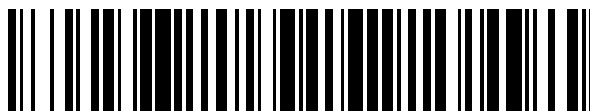


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 158**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2012** **PCT/EP2012/073276**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013** **WO13076168**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2012** **E 12790891 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018** **EP 2782914**

54 Título: **Procedimiento para preparar 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas**

30 Prioridad:

25.11.2011 EP 11190789

07.12.2011 EP 11192301

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2018

73 Titular/es:

ADVERIO PHARMA GMBH (100.0%)
Willy-Brandt-Platz 2
12529 Schönefeld, DE

72 Inventor/es:

FEY, PETER;
GRUNENBERG, ALFONS y
BIERER, DONALD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

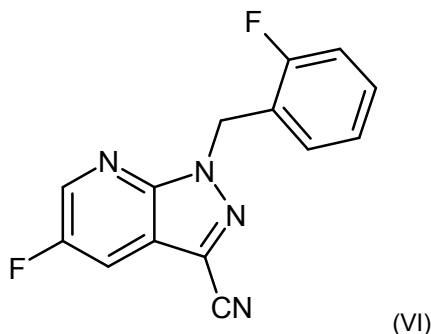
ES 2 694 158 T3

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

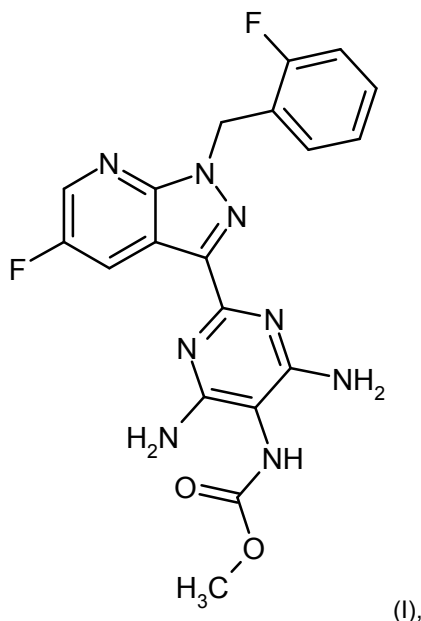
Procedimiento para preparar 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas

La presente solicitud se refiere a un procedimiento nuevo y eficiente para preparar nuevas 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas sustituidas de la fórmula (VI)



que sirven como un intermedio para la producción de medicamentos y para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares.

Más particularmente, las 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de la fórmula (VI) son adecuadas para la preparación del compuesto de la fórmula (I)



que sirve para la producción de medicamentos y para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos cardiovasculares.

El compuesto de la fórmula (I) actúa como un estimulador de la guanilatociclasa soluble y puede usarse como un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos cardiovasculares, tal como por ejemplo para el tratamiento de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, angina de pecho estable e inestable, trastornos vasculares periféricos y cardíacos, de arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas y de isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos circulatorios periféricos, prevención de reestenosis tal como después de terapias de trombolisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales (PTCA), derivación (bypass), así como para el tratamiento de arterioesclerosis, enfermedades asmáticas y enfermedades del sistema urogenital, tal como por ejemplo hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, osteoporosis, glaucoma, hipertensión pulmonar, gastroparesia, esclerodermia e incontinencia.

El compuesto de la fórmula (I) puede presentarse en diferentes formas cristalinas y solvatos. El compuesto de la fórmula (I) existe en cinco modificaciones con los puntos de fusión 257 °C (mod. I), 253 °C (mod. II), 247 °C (mod. III), 246 °C (mod. IV), 234 °C (mod. V), un solvato de dimetilformamida-agua (contenido de DMF 13,6 %, contenido de agua 0,9 %), un solvato de di-dimetilsulfóxido (valor estequiométrico: 26,8 % de DMSO), un solvato de ácido triacético (29,7 % de acetato), un monohidrato (4,1 % de agua) y un dihidrato (7,8 % de agua). En el estado de la

técnica se ha descrito en el documento WO 2011/147809 el compuesto de la fórmula (I) en el ejemplo 1 como una sustancia.

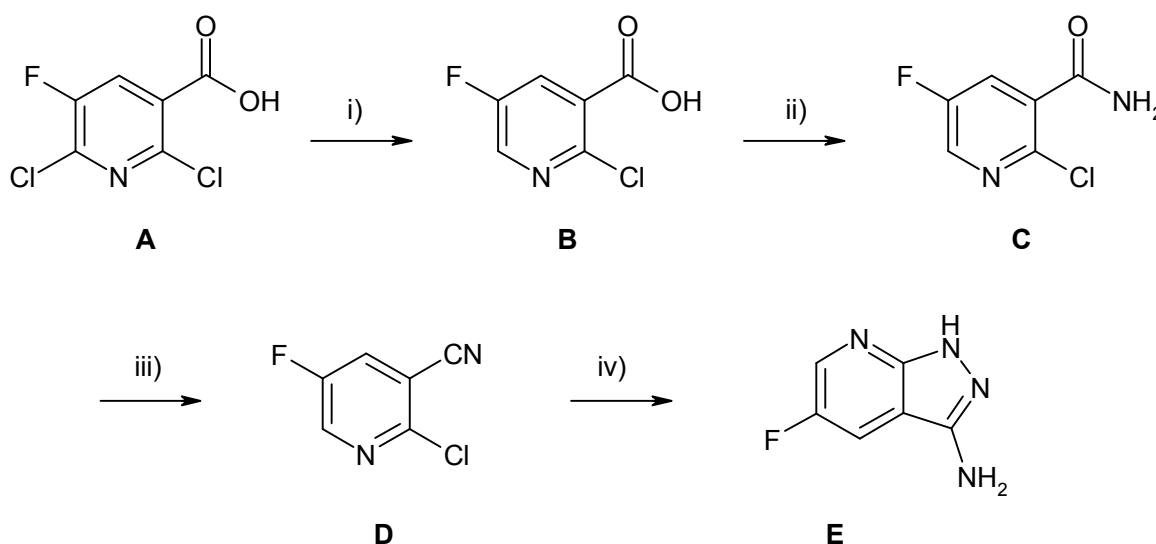
La modificación cristalina del compuesto de fórmula (I) en la modificación (I) se caracteriza por una estabilidad y particularmente porque también es estable en el procedimiento de micronización y por lo tanto no se produce transformación ni recristalización alguna.

El solvato de di-dimetilsulfóxido del compuesto de la fórmula (I) tiene la ventaja de que puede filtrarse claramente mucho mejor que la sustancia del estado de la técnica. Además, el procedimiento de preparación por medio del solvato de di-dimetilsulfóxido del compuesto de la fórmula (I) conduce a una pureza muy elevada del compuesto de la fórmula (I).

Los documentos WO 03/095451, WO 2011/064156 y WO 2011/064171 desvelan la síntesis de pirazolopiridinas que no están sustituidas en el anillo de piridina. En estas divulgaciones, el sistema anular bicíclico se sintetiza por reacción de fenilbencilhidrazina con cianopiruvato de etilo. Este procedimiento de síntesis es inadecuado para la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas.

El documento WO 2009/018415 describe la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-amina E. La descloración selectiva del ácido nicotínico A para dar el compuesto B, la posterior transformación en la amida C, su reducción al nitrilo y finalmente la ciclación con hidrato de hidrazina forman el núcleo de 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. El Esquema 1 a continuación ilustra la síntesis.

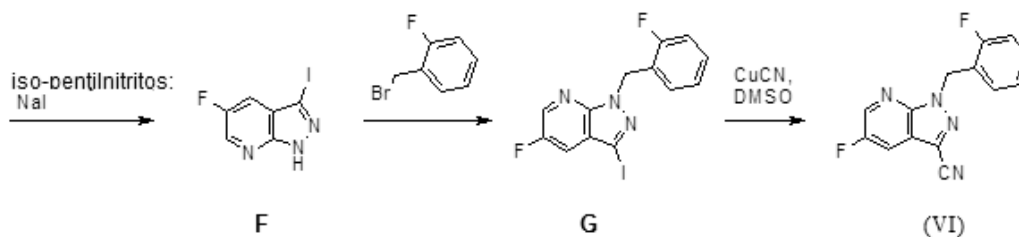
Esquema 1:



[i) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , NEt_3 , HCO_2H ; ii) 1) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , cat. DMF, 2) NH_3 (g), dioxano, iii) TFAA, NEt_3 ; iv) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, n-BuOH].

