

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 837**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2007 PCT/US2007/018305**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2008 WO08027220**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2007 E 07837015 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2057166**

54 Título: **Proceso y productos intermedios para la síntesis de derivados de (3-alkil-5-piperidin-1-il-3,3a-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amino**

30 Prioridad:

28.08.2006 US 840648 P
14.10.2006 US 851951 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2018

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

CHEN, FRANK XING;
KEERTIKAR, KARTIK M.;
KUO, SHEN-CHUN;
LEE, HONG-CHANG;
RAGHAVAN, RAMANI R.;
WU, GEORGE G. y
XIE, JI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 685 837 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

Proceso y productos intermedios para la síntesis de derivados de (3-alkil-5-piperidin-1-il-3,3a-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amino

5

Campo de la invención

La presente solicitud divulga un proceso novedoso para los derivados de (3-alkil-5-piperidin-1-il-3,3a-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amino, que tiene utilidad, por ejemplo, como principios farmacéuticamente activos, y compuestos intermedios útiles en la síntesis de los mismos.

10

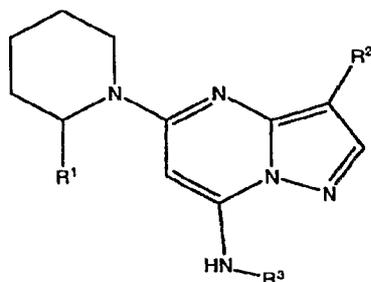
Antecedentes de la invención

La identificación de cualquier publicación de la presente sección, o en cualquier sección de la presente solicitud, no constituye admisión de que dicha publicación sea técnica anterior con respecto a la presente invención.

15

Como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos publicada n.º 2004-0209878 A1, presentada el 11 de febrero de 2004 (la "publicación 878"), los derivados de 3-alkil-5-piperidin-1-il-3,3a-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-amino (como se ilustra en la Fórmula I, donde R¹ es un grupo funcional de alquilo lineal, ramificado o cíclico con la estructura (-R^{2a}-OH), R^{2a} es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, R² es un grupo alquilo cíclico lineal, ramificado o cíclico, y R³ se selecciona entre alquilheterocicloalquilos, por ejemplo, 3-alkileno-piridina-N-óxido) tienen actividad como compuestos inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (inhibidor de CDK).

20

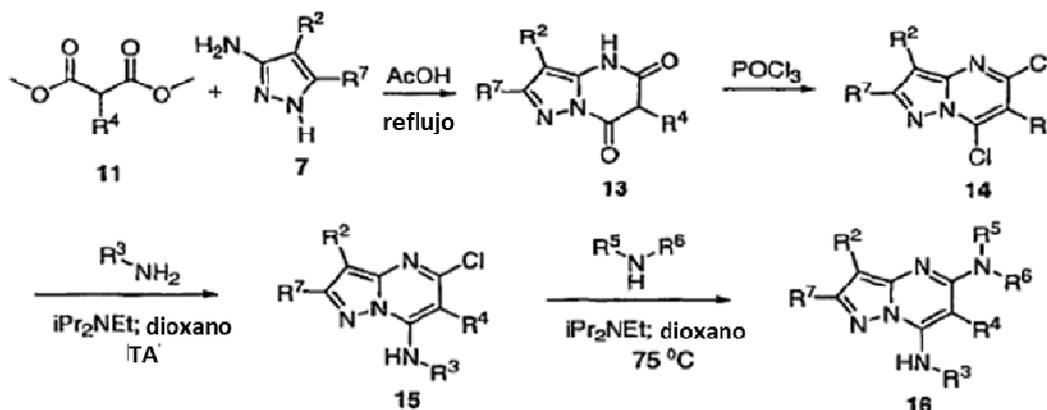


Fórmula I

Como se describe en la "publicación 878", estos se pueden preparar mediante las rutas generales descritas a continuación en el Esquema I.

25

Esquema I

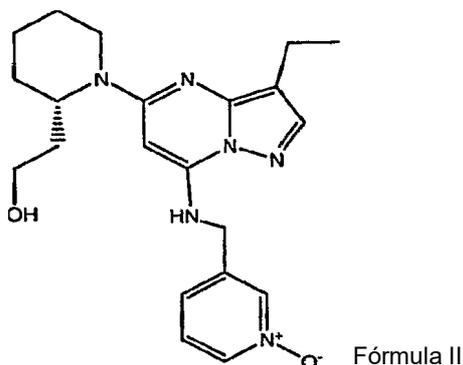


Donde R¹, R², y R³ son como se han definido anteriormente, R⁴ y R⁷ se seleccionan entre H y R², y R⁵ y R⁶ se toman conjuntamente para formar un alquilheterociclo, por ejemplo, pirimidin-1-ilo, opcionalmente sustituido sobre cualquier átomo de carbono con un alquilo lineal, ramificado, o cíclico, que está opcionalmente sustituido con hidróxido. Por consiguiente, un diéster de ácido dicarboxílico (compuesto 11, un diéster de malonato o un derivado de diéster de malonato adecuadamente sustituido donde R⁴ es diferente de hidrógeno) se condensa con un compuesto de pirazol (7) mediante calentamiento a reflujo en ácido acético, formando un compuesto de piridona (13). El compuesto de piridona se derivatiza posteriormente dihalogenando el mismo, por ejemplo, por tratamiento con el reactivo de cloración POCl₃ para proporcionar el derivado de dicloruro. El derivado de dihalógeno (14) se trata posteriormente con aminas para proporcionar el producto inhibidor de CDK 16 aminofuncionalizado, en el que R⁵ y R⁶ se toman conjuntamente para formar un alquilheterociclo, por ejemplo, pirimidin-1-ilo, y en el que "R" (Esquema 1) es un alquilo lineal, ramificado, o cíclico, sustituido opcionalmente con N-óxido de piridina.

30

35

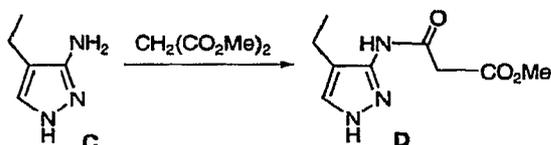
Un ejemplo de estos inhibidores es el compuesto de Fórmula II.



La síntesis del compuesto de Fórmula II se describe en la "publicación 878" de acuerdo con el Esquema II:

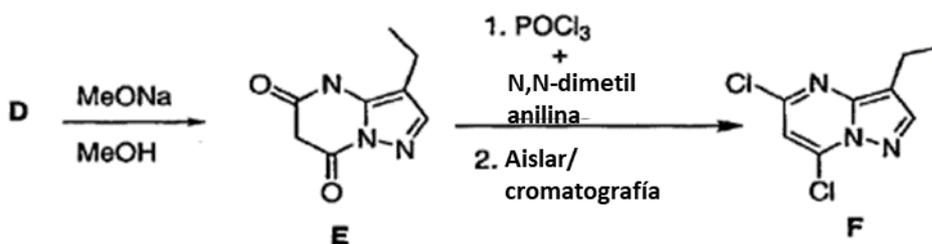
5

Etapa 1 - Amidización para formar pirazol sustituido



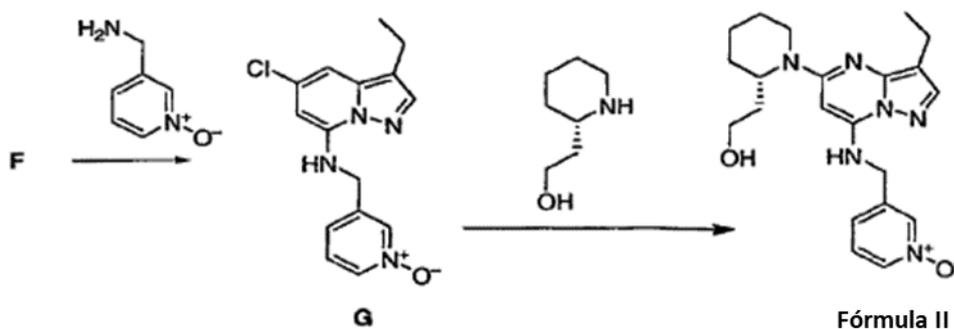
10

Etapa 2 - Formación y dihalogenación de pirazolo[1,5a]pirimidina



15

Etapa 3 - Aminación (dos reacciones secuenciales independientes)



Como se describe en la "publicación 878", el Esquema de síntesis II que conduce al compuesto de Fórmula II tiene varias desventajas desde el punto de vista de la síntesis a escala comercial. En la etapa 1, el material de partida (compuesto "C") usado en la formación del compuesto "D" es un aceite pegajoso y viscoso que es difícil de procesar (peso, transferencia y mezcla). Además, la etapa 1, como se describe en la "publicación 878", requiere el aislamiento y la purificación cromatográfica de los compuestos C y D antes de llevar a cabo dicha reacción de derivatización posterior. Además, como se describe en la "publicación 878", la reacción del compuesto C con diéster de malonato se lleva a cabo usando el diéster como disolvente. Tras el aislamiento y purificación del aducto de malonato resultante, el compuesto D, el cierre del anillo para formar el compuesto de dicetona E se lleva a cabo en metanol.

25

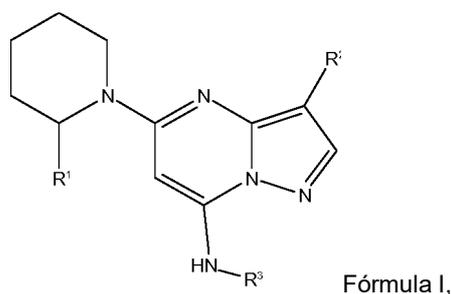
De acuerdo con el procedimiento descrito en la "publicación 878", el compuesto E se aísla y se seca, se convierte a continuación con el correspondiente dicloruro en N,N-dimetil anilina por tratamiento con oxicluro de fósforo (POCl₃). El dicloruro así formado se aisló y se purificó por cromatografía antes de las reacciones de aminación secuenciales. Adicionalmente, los compuestos de Fórmula G y de Fórmula II requieren purificación cromatográfica y el aislamiento, como se describe en la "publicación 878".

