

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 313**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077563**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14102164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13811542 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2938609**

54 Título: **Procedimiento de preparación de 1-([1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina**

30 Prioridad:

25.12.2012 WO PCT/CN2012/087380

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

08.08.2017

73 Titular/es:

**HUA MEDICINE (100.0%)
Maples Corporate Services Limited, PO Box 309,
Ugland House
Grand Cayman, KY1-1104, KY**

72 Inventor/es:

**CHEN, JUNLI;
REN, YI;
SHE, JIN y
WANG, LIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 629 313 T3

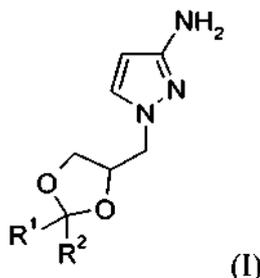
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de 1-([1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)



5 en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₃₋₆ o fenilo; en el que alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alqueno C₃₋₆ o fenilo pueden sustituirse opcionalmente por halógeno, hidroxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, o fenilo; o

R¹ y R², junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇,

10 que son útiles en la síntesis y en la fabricación de compuestos farmacéuticamente activos en la Patente de Estados Unidos US7741327 B2.

Antecedentes de la invención

15 El documento EP 2 236 498 A1 se refiere al problema para proporcionar un compuesto que es útil como un activador de GK. Como una solución a este problema, el documento describe un derivado de fenilacetamida que tiene un grupo sulfonilo y un grupo cicloalquilo en el grupo fenilo y que tiene un grupo heteroarilo en el átomo de nitrógeno en la amida, que se encontró que tenía una acción de activación de GK excelente y que era útil como un agente para tratar la diabetes, en particular, diabetes tipo II. Esta patente desvela la síntesis de derivados de aminopirazol de fórmula (I) sin la protección del grupo amina, el procedimiento implica una base alcalina fuerte (KOH) en DMSO. Sin embargo, varios accidentes severos (explosión fatal) resultantes del DMSO se han indicado tanto en laboratorio como en la industria. Se sabe que la combinación de base alcalina fuerte (tal como KOH) con DMSO, hace que la mezcla sea más inestable térmicamente y "aumente significativamente la gravedad de la reacción de descomposición" (Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 85 (2006) 1, 25-30). Además, el procedimiento anteriormente mencionado solo dio un rendimiento aislado de ~25 % después de la purificación en columna. Por lo que este procedimiento puede ser tolerable en la preparación a escala de laboratorio, pero no es seguro para la ampliación en aplicaciones industriales.

25 La patente US7741327 B2 desvela diversos enfoques sintéticos a los derivados de aminopirazol de fórmula (I).

30 Sin embargo, se encontró que el intermedio clave 1-nitropirazol es un compuesto de alta energía y era potencialmente explosivo en las condiciones de reacción. Además, el rendimiento global de los enfoques sintéticos mencionados anteriormente era de bajo a moderado basándose en etapas de reacción de bajo rendimiento, formación de diversos subproductos, reacciones no selectivas y conversaciones incompletas.

Un objeto de la invención es por lo tanto, encontrar un enfoque sintético alternativo que se pueda aplicar a escala técnica y que permita obtener el producto con un rendimiento y una pureza deseados superiores y sin la necesidad de utilizar productos intermedios inseguros.

El objeto podría conseguirse con el procedimiento de la presente invención como se describe a continuación.

Descripción detallada de la invención**Definiciones**

40 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁₋₆" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 1 a 6, particularmente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares. Grupos particulares de "alquilo C₁₋₆" son metilo y etilo. Más en particular, un grupo "alquilo C₁₋₆" es metilo.

El término "alcóxido" solo o en combinación, significa un grupo alquil-O⁻, en el que el "alquilo" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado, por ejemplo como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo,

isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares.; por ejemplo metóxido, etóxido, propóxido, isopropóxido, n-butóxido, iso-butóxido, 2-butóxido, *terc*-butóxido, hexilóxido y similares. Grupos particulares "alcóxido" son t-butóxido, metóxido y etóxido y más particularmente t-butóxido.

5 La expresión "alcoxi C₁₋₆" solo o en combinación significa un grupo alquil C₁₋₆-O-, en el que el "alquilo C₁₋₆" es como se ha definido anteriormente; por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, 2-butoxi, *terc*-butoxi, hexiloxi y similares. Grupos particulares "alcoxi C₁₋₆" son metoxi y etoxi y más particularmente metoxi.

10 La expresión "fenilalquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆, como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ se reemplaza por un grupo fenilo. Ejemplos de grupos particulares de fenilalquilo C₁₋₆ son bencilo, 4-metilbencilo, 4-fluorobencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo. Un grupo más particular de fenilalquilo C₁₋₆ es bencilo.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", solo o en combinación, se refiere a un anillo de carbono saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, particularmente de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Grupos particulares de "cicloalquilo C₃₋₇" son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 El término "carboxi" solo o en combinación se refiere al grupo -COOH.

El término "ciano" solo o en combinación se refiere al grupo -CN.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Halógeno es particularmente flúor, cloro o bromo.

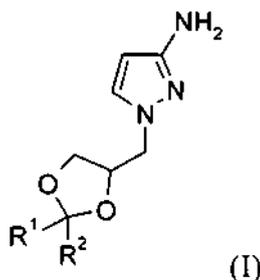
El término "hidroxi" solo o en combinación se refiere al grupo -OH.

El término "carbonilo" solo o en combinación se refiere al grupo -C(O)-.