Una desventaja de este procedimiento es que, a partir de la 5-fluoro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina E, se requieren otras etapas como la reacción de diazotación y la conversión en el compuesto de yodo seguida de una alquilación con un derivado de bencilo y posterior funcionalización para introducir el grupo ciano para obtener las 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas deseadas de la fórmula (VI). Esto se ilustra a modo de ejemplo en el Esquema 2.

Esquema 2:



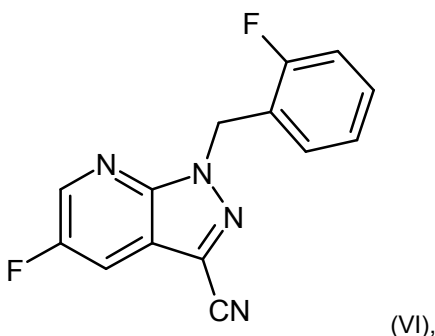
Otra desventaja es que la diazotación debe realizarse en condiciones anhidras y se tiene que aislar la sal de diazonio, lo que en conversión a escala industrial requiere considerables medidas de seguridad y así causa costes de producción elevados.

Otra desventaja es que la alquilación con un derivado de bencilo se produce de manera no selectiva y se obtiene el producto con un rendimiento solo bajo después de purificación y separación complejas de los isómeros.

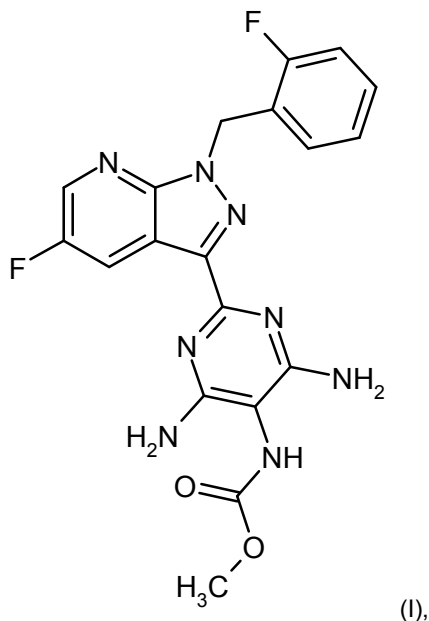
5 Otra desventaja es que, en el curso de la cianación, se tiene que manipular cianuro de cobre tóxico, lo que requiere medidas de seguridad adicionales en la preparación y en el desecho de las aguas madres y las fases acuosas y causa así elevados costes de producción.

Otra desventaja es que la preparación de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de la fórmula (VI) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Esquema 1 conlleva la preparación y purificación de siete intermedios y solo proporciona un rendimiento global bajo.

10 El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento eficiente con rendimiento elevado para la preparación de 5-fluoro-1H-pirazolopiridinas de la fórmula (VI)



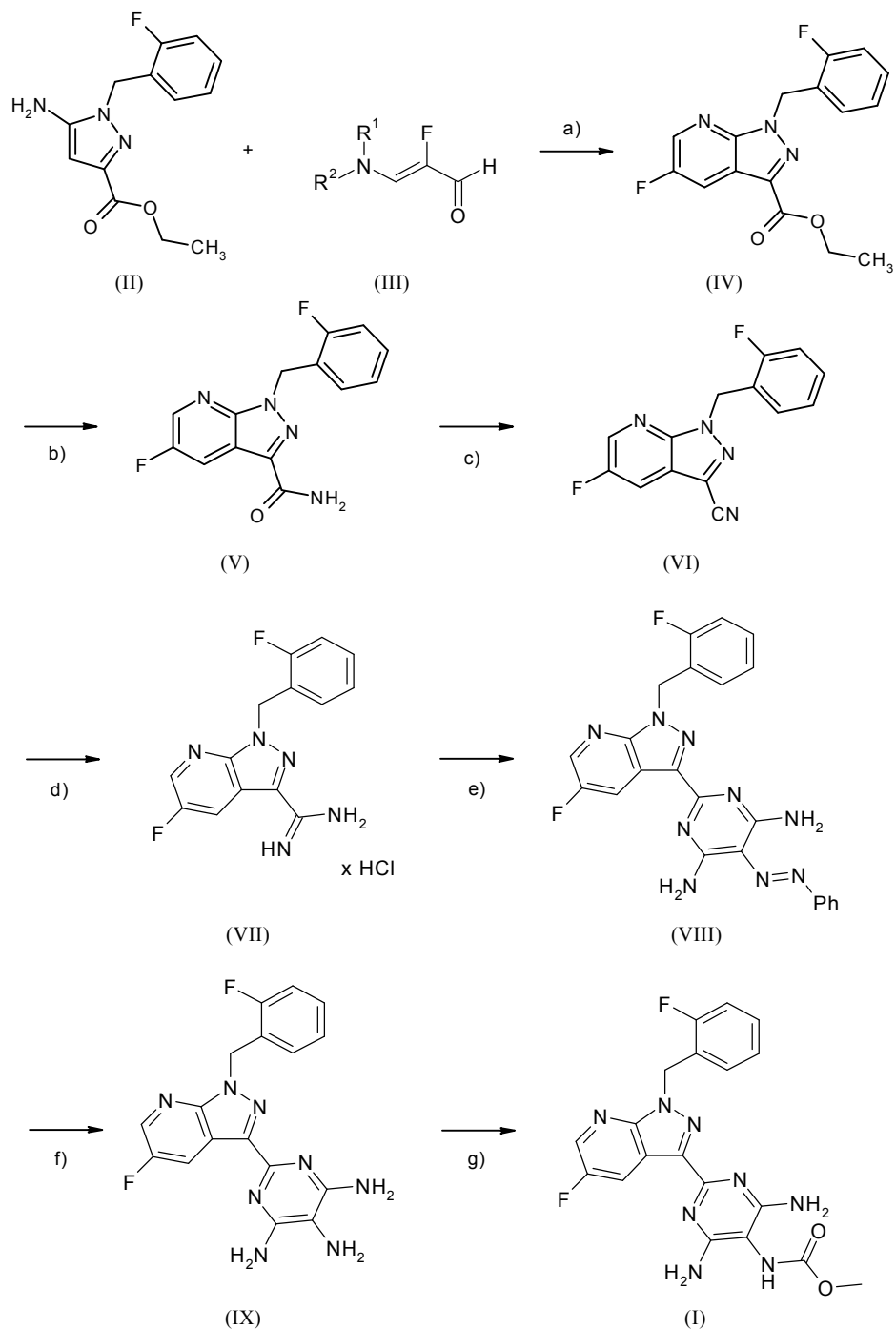
como un componente clave para un procedimiento eficiente con rendimiento elevado para la preparación del compuesto de la fórmula (I)



15 y sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y de las sales.

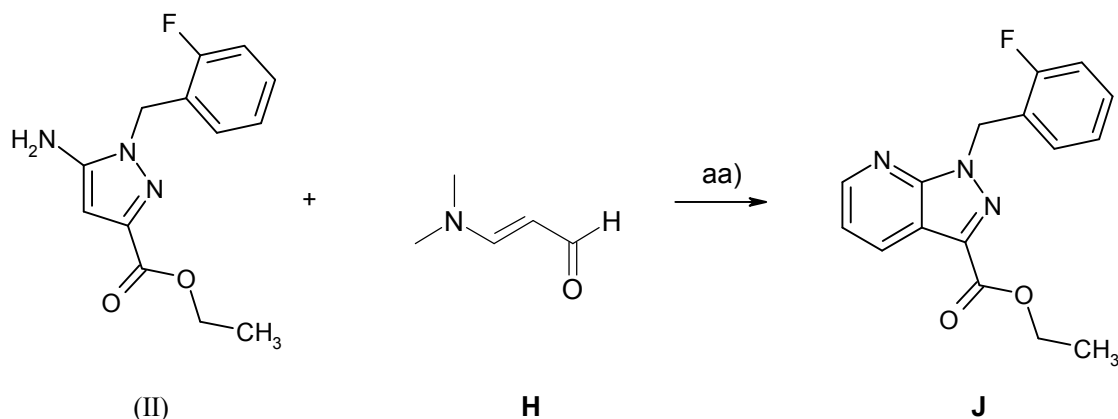
Este objeto se consigue de acuerdo con la presente invención como sigue. El Esquema 3 a continuación ilustra a modo de ejemplo las etapas de reacción individuales.