Como se describe adicionalmente en la "publicación 878", cada una de las reacciones de aminación se resolvieron independientemente con aislamiento y purificación cromatográfica entre las reacciones de aminación. Por consiguiente, la "publicación 878" describe la preparación del compuesto de Fórmula II que utiliza un esquema que consiste en cinco etapas de reacción independientes con aislamiento y purificación intermedios de los productos, llevándose a cabo cada etapa secuencial en un sistema disolvente diferente. El rendimiento global del compuesto de Fórmula II notificado para esta síntesis, basándose en el compuesto de partida C (Esquema II) es de aproximadamente un 20 %.

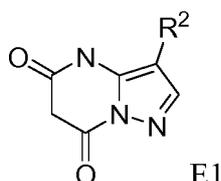
15 Objetivos y sumario de la invención

En vista de lo anterior, lo que se necesita es un esquema de síntesis útil para preparar compuestos inhibidores de CDK de interés que utilicen menos etapas de reacción. Además, lo que se necesita es un esquema de síntesis para la preparación de compuestos inhibidores de CDK de Fórmula I con un elevado rendimiento de producto basado en el material de partida compuesto C consumido. Además, lo que se necesita es un proceso que minimice la necesidad de la purificación cromatográfica de compuestos intermedios, y que utilice menos cambios de sistemas disolventes. Además, lo que se necesita es un esquema de síntesis para compuestos de Fórmula I que sea adecuado para su escalado hasta un tamaño de lote adecuado para su preparación a escala comercial. Estos y otros objetivos y/o ventajas se proporcionan mediante la presente invención, como se divulga en la reivindicaciones adjuntas.

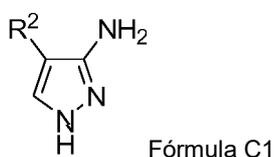
En el presente documento se divulga un proceso para la síntesis de compuestos inhibidores de CDK que tienen la estructura de la Fórmula I



30 mediante aminación secuencial, en primer lugar con una amina primaria y después con una amina secundaria, un compuesto intermedio pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona con la estructura de la Fórmula E1,

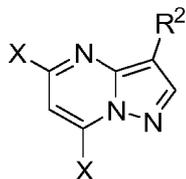


35 en la que R¹ es un grupo funcional lineal, ramificado o cíclico de la estructura (-R^{2a}-OH), R^{2a} es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, R² es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, y R³ es un alquilenoheterociclo, preferiblemente, 3-alquilenopiridina-N-óxido, comprendiendo dicho proceso: (a) formar el compuesto intermedio de la estructura de la Fórmula E1 haciendo reaccionar, en un disolvente de reacción a temperatura de reflujo seleccionado entre alcoholes que tienen 5 o menos átomos de carbono y mezclas de dos o más de los mismos, una solución metanólica de una sal de un compuesto 4-alquil-3-aminopirazol de Fórmula C1,



con un reactivo de diamidación seleccionado entre malonato de dimetilo, cloruro de monometilmalonilo, y dicloruro

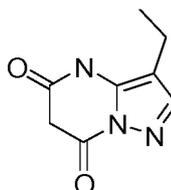
de malonilo en presencia de una base de Lewis que es una base de alcóxido de metal. El proceso puede comprender también: (b) derivatizar el compuesto intermedio E1 preparado en la Etapa (a) para proporcionar el compuesto de Fórmula F1,



Fórmula F1,

5 en la que "X" se selecciona entre cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, y un grupo sulfonilo; y (c) aminorar secuencialmente el compuestos de Fórmula F1, en la subetapa (ci) con una amina primaria, sustituyendo el grupo X del átomo de carbono 7 del resto pirazolo-piridinina y, en la subetapa (cii) sustituyendo con una amina secundaria el grupo "X" situado en el átomo de carbono 5 del resto pirazolo-piridinina, en el que la estructura de la amina utilizada en cada subetapa se selecciona, independientemente para proporcionar un sustituyente adecuado para formar el compuesto de Fórmula 1.

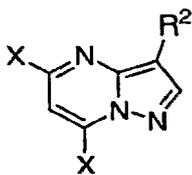
15 En algunos aspectos, en la Etapa (a), preferentemente, el contraión de la sal del compuesto de Fórmula C1 se selecciona entre oxalato, tosilato, y cloruro, más preferentemente, el contraión es oxalato. En algunos aspectos, R² es un grupo alquilo lineal de 4 átomos de carbono o menos, preferiblemente, R² es etilo, así, el compuestos de Fórmula E1 es un compuesto de Fórmula E



Fórmula E.

20 En algunos aspectos, el disolvente de reacción se selecciona preferentemente entre metanol y etanol, más preferentemente metanol. La base de Lewis se selecciona entre bases de alcóxido de metal, más preferentemente, la base se selecciona entre bases de alcóxido de litio, sodio y potasio, más preferentemente, la base de Lewis se selecciona entre etóxido de sodio y metóxido de sodio y, más preferentemente, la base de Lewis es metóxido de sodio.

25 En algunos aspectos, la etapa (b) se lleva a cabo proporcionando una solución del compuesto de Fórmula E1 y halogenando el compuesto de Fórmula E1 por tratamiento de la solución que contiene el compuestos de Fórmula E1 con un agente de halogenación en presencia de una base, proporcionando un compuesto de la estructura de F1,



Fórmula F1

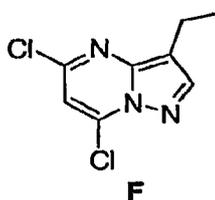
30 donde "X" es un halógeno seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro y fluoruro. Preferentemente, la solución se prepara disolviendo el compuesto de Fórmula E1 en un disolvente seleccionado entre acetonitrilo y tolueno, más preferentemente, la solución comprende tolueno.

35 Cuando el sustituyente "X" del compuesto de Fórmula F1 es un halógeno, preferentemente es cloruro. Cuando el sustituyente "X" del compuesto de Fórmula F1 es cloruro, el agente de halogenación usado en la Etapa "b" es un agente de cloración seleccionado preferentemente entre oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, y cloruro de tionilo, más preferentemente, el agente de halogenación es oxiclورو de fósforo. Cuando se utiliza un agente de cloración en la Etapa "b", preferiblemente, la base utilizada se selecciona entre dimetilaminina, piridina, diisopropiletamina, y trietilamina, más preferentemente dimetil anilina.

40 En algunos aspectos, la etapa (b) se lleva a cabo proporcionando una solución del compuesto de Fórmula E1 y sulfonando el compuesto de Fórmula E1 por tratamiento de la solución que contiene el compuesto de Fórmula E1 con un agente de sulfonación en presencia de una base, proporcionando un compuesto de la estructura de F1 (mostrado anteriormente) donde "X" es un grupo sulfonilo, seleccionado preferentemente entre arilsulfonilo y metilsulfonilo, más preferentemente cloruro de metilsulfonilo. En algunos aspectos en los que la Etapa (c) comprende una reacción de sulfonación, preferentemente, el agente de sulfonación es cloruro de metilsulfonilo.

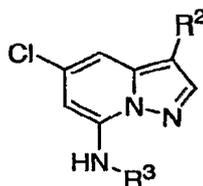
Preferentemente, la solución se prepara disolviendo el compuesto de Fórmula E1 en un disolvente seleccionado entre acetonitrilo y tolueno, más preferentemente, la solución comprende tolueno.

5 En la invención, R² es etilo, por lo tanto, el compuesto de la estructura de F1 es un compuesto de la estructura de Fórmula F



Fórmula F

10 En algunos aspectos, el compuesto de los sustituyentes "X" en el compuestos de Fórmula F1 son cloruro y, en la subetapa (ci), la aminación del compuestos de Fórmula F1 con una amina primaria, comprende: (a) añadir agua y una base, preferentemente K₃PO₄, bien independientemente o en forma de solución acuosa, a la mezcla de producto procedente de la derivatización de la Etapa "b" que contiene el compuesto de dihaluro de la estructura de la Fórmula F1; y (ii) hacer reaccionar una amina primaria, o una sal de la misma, con la mezcla en condiciones de reflujo para formar el compuesto de la estructura de Fórmula Ga,

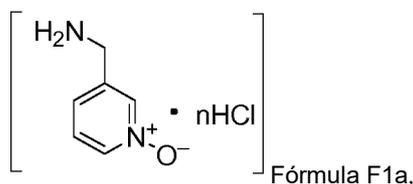


Fórmula Ga

15 en la que R² y R³ son tal como se han definido anteriormente.

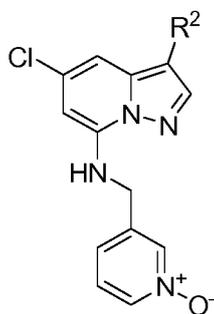
En algunos aspectos, se prefiere que la amina primaria utilizada en la reacción de la Etapa "c (ii)" sea la sal de la amina primaria de la estructura de Fórmula F1a,

20



Fórmula F1a,

en la que n=1 o 2, preferentemente 2, formando de esta forma la reacción un compuesto que tiene la estructura de Fórmula G1,



Fórmula G1.

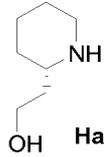
25

En algunos aspectos, se prefiere que la cantidad de agua a añadir a la mezcla de reacción durante la subetapa de aminación (ci) sea suficiente para proporcionar una relación volumétrica de acetonitrilo : agua en la mezcla de reacción de aproximadamente 1:5.

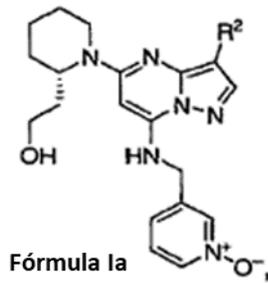
30 En algunos aspectos, donde el sustituyente "X" es cloruro, la subetapa de aminación (cii) comprende calentar a temperatura de reflujo el compuesto aislado de Fórmula Ga preparado en la primera subetapa de aminación (ci) en N-metilpirrolidina con una amina secundaria en presencia de carbonato de sodio y agua suficiente para mantener una temperatura de reflujo entre 140 °C y 160 °C, proporcionando de esta forma el compuesto de Fórmula I.

