron por destilación de la mezcla aprox. 8 l de tolueno. Se enfrió la mezcla hasta 90°C y se dosificaron 44 g (0,34 mol) de N,N-diisopropiletilamina a la mezcla. Se agitó la mezcla durante otros 15 min a 90°C antes del agregado de 1,17 kg (10,98 mmol) de metil vinil sulfona. La mezcla de reacción se mantuvo a 112°C (tolueno en reflujo) y se agitó durante al menos 72 h. Se enfrió la mezcla hasta 20°C. A continuación, se calentó la mezcla hasta reflujo y se separaron por destilación de la mezcla 8 l de tolueno. Luego, se enfrió la mezcla hasta 70°C y se agregaron 12,6 kg de *tert*-butil éter de metilo (MTBE) dentro de un período de 30 min. Se enfrió la mezcla hasta 20°C dentro de un período de 2 h y se agitó a 20°C durante toda la noche. A continuación, se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 1 h. El precipitado se separó por filtración y se lavó dos veces con 3 l de MTBE frío. Se secó el producto cristalino en un horno a 50°C bajo vacío.

Rendimiento: 2,39 kg (73,9%, pureza: 97,8% del área HPLC)

HPLC (Procedimiento B): Tr = 3,07 min.

EM (ESI pos): m/z = 471 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,13 – 8,19 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,41 – 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Tabla 5: Rendimientos y pureza (en % después de la HPLC) obtenidos para tres lotes de (I) a partir de (V)

Material de partida (V) Cantidad [kg]	Producto (I) Rendimiento [kg], [%]	Producto (I) Pureza [% del área] (HPLC)*
2,50	2,47, 76,5	97,4
2,50	2,32, 71,4	97,2
2,50	2,39, 73,9 (descrito)	97,8 (descrito)
* Procedimiento B		

Para obtener material con una pureza muy elevada y con una forma cristalina definida (polimorfo B), se introdujo una etapa adicional de purificación.

Se disolvieron 1,85 kg de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida en bruto (I) en 36,6 kg (46,3 l) de acetona a temperatura ambiente. Se dosificó la solución resultante en etanol en reflujo durante 2,5 h. Durante el proceso de dosificación, se separaron por destilación 54 l de solvente y se alcanzó una temperatura interna de 63°C. Se agregaron 20,8 l adicionales de etanol y se separaron por destilación de la mezcla 27 l de solventes. Adicionalmente, se agregaron 10,2 l de etanol adicional y se separaron por destilación de la mezcla 9,3 l. Finalmente, se agregaron otros 10,2 l adicionales de etanol y se separaron por destilación de la mezcla 10,2 l de solventes. Se enfrió la mezcla hasta 20°C dentro de las 3 h y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta 0–2°C dentro de 1,5 h y se agitó a esta temperatura durante 3 h más. Se filtró la suspensión y se lavó el precipitado con 2x 0,93 l de etanol frío. Se secó el producto en un horno de secado a 50°C bajo vacío.

Rendimiento: 1,59 kg (85,7%, pureza: 99,0% del área HPLC)

HPLC (Procedimiento B): Tr = 3,07 min.

EM (ESI pos): m/z = 471 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 8,41 – 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Tabla 6: Rendimiento y pureza obtenidos de la síntesis así como también pureza (%) después de HPLC para (I) sintetizado a partir de (V)

Material de Partida: (I) en bruto Cantidad [kg], Pureza [% del área] (HPLC)	Producto (I) Rendimiento [kg], [%]	Producto (I) Pureza [% del área] (HPLC)*
---	--	--

1,85, 97,4	1,56, 84,2	98,9
1,85, 97,2	1,59, 86,1	99,1
1,85, 97,8	1,59, 85,7 (descrito)	99,0 (descrito)

Variante # 2

Esta variante se utilizó para la producción de lotes técnicos en escala de kg.