Esquema 3:



[a): LiCl, MeSO₃H, EtOH; b) formamida, NaOMe/MeOH, EtOH; c) POCl₃, CH₃CN, sulfolano; d) 1. NaOMe/MeOH, 2. NH₄Cl/EtOH; e) DMF, NEt₃, fenilazomalnonitrilo; f) Pd/C, H₂, DMF; g) iPrOH, cloroformiato de metilo, NEt₃.]

- 5 La etapa a) ya se conoce para las pirazolopiridinas no sustituidas (documento WO 03/004503 (Ejemplo IIIb) y documento WO 03/095451 (Ejemplo 2A)):



[aa): CF₃SO₃H, 3 días a reflujo, cromatografía, 49,9 % de rendimiento].

Comparado con el estado de la técnica (documento WO 03/004503, Ejemplo IIIb y documento WO 03/095451, Ejemplo 2A) la preparación de IV transcurre con un rendimiento claramente mayor.

- 5 Otra ventaja es que en lugar del ácido trifluoroacético corrosivo se usa etanol como el disolvente, que es mucho menos caro.

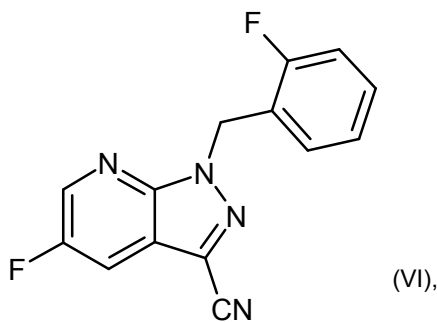
Otra ventaja es que el tiempo de reacción es considerablemente menor en comparación con el estado de la técnica.

Otra ventaja es que la preparación de IV se realiza con alta selectividad y el producto se forma con pureza elevada sin formación significativa de subproductos y no se requieren procedimientos de purificación complejos.

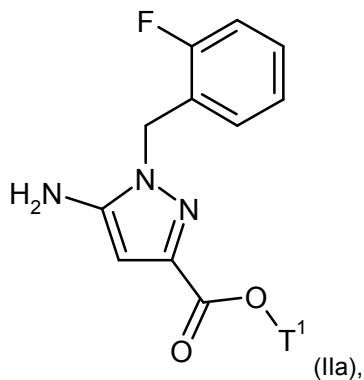
- 10 Otra ventaja es que se obtiene IV por cristalización con pureza y rendimiento elevados.

Las etapas d) – g) ya se conocen para las pirazolopiridinas no sustituidas por los documentos WO 03/095451, WO 2011/064156 y WO 2011/064171 y pueden usarse de manera análoga.

Específicamente, el procedimiento de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de la fórmula (VI)



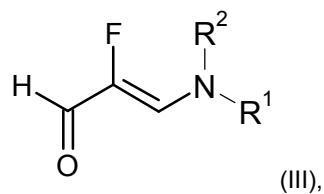
- 15 comprende la ciclación del derivado de 5-aminopirazol (IIa)



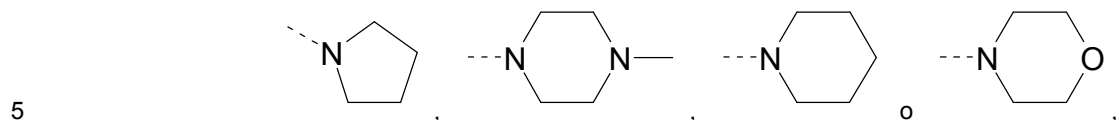
en el que

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

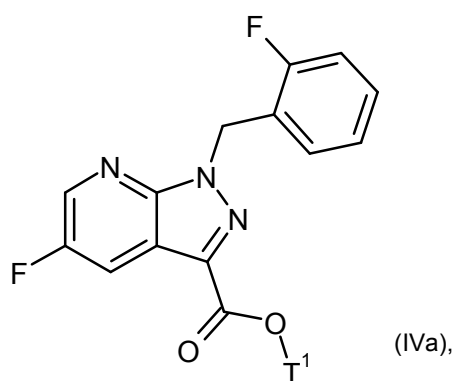
en presencia de un ácido adecuado con el aldehído (III)



en el que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son

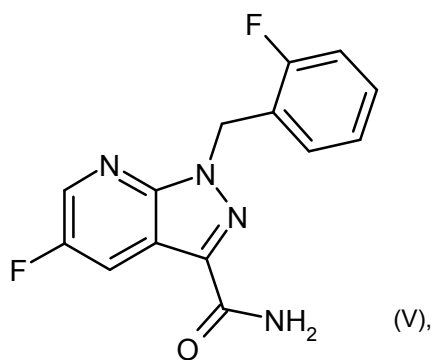


para dar el éster de la fórmula (IVa)



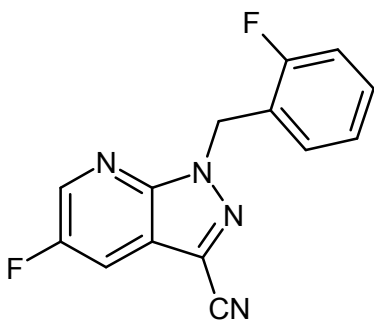
en la que T¹ es como se define anteriormente,

su posterior reacción con amoníaco o formamida para dar la amida de la fórmula (V)



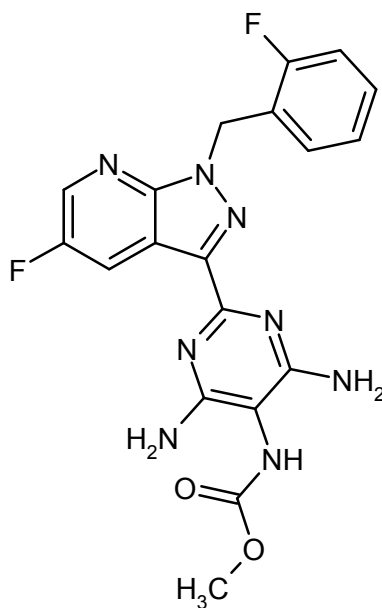
y la posterior deshidratación para dar el nitrilo (VI).

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de la fórmula (VI)



(VI),

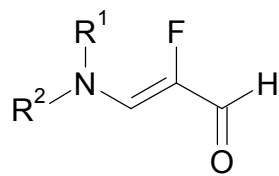
para la preparación del compuesto de la fórmula (I)



(I),

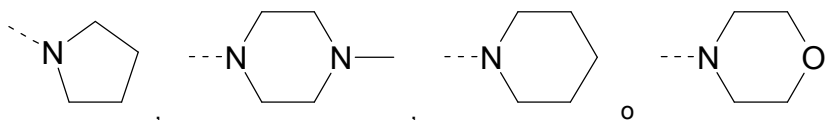
y sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y de las sales.

5 Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de la fórmula (III)

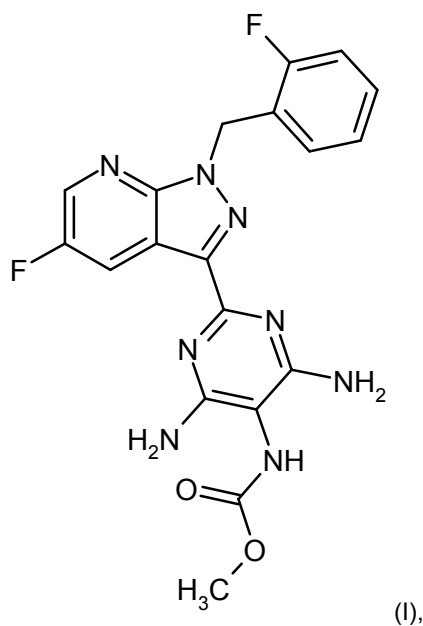


(III),

en la que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan

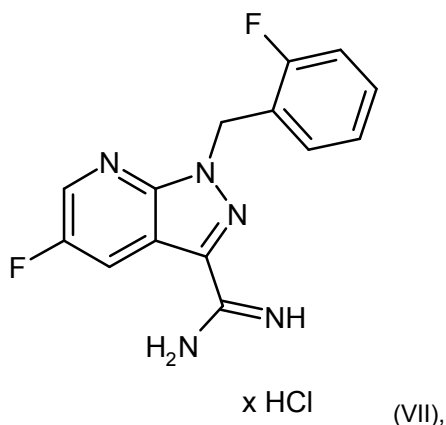


10 para la preparación del compuesto de la fórmula (I)

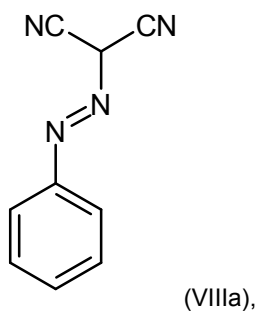


así como sus *N*-óxidos, sales, solvatos, sales de los *N*-óxidos y solvatos de los *N*-óxidos y de las sales.