En algunos aspectos preferidos, el compuesto de Fórmula Ga preparado en la primera subetapa de aminación (ci) es el compuesto de Fórmula G1, y la amina secundaria utilizada en la segunda subetapa de aminación (cii) es una amina de la estructura de Fórmula Ha

5

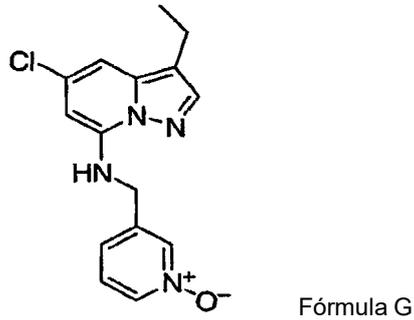


proporcionando de esta forma el compuesto de Fórmula Ia



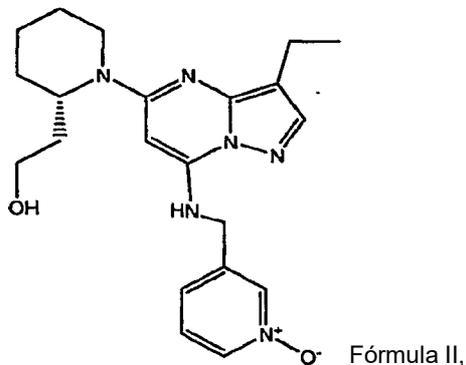
10

En la presente invención, R² es etilo, por tanto, el compuesto de la estructura de Fórmula G1 es el compuesto G, y el compuesto de Fórmula I preparado en la Etapa e es el compuesto de Fórmula II.



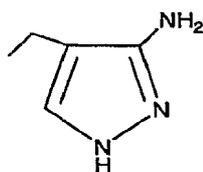
15

En una realización, la presente invención es un proceso para fabricar compuestos inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (inhibidores de CDK) de Fórmula II,



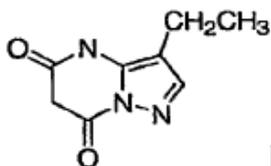
20 comprendiendo el proceso:

(a) hacer reaccionar una solución a temperatura de reflujo que comprende uno o más de un alcohol que tiene 5 átomos de carbono o menos, y una sal del compuesto 4-etil-1H-pirazol-3-ilamina de Fórmula C



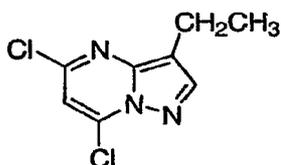
Fórmula C

5 con un reactivo de amidación seleccionado entre malonato de dimetilo, cloruro de monometilmalonilo, y dicloruro de malonilo en presencia de una base de alcóxido de metal que comprende un resto alcóxido que tiene 5 átomos de carbono o menos para formar el producto que tiene la estructura de Fórmula E,



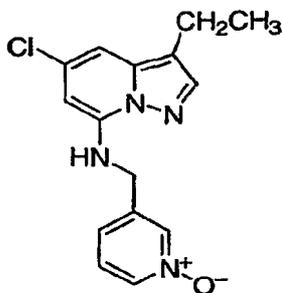
E;

10 (b) halogenar el producto aislado de Fórmula E procedente de la Etapa de reacción "a" por tratamiento de una solución de acetonitrilo que contiene el compuesto de Fórmula E aislado de la Etapa "a" con oxiclورو de fósforo en presencia de N,N-dimetilanilina, para formar un compuesto de la estructura de F;



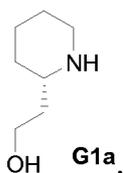
Fórmula F,

15 (c) calentar a reflujo el dicloruro de Fórmula F preparado en la Etapa "b" en presencia de una sal de clorhidrato de piridin-3-il-metilamina-1-óxido, una base seleccionada entre carbonato de potasio y fosfato de potasio tribásico (K3PO4), y un medio de reacción seleccionado entre acetonitrilo y una mezcla acetonitrilo/agua para formar el compuesto de Fórmula G,



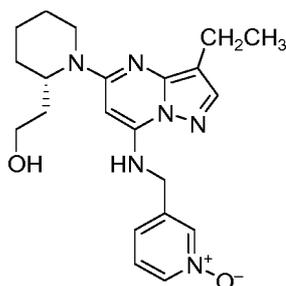
Fórmula G;

20 (d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula G aislado preparado en la Etapa "c" de calentamiento a temperatura de reflujo con el compuestos de amino alcohol con la estructura de G1a,



G1a,

25 por calentamiento a temperatura de reflujo del compuesto de Fórmula G en N-metil pirrolidina en presencia de carbonato de sodio y agua suficiente para mantener una temperatura de reacción de 140 °C a 160 °C, proporcionando de esta forma el compuesto de Fórmula II,



Fórmula II;

y

(e) opcionalmente, aislar el compuesto de Fórmula II preparado en la Etapa "d" de calentamiento a temperatura de reflujo de la mezcla de reacción por precipitación de la misma con un antidisolvente;

5 (f) opcionalmente, recristalizar los sólidos aislados.

En algunas realizaciones de la invención, la sal del compuesto de Fórmula C en la Etapa de reacción "a" se selecciona entre sales de oxalato, tosilato, y cloruro, preferentemente la sal de oxalato. En algunas realizaciones, el disolvente de la Etapa de reacción "a" se selecciona preferentemente entre metanol y etanol. En algunas realizaciones, la base de alcóxido de metal de la Etapa de reacción "a" se selecciona preferentemente entre metóxido de sodio y etóxido de sodio.

En algunas realizaciones, preferentemente, la base de Lewis usada en la Etapa "b" se selecciona preferentemente entre N,N-dimetil anilina, piridina, diisopropiletilamina, y trietilamina, más preferentemente N,N-dimetilanilina.

En algunas realizaciones, se prefiere que el disolvente a temperatura de reflujo utilizado en la etapa "c" comprende una relación 5:1 de agua: acetonitrilo. En algunas realizaciones, la base usada en la Etapa "c" es preferentemente fosfato de potasio tribásico. En algunas realizaciones, la sal del piridin-3-il- metilamina-1-óxido utilizado en la reacción es la sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la base utilizada en la Etapa "d" se selecciona entre carbonato de sodio y bicarbonato de sodio, preferentemente, la base utilizada es carbonato de sodio. En algunas realizaciones, se prefiere que la cantidad de agua a añadir a la mezcla de reacción durante la Etapa "d" de calentamiento a temperatura de reflujo sea suficiente para proporcionar una relación volumétrica de N-metilpirrolidina: agua en la mezcla de reacción de 100:1.

En algunas realizaciones que utilizan la etapa "e" de aislamiento opcional, se prefiere utilizar acetato de etilo para precipitar el sólido. En algunas realizaciones que incluyen la etapa de recristalización opcional "f", se prefiere utilizar alcohol etílico como disolvente de recristalización.

Descripción detallada de la invención

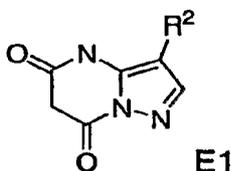
Como se ha mencionado anteriormente, se cree que los compuestos de Fórmula I (tal como se define en el presente documento) tienen una actividad prometedora como compuestos farmacéuticos útiles que tienen propiedades inhibidoras de CDK. La síntesis de estos compuestos, por ejemplo, el compuesto de Fórmula II, se describe detalladamente en la solicitud de patente de Estados Unidos publicada n.º 2004-0209878 A1, presentada el 11 de febrero de 2004 (la "publicación 878"). El proceso para proporcionar el compuesto de Fórmula II se describe en la solicitud '878' de los Ejemplos 507 a 508, 509, 1000 y 1001.

Tal como se ha descrito anteriormente, y con referencia a los Esquemas I y II, la preparación de dichos compuestos se realiza de forma general mediante la amidación de un compuesto intermedio pirazol-3-il-amina (por ejemplo, el compuesto 7 del Esquema 1 anterior) con un malonato o derivado de malonato, por ejemplo, un diéster de malonato, un cloruro de ácido de éster de malonato, o monoéster de malonato del ácido, seguido por ciclación para formar la correspondiente pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona (por ejemplo, el compuesto 13 del Esquema 1). La posterior halogenación de los sitios de la cetona (por ejemplo, el compuesto 14) seguido por la aminación escalonada de los sitios del haluro (por ejemplo, los compuestos 15 y 16) proporciona los compuestos inhibidores de CDK deseados.

El proceso de la presente invención proporciona mejoras de este esquema de síntesis general bien adaptando este proceso bien a aumentar el rendimiento del producto en algunas de estas etapas, combinando dos o más de estas etapas en un único esquema posterior a la síntesis, o alteraciones en el esquema de reacción y en la metodología que conducen a la provisión de un compuesto intermedio o un producto en forma de un precipitado fácilmente aislable que evita la necesidad de la purificación cromatográfica requerida en los procesos descritos anteriormente. Por consiguiente, todas y cada una de las etapas del proceso de la presente invención comprenden una síntesis mejorada para la preparación de los compuestos de pirazolo[1,5-a]pirimidina en comparación con dichos procedimientos de síntesis descritos en la "publicación 878" para la preparación de compuestos de pirazolo-[1,5-a]-

pirimidina. Se apreciará que todas y cada una de las mejoras de la presente invención se pueden incorporar al proceso de síntesis anteriormente descrito para proporcionar un proceso de síntesis mejorado para la preparación de compuestos con propiedades de inhibición de CDK mejoradas. Cada etapa mejorada se describe a continuación.