20 Los compuestos de fórmula general (I) que contienen uno o diversos centros quirales pueden presentarse como racematos, mezclas diastereoméricas o isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos pueden separarse de acuerdo con procedimientos conocidos en los enantiómeros. En concreto, las sales diastereoméricas pueden separarse por cristalización, se forman a partir de las mezclas de reacción racémicas con un ácido ópticamente activo, tal como por ejemplo ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido alcanforsulfónico.

25

En detalle, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)

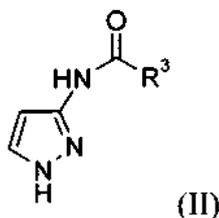


30 en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₃₋₆ o fenilo; en el que alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alqueno C₃₋₆ o fenilo pueden sustituirse opcionalmente por halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, o fenilo; o

R¹ y R², junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇;

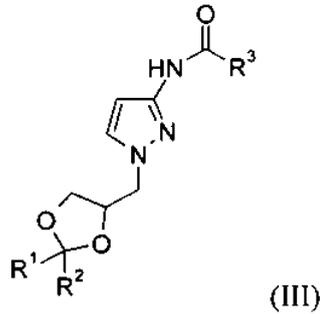
que comprende las siguientes etapas

a) protección de 3-aminopirazol con un agente de carboxilación en un disolvente a una temperatura de la reacción entre 20 y 100 °C para formar un compuesto de fórmula (II);

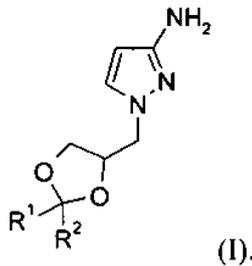


35 en la que R³ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo o fenilo;

b) 1 sustitución del 3-aminopirazol protegido de la fórmula (II) para formar un compuesto de fórmula (III);

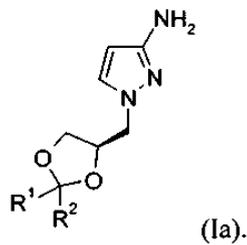


c) hidrólisis del 3-aminopirazol protegido de fórmula (III) en condiciones básicas para formar un compuesto de fórmula (I);



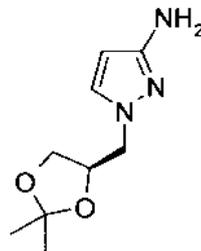
5

La presente invención se refiere particularmente a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia)



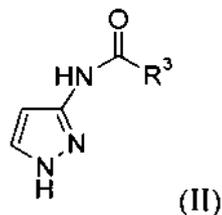
10

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de 1-((R)2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina



Etapa a)

La Etapa a) se refiere a la protección del 3-aminopirazol para formar un compuesto de la fórmula (II)



15 y la reacción se realiza con un agente de carboxilación a una temperatura de reacción entre 20 y 100 °C.

Se cargan un sistema de disolvente adecuado y 3-aminopirazol a un recipiente de reacción. El orden de adición puede ser obligado por conveniencia, o por otro procedimiento de cuestiones familiares para una persona experta en la materia.

5 Si bien la reacción puede llevarse a cabo en numerosos disolventes no alcohólicos, en particular, la reacción se realiza en un disolvente seleccionado a partir de tetrahidrofurano, ácido acético, agua, acetato de iso-propilo o acetato de etilo. Un disolvente más particular, es acetato de etilo.

10 La carga de 3-aminopirazol y el disolvente apropiado es seguido por la adición de un agente carboxilante. En una realización particular, el agente de carboxilación en la etapa a) es anhídrido acético, cloruro de acetilo, anhídrido benzoico, cloruro de benzoilo o cloruro de pivaloilo. Más en particular, el agente de carboxilación es anhídrido acético.

La cantidad del agente de carboxilación se basa típicamente en los equivalentes molares de 3-aminopirazol y en particular, es de 1,0-2,0 equivalentes molares.

En particular, la temperatura de reacción está entre 40 a 80 °C. Más en particular, la temperatura de la reacción es de 60 °C.

15 Después de una cantidad apropiada de tiempo, normalmente de 1-6 horas, la reacción en particular, se somete a monitorización por HPLC. La amida de fórmula (II) puede aislarse por procedimientos conocidos para un experto en la materia, tal como por filtración. El producto se seca al vacío, y en particular a una temperatura en el intervalo de 30 a 60 °C, a peso constante.

20 En particular, la protección del 3-aminopirazol se hace con un grupo protector que puede desprotegerse en condiciones no ácidas, más particularmente en condiciones básicas. Tales grupos protectores son conocidos para el experto en la materia.

Etapa b)

25 La etapa b) comprende la alquilación de un compuesto de fórmula (II) hasta la formación de un compuesto de fórmula (III) y la reacción se realiza con un agente de alquilación en un disolvente orgánico con una base y un aditivo de sal de litio a una temperatura de 70 a 150 °C.

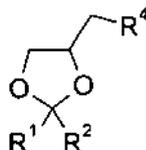
Un compuesto de fórmula (II) y un sistema disolvente adecuado se cargan a un recipiente. El orden de adición puede ser obligado por conveniencia, o por otro procedimiento de cuestiones familiares para una persona experta química en la materia.

30 Mientras que la reacción puede llevarse a cabo en muchos disolventes orgánicos. En una realización particular, el disolvente usado en la etapa b) es dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o dimetilsulfóxido. Y un disolvente más particular es dimetilformamida.

35 La carga del compuesto de fórmula (II) y el disolvente apropiado se sigue por la adición de una base. La base particular es la etapa b) son sales de sodio, litio o potasio de alcóxido. Una base más particular es *terc*-butóxido sódico. La cantidad de base, se basa típicamente en los equivalentes molares de fórmula (II), y en particular es 1,0-3,0 equivalentes molares.