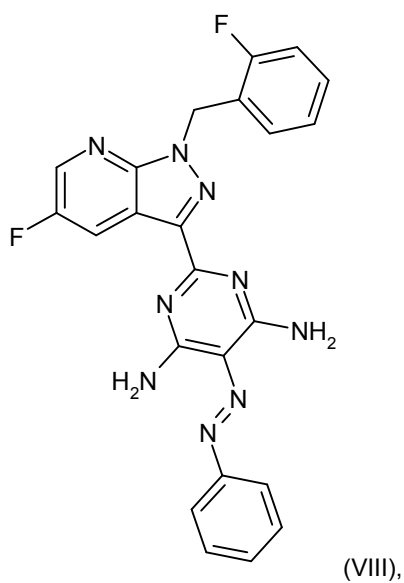
Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de la fórmula (VI) para la preparación del compuesto de la fórmula (I) como se especificó anteriormente, en la que el compuesto de la fórmula (VI) se transforma en el compuesto de la fórmula (VII)



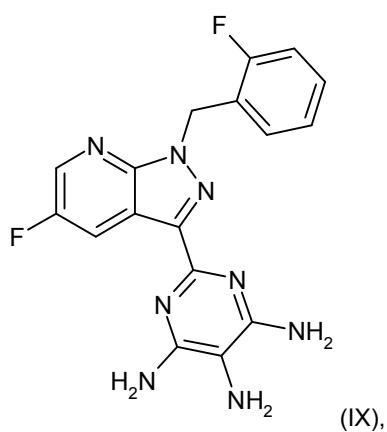
el último se hace reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de la fórmula (VIIIa)



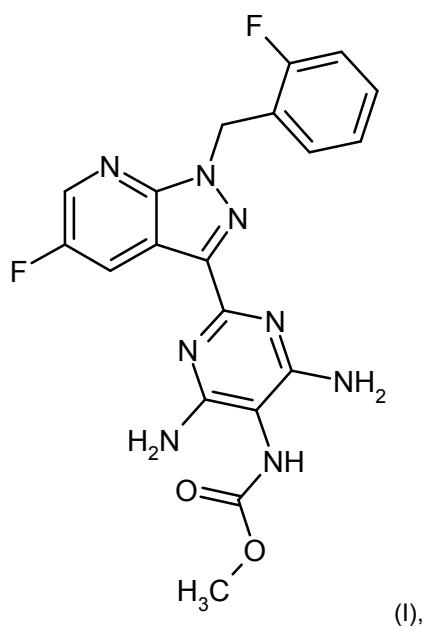
para dar el compuesto de la fórmula (VIII)



y a continuación el último se reduce en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado para dar el compuesto (IX)



- 5 el último se hace reaccionar a continuación en presencia de una base adecuada con o sin disolvente con cloroformiato de metilo o con dicarbonato de dimetilo para dar el compuesto de la fórmula (I)



y se transforma el compuesto resultante de la fórmula (I) opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La conversión (VI) → (VII) se efectúa por procedimientos conocidos por los expertos en la materia en un procedimiento de dos etapas, en primer lugar con la formación del iminoéster con metanolato de sodio en metanol a de 0 °C a +40 °C y después adición nucleófila de un equivalente de amoníaco, como por ejemplo amoníaco o cloruro de amonio, en ácido acético o un alcohol para formar la amidina (VII) a de +50 a +150 °C.

Alcoholes adecuados para la reacción (VI) → (VII) son alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VII) + (VIIIa) → (VIII) son alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetilico de glicol o éter dimetilico de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua.

También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan DMF y sulfolano.

Son bases adecuadas para la etapa de procedimiento (VII) + (VIIIa) → (VIII) hidróxidos alcalinos, por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos de metales alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a la trietilamina.

La reacción (VII) + (VIIIa) → (VIII) en general se realiza en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente de +80 °C a +120 °C, opcionalmente en un microondas. La conversión puede efectuarse a presión normal, elevada o reducida (p. ej. desde 50 a 500 kPa (desde 0,5 a 5 bar)). En general se emplea presión normal.

El compuesto de la fórmula (VIIIa) puede prepararse de manera análoga a la bibliografía L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533.

Las reducciones (VIII) → (IX) se efectúan en presencia de un catalizador adecuado en un disolvente inerte en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C con presión de hidrógeno (p. ej., de 0,1 a 10 MPa (de 1 a 100 bar)). Se da preferencia a un intervalo de temperatura de 40 °C a 80 °C y a un intervalo de presión de hidrógeno de 0,5 a 7 MPa (de 5 a 70 bar).

Son disolventes inertes para la reducción (VIII) → (IX), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetilico de glicol o éter dimetilico de dietilenglicol, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina, acetonitrilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a DMF y piridina.

Son catalizadores adecuados para la conversión (VIII) → (IX) por ejemplo paladio sobre carbono activado, platino sobre carbono, hidróxido de paladio o níquel Raney.

La reducción (VIII) → (IX) puede efectuarse como alternativa con un metal o una sal metálica, por ejemplo, hierro, cinc o cloruro de estaño (II) en un ácido adecuado, por ejemplo cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido acético en un intervalo de temperatura de +20 °C a +140 °C.

Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IX) → (I), por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetilico de glicol o éter dimetilico de dietilenglicol, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetileno o clorobenceno, hidrocarburos tales como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo, acetato de etilo o también agua. También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se da preferencia a isopropanol y tetrahidrofurano y a una mezcla de isopropanol y tetrahidrofurano.

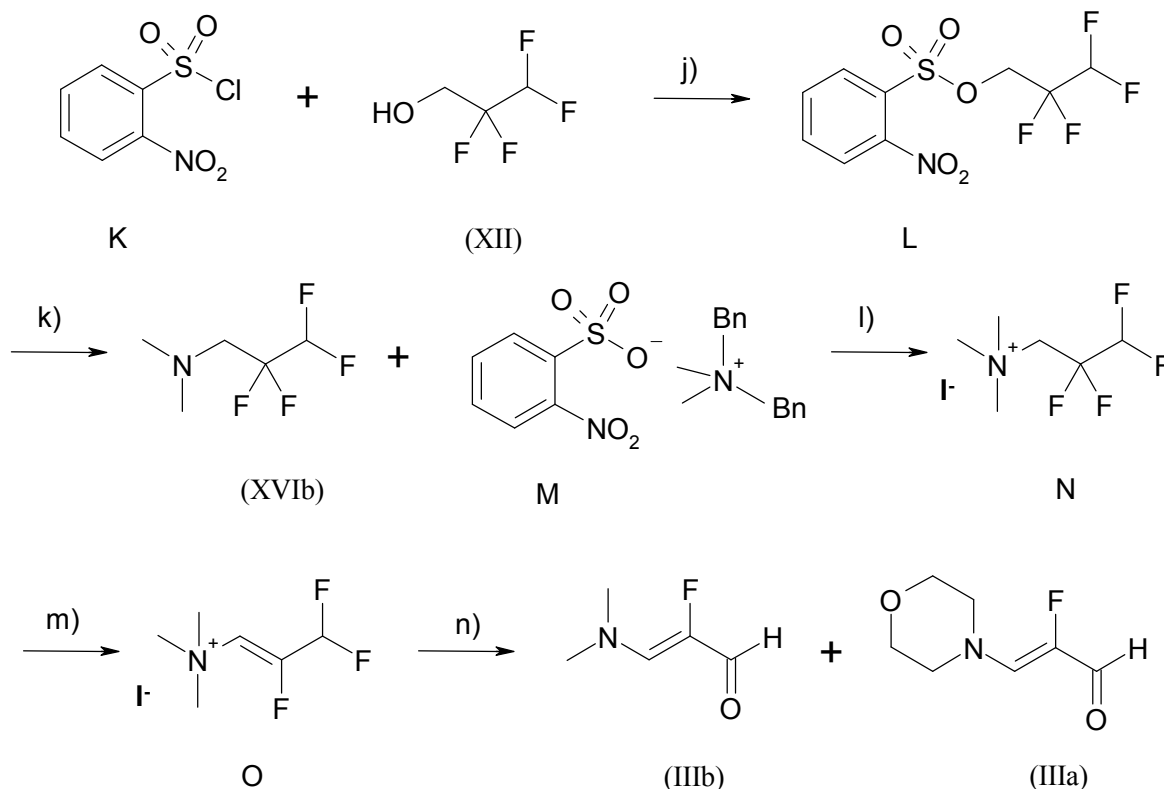
Son bases adecuadas para la etapa de procedimiento (IX) → (I) los hidruros alcalinos como hidruro de sodio, hidróxidos alcalinos, por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrogenocarbonatos alcalinos como hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, alcoholatos de metales alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a trietilamina.