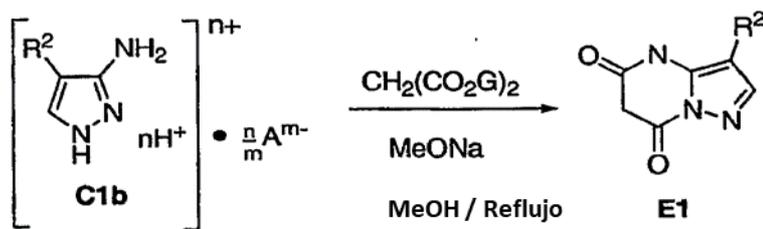
- 5 Un aspecto es un proceso mejorado para la provisión de compuestos de 5,7-dicloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina que comprende un proceso mejorado para la preparación de compuestos intermedios que tienen la estructura de Fórmula E1,



- 10 en la que R² es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, y su posterior halogenación o, de forma alternativa, su posterior sulfonación, llevada a cabo de acuerdo con el Esquema III.

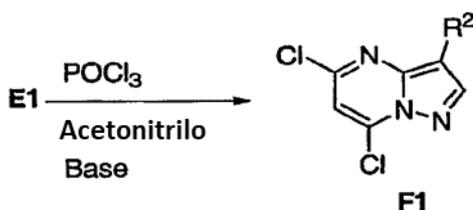
Esquema III

- 15 Etapa 1 - Formación de una pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona:



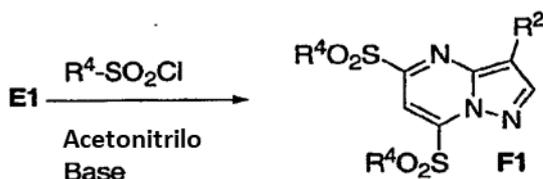
- 20 donde R² es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico, "A" es un anión de un ácido carboxílico seleccionado entre oxalato, tosilato, y cloruro, "n" es 1 o 2, "m" es la carga del anión, y es cualquiera de 1 o 2 dependiendo de la especie aniónica, y "G" se selecciona, independientemente para cada aparición, entre un grupo metilo y cloruro,

- 25 Etapa 2a - Formación del dihaluro de la pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona:



- 30 donde R² es como se ha definido anteriormente, o,

Etapa 2b - Formación del disulfonilo a partir de la pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7-diona:



- 35 donde R² es como se ha definido anteriormente y R⁴ se selecciona entre un grupo metilo y un grupo arilo.

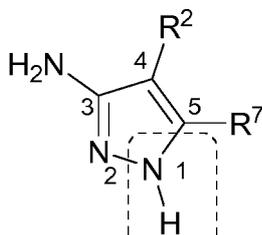
Reacción de amidación/ciclación “en un solo recipiente”

Con respecto al Esquema III, Etapa 1, los inventores han descubierto sorprendentemente que se puede llevar a cabo una reacción en “un solo recipiente” entre las sales de compuestos de 4-alkil-pirazol-3-il-amina (C1b) y un reactivo de amidación de ácido malónico seleccionado entre malonato de dimetilo (ambos sustituyentes “G” son metilo), cloruro de monometilmalonilo (un sustituyente “G” es metilo y el otro es cloruro), y dicloruro de malonilo (ambos sustituyentes “G” son cloruro) en presencia de una base de Lewis que tenga suficiente afinidad de protones para retirar un protón del nitrógeno en posición 1 del anillo de pirazol, proporcionando los correspondientes aductos de éster metílico del ácido malonámico. En las condiciones de la reacción, estos aductos ciclan *in situ* para producir la correspondiente pirazolo[1,5-a]pirimidina dicetona (E1). Como se apreciará, para el compuesto C1b, se pueden emplear varias sales de ácido y se pueden utilizar sales tanto de monoácidos como de diácidos. Por lo tanto, por ejemplo, la sal de ácido se puede preparar a partir de ácido oxálico, ácido p-toluenosulfónico, o ácido clorhídrico, de tal forma que, en la correspondiente sal, “A” es oxalato, tosilato, y cloruro, respectivamente. Además, se pueden preparar sales tanto de monoácido como de diácido (así, “n” es 1 o 2, respectivamente). Las especies tanto de monoácido como de diácido se pueden preparar tanto a partir de especies monoaniónicas (por ejemplo p-tolilsulfonato, así, “m” es 1) o especies dianiónicas (por ejemplo, oxalato, así, “m” es 2). Por lo general, estas sales se pueden preparar tratando una solución de la base libre con el correspondiente ácido libre, por ejemplo, ácido oxálico, ácido toilsulfónico y ácido clorhídrico, para precipitar, respectivamente, la correspondiente sal de oxalato, tosilato, y cloruro. En general, la sal de oxalato es preferida en la reacción del Esquema III.

Además, los inventores han descubierto que la conversión del compuesto de base libre, pirazol-3il-amina, a una sal seleccionada entre oxalato, tosilato y cloruro antes de llevar a cabo la reacción también proporciona un reactivo que tiene propiedades de manipulación mejoradas. El correspondiente compuesto de base libre, pirazol-3il-amina, es un aceite viscoso con elevada afinidad por superficies metálicas. Este aspecto de la presente etapa de la invención facilita el escalado de la reacción a una escala adecuada para la producción comercial usando equipo y técnicas de producción habituales.

La Etapa 1 del Esquema de reacción III utiliza un disolvente a reflujo que comprende un alcohol de 5 átomos de carbono, o menos. Preferentemente el disolvente de reacción se selecciona entre etanol y metanol, más preferentemente, metanol. Como se apreciará, dependiendo de la temperatura de reflujo deseada, la mezcla de reacción puede comprender cualquier alcohol de 5 átomos de carbono, o menos, y mezclas de dos o más de los mismos, por ejemplo, isopropanilo. Se pueden utilizar otros disolventes no alcohólicos siempre que los reactivos sean solubles en ellos y un reflujo a una temperatura adecuada, por ejemplo, acetonitrilo y tetrahidrofurano (THF). En general, la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo hasta que las mediciones cromatográficas indican que la reacción se ha completado, como se indica por la permanencia de menos de aproximadamente un 5 % del compuesto de pirazol de partida sin reaccionar. En las condiciones de reacción anteriormente descritas, la reacción suele necesitar de forma típica aproximadamente 10 horas de calentamiento a temperatura de reflujo. Preferentemente, los reactivos y las condiciones de reacción se seleccionan para completar la reacción en un periodo de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 20 horas.

La reacción de amidación/ciclación del Esquema III está impulsada por una base de Lewis que tenga suficiente afinidad de protones para retirar un protón del nitrógeno en posición 1 del anillo de pirazol.



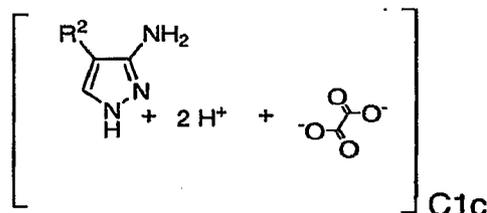
Las bases de Lewis adecuadas son bases de alcóxido de metal, por ejemplo, alcóxidos de sodio, litio y potasio, en donde la porción de alcóxido del complejo se selecciona entre alcóxidos lineales, ramificados, y cíclicos que tengan 6 átomos de carbono, o menos. Por lo general se prefiere utilizar alcóxidos de sodio seleccionados entre metóxido de sodio y etóxido de sodio, donde el metóxido de sodio es el preferido debido a su disponibilidad comercial.

Se apreciará que también se pueden utilizar otras bases de Lewis, por ejemplo, diisopropil etil amina (DIEA), trietilamina (TEA), fosfato de potasio tribásico, 1,8 diazabicyclo[5,4-0]undec-7-eno (DBU), y 4-dimetil aminopiridina (DMAP).

El método presentado en el Esquema III proporciona una ventaja adicional por que, al final de la reacción, la inactivación rápida de la mezcla de reacción con agua y el ajuste del pH de la mezcla a un pH comprendido de aproximadamente pH 2 a aproximadamente pH 5, preferentemente pH 3, precipita el producto de pirazolo-pirimidina dicetona (13) producido, que se puede recuperar cuantitativamente mediante filtración, eliminando de esta forma la

purificación cromatográfica en las etapas intermedias y finales necesarias en los procesos anteriores. Por lo general, el pH se puede ajustar por adición de cantidades de HCl o NaOH según necesidad para llevar el pH de la mezcla de reacción al intervalo deseado.

- 5 Se ha descubierto sorprendentemente que, mediante el uso de metanol como disolvente con metóxido de sodio y la sal de oxalato de la 4-alkil-pirazol-3il-amina (C1c),



- 10 se produce la correspondiente dicetona con un rendimiento de aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, basándose en el compuesto de pirazol de partida. Cuando se compara con un rendimiento típico obtenido a partir de la preparación de dicetona descrita en la "publicación 878", se observa un aumento en el rendimiento de la dicetona de al menos un 40 % basado en el compuesto de pirazol de partida.

15 Derivatización de dicetona - Halogenación de dicetona

Los inventores han sido los primeros en reconocer que mediante el uso del procedimiento ilustrado en la Etapa 1 del Esquema III, el compuesto intermedio de dicetona se puede proporcionar en forma de un precipitado que se puede aislar mediante filtración al vacío para su uso en la conversión al correspondiente dihaluro, eliminando de esta forma el aislamiento del compuesto intermedio de amida y la purificación mediante cromatografía para proporcionar la cetona. De acuerdo con el Esquema III, una vez obtenido, preferentemente, la dicetona precipitada se aísla mediante filtración al vacío y se disuelve en un disolvente adecuado para su conversión al dihaluro. Los disolventes adecuados incluyen tolueno, tetrahidrofurano (THF), y acetonitrilo, siendo el acetonitrilo el disolvente preferido. Preferentemente, después de redissolver la dicetona, como se muestra en el Esquema III, la dicetona se convierte en el dicloruro por calentamiento a temperatura de reflujo de una solución que contiene la dicetona con oxidocloruro de fósforo en presencia de una base adecuada, por ejemplo, N,N-dimetilanilina, trietilamina, piridina, e isopropildietilamina. Se apreciará que también se pueden utilizar otras bases.