Se suspendieron 10 g (27,448 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (V) en 100 ml de tolueno. Se agregaron 3,496 g (32,937 mmol) de metil vinil sulfona. Se calentó la mezcla de reacción hasta 110°C (tolueno en reflujo) y se agitó durante por lo menos 15 h. Se agregó una porción adicional de 583 mg (5,49 mmol) de metil vinil sulfona y se agitó la mezcla de reacción durante 7 h en reflujo. Adicionalmente, se agregaron 583 mg (5,49 mmol) de metil vinil sulfona y se agitó la mezcla de reacción durante >15 h. De acuerdo con el análisis de HPLC, 2,5% del material de partida (V) aún estaba en la mezcla de reacción. La selectividad N1/N2 había llegado a 1:8. Se separaron por destilación 30 ml de tolueno. Se enfrió la mezcla hasta 70°C. A esta temperatura, se vertieron 70 ml de MTBE dentro de unos 5 min a la mezcla cuyo resultado fue una suspensión. Se enfrió la mezcla hasta 20°C durante la noche. Luego, se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 2 h. Se separó por filtración el precipitado y se lavó dos veces con 10 ml de MTBE frío. Se secó el producto cristalino en horno de secado durante por lo menos 48 h a 50°C y <100 mbar.

Rendimiento: 8,6 g (66,6%, pureza: 94,7 % del área de HPLC)

HPLC (Procedimiento B): Tr = 3,07 min.

EM (ESI pos): m/z = 471 (M+H)⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 8,41 – 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Lotes a escala técnica:

Siguiendo el procedimiento descrito como variante # 2, se produjeron lotes en escalas de 3,396 kg y 1,699 kg con respecto al material de partida (V):

Tabla 7: Rendimiento para el compuesto (I) sintetizado a partir del compuesto (V)

Material de Partida (V) Cantidad	Producto (I) Rendimiento
3,40 kg	2,81 kg, 64,1 %
1,70 kg	1,28 kg, 58,2 %

Preparación de las formas polimorfas de N-[6-(2-Hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (I)]

Preparación de la formación polimorfa B de N-[6-(2-Hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (I)]

Cuando se utiliza el término "temperatura ambiente" en los siguientes protocolos de síntesis, significa una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C.

Ejemplo 0

Para la producción de material de grado según BPFa (buenas prácticas de fabricación actuales) y para ajustar la forma cristalina para la producción de comprimidos, se introdujo una etapa adicional de purificación.

Se disolvieron 1500 kg de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (I) en bruto en 45 kg de acetona y se sometieron a filtración y clarificación (cartucho del filtro: 3,0 µm → filtración según las buenas prácticas de fabricación). Se concentró el filtrado y se realizó un cambio de solvente a etanol. De ese modo, se agregó etanol durante destilación simultánea hasta que se alcanzó una temperatura interna de 77 C. Se concentró la solución hasta 6-7 volúmenes de etanol con respecto al volumen de partida. Se enfrió la mezcla hasta 20 C y se agitó durante 12 h a esta temperatura. A continuación, se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 3 h adicionales. Se separó el producto por filtración, y se lavó dos veces con 1 kg de etanol frío. Se secó el producto en un horno de secado a 60 C bajo vacío (<100 mbar).

Rendimiento: 1370 g (91,33 %). De manera análoga al procedimiento descrito, se llevaron a cabo tres lotes a escala técnica, véase la tabla 7.

Tabla 8: Rendimiento de compuesto puro (I) obtenido por purificación descrita *supra* a partir del (I) bruto

Material de Partida (I bruto) [kg]	Producto (I puro) Rendimiento [kg], [%]
1,50	1,37 (91,3%)
2,04	1,78 (87,5%)
2,03	1,86 (91,4%)

Tabla 9: Datos analíticos de tres lotes combinados como se muestra en la tabla 8

Pureza (HPLC)*	≥ 99% (área)
Contenido (ensayo para uso)	≥ 97,7% (peso)
Etanol	< 0,25% (peso)**
Pd	< 1 ppm
* Procedimiento B; ** GC-HS	