La reacción (IX) → (I) por lo general se realiza en un intervalo de temperatura de -10 °C a +70 °C, preferentemente a de 0 °C a +50 °C. La reacción puede llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (p. ej., en el intervalo de 50 a 500 kPa (de 0,5 a 5 bar)). En general se emplea presión normal.

Los compuestos de la fórmula (IIa) se conocen por la bibliografía y se pueden preparar de manera análoga al Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569.

Los compuestos de la fórmula (III) se conocen por la bibliografía H. Yamanaka, S. Yamashita y T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993). La síntesis desvelada en ello se ilustra en el Esquema 4.

Esquema 4:



[k] 3 eq de dimetilbencilamina, 130 – 140 °C; l) 10 eq de CH₃I, reflujo, m) NaOH 1 M, 20 °C; n) DMSO-H₂O (1:1), morfolina, 40 °C, 3 h].

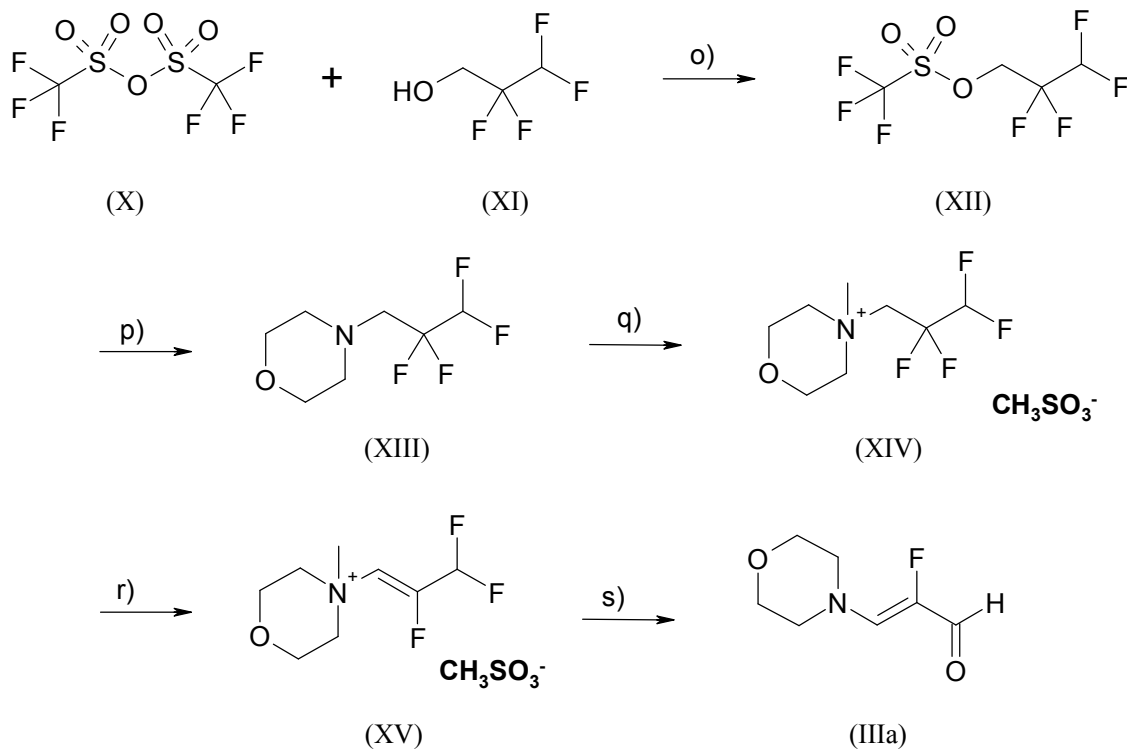
Una desventaja de este procedimiento es que en la preparación de (XVIb) de acuerdo con H. Yamanaka, M. Kuwabara, M. Okudo, K. Fukunishi y M. Nomura, Nippon Kagaku Kaishi (10) 1988-1994 (1985) solo se alcanza un rendimiento del 66 % y en este procedimiento se obtienen muy grandes cantidades (2,79 kg por kg (XVIb)) de subproducto (nitrobenzenosulfonato de dimetildibencilo) que deben ser separados y desechados.

Otra desventaja de este procedimiento es que, de acuerdo con H. Yamanaka, H. Ganbayashi, M. Kuwabara, K. Fukunishi y M. Nomura, Nippon Kagaku Kaishi (7) 1036-1043 (1988) partiendo de (XVIb) la alquilación requiere 10 equivalentes del agente de alquilación cancerígeno yoduro de metilo.

Otra desventaja de este procedimiento es que, de acuerdo con H. Yamanaka, S. Yamashita y T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993), la reacción de O con morfolina forma no solo el producto deseado (IIIb), sino también 11 % del subproducto (IIIa) que requiere una purificación compleja, siendo el resultado que la síntesis total para la preparación de (IIIb) solamente da un rendimiento total bajo y causa costes de producción elevados.

Sin embargo, la síntesis descrita en ello es inadecuada para la preparación de los aldehídos de la fórmula (III) a escala industrial, de modo que se ha desarrollado una síntesis nueva y eficiente que se ilustra a modo de ejemplo en el Esquema 5.

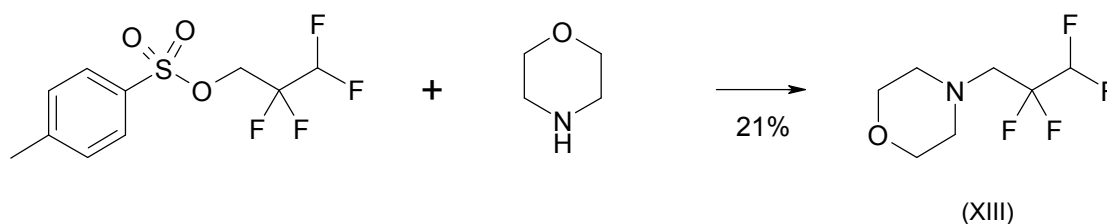
Esquema 5:



[o) sin disolvente; p) diclorometano o sin disolvente, morfolina; q) sin disolvente, metanosulfonato de metilo; r) NaOH, agua; s) morfolina/trietilamina].

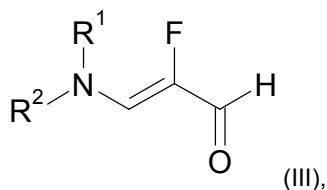
- 5 El compuesto de la fórmula (XIII) se conoce de acuerdo con la bibliografía Markovskii, L. N.; Kolesnik, N. P.; Shermolovich, Yu. G Zhurnal Obshchei Khimii (1980), 50(4), 826-829. La síntesis desvelada en ello se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6:

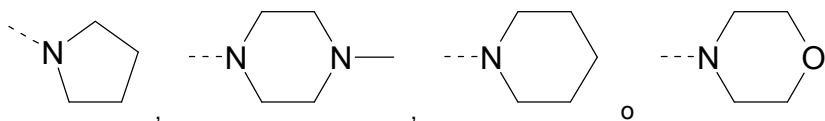


La síntesis descrita en ello, sin embargo, por razones que incluyen el rendimiento bajo, es inadecuada para la preparación de los aldehídos de la fórmula (III) a escala industrial.