30 Se apreciará que la dicetona proporcionada mediante la etapa 1 del proceso del Esquema III se puede aislar para su uso en otras reacciones, por ejemplo, otras reacciones de halogenación y reacciones de sulfonilación para proporcionar un compuesto intermedio que se puede transformar posteriormente de acuerdo con los procesos descritos en la publicación "878" anteriormente mencionada y, por tanto, producir compuestos inhibidores de CDK deseables.

35 Una vez que se ha obtenido el compuesto de dicloruro F1 de acuerdo con el Esquema III, la combinación de la mezcla de reacción con agua precipitará el compuesto de dicloruro. Por consiguiente, el dicloruro se puede obtener en una forma adecuada para la aminación bien como se describe a continuación o de acuerdo con la publicación "878" anteriormente mencionada.

40 Derivatización de dicetona - Sulfonilación de dicetona

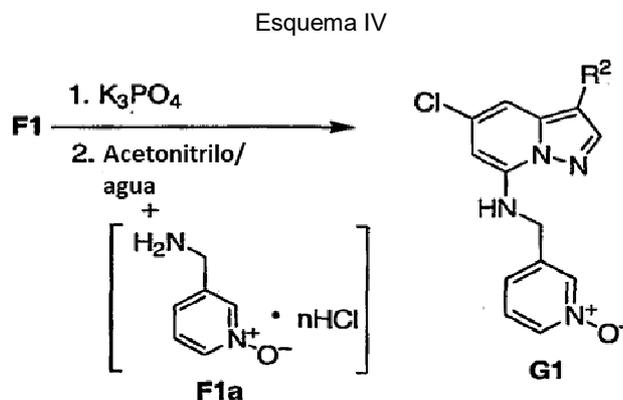
Se apreciará que la dicetona proporcionada mediante la etapa 1 del proceso del Esquema III se puede convertir en un compuesto de disulfonilo de Fórmula F1 (anterior) en la que el sustituyente "X" tiene la fórmula "RSO₂O-", en la que R = arilo o metilo. Se puede usar un compuesto intermedio de sulfonilo de esta fórmula para proporcionar un compuesto de Fórmula II usando las reacciones de aminación descritas a continuación de la misma forma que se llevan a cabo usando los compuestos intermedios halogenados anteriormente descritos, por ejemplo, el dicloruro de Fórmula F. La sulfonilación se puede llevar a cabo tratando la dicetona con un cloruro de sulfonilo adecuado en presencia de una base, tal como para la reacción de halogenación anteriormente descrita. Preferentemente, el cloruro de sulfonilo se selecciona entre cloruro de metilsulfonilo y un cloruro de arilsulfonilo.

50 Primera reacción de aminación

Aunque se apreciará que el compuesto de la fórmula F1 preparado según el proceso inventivo se puede utilizar para preparar compuestos de Fórmula I utilizando reacciones de aminación anteriormente descritas, los inventores han descubierto sorprendentemente que mediante el uso de una sal de amina primaria en la primera reacción de aminación se consiguen mejoras en el proceso. Por consiguiente, los inventores han descubierto sorprendentemente que el tratamiento de una solución en acetonitrilo del compuesto de dihaluro de pirazolo-pirimidina (el compuesto de Fórmula F1, en la que el sorprendente "X" es un halógeno), preparado como se ha descrito anteriormente, con fosfato de potasio tribásico y agua en presencia de una sal de amina primaria, se precipita de la mezcla de reacción

un primer aducto de amina en una forma adecuada para su uso directamente en una segunda reacción de aminación (descrita más adelante en el presente documento).

- 5 Por consiguiente, por ejemplo, un dicloruro o sulfonilo obtenido en forma de precipitado según el Esquema III, Etapa 2a o 2b, descrito anteriormente, se puede secar y utilizarse en una primera reacción de aminación de acuerdo con el Esquema IV (ilustrado con el dicloruro).



10

en la que $n=1$ o 2, preferiblemente 2, y R^2 es como se ha definido en el presente documento.

15 Por lo tanto, el dicloruro F1 se disuelve en acetonitrilo, cuya solución se mezcla con una base, preferiblemente una base seleccionada entre carbonato de potasio y fosfato de potasio tribásico, más preferentemente fosfato de potasio tribásico (K_3PO_4) y una cantidad suficiente de agua (preferentemente 1:5 en volumen, Acetonitrilo: agua) para estimular la reacción de aminación en condiciones de reflujo. Como se muestra en el Esquema IV, se puede utilizar tanto la sal de monoclhidrato (" $n=1$ ") o la sal de diclorhidrato (" $n=2$ "), preferentemente, se utiliza la sal de diclorhidrato de la amina deseada. La sal de diclorhidrato está disponible como artículo comercial, por ejemplo, de Daito Chemix Corporation, Osaka, Japón. La sal también se puede preparar por tratamiento de la amina con un ácido adecuado para precipitar la sal.

20

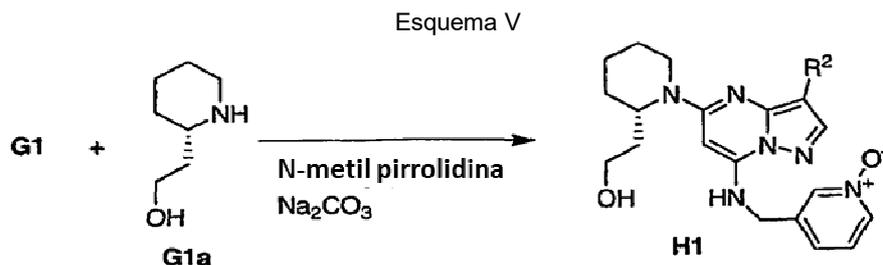
Aunque se prefiere utilizar fosfato tripotásico (fosfato de potasio, tribásico) en la reacción de aminación, se apreciará que se pueden usar otras bases, por ejemplo, carbonato de sodio y bicarbonato de sodio. Aunque la cantidad de agua utilizada para fomentar la reacción no es un aspecto crítico, los inventores han descubierto sorprendentemente que una relación de 1:5 en volumen de acetonitrilo : agua permite que la reacción de aminación se lleve hasta su finalización (determinada mediante cromatografía, cuando queda menos de aproximadamente un 5 % del material de partida sin reaccionar) en un periodo de aproximadamente 6 horas, en comparación con la reacción realizada en las condiciones descritas en la "publicación 878" (sin presencia de agua) que requiere casi 72 horas para completarse. Seleccionando de forma típica una relación de agua adecuada, la reacción se puede llevar hasta su finalización durante un periodo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 10 horas. Las condiciones de reacción de la presente invención también impulsan el rendimiento del primer aducto de amina en aproximadamente un 10 %, y proporcionan el producto en una forma adecuada para su uso en la segunda reacción de aminación posterior (descrita a continuación) sin necesidad de cromatografía para aislar y purificar el producto. Opcionalmente, la pureza del producto se puede aumentar resuspendiendo el producto en una mezcla de acetonitrilo/agua.

35

Segunda reacción de aminación

40 En algunos aspectos, el aducto de pirazolo[1,5-a]piridina-7il-amina de Fórmula G1, preparado de acuerdo con el Esquema IV, se derivatiza adicionalmente por aminación en la posición 5-cloro de acuerdo con el Esquema V.

40



45 Los inventores han descubierto sorprendentemente que la segunda reacción de aminación se puede llevar a cabo en N-metil pirrolidina (NMP) a reflujo en presencia de carbonato de sodio y una pequeña cantidad de agua, donde se

5 prefiere para proporcionar una cantidad de agua en el sistema suficiente para mantener una temperatura de reflujo de aproximadamente 140 °C a aproximadamente 160 °C. Por ejemplo, cuando el disolvente en el que se lleva a cabo la etapa de calentamiento a temperatura de reflujo es NMP, es suficiente mantener el agua a un nivel de aproximadamente 0,1 M en el disolvente para proporcionar la temperatura de reflujo deseada. Dependiendo del equipo de reflujo, sin embargo, puede ser necesario añadir una cantidad de agua que es de hasta aproximadamente 0,5X volumen del disolvente utilizado para llevar a cabo la etapa de reflujo.

10 Los inventores han descubierto sorprendentemente que demasiada poca agua conduce a la formación de una gran cantidad de impurezas en el producto de reacción que impide la separación del producto de la mezcla de reacción. Los inventores han descubierto también que cuando está presente demasiada cantidad de agua en la mezcla de reacción, esta puede ralentizar la velocidad de reacción, necesitando tiempos de reacción indeseablemente largos. Por consiguiente, es deseable mantener una cantidad de agua en la mezcla de reacción que permita realizar el reflujo en un intervalo de temperatura de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 180 °C, más preferentemente de aproximadamente 140 °C a aproximadamente 160 °C y, lo más preferido, una temperatura de reflujo de aproximadamente 150 °C.

15 El disolvente en el que se lleva a cabo la segunda reacción de aminación es preferentemente NMP, sin embargo, esta etapa se puede llevar a cabo en disolventes de elevada temperatura de ebullición, por ejemplo, N,N-dimetilanilina, dimetilsulfóxido (DMSO), éter fenílico, dimetilformamida (DMF), di(etilenglicolmetil) éter, y anisol. Si se utiliza una cantidad suficiente del reactivo de aminación de amina secundaria (con referencia al Esquema V, por ejemplo, el compuesto de amino alcohol G1a), este puede servir también como el disolvente de la segunda etapa de aminación. En general, el disolvente utilizado en la segunda etapa de aminación se utiliza en una cantidad de hasta 10X el volumen del reactivo de aminación, pero preferentemente se usa una cantidad de aproximadamente 1X el volumen del reactivo de aminación a aproximadamente 2X el volumen del reactivo de aminación, preferentemente aproximadamente 1,5X el volumen del reactivo de aminación.

20 La cantidad de base utilizada es preferentemente de hasta aproximadamente 2X (mol) la cantidad de sustrato de cloruro que se debe aminorar (compuesto de Fórmula "G"), más preferentemente una cantidad de aproximadamente 0,2 X mol a aproximadamente 1X mol y, más preferentemente, la base está presente en una cantidad de aproximadamente 2X moles con respecto a la cantidad de sustrato de cloruro utilizada.