Después de la carga de la base, se añadió una sal de litio. Una sal de litio particular usada en la etapa b) es cloruro de litio, bromuro de litio o yoduro de litio. Una sal de litio particular es cloruro de litio. La cantidad de sal de litio se basa típicamente en los equivalentes molares de fórmula (II), y es en particular 0,5-3,0 equivalentes molares, y más en particular 1,0-1,5 equivalentes.

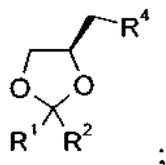
40 A la mezcla anterior, se le añadió un agente de alquilación que es el derivado de oxanano. En una realización particular, el agente de alquilación es



en la que R1 y R2 se definen como anteriormente; y

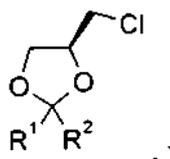
45 R⁴ es cloro, bromo, yodo o -O-SO₂-R⁵ en el que R⁵ es alquilo C₁₋₆, fenilo o fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno o nitro.

Un agente de alquilación más particular es



En el que R¹, R² y R⁴ son como se han definido anteriormente.

Un agente de alquilación particular adicional es

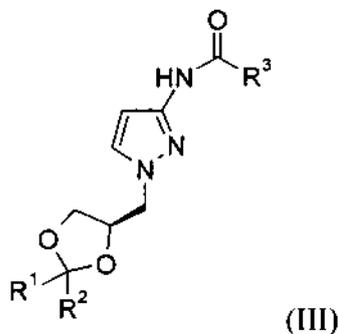


5 en el que R¹ y R² son como se han definido anteriormente.

La formación de un compuesto de fórmula (III) se hace particularmente entre 70 a 150 °C. Y una temperatura de reacción más particular en la etapa b) está entre 90 y 110 °C.

10 La reacción puede someterse a monitorización por HPLC. Dependiendo de los disolventes de partida y la temperatura, la reacción se completa generalmente en 3-24 horas, y puede requerirse la adición de base extra y el derivado de oxanano. Después de la retirada del disolvente de reacción orgánico por destilación, la reacción puede interrumpirse mediante la adición de agua. El producto de fórmula (III) puede extraerse usando un disolvente orgánico, tales como acetato de etilo, acetato de iso-propilo, 2-metil-tetrahidrofurano o diclorometano. El disolvente de extracción particular es diclorometano. El producto puede cristalizarse y aislarse por filtración, o después de la retirada del disolvente de extracción, el producto en bruto de fórmula (III) puede usarse directamente en la etapa c).

15 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (III)



en la que R¹ es metilo, R² es metilo y R³ es metilo.

Etapa c)

20 La Etapa c) comprende la hidrólisis de la 3-aminopirazol amida 1 alquilado de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (I). la Etapa c) se realiza en un disolvente con una base a una temperatura de 40 a 100 °C.

Un compuesto de fórmula (III) y un sistema disolvente adecuado se cargan a un recipiente. El orden de adición puede ser obligado por conveniencia, o por otro procedimiento de cuestiones familiares para una persona experta en la materia.

25 Mientras que la reacción puede llevarse a cabo en muchos disolventes orgánicos; el disolvente particular en la etapa c) es metanol, etanol o agua o una mezcla de los mismos. El disolvente más particular es agua.

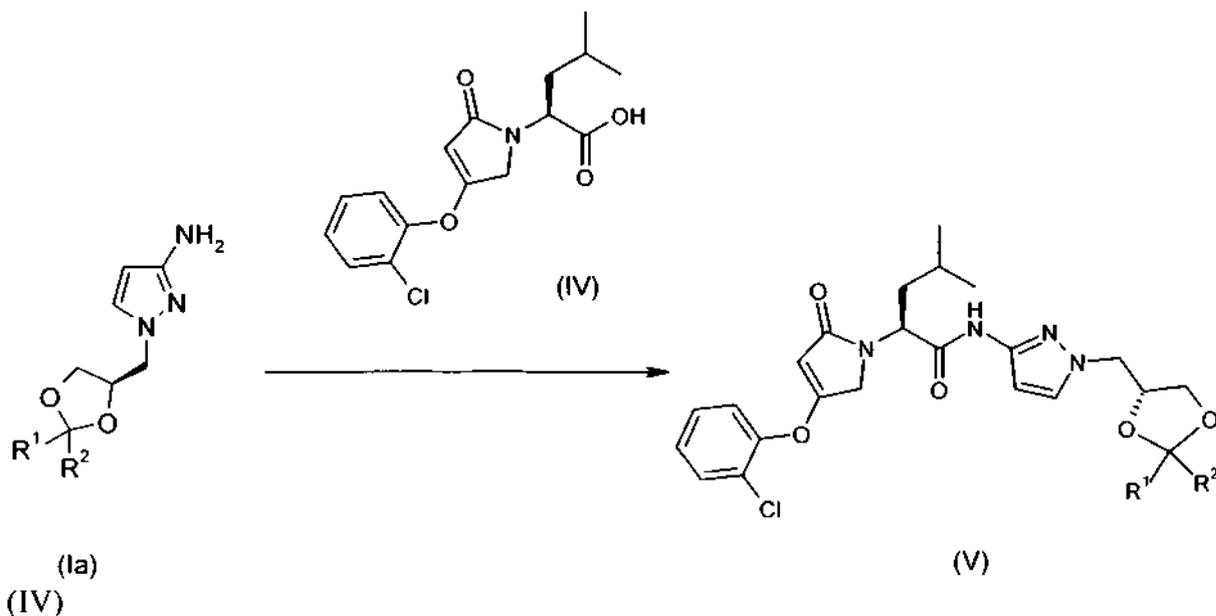
La carga del compuesto de fórmula (II) y el disolvente apropiado se sigue por la adición de una base. En una realización particular, la base usada en la etapa c) es hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido potásico, en una realización más particular, la base es hidróxido sódico.