5 Ejemplo 1**Preparación de la forma polimorfa A de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (referencia)**

- 10 A) Se disolvieron 400 mg de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida en 40 mL de THF bajo reflujo. Se filtró la solución. Se realizó la evaporación de la solución transparente hasta sequedad mediante almacenamiento a temperatura ambiente o en el refrigerador o en el congelador.
- 15 B) Se disolvieron 400 mg de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida en 40 mL de acetona bajo reflujo. Se filtró la solución. Se realizó la evaporación de la solución transparente hasta sequedad mediante almacenamiento a temperatura ambiente o en el refrigerador.
- C) Se disolvieron 400 mg de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida en 40 mL de acetona bajo reflujo. Se agregaron 20 mL de agua a la solución. Se realizó la evaporación de la solución transparente hasta sequedad mediante almacenamiento a temperatura ambiente.

20 Ejemplo 2**Preparación de la forma polimorfa B de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida, de acuerdo con la invención**

- 25 A) Se disolvieron 400 mg de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida en 40 mL de acetonitrilo bajo reflujo. Se filtró la solución y se evaporó la solución transparente hasta sequedad mediante almacenamiento a temperatura ambiente.
- B) Se disolvieron 400 mg de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida en 40 mL de acetona bajo reflujo. Se filtró la solución y se evaporó la solución transparente hasta sequedad mediante almacenamiento en un congelador.
- 30 C) Se disolvieron 400 mg de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida en 40 mL de tetrahidrofurano bajo reflujo. Se agregaron 20 mL de n-heptano a la solución y después se evaporó hasta sequedad mediante almacenamiento a temperatura ambiente.

Ejemplo 3**35 Preparación de la forma pseudopolimorfa (1,7 hidrato) de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (referencia)**

Se suspendieron 100 mg de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida en 1 mL de una mezcla 1:1 de etanol/agua y se agitaron durante dos semanas a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y se secó mediante almacenamiento a temperatura ambiente.

Los datos de XRPD del polimorfo A, B y 1,7-hidrato del compuesto (I) se proporcionan en la tabla 2 y en las FIGURAS 1, 2 y 3.

Difracción de rayos X en polvo; condiciones de medición:

	Material anódico	Cu
5	K- α 1 [Å]	1,54060
	Configuración del generador	40 mA, 40 kV

Monocromador de haz primario que enfoca en espejo de rayos X

	Rotación de muestra	sí
	Eje de Scan	Gonio
10	Posición de Inicio [°2 θ .]	2,0066
	Posición Final [°2 θ .]	37,9906

Ejemplo 4

15 **Composición farmacéutica que contiene una de las formas polimorfas A o B o la forma pseudopolimorfa (1,7-hidrato) de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)-etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida**

20 El líquido de la granulación se prepara mediante la mezcla de la forma micronizada del compuesto de fórmula (I), laurilsulfato sódico, hipromelosa 3 cP, y agua purificada a granel. Se mezclan manitol, celulosa microcristalina, y croscarmelosa sódica. Esta mezcla se granula con el líquido de granulación en el granulador de lecho fluido. Se secan y tamizan los gránulos.

25 Se mezclan los gránulos con estearato de magnesio tamizado en una mezcladora que resulta en la mezcla fácil de comprimir. La mezcla fácil de comprimir se comprime para obtener comprimidos. Se analizan los comprimidos no recubiertos para determinar su uniformidad de masa, espesor, resistencia al aplastamiento, desintegración y friabilidad. Se combinan hipromelosa 5 cP, macrogol 3350, talco, dióxido de titanio, y rojo de óxido férrico con agua purificada a granel para dar como resultado una suspensión de recubrimiento homogénea, que se pulveriza sobre los comprimidos en un dispositivo de recubrimiento adecuado, por ejemplo, recubridor de tambor perforado.