25 Aunque en los procedimientos de síntesis anteriormente descritos R² comprende cualquier sustituyente de alquilo lineal, ramificado o cíclico, se prefiere que R² sea un sustituyente de alquilo lineal de cuatro átomos de carbono, o menos. En la invención, R² es un sustituyente etilo (-CH₂-CH₃).

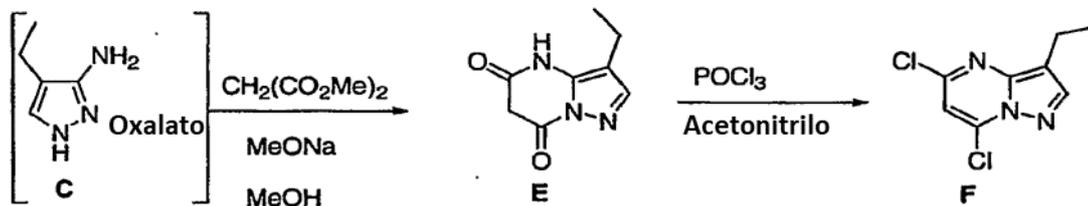
35 Cristalización

40 Normalmente, la segunda reacción de aminación se considera completada cuando se ha consumido de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 95 % del sustrato de cloruro de partida. Una vez que la segunda reacción de aminación se ha llevado hasta su finalización (consumo del 90-95 %), los inventores han descubierto sorprendentemente que el producto (compuesto de Fórmula H1) se puede aislar directamente a partir de la mezcla de reacción inactivando la reacción del Esquema V con agua y extrayendo la mezcla con acetato de etilo. Normalmente, la reacción se inactiva con una cantidad de agua basada en el volumen de la mezcla de reacción. Después de extraer el producto de la mezcla de reacción, el extracto de acetato de etilo se concentra al vacío, seguido de lo cual, el producto se precipita del concentrado añadiendo una mezcla de acetato de etilo y THF al concentrado como antidisolvente para fomentar la cristalización y posterior precipitación del producto deseado. El producto precipitado es lo suficientemente puro para que la cromatografía en columna no sea necesaria para aislar o purificar el producto. Opcionalmente, sin embargo, se puede conseguir pureza adicional recristalizando el producto precipitado en etanol o una mezcla de t-butilmetil éter y etanol. Usando este método, los rendimientos típicos del producto aislado obtenidos son de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 70 % basado en la cantidad del aducto de amina secundaria preparado en la reacción del Esquema V.

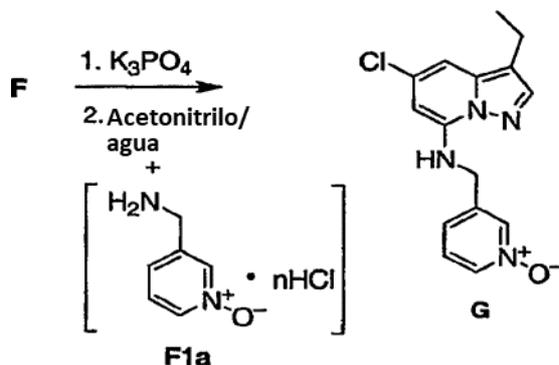
50 Como se ha mencionado anteriormente, mientras que todos y cada uno de los procedimientos de síntesis anteriormente mencionados pueden utilizarse solos o en combinación, e integrarse en los procedimientos de síntesis descritos en la "publicación 878" para la preparación de cualquiera de los compuestos de Fórmula I, y de esta forma conseguir mejoras y ventajas en el procedimiento de síntesis, se cree que cada una de las mejoras de la síntesis de la presente invención serán aplicables en mayor medida cuando se usen conjuntamente en la provisión del compuesto de Fórmula II de acuerdo con el procedimiento de síntesis esquemáticamente ilustrado en el Esquema VI.

Esquema VI

Etapa 1 - Síntesis de dicetona

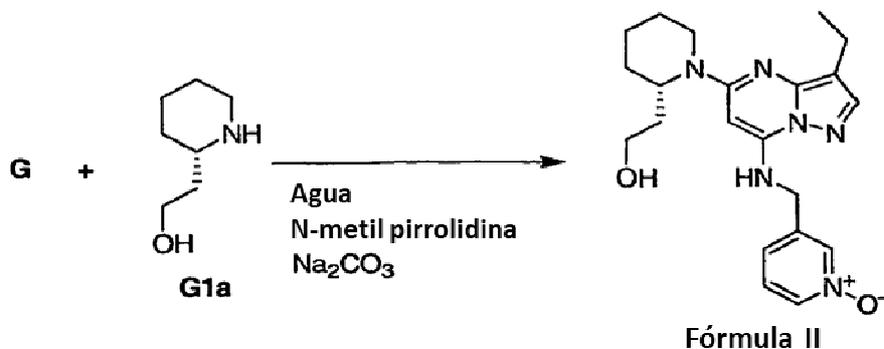


Etapa 2 - Primera aminación usando amina primaria



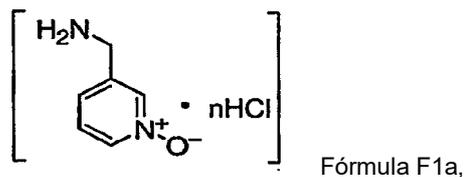
en la que n=1 o 2, preferentemente 2

Etapa 3 - Segunda aminación con amina secundaria



20

Por consiguiente, en la etapa 1, la dicetona E se proporciona haciendo reaccionar una solución metanólica de la sal de oxalato del pirazol de partida "C" con malonato de dimetilo en presencia de metóxido de sodio en condiciones de reflujo como se ha descrito anteriormente. Tras ello, el compuesto de dicloruro "F" se forma partir del compuesto de dicetona aislado "E" preparado en la Etapa 1 por tratamiento de la dicetona con oxiclورو de fósforo en acetonitrilo de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito. En la Etapa 2, el compuesto de dicloruro "F" aislado se convierte en un primer aducto de amina por aminación en acetonitrilo/agua a temperatura de reflujo en presencia de K3PO4 y el compuesto de Fórmula F1a,



donde "n" = 1 o 2, en condiciones de reflujo de acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos. Preferentemente, se emplea la sal de diclorhidrato de Fórmula F1a, así "n" = 2. En la Etapa 3 del Esquema VI, el primer aducto de amina aislado, el compuesto "G", se convierte en el segundo aducto de amina por tratamiento con

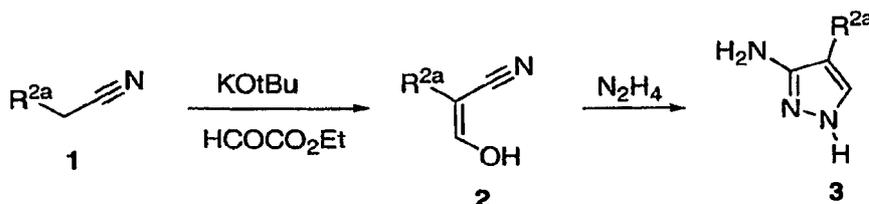
2-piperidin-2-il-etanol (compuesto "G1a") en presencia de carbonato de sodio y una traza de agua en N-metil pirrolidinona a temperatura de reflujo de acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos para proporcionar el compuesto de Fórmula II.

- 5 Sigue una descripción general de la provisión de varios materiales de partida para los que son útiles los esquemas de síntesis anteriormente descritos.

Como se describe en la "publicación 878", los compuestos de aminopirazol usados en la síntesis de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema VII.

10

Esquema VII



- 15 Por lo tanto, el tratamiento de un nitrilo de partida con t-butoxido de potasio y formiato de etilo da lugar al enol 2 intermedio que, por tratamiento con hidrazina proporciona el 3-aminopirazol sustituido.

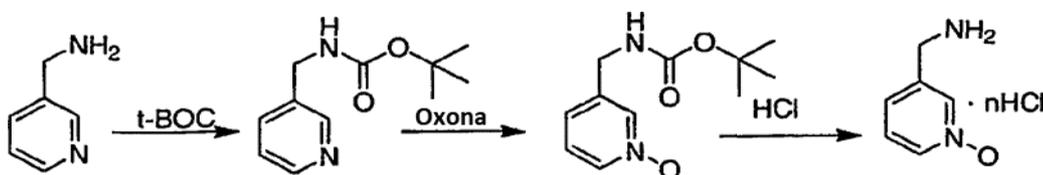
Los diésteres de malonato utilizados en la síntesis están comercialmente disponibles, por ejemplo, malonato de dimetilo de Aldrich, o se pueden preparar mediante la reacción de alcohol con el derivado de ácido malónico adecuado, por ejemplo, cloruro de ácido malónico disponible de Aldrich, de acuerdo con reacciones de esterificación conocidas, por ejemplo, las descritas en Organic Chemistry, 3ª edición de Morrison y Boyd, Allyn y Bacon 1976.

20

El N-óxido de aminopirazina utilizado en las reacciones de la presente invención se puede preparar de acuerdo con la "publicación 878", como se describe en los Ejemplos 198 a 203, que se incorporan en el presente documento por referencia, se puede usar para preparar la sal de N-óxido de aminopirazina usada en la primera reacción de aminación, mostrada a continuación en el Esquema VIII.

25

Esquema VIII



30

Por consiguiente, a una solución de 3-aminometilpiridina (1,41 ml, 13,87 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió BOC_2O (3,3 g, 1,1 eq.) y TEA con agitación a temperatura ambiente, el grupo amino está protegido en la etapa 1. Después de esto, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una solución al 5 % (NH_4OH al 10 % en MeOH) en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar un aceite de color amarillo (2,66 g, 92 % de rendimiento). CLEM: $\text{MH}^+ = 209$. Después de esto, se preparó una solución que comprendía el compuesto de 3-aminopiridina protegido y NaHCO_3 (21,8 g, 2,0 eq.) en MeOH (200 ml) y H_2O (250 ml). Una solución de oxona (58,6 g) en H_2O (250 ml) se añadió gota a gota a la solución de aminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con CH_2Cl_2 (500 ml) y se filtró. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color blanco (2,1g, 72 % de rendimiento). EM: $\text{MH}^+ = 255$.