30 La cantidad de base, se basa típicamente en los equivalentes molares de fórmula (III) y es en particular 3-6 equivalentes molares. La formación de un compuesto de fórmula (I) se hace en particular entre 40 a 100 °. En una realización más particular, la temperatura de reacción de la etapa c) está entre 60 a 80 °C.

La reacción puede someterse a monitorización por HPLC. Dependiendo de los disolventes de partida y la temperatura, la reacción se completa generalmente en 8-48 horas.

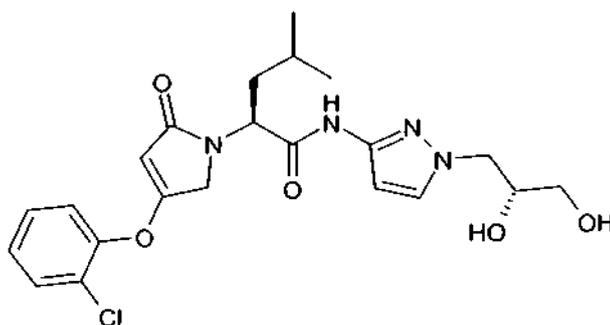
La presente invención también incluye un procedimiento como ha definido anteriormente, que comprende las etapas a), b) y c) y que comprende adicionalmente las siguientes etapas

- 5 d) la reacción de un compuesto de fórmula (Ia) con un compuesto de fórmula (IV) para dar un compuesto de fórmula (V)



y

- 10 e) la desprotección del compuesto de fórmula (V) para dar la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico.



Etapa d)

- 15 La Etapa d) comprende el acoplamiento del compuesto de fórmula (Ia) y un compuesto de fórmula (IV) para formar un compuesto de fórmula (V). La Etapa d) se realiza en un disolvente con un reactivo de acoplamiento de amida y un catalizador a una temperatura de -10 a 25 °C.

Un compuesto de fórmula (IV), un compuesto de fórmula (Ia) y un sistema disolvente adecuado se cargan a un recipiente. El orden de adición puede ser obligado por conveniencia, o por otro procedimiento de cuestiones familiares para una persona experta en la materia.

- 20 Mientras que la reacción puede llevarse a cabo en muchos disolventes orgánicos; el disolvente particular usado en la etapa d) es cloruro de metileno.

A la mezcla anterior se le añadieron un reactivo de acoplamiento de amida y un catalizador. En una realización particular, el reactivo de acoplamiento de amida usado en la etapa d) es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y el catalizador usado en la etapa d) es 1-hidroxibenzotriazol.

La cantidad del compuesto de fórmula (Ia) se basa típicamente en los equivalentes molares de fórmula (IV) y es en particular 1,0-2,0 equivalentes molares. La cantidad de reactivo de acoplamiento de amida se basa típicamente en los equivalentes molares de fórmula (IV) y es en particular 1,0-3,0 equivalentes molares. La cantidad de catalizador se basa típicamente en los equivalentes molares de fórmula (IV) y es en particular 0,05-1,1 equivalentes molares.

- 5 La formación de un compuesto de fórmula (I) se hace en particular entre -10 a 25 °. En una realización más particular, la temperatura de reacción de la etapa c) está entre 0 a 15 °C.

La reacción puede someterse a monitorización por HPLC. Dependiendo de la temperatura de reacción, la reacción se completa generalmente en 1-24 horas. La reacción puede interrumpirse mediante la adición de agua. Después de la retirada de la fase acuosa, el disolvente de reacción orgánico se retiró por destilación. La amida de fórmula (V) puede aislarse por procedimientos conocidos por el experto en la materia, tal como por filtración. El producto se seca al vacío, y en particular a una temperatura en el intervalo de 30 a 60 °C, a peso constante.

Etapa e)

15 La Etapa e) comprende la retirada de un grupo de protección cetal a partir de un compuesto de fórmula (V) para formar la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico. La Etapa e) se realiza en un disolvente con un ácido a una temperatura de 0 a 40 °C.

Un compuesto de fórmula (V) y un sistema disolvente adecuado se cargan a un recipiente. El orden de adición puede ser obligado por conveniencia, o por otro procedimiento de cuestiones familiares para una persona experta en la materia.

20 Mientras que la reacción puede llevarse a cabo en muchos disolventes orgánicos; los disolventes particulares usados en la etapa d) son etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano y 2-metiltetrahidrofurano. Un disolvente más particular es 2-propanol.

A la mezcla anterior se le añadió un ácido. En una realización particular, el ácido usado en la etapa d) es HCl acuoso y la concentración es 1,0-6,0 N.

25 La cantidad de ácido se basa típicamente en los equivalentes molares de fórmula (V) y es en particular 1-10 equivalentes molares.

La formación de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico se hace en particular entre 0 a 40 °C. En una realización más particular, la temperatura de reacción de la etapa e) está entre 15 a 25 °C.