Tabla 10: Composición de los comprimidos

Composición	Cantidad [mg]
Sustancia farmacológica	
forma polimorfa B del compuesto de fórmula (I)	15,00
Excipientes	
Manitol	25,30
Celulosa microcristalina	41,00
Croscarmelosa sódica	4,50
Hipromelosa 3 cP	3,00
Laurilsulfato sódico	0,50
Estearato de magnesio	0,70
Peso (comprimido no recubierto)	90,00
Recubrimiento de película	
Hipromelosa 5 cP	1,75
(sin.: Hidroxipropilmetilcelulosa 2910)	
Macrogol 3350	0,35
(sin.: Polietilenglicol (3350))	
Talco	0,35
Dióxido de titanio ^a	0,98
Rojo de óxido férrico ^a	0,07
Peso (recubrimiento de película)	3,50
Peso (comprimido recubierto)	93,50

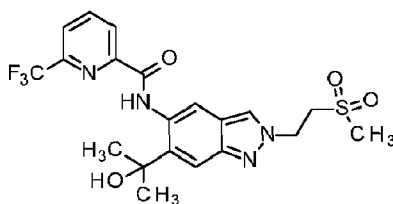
30 Los comprimidos que contienen, cada uno, 15 y 120 mg de la forma polimorfa B de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)-etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida se prepararon siguiendo el protocolo proporcionado en el ejemplo 4.

Ensayo para determinar la estabilidad de una composición farmacéutica que contiene una de las formas polimorfas A o B o la forma pseudopolimorfa (1,7-hidrato) de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)-etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

- 5 Los comprimidos recubiertos que contienen 15 mg o 120 mg de la forma polimorfa B de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)-etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (sustancia farmacológica) se envasan en botellas de Polietileno de Alta Densidad (HDPE, *por sus siglas en inglés*) con cierres de tapa a rosca de polipropileno/ polietileno blanco con seguridad para niños. Esta configuración de envasado proporciona suficiente protección contra la luz y la humedad.
- 10 Se realizan estudios de estabilidad con ensayos de la estabilidad que indican parámetros tales como apariencia, disolución, productos de degradación y contenido de sustancia farmacológica en intervalos regulares para confirmar la estabilidad de los comprimidos recubiertos que contienen 15 mg o 120 mg de la sustancia farmacológica a lo largo de toda la duración del estudio propuesto.
- 15 Las muestras de los comprimidos recubiertos (15 mg o 120 mg) envasados en botellas de HDPE se almacenan a 25°C / 60% de humedad relativa, 30°C / 75% de humedad relativa y 40°C / 75% de humedad relativa, así como también a 2 –8°C. Los experimentos para la investigación de la estabilidad se llevan a cabo en forma regular.
- 20 Los comprimidos recubiertos que contienen ya sea 15 mg o 120 mg de la forma polimorfa B de N-{6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonyl)-etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (sustancia farmacológica) son estables en todas las condiciones investigadas. Durante este período de almacenamiento, no se observó aumento alguno de los productos de degradación y no se observó ninguna disminución del contenido de la sustancia farmacológica.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina del compuesto de fórmula (I)



(I)

que es la forma polimorfa B **caracterizada por** un diagrama de difracción de rayos X en polvo a 25°C y con Cobre K alfa 1 como fuente de radiación que muestra al menos las siguientes reflexiones, citadas como valor 2Theta ± 0,2°:

	4,4
	8,9
	9,7
	10,1
10	12,4
	12,9
	13,3
	14,1
	14,7
15	15,4
	16,1
	16,4
	16,7, 17,3
	17,9
20	18,3
	18,4
	18,5
	19,2
	19,4
25	19,7
	20,2
	20,6
	21,2
	21,4
30	21,9
	22,3
	22,6
	22,8
	23,6
35	24,5
	24,9
	25,2
	25,5
	25,8
40	27,2
	27,5
	28,8
	29,6
	30,2
45	31,2
	31,5
	32,5
	33,5
	33,9
50	35,1
	36,2
	37,6

2. La forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y prevención de trastornos proliferativos e inflamatorios **caracterizados por** un sistema inmune sobrereactivo.

3. La forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento y para la prevención de trastornos inflamatorios de la piel, trastornos cardiovasculares, trastornos pulmonares, trastornos oculares, trastornos autoinmunes, trastornos ginecológicos, especialmente endometriosis, y cáncer.