35

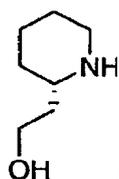
40

En la última etapa, el compuesto de amino-N-óxido protegido se agitó a temperatura ambiente en HCl 4 M en dioxano (0,97 ml) durante 2 horas para proporcionar 3-amino-metil-piridina-N-óxido-clorhidratos. CLEM: $\text{MH}^+ = 125$. La sal de diclorhidrato también está disponible como artículo comercial, como se ha descrito anteriormente.

45

El estereoisómero del 2-piperidin-2-il-etanol (Compuesto G1a) usado en la segunda reacción de aminación se puede preparar como se describe en la "publicación 878" de acuerdo con el Ejemplo preparativo 500.

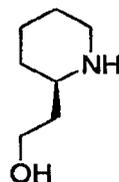
50



Compuesto G1a

Por consiguiente, el isómero S se puede preparar a partir de una mezcla de los enantiómeros R y S de piperidina-2-etanol (127 g, 980 mmol) en EtOH al 95 % (260 ml) añadido a ácido (S)-(+)-alcanforsulfónico (228,7 g, 1,0 eq.) en EtOH al 95 % (150 ml) y la solución resultante se calentó a temperatura de reflujo. A la solución caliente se añadió Et₂O (600 ml) y la solución se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 3 días. Los cristales resultantes se filtraron y se secaron al vacío (25 g): pf 173-173 °C (lit. 168 °C). A continuación, la sal se disolvió en NaOH (3 M, 100 ml) y se agitó durante 2 horas y la solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (S)-piperidina-2-etanol (7,8 g) una parte de la cual se recrystalizó en Et₂O: pf= 69-70 °C (lit. 68-69 °C); [α]_D = 14,09° (CHCl₃, c=0,2).

El isómero R de 2-Piperidin-2-il-etanol (Compuesto G1b) se puede preparar esencialmente por el mismo procedimiento definido anteriormente para el isómero S pero sustituyendo el ácido (R)-(-)-alcanforsulfónico. Por consiguiente, se preparó (R)-piperidina-2-etanol. (1,27 g): [α]_D = 11,3° (CHCl₃, c=0,2).

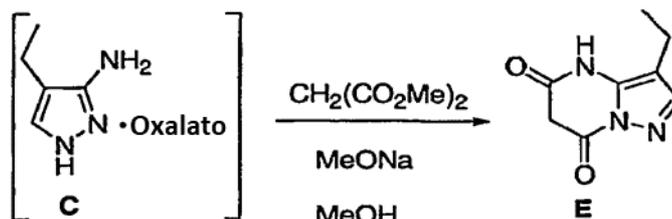


Compuesto G1b

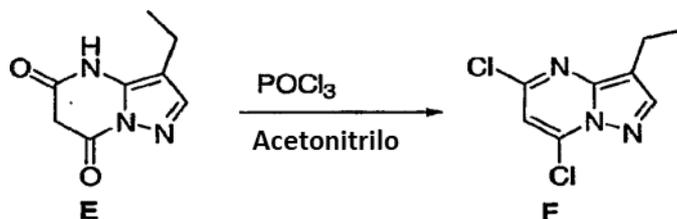
Ejemplos

Los reactivos y disolventes utilizados en los ejemplos son artículos comerciales que, a menos que se indique de otra manera, se usaron tal como se recibieron. La finalización de una etapa de reacción se considera en general cuando del 90 % al 95 % del sustrato utilizado se ha consumido, por lo general, como se determina mediante métodos cromatográficos.

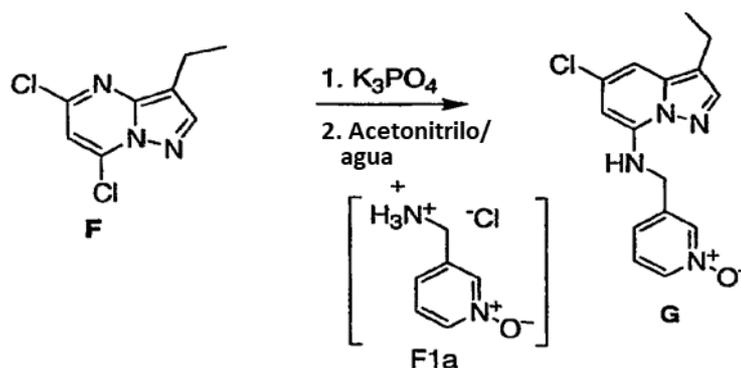
Ejemplo 1: Preparación del compuesto de dicetona E (Esquema VI) 3-Etilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona



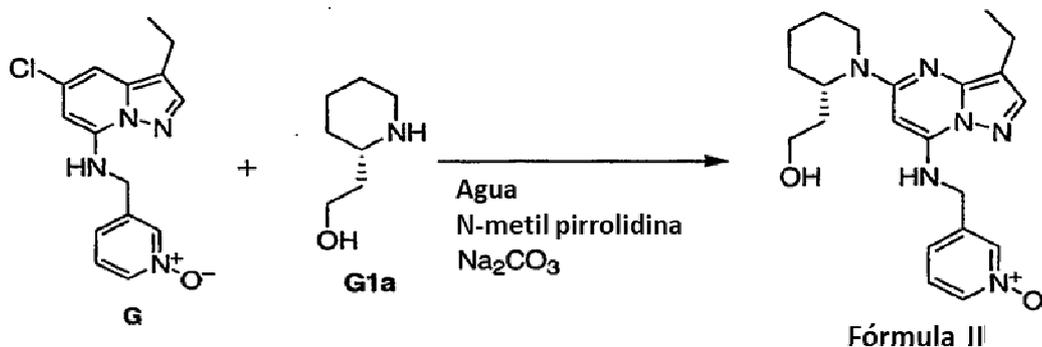
Un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de termómetro, un condensador de reflujo y un agitador mecánico se llenó con oxalato de 3-amino-4-etilpirazol (10 g, 50 mmoles), malonato de dimetilo (10 ml, 88 mmoles), alcohol metílico (80 ml) y metóxido de sodio (50 ml, 245 mmoles, 25 % en alcohol metílico). El lote se calentó a reflujo durante 16 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron celite (5 g) y agua (60 ml) al lote y se agitó durante 10 minutos. El lote se filtró para eliminar el residuo sólido. Se ajustó el pH del filtrado a pH~3 con una solución acuosa de HCl (10 ml) para conseguir la precipitación. El precipitado (compuesto "E") se filtró y se lavó con agua (40 ml). La torta húmeda se secó durante 18 horas en un horno de vacío mantenido en el intervalo del horno de 45 °C a 55 °C, para dar un producto sólido (84,3 %, 7,5 g). C₈H₉N₃O₃, Pf: 200-205 °C; RMN en DMSO-d₆: 1,05 (t, 3H), 2,23 (c, 2H), 3,26 (s a, 1H), 3,89 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 11,50 (s a, 1H).

Ejemplo 2: Preparación del compuesto de dicloruro F (Esquema VI) 5,7-Dicloro-3-Etilpirazolo[1,5-a]pirimidina

- 5 En un matraz de 3 bocas provisto de una entrada de gas inerte, un condensador de reflujo y un aparato de agitación mecánica y que contenía 83 litros de acetonitrilo se introdujo 3-etilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7(4H,6H)-diona (E) preparada como se describe en la Etapa 1 (11,0 kg, 61,5 moles), N,N-dimetilanilina (8,0 l, 63 moles) y POCl₃ (7 kg, 430 moles). Con agitación, la mezcla se llevó a temperatura de reflujo y se mantuvo en condiciones de reflujo durante 15 horas. Periódicamente se tomaron muestras de la mezcla de reacción para realizar un seguimiento del compuesto "E" presente. Una vez que la conversión fue completa, la solución se enfrió a 15 °C. A la mezcla de reacción enfriada se añadió agua, que se había enfriado hasta una temperatura de menos de 20 °C. El producto se filtró y se lavó con 4 alícuotas de acetonitrilo-agua (1:3) que se había enfriado a una temperatura de 20 °C seguido por un lavado con 10X de agua. La torta húmeda se secó en un horno de vacío mantenido a 40 °C durante al menos 15 horas para producir el compuesto "F" (86,7 %); RMN 1H (CDCl₃): 1,32 (t, 3H), 2,81 (c, 2H), 6,92 (s, 1H), 8,10 (s, 1H) pf: 90-95°C.

Ejemplo 3: Preparación del Compuesto G (Esquema VI) 5-Cloro-3-Etil-N-[(1-óxido-piridinil)metil]pirazolo[1,5-a]pirimidina-5,7(4H,6H)-dion-7-amina

- 20 En un matraz de tres bocas de 3 litros provisto de termómetro, condensador de reflujo y agitador mecánico se introdujo una alícuota del compuesto de dicloruro "F" preparado en la Etapa 2 (150 g, 0,69 moles), fosfato de potasio tribásico monohidrato (338,0 g, 1,47 mmoles), la sal de diclorhidrato de N-óxido-piridin-3-il-metilamina, compuesto F1a (142,5 g, 0,72 moles), agua (1500 ml) y acetonitrilo (300 ml). El lote se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. Al finalizar el periodo de reflujo, el lote se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas y después se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (600 ml). La torta húmeda se devolvió al matraz con agua (1500 ml) y acetonitrilo (300 ml), y se calentó a temperatura de reflujo. El reflujo se mantuvo durante 6 h más. Al finalizar el segundo periodo de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (600 ml). La torta húmeda se secó en un horno de aire forzado a 50 °C durante 18 horas para obtener el material del primer aducto de amina "G" (179 g, 84,9 %). pf: 187-189C; RMN en CDCl₃, 1,26 (t, 3H), 2,73 (c, 2H), 4,60 (d, 2H), 5,87 (s, 1H), 6,83 (s a, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,64(d, 1H).