Otro objeto de la divulgación es un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (III)

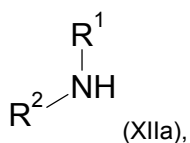


- 15 en la que R^1 y R^2 son independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son

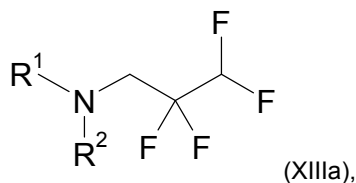


en el que se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico de la fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de la fórmula (XI) sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo de la fórmula (XII) resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XIIa)

5



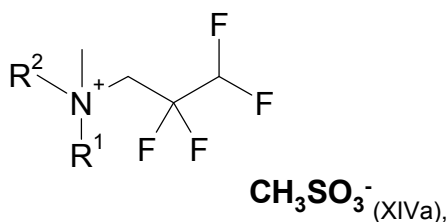
en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente,
para dar un compuesto de la fórmula (XIIIa)



en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente,

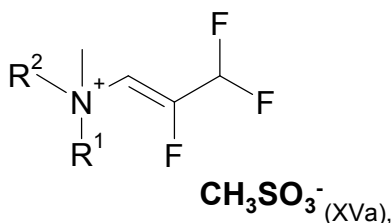
10

y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIVa)



en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente,

y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XVa)

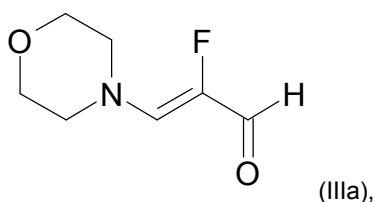


15

en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente,

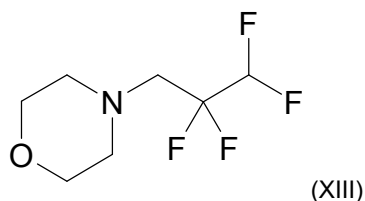
y finalmente se transforma en condiciones básicas para dar el compuesto de la fórmula (III).

Otro objeto de la divulgación es un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (IIIa)

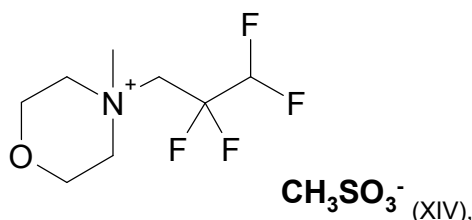


en la que se hace reaccionar anhídrido trifluorometanosulfónico de la fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol

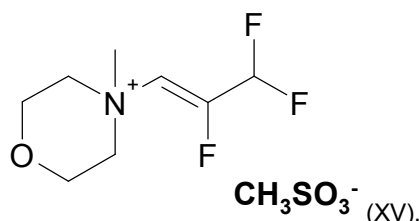
de la fórmula (XI) sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante de la fórmula (XII) se hace reaccionar con morfolina para dar un compuesto de la fórmula (XIII)



y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIV)



y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XV)



y finalmente con adición de morfolina para dar el compuesto de la fórmula (III).

La nueva síntesis tiene la ventaja con respecto al estado de la técnica que no es necesario aislar el intermedio (XII) ni los intermedios hasta ahora desconocidos (XIV) y (XV), lo que reduce mucho la complejidad industrial de la síntesis.

También los rendimientos de los aldehídos resultantes de la fórmula (III) con el nuevo procedimiento de síntesis son claramente mayores que en el estado de la técnica.

Condiciones básicas significa en el sentido de la invención para la etapa de procedimiento (XIVa) a (XVa) que el ácido formado durante la reacción se acepta por bases auxiliares, tales como por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trietilamina para formar las sales correspondientes.

Comparada con el estado de la técnica, la preparación de (XIII) se lleva a cabo con un rendimiento mucho más alto. Es ventajoso que para la preparación de (XII) no se requiere disolvente alguno y que el intermedio XII se usa sin purificación adicional en la etapa siguiente para dar (XIII).

Otra ventaja de este procedimiento es que en la preparación de (XIII) no se forman residuos significativos. También es ventajoso que a partir del trifluorometanosulfonato de morfolinio formado pueden recuperarse el ácido trifluorometanosulfónico y la morfolina.

Comparada con el estado de la técnica, la preparación de (XIV) solamente necesita un equivalente del agente de alquilación. La reacción se realiza sin disolvente y transcurre de manera prácticamente cuantitativa, por lo que se logra un elevado rendimiento en tiempo-espacio.

Otra ventaja de este procedimiento es que el producto (XIV) no se aísla, (XIV) se disuelve en agua y esta solución se hace reaccionar con solución de hidróxido sódico para dar (XV).

Otra ventaja de este procedimiento es que tampoco se aísla el producto (XV), la reacción de la solución acuosa con morfolina proporciona (IIIa) como el único producto en alto rendimiento.

Otra ventaja de este procedimiento es que se obtiene (IIIa) por cristalización con rendimiento total y pureza altos.

La ciclación del derivado de 5-aminopirazol del compuesto (IIa) con el aldehído del compuesto (III) para dar el compuesto de la fórmula (IV) se realiza en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de un ácido y opcionalmente de una sal de metal alcalino en un intervalo de temperatura de +10 °C a +200 °C, preferentemente a

de +20 °C a +100 °C, a presión normal, dentro de por ejemplo 2 a 50 horas, preferentemente en el período de 2 a 20 horas.

Los ácidos son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico. Se da preferencia a ácido metanosulfónico y a ácido clorhídrico.

- 5 Sales de metales alcalinos son cloruro de sodio o cloruro de litio. Una sal de metal alcalino preferida es cloruro de litio.

Son disolventes inertes, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol o *iso*-propanol, n-butanol, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes, acetronitrilo o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de disolventes. Se da preferencia a etanol, éter dimetílico de dietilenglicol o dioxano.

- 10

La formación preferida de la amida (IVa) → (V) se efectúa por reacción en un disolvente inerte con formamida en presencia de una base en un intervalo de temperatura de 0 °C a + 150 °C, preferentemente de +20 °C a +130 °C, a presión normal o elevada, en el período de 2 a 24 horas.

- 15 Disolventes inertes son por ejemplo alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o *iso*-propanol. Se da preferencia a etanol.

Son bases adecuadas para la etapa preferida de procedimiento (IVa) → (V) los carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, hidrocbonatos alcalinos tales como hidrocbonato de sodio o potasio, alcoholatos de metales alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o terc-butilato de potasio, o aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a metanolato de sodio y a etanolato de sodio. La formación de la amida (IVa) → (V) se realiza como alternativa por reacción con amoníaco en un intervalo de temperatura de 0 °C a +50 °C, preferentemente de +20 °C a +30 °C, a presión normal o elevada, en el período de 24 a 72 horas.

- 20

- 25 Disolventes inertes son, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol o *iso*-propanol. Se da preferencia a usar una solución de amoníaco en metanol en una concentración de 5 N a 7 N.

La deshidratación de la amida (V) al nitrilo (VI) se efectúa en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base adecuada, con un agente de deshidratación adecuado, tal como por ejemplo oxiclورو de fósforo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido acético o anhídrido trifluorometanosulfónico, en un intervalo de temperatura de 0 °C a +150 °C, preferentemente de +50 °C a +110 °C, en el período de 1 a 12 horas.

- 30

Se da preferencia al oxiclورو de fósforo.

Son disolventes inertes los éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF), éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo u otros disolventes, piridina, sulfolano, acetronitrilo o *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de disolventes. Se da preferencia a sulfolano y acetronitrilo.

- 35

Son bases adecuadas, por ejemplo, las aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se da preferencia a piridina.

Los compuestos descritos en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención también pueden estar en forma de sus sales, solvatos o solvatos de las sales.

- 40 Los compuestos que se han descrito en el contexto del procedimiento de acuerdo con la invención dependiendo de su estructura también pueden estar en forma de sus tautómeros.

Sales preferidas en el contexto de la invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención.