5

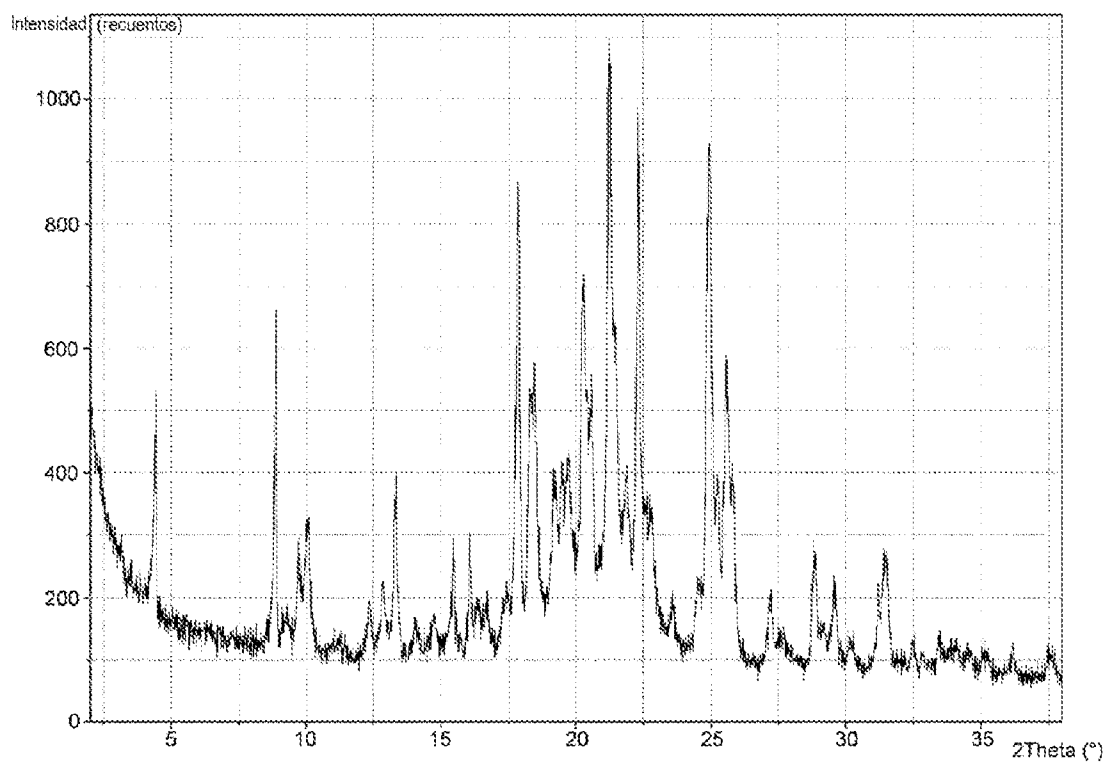
FIGURA 1: Difractograma de rayos X en polvo de la forma polimorfa **B** del compuesto de fórmula (I)

FIGURA 2: Difractograma de rayos X en polvo de la forma polimorfa A del compuesto de fórmula (I)