Ejemplo 4: Preparación del compuesto de Fórmula II (Esquema VI) 1-[3-Etil-7-[(1-oxido-3-piridinil)metil]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]-2(s)-piperidinaetanol

5

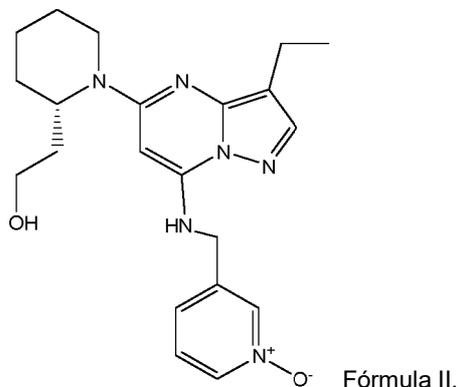
En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico y un condensador de reflujo se introdujeron el primer aducto de amina preparado en la Etapa 3, el compuesto "G", (7 kg, 23 moles) el compuesto de amino alcohol G1a (5,6 kg, 43,3 moles), carbonato de sodio (3,5 kg, 33,0 moles), 110 ml de agua y 1-metil-2-pirrolidina (NMP) (11 l). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 4 días. Cuando la cromatografía indicó que la reacción se había completado (90-95 % de sustrato consumido), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó rápidamente añadiendo agua. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El lote se secó por destilación azeotrópica del agua a presión atmosférica y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 28 l. Se añadió THF y la solución se calentó a temperatura de reflujo hasta que todos los sólidos se disolvieron. Se añadieron acetato de etilo y trietilamina a la solución caliente. El lote se enfrió a temperatura ambiente y después se agitó, manteniendo la temperatura en el intervalo de 20 °C a 25 °C durante 12 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron en primer lugar con acetato de etilo y posteriormente agua, y se secaron en el filtro al vacío durante 24 horas, manteniendo la temperatura de 40 °C a 50 °C, proporcionando 4,9 kg, 51,3 % del compuesto de Fórmula II. DSC, 168,6°C; Rotación específica (10 mg/ml en MeOH, 20°C), -117,8°; RMN H (400 MHz, DMSO): 8,31 ppm (1H, s), 8,11-8,13 ppm (1H, td, J = 5,7 Hz, J = 1,4 Hz), 7,97 ppm (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,68 ppm (1H, s), 7,41 ppm (1H, s), 7,37-7,43 ppm (1H, dd), 5,55 ppm (1H, s), 4,85 ppm (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,49-4,59 ppm (3H, m), 4,24-4,28 ppm (1H, amplio), 3,27-3,46 ppm (2H, m), 2,76-2,83 ppm (1H, t, J = 13,0 Hz), 2,45- 2,50 ppm (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,72-1,79 (1H, m), 1,54-1,68 ppm (6H, m), 1,30-1,34 ppm (1H, m), 1,16 ppm (3H, t, J = 7,5 Hz)

25

Se pretende que la descripción de la invención anterior sea ilustrativa y no limitante.

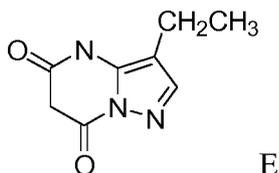
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para fabricar el compuesto de Fórmula II,

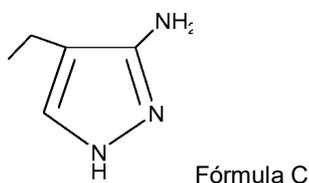


5 comprendiendo el proceso:

a) formar un compuesto que tiene la estructura de Fórmula E,

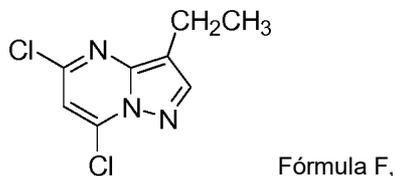


10 haciendo reaccionar una solución de reflujo que comprende uno o más de un alcohol que tiene 5 átomos de carbono o menos, y una sal del compuesto 4-etil-1H-pirazol-3-ilamina de Fórmula C

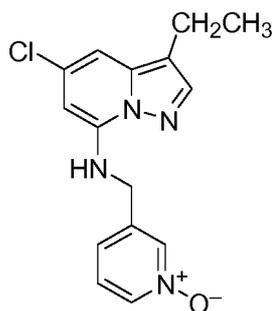


15 con un reactivo de amidación seleccionado entre malonato de dimetilo, cloruro de monometilmalonilo y dicloruro de malonilo en presencia de una base de alcóxido de metal que comprende un resto alcóxido que tiene 5 átomos de carbono o menos;

20 b) formando un compuesto que tiene la estructura de Fórmula F;



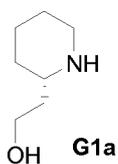
25 haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula E preparado en la Etapa "a" con oxicluro de fósforo en presencia de una base de Lewis seleccionada entre N,N-dimetilanilina, piridina, diisopropilamina y trietilamina; (c) poniendo a reflujo la mezcla de reacción procedente de la Etapa "b" que contiene el compuesto de Fórmula F en presencia de una sal de clorhidrato de piridin-3-il-metilamina-1-óxido, K₃PO₄, y agua para formar el compuesto de Fórmula G,



Fórmula G;

d) poniendo a reflujo el compuesto de Fórmula G aislado preparado en la Etapa "c" en N-metil pirrolidina en presencia de carbonato de sodio, agua suficiente para mantener una temperatura de reflujo de 140 °C a 160 °C y el compuesto de amino alcohol que tiene la estructura de Fórmula G1a,

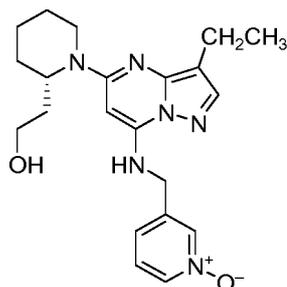
5



G1a

Fórmula G1a,

formando el compuesto de Fórmula II; y



Fórmula II

10 e) opcionalmente, aislar el compuesto de Fórmula II preparado en la Etapa "d" de reflujo procedente del producto de reacción, y recristalizarlo desde etanol mediante adición de terc-metil butil éter.

15 2. El proceso de la reivindicación 1 en el que, la cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción durante la Etapa "c" de reflujo es suficiente para proporcionar una relación volumétrica de acetonitrilo: agua en la mezcla de reacción de 1:5.

3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en el que, la sal del compuesto de Fórmula C en la Etapa de reacción "a" se selecciona entre sales de oxalato, tosilato y cloruro.

20 4. El proceso de la reivindicación 3 en el que la sal del compuesto de Fórmula C en la Etapa de reacción "a" es una sal de oxalato.

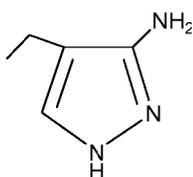
25 5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que, el disolvente de la Etapa de reacción "a" se selecciona entre metanol y etanol.

6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que, la base de alcóxido de metal de la Etapa de reacción "a" se selecciona entre metóxido de sodio y etóxido de sodio.

30 7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la base de Lewis utilizada en la Etapa "b" es N,N- dimetilaniлина.

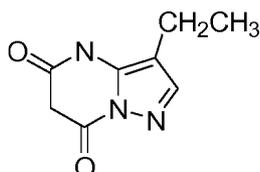
8. Un proceso de la reivindicación 1 para fabricar el compuesto de Fórmula II que comprende:

35 (a) hacer reaccionar una solución en reflujo que comprende uno o más de un alcohol que tiene 5 átomos de carbono o menos, y una sal del compuesto 4-etil-1H-pirazol-3-ilamina de Fórmula C



Fórmula C

5 con un reactivo de amidación seleccionado entre malonato de dimetilo, cloruro de monometilmalonilo y dicloruro de malonilo en presencia de una base de alcóxido de metal que comprende un resto alcóxido que tiene 5 átomos de carbono o menos para formar el producto que tiene la estructura de Fórmula E,



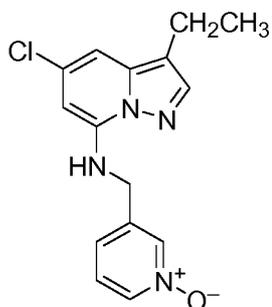
E;

10 (b) halogenar el producto aislado de Fórmula E procedente de la Etapa de reacción "a" mediante tratamiento de una solución de acetonitrilo que contiene el compuesto de Fórmula E aislado de la Etapa "a" con oxiclorigenato de fósforo en presencia de N,N-dimetilanilina, para formar un compuesto de la estructura de F;



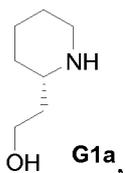
Fórmula F,

15 (c) poner a reflujo el dicloruro de Fórmula F preparado en la Etapa "b" en presencia de una sal de clorhidrato de piridin-3-il-metilamina-1-óxido, una base seleccionada entre carbonato de potasio y fosfato de potasio tribásico (K_3PO_4), y un medio de reacción seleccionado entre acetonitrilo y una mezcla acetonitrilo/agua para formar el compuesto de Fórmula G,



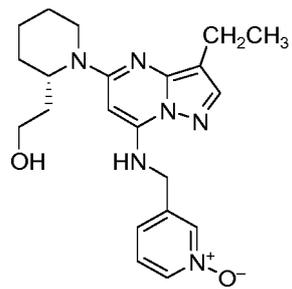
Fórmula G;

20 (d) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula G aislado preparado en la Etapa "c" de reflujo con el compuesto de amino alcohol con la estructura de G1a,



G1a,

25 poniendo a reflujo el compuesto de Fórmula G en N-metil pirrolidina en presencia de carbonato de sodio y agua suficiente para mantener una temperatura de reacción de aproximadamente 140 °C a aproximadamente 160 °C, proporcionando de esta forma el compuesto de Fórmula II,



Fórmula II;

y

- (e) opcionalmente, aislar el compuesto de Fórmula II preparado en la Etapa "d" de reflujo de la mezcla de reacción por precipitación de la misma con un antisolvente;
- (f) opcionalmente, recristalizar los sólidos aislados.