- 45 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, p. ej. sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

- 50 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención incluyen también sales de bases usuales, tal como a modo de ejemplo y con preferencia sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropiletamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina,

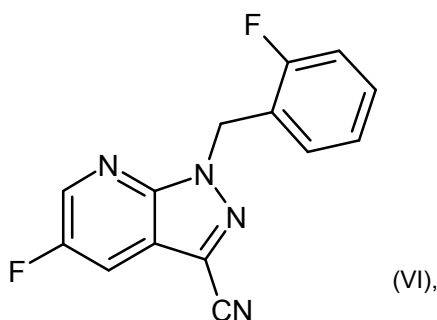
dihidroabietilamina, arginina, lisina, etilendiamina y metilpiperidina.

En el contexto de la invención, solvatos hace referencia a aquellas formas de los compuestos usados y preparados en el procedimiento de acuerdo con la invención que, en el estado sólido o líquido, por coordinación con moléculas de disolventes forman un complejo. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación es con agua.

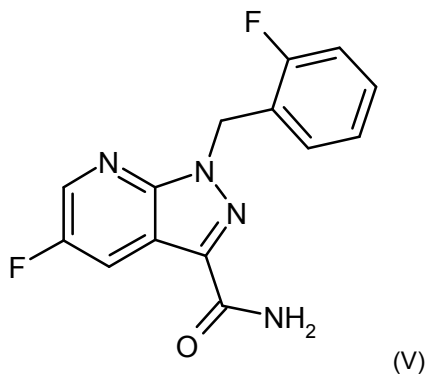
En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, salvo especificación de otra cosa, se definen como sigue: Alquilo representa en el contexto de la invención un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

La presente invención a continuación se ilustra en detalle por medio de ejemplos preferidos no limitantes y de ejemplos comparativos. Salvo indicación de otra cosa, todas las indicaciones de cantidades se refieren a porcentajes en peso.

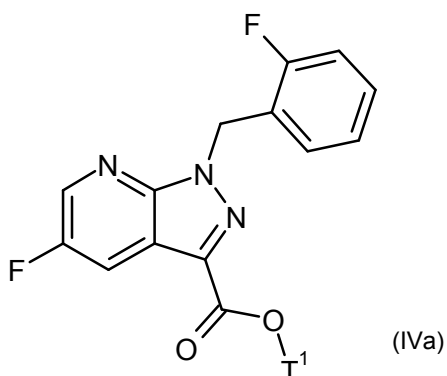
El objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (VI)



caracterizado porque el compuesto de la fórmula (V)



se prepara por la reacción de un éster de la fórmula (IVa)

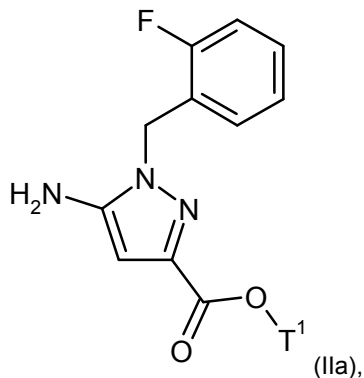


en la que

T¹ es alquilo (C₁-C₄)

con formamida.

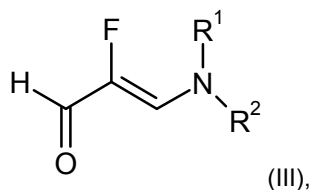
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se describe anteriormente, caracterizado porque se prepara un éster de la fórmula (IVa) por ciclación del derivado de 5-aminopirazol (IIa)



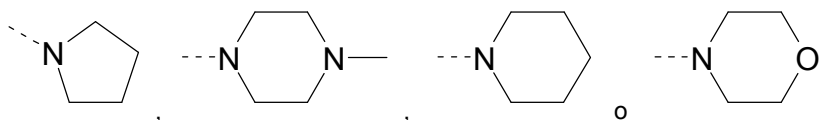
5 en el que

T¹ es alquilo (C₁-C₄),

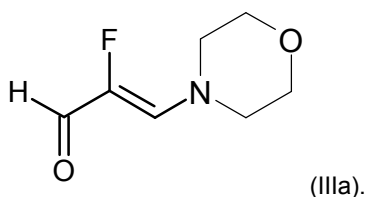
en presencia de un ácido y de una sal de metal alcalino con un aldehído de la fórmula (III)



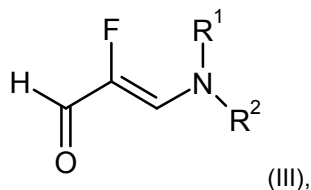
10 en la que R¹ y R² son cada uno independientemente metilo, etilo, isopropilo, fenilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son



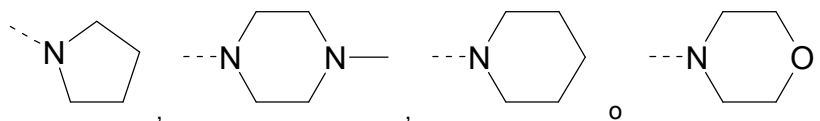
Otro objeto de la presente invención es un procedimiento como se describe anteriormente, caracterizado porque el aldehído en la reacción de ciclación es el compuesto de la fórmula (IIIa)



15 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de aldehídos de la fórmula (III)

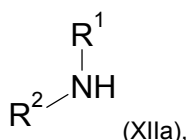


en la que R¹ y R² son cada uno independientemente metilo, etilo, isopropilo, fenilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son

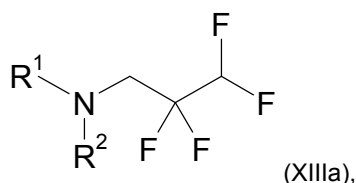


caracterizado porque se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XIIa)

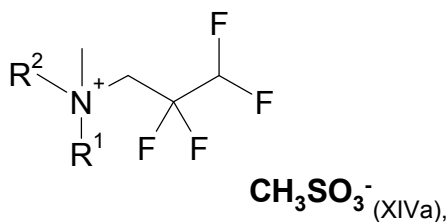
5



en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula (XIIIa)

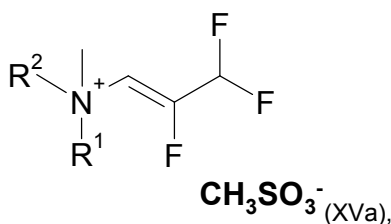


en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente,
 y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIVa)



10

en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente,
 y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XVa)

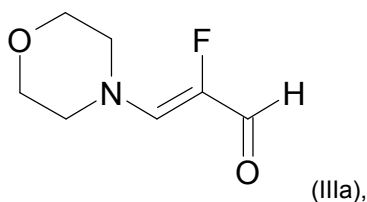


en la que R^1 y R^2 presentan los significados indicados anteriormente,

15

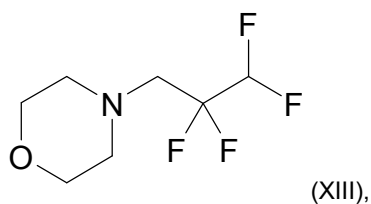
y finalmente se transforma en condiciones básicas para dar el compuesto de la fórmula (III).

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (IIIa)

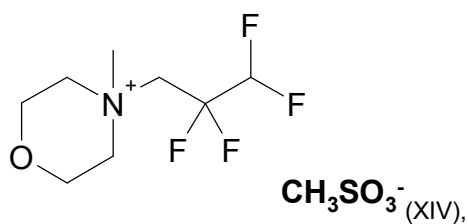


en el que se hace reaccionar el anhídrido trifluorometanosulfónico de la fórmula (X) con 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol de la fórmula (XI) sin disolvente y el trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo resultante de la fórmula (XII) se hace reaccionar con morfolina para dar un compuesto de la fórmula (XIII)

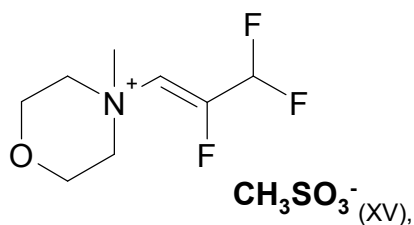
20



y con metanosulfonato de metilo para dar un compuesto de la fórmula (XIV)



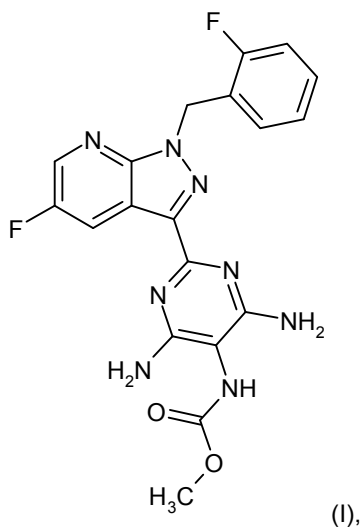
y con hidróxido de sodio para dar un compuesto de la fórmula (XV)



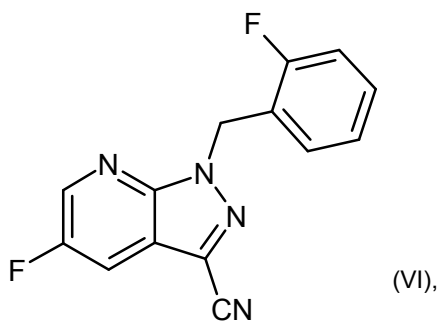
5

y finalmente con la adición de morfolina para dar el compuesto de la fórmula (IIIa).