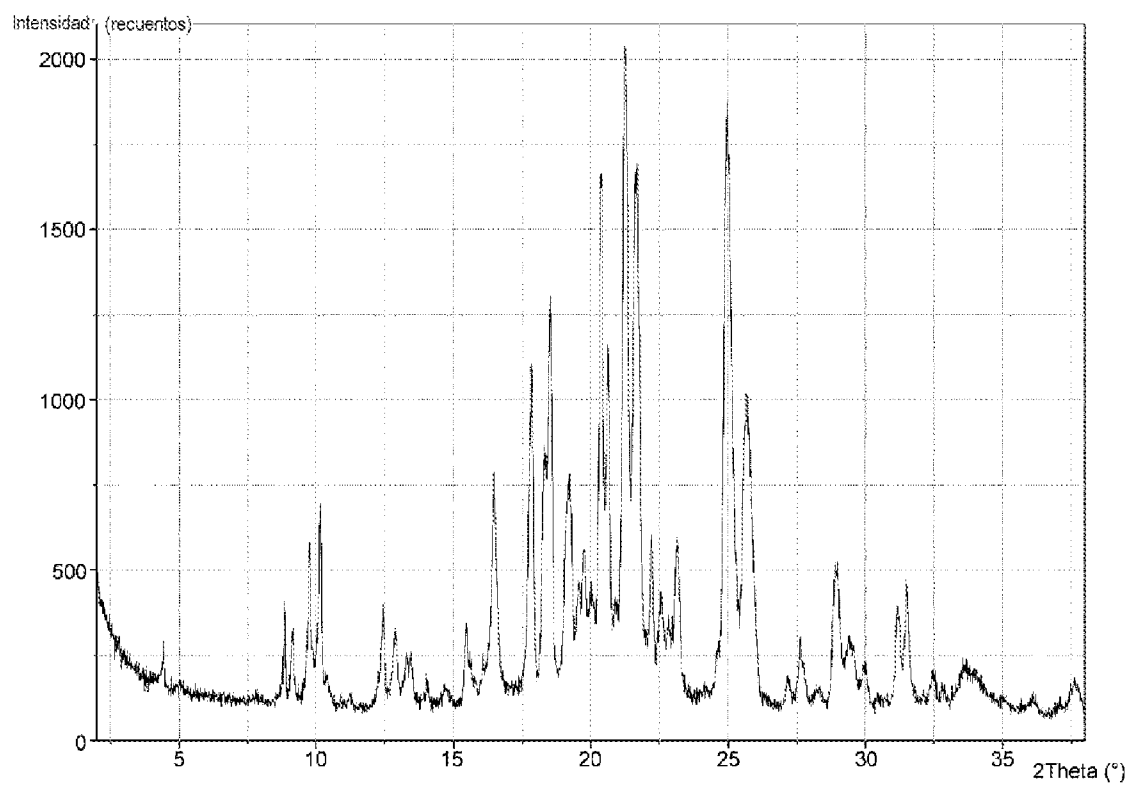


FIGURA 3: Difractograma de rayos X en polvo de 1,7-hidrato del compuesto de fórmula (I)

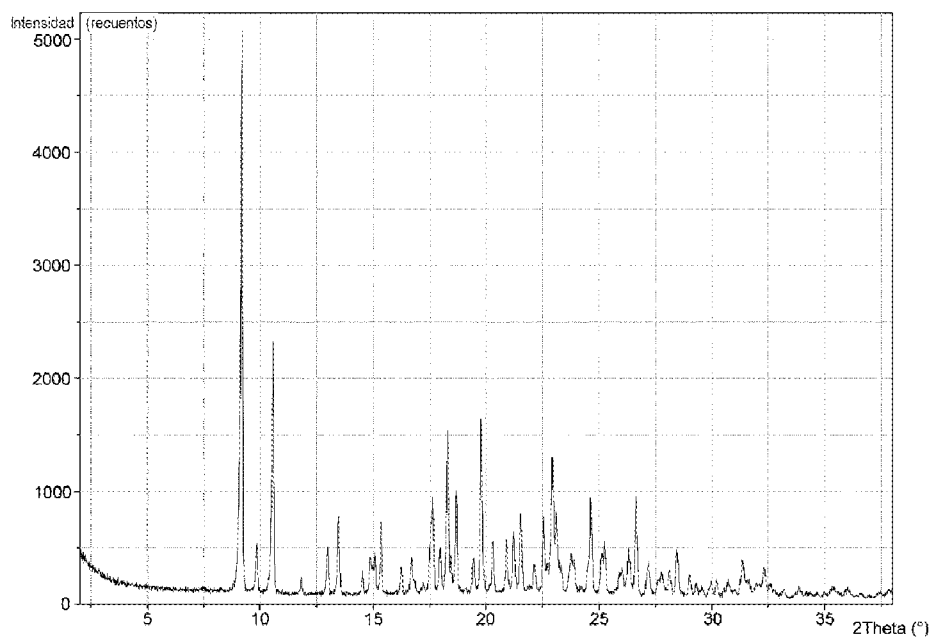


FIGURA 4: Termograma DSC y TGA de la forma polimorfa B del compuesto de fórmula (I)