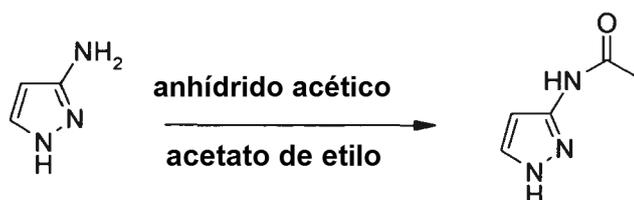
30 La reacción puede someterse a monitorización por HPLC. Dependiendo de la temperatura de reacción, la reacción se completa generalmente en 1-24 horas. La reacción puede interrumpirse mediante la adición de agua. El producto puede extraerse usando un disolvente orgánico, tales como acetato de etilo, acetato de iso-propilo, 2-metil-tetrahidrofurano o metil *terc*-butil éter. El disolvente de extracción particular es metil *terc*-butil éter. Después de la retirada del disolvente orgánico por destilación, el producto puede diluirse con etanol y usarse directamente para la fabricación de productos farmacéuticos.

35 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitativos de la invención en su ámbito a los procedimientos específicos descritos en ellos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de N-(1H-pirazol-3-il)-acetamida:

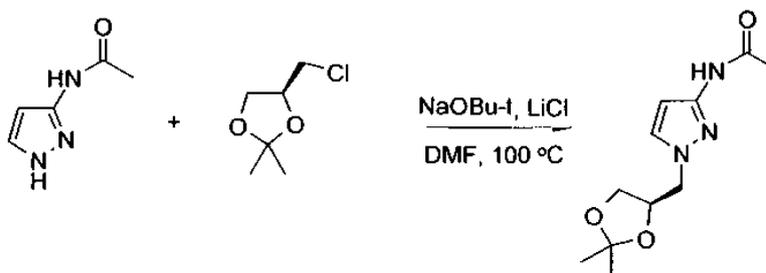


40 A un matraz de vidrio de 2 l se le cargó con 200 g (2,36 mol) de 3-aminopirazol y 900 g de acetato de etilo. La mezcla se agitó a 45 °C durante 30 min para formar una solución homogénea. A la mezcla se le añadieron 245 g (2,36 mol) de anhídrido acético durante 1,2 h. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. El análisis de HPLC de la mezcla de reacción indicó la presencia de 3-aminopirazol. Otros 9,7 g (0,09 mol) de anhídrido acético se añadieron en la mezcla durante 15 min a aprox. 60 °C. La suspensión resultante se agitó durante otras 2 h a aprox. 60 °C. La

mezcla se enfrió a 20-25 °C y se agitó a esa durante 15 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con 630 g de acetato de etilo. Los sólidos se secaron en un horno de vacío (45-50 °C/ P≤-0,1 MPa) durante aprox. 24 h para proporcionar 295,2 g (rendimiento del 94 %) de N-(1H-pirazol-3-il)-acetamida en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO): δ 12,26 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 1,99 (s, 3H).

5 Ejemplo 2

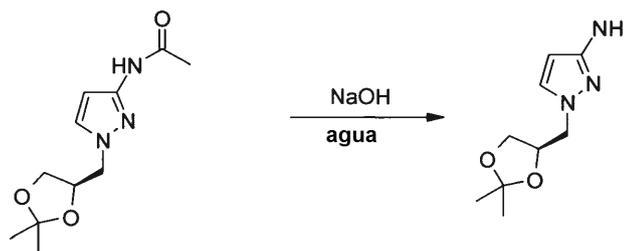
Preparación de N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida:



Un matraz de 3 l se cargó con 200,0 g (1,60 mol) de N-(1H-pirazol-3-il)-acetamida y 1 l de DMF anhidra. A una suspensión en agitación se le añadió 173,8 g (1,75 mol) de *terc*-butóxido sódico en una porción. A la mezcla se le añadieron 82,0 g (1,91 mol) de cloruro de litio en una porción. A la mezcla se le añadieron 267 g (1,75 mol) de (S)-(-)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano en una porción. La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. A la mezcla resultante se le añadieron 31,6 g adicionales (0,32 mol) de *terc*-butóxido sódico y seguido de 48,5 g (0,32 mol) de (S)-(-)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dimetil-1,3-dioxolano. La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h adicionales. A la mezcla resultante se le añadieron 31,6 g adicionales (0,32 mol) de *terc*-butóxido sódico y seguido de 48,5 g (0,32 mol) de (S)-(-)-4-(clorometil)-2,2-dimetil-1,3-dimetil-1,3-dioxolano. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió a 60 °C y se concentró a presión reducida 6-2,5 KPa (60-25 mbar), 60 °C) para retirar 720 g de los disolventes. Al residuo se le añadieron 1,6 l de agua. La solución resultante se extrajo con 3,2 l de diclorometano (DCM). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1,6 l de una solución de cloruro sódico al 20 % en peso y se concentraron por destilación al vacío (30-40 °C (baño)/P<-10 KPa (100 mbar)), dando 585 g (316 g después del corregido con el % en peso, rendimiento del 82,8 %) de N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida como un aceite de color rojo pardo que se usó en la etapa posterior directamente sin procesamiento adicional. RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO): δ 10,37 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,33-4,36 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 3,98-4,02 (m, 1H), 3,71-3,75 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ejemplo 3

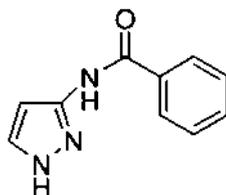
25 Preparación de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina:



A un matraz de vidrio de 5 l equipado con un agitador mecánico y un termómetro se le cargó con 584 g (315 g después del corregido por % en peso, 1,28 mol) de N-[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida y 1,2 l de agua purificada. La mezcla se agitó a 60-65 °C durante 3 h, formando una solución homogénea. Después de enfriarse el baño a 40-45 °C, se añadieron 214 g (5,14 mol) de NaOH (sólido) en porciones. La mezcla se agitó a 90 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a 20-25 °C y se extrajo con 2 kg de acetato de isopropilo. La fase orgánica combinada se concentró por destilación al vacío (35-45 °C (baño)/P<-0,1 MPa) para dar un aceite de color amarillo. El residuo se diluyó con 414 g de metil *terc*-butil éter y 750 g de heptano posteriormente. La suspensión resultante se agitó a 20-25 °C durante 15 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con 1100 g de metil *terc*-butil éter/heptano (1/2, v/v). Los sólidos se secaron en un horno de vacío (30-35 °C/ P≤-0,1 MPa) durante aprox. 24 h para proporcionar 215 g (rendimiento del 68 % en 2 etapas) de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO): δ 7,31 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,26-4,32 (m, 1H), 3,92-3,98 (m, 3H), 3,7-3,73 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 4

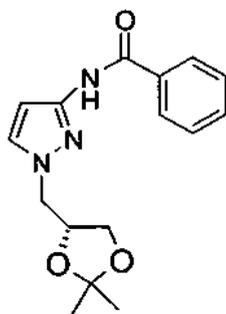
40 Preparación de N-(1H-pirazol-3-il)-benzamida:



Se disolvió 3-aminopirazol (9 g, 108 mmol) en DCM (250 ml). Se añadió N-metilmorfolina (26,5 g, 262 mmol) en una porción. Se añadió lentamente cloruro de benzoilo (34,86 g, 248 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido se disolvió en metanol (200 ml). Se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH (2,5 M, 120 ml, 300 mmol) y se añadió THF (50 ml) para obtener una solución homogénea. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida y se vertió en agua (300 ml). El precipitado se filtró y se secó en un horno para proporcionar 17,55 g de un sólido de color amarillo claro, el rendimiento fue del 87,7 %. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 12,45 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,48-7,59 (m, 3H), 6,65 (s, 1H).

10 Ejemplo 5

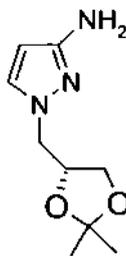
Preparación de N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida:



Se disolvieron N-(1H-pirazol-3-il)-benzamida (2,5 g, 20 mmol) y 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil éster del ácido 4-cloro-bencenosulfónico (6,75 g, 22 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (30 ml). Se añadió *tert*-butóxido sódico (2,28 g, 23,8 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La suspensión de color amarillo se calentó a reflujo con agitación durante 23 h. La mezcla se enfrió a 10 °C, se añadió agua (80 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml*2), la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (20 ml), NaCl acuoso al 10 % (40 ml*2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un aceite. Se purificó por columna de silicio (hexano/EA=5:1 a hexano/EA=3:1) para dar un sólido de color blanquecino (3 g), rendimiento: 50 %. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10,86 (s, 1H), 7,99-8,01 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 4,4-4,42 (m, 1H), 4,16-4,38 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 6

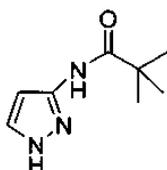
Preparación de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina:



Se disolvió N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-benzamida (150 mg, 0,5 mmol) en metanol (2 ml) y se añadió agua (1 ml) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NaOH (120 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La UPLC indicó que la conversión fue ~ 20 %, así que la mezcla se agitó durante otras 20 h. La conversión aún era de ~40 %. Se añadió otra porción de NaOH (120 mg, 3 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante otras 20 h. La conversión fue de ~70 %. No hubo tratamiento adicional.

Ejemplo 7

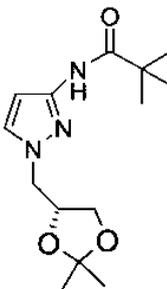
Preparación de 2,2-dimetil-N-(1H-pirazol-3-il)-propionamida:



Se disolvió 3-aminopirazol (9 g, 108 mmol) en DCM (250 ml). Se añadió trietilamina (27 g, 262 mmol) en una porción. Se añadió lentamente cloruro de pivaloilo (30 g, 248 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, el disolvente se concentró a presión reducida para dar un sólido. El sólido se disolvió en metanol (200 ml). Se añadió lentamente NaOH acuoso (2,5 M, 120 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. La suspensión se transfirió en agua (300 ml). El sólido se filtró y se secó para dar el producto del título (13,5 g) en forma de un sólido de color amarillo, rendimiento: 76 %. RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO): δ 12,3 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 1,2 (s, 9H).

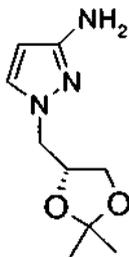
10 Ejemplo 8

Preparación de N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetil-propionamida:



Se disolvió 2,2-dimetil-N-(1H-pirazol-3-il)-propionamida (1,67 g, 10 mmol) en DMF (17 ml). Se añadió (S)-4-clorometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (1,52 g, 10 mmol) a la mezcla. Finalmente se añadió *tert*-butóxido sódico (0,98 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C con agitación durante 23 horas en atmósfera de N₂. La UPLC indicó que permanecía un 26 % de 2,2-dimetil-N-(1H-pirazol-3-il)-propionamida en la mezcla. Se añadieron 2,2-dimetil-N-(1H-pirazol-3-il)-propionamida adicional (0,76 g, 5 mmol) y *tert*-butóxido sódico (0,49 g, 5 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante otras 24 h. La HPLC indicó que permanecía un 9,4 % de 2,2-dimetil-N-(1H-pirazol-3-il)-propionamida, la selectividad de los productos de alquilación N1/N2 fue 2,8:1. El DMF se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 12 ml), la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso al 10 % (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para dar aceite, que se purificó por columna de silicio (hexano/EA=5:1 a hexano/EA=3:1) para dar un sólido de color blanquecino (0,84 g), rendimiento: 30 %. RMN ¹H (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,85 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,36-4,39 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H), 4,0-4,02 (m, 1H), 3,73-3,75 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 9H).