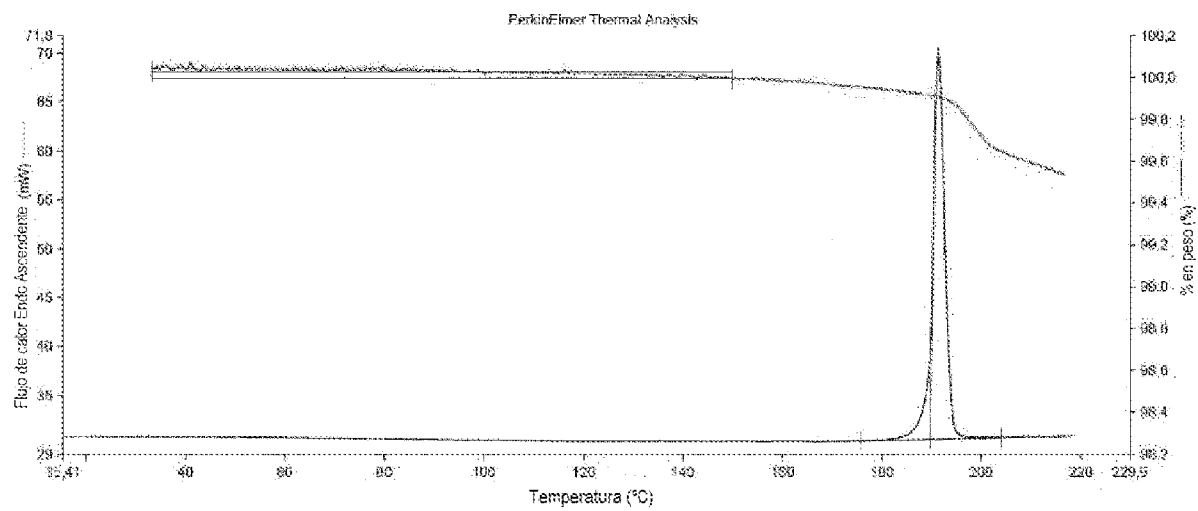


FIGURA 5: Termograma DSC y TGA de la forma polimorfa A del compuesto de fórmula (I)

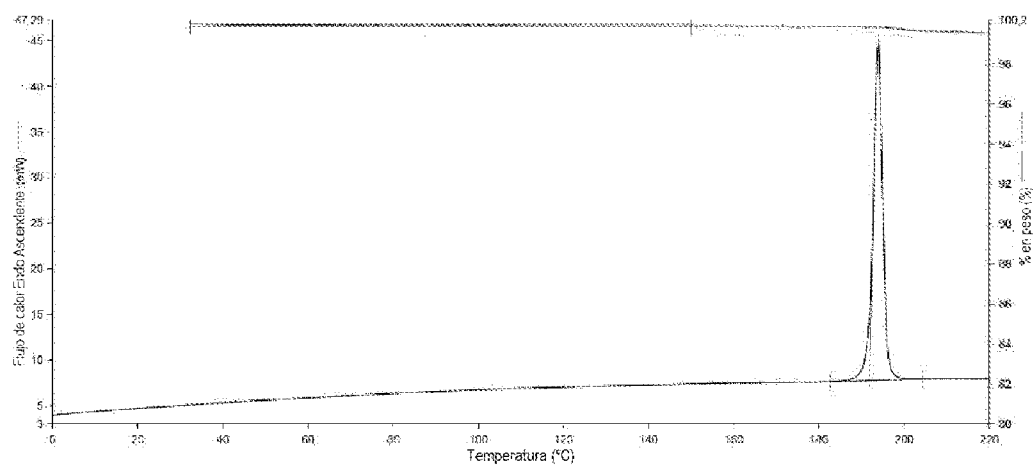


FIGURA 6: Termograma DSC y TGA del 1,7-hidrato del compuesto de fórmula (I)