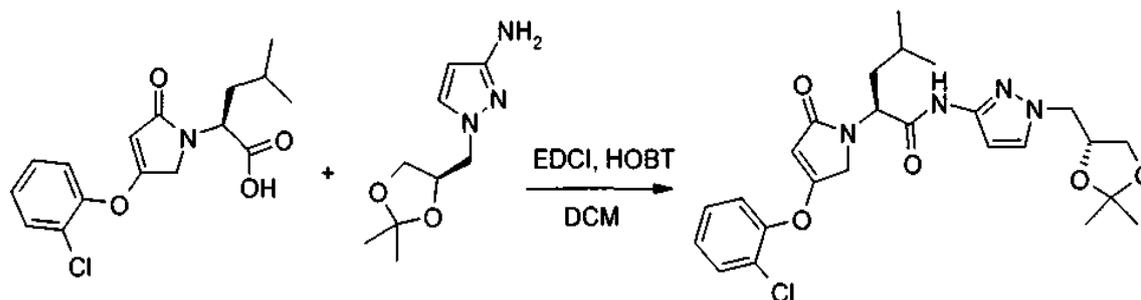
Preparación de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina:



Se disolvió N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetil-propionamida (1,42 g, 5 mmol) en metanol (15 ml) y se añadió agua (3 ml) en una porción. Se añadió NaOH (1,67 g, 40 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 70 °C durante 40 h. La HPLC indicó que la conversión fue del 2,8 %. No hubo tratamiento adicional.

30 Ejemplo 9

Preparación de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

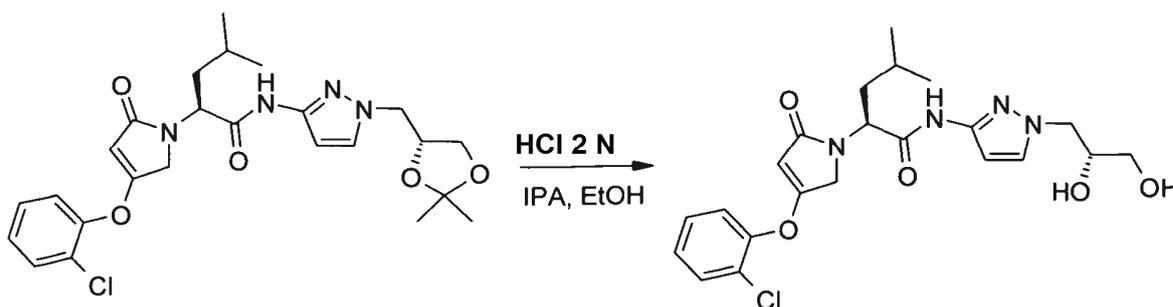


5 A un reactor revestido de vidrio de 200 l se le cargó con 46,3 kg de diclorometano (DCM). Al reactor se le añadieron 112,0 kg adicionales de diclorometano seguido de 11,9 kg (36,8 mol) de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-

10 5- pirrol-1-il]-4-metilpentanoico y 8,0 kg (40,6 mol) de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina. Con agitación, a la mezcla se le añadieron 0,44 kg de 1-hidroxibenzotriazol. Después de enfriar a 4 °C, se le añadieron 14,0 kg de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en 4 porciones (5,0 kg + 3,1 kg + 3,8 kg + 2,1 kg) durante 3 h mientras que se mantenía la temperatura del baño a 4-10 °C. La mezcla se agitó a 4-12 °C durante 5 h adicionales. El análisis HPLC durante 2,5 h indicó la finalización de la reacción. La mezcla se transfirió en un reactor revestido de vidrio de 500 l. Después de ajustar la temperatura del baño por debajo de 10 °C, la reacción se interrumpió añadiendo 119,0 kg de agua. La fase acuosa se separó y el disolvente orgánico se retiró por destilación al vacío hasta un volumen final de aprox. 30 l. Al residuo se le añadieron 106,0 kg de acetato de etilo. La mezcla se agitó durante 30 min, se enfrió a 0-10 °C y se lavó con una solución de ácido cítrico al 5 % en peso, una solución de carbonato sódico al 10 % en peso y una solución de cloruro sódico 2,5 % en peso. El disolvente se retiró por destilación al vacío a 18-30 °C hasta un volumen final de aprox. 30 l. A la solución residuo se le añadieron 64,7 kg de n-heptano durante 2,5 h. Después de ajustar la temperatura del baño a 0-5 °C la mezcla se agitó durante 4,5 h. Los sólidos se recogieron en un filtro Nutsche, se enjuagaron con 16,2 kg de n-heptano, se secaron con un flujo de nitrógeno a 40-45 °C durante 20 h para proporcionar 17,2 kg (rendimiento del 88,1 %) de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido ((S)-2-[4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, etanol retirado) δ ppm 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (s a, 3 H), 1,06 (s a, 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Ejemplo 10

25 **Preparación de [1-((R)-2,3- dihidroxi-propil-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico**



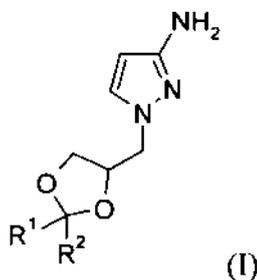
30 A un reactor revestido de vidrio de 200 l se le cargó con 42,7 kg de 2-propanol y 13,6 kg (27,0 mol) de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)- 1H-pirazol-3-il]-amida del ácido ((S)-2-[4-(2- clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico. La suspensión se agitó a 25-30 °C hasta que los sólidos se disolvieron. Después de ajustar la temperatura del baño a <15 °C, se añadieron 59,5 kg de ácido clorhídrico 2,0 N durante 3,5 h, mientras que se mantenía la temperatura del baño de 9-17 °C. La mezcla se calentó de 18 a 23 °C y se agitó durante 5,5 h. El análisis de HPLC durante 2 h indicó que la reacción estaba finalizada. La mezcla de reacción se transfirió en un reactor revestido de vidrio de 500 l y se diluyó con 28,6 kg de agua purificada y 166,1 kg de metil *terc*-butil éter. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con una solución 1,0 N de hidróxido sódico, solución al 10,7 % en peso de cloruro sódico y posteriormente, una solución al 1,0 % de cloruro sódico. La fase orgánica se transfirió en un reactor revestido de vidrio de 200 l. Los disolventes se retiraron por destilación al vacío a 10-26 °C hasta un volumen de aprox. 27 l. El aceite resultante se diluyó con 107,6 kg de etanol y los disolventes se retiraron por destilación al vacío a 12-30 °C para proporcionar 19,85 kg (10,04 kg corregido por % en peso, rendimiento del 80,4 %) de [1-((R)-

ES 2 629 313 T3

2,3-dihidroxi-propil-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (S)-2-[4-(2- cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico en etanol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,50 (m, 1 H), 1,49 - 1,67 (m, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 3,16 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,93 (m, 2 H), 4,09 (m, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J* = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

REIVINDICACIONES

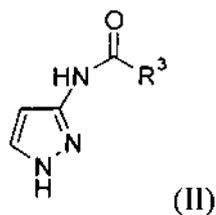
1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula



5 en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₃₋₆ o fenilo; en el que alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alqueno C₃₋₆ o fenilo pueden sustituirse opcionalmente por halógeno, hidroxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, o fenilo; o R¹ y R², junto con el carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇;

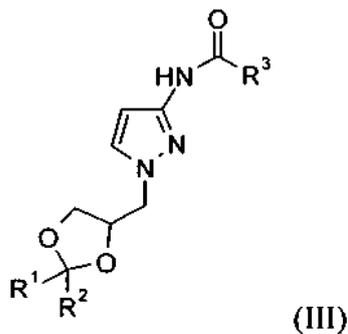
que comprende las siguientes etapas

10 a) protección de 3-aminopirazol con un agente de carboxilación en un disolvente a una temperatura de reacción entre 20 y 100 °C para formar un compuesto de fórmula (II);

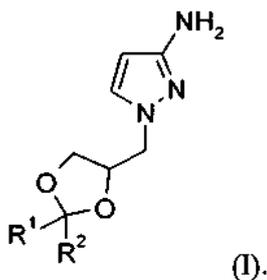


en la que R³ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo o fenilo;

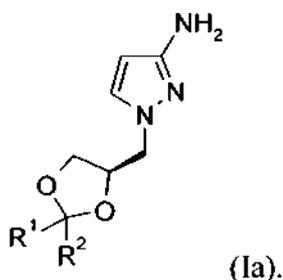
b) 1 sustitución del 3-aminopirazol protegido de fórmula (II) para formar un compuesto de fórmula (III);



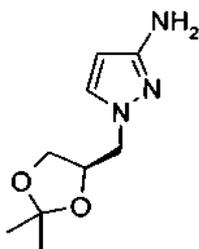
15 c) hidrólisis del 3-aminopirazol protegido de fórmula (III) en condiciones básicas para formar un compuesto de fórmula (I);



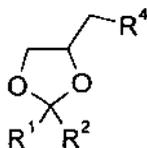
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia)



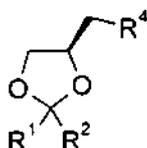
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula (I) o (Ia) es 1-((R)2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina.



- 5 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa a) se realiza en un disolvente seleccionado entre tetrahidrofurano, ácido acético, agua, acetato de iso-propilo o acetato de etilo.
5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, en el que el agente de carboxilación es anhídrido acético, cloruro de acetilo, anhídrido benzoico, cloruro de benzoilo o cloruro de pivaloilo.
- 10 6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la etapa b) se realiza con un agente de alquilación en un disolvente orgánico con una base y un aditivo de sal de litio a temperatura de 70 a 150 °C.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disolvente usado en la etapa b) es dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o dimetilsulfóxido.
- 15 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que la base en la etapa b) son sales de sodio, litio o potasio de alcóxido.
9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que la sal de litio usada en la etapa b) es cloruro de litio, bromuro de litio o yoduro de litio.
10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el agente de alquilación en la etapa b) es

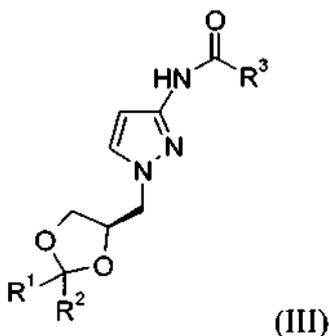


- 20 en la que R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1 o 3;
R⁴ es cloro, bromo, yodo o -O-SO₂-R⁵, en la que R⁵ es alquilo C₁₋₆, fenilo o fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halógeno o nitro.
- 25 11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el agente de alquilación en la etapa b) es



en la que R¹, R² y R⁴ son como se definen en la reivindicación 10.

12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la etapa c) se realiza en un disolvente con una base a una temperatura de 40 a 100 °C.
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el disolvente usado en la etapa c) es metanol, etanol o agua, o una mezcla de los mismos.
- 5 14. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13, en el que la base usada en la etapa c) es hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido potásico.
15. Un compuesto de fórmula (III);



en la que R¹ es metilo, R² es metilo y R³ es metilo.