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I)



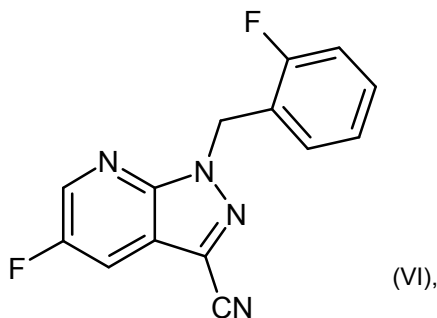
caracterizado porque se usan compuestos de la fórmula (VI)



10

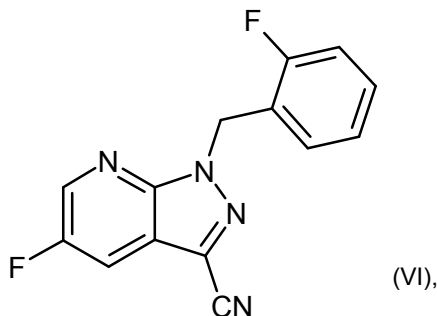
que están caracterizados porque se preparan de acuerdo con el procedimiento especificado anteriormente y se transforman dado el caso los compuestos resultantes de la fórmula (I) dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I), caracterizado porque se usan compuestos de la fórmula (VI)



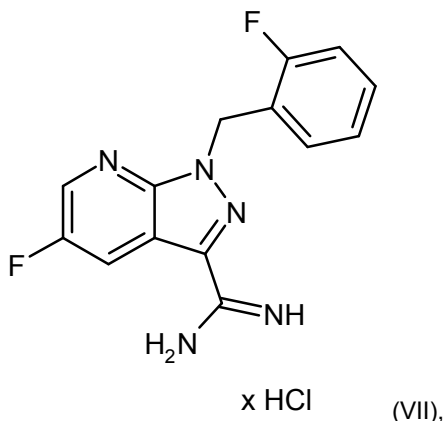
que están caracterizados porque se preparan de acuerdo con el procedimiento especificado anteriormente y se transforman dado el caso los compuestos resultantes de la fórmula (I) dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 10 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I), caracterizado porque se usan compuestos de la fórmula (VI)

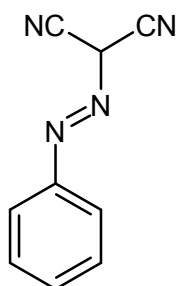


que están caracterizados porque se preparan de acuerdo con el procedimiento especificado anteriormente y se transforman dado el caso los compuestos resultantes de la fórmula (I) dado el caso con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 15 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de preparación del compuesto (I), caracterizado porque se usa el compuesto de la fórmula (VI), que se prepara de acuerdo con el procedimiento especificado anteriormente, transformándose el compuesto de la fórmula (VI) en el compuesto de la fórmula (VII)

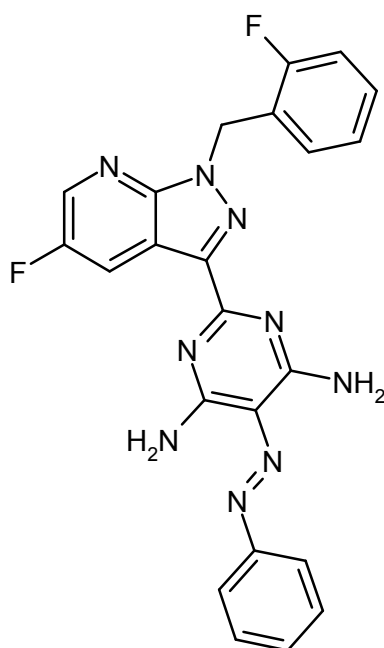


- 20 haciéndose reaccionar a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de la fórmula (VIIIa)



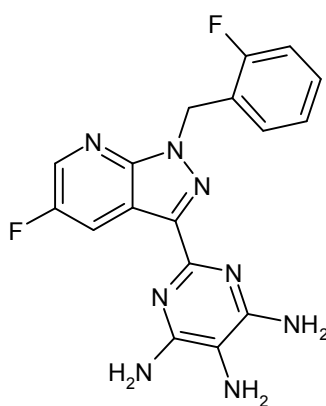
(VIIIa)

para dar el compuesto de la fórmula (VIII)



(VIII),

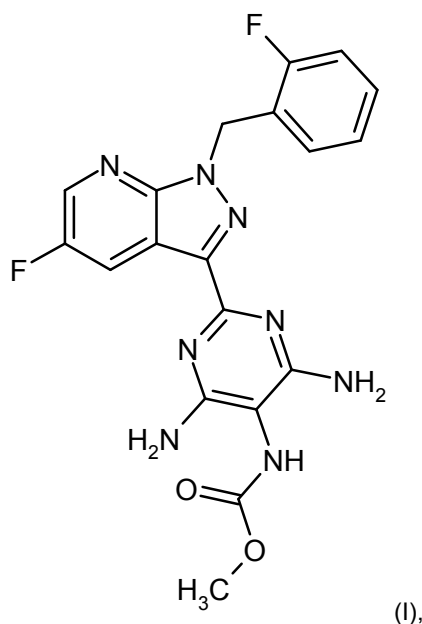
5 y a continuación reduciendo el último en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado para dar el compuesto (IX)



(IX),

10 y a continuación haciendo reaccionar el último con cloroformiato de metilo o con dicarbonato de dimetilo en presencia de una base adecuada con o sin disolvente para dar el compuesto de la fórmula (I) y se transforman los compuestos de la fórmula (I) resultantes opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases adecuados en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

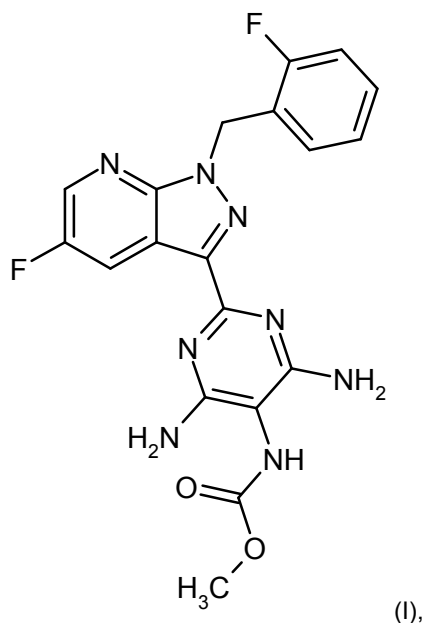
Otro objeto de la divulgación es el compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina de la modificación I



caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 5,9, 6,9, 22,7.

- 5 Otro objeto de la divulgación es el compuesto de la fórmula (I) en la modificación (I) como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 5,9, 6,9, 16,2, 16,5, 24,1, 22,7, 24,7.

Otro objeto de la divulgación es el compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina de la modificación I



caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1707, 1633, 1475 cm^{-1} .

- 10 Compuesto de la fórmula (I) en la modificación (I) como se ha descrito anteriormente, caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1707, 1633, 1566, 1475, 1255, 1223 cm^{-1} .

- 15 Otro objeto de la divulgación es un procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina de la modificación I, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) en el presente caso en una o más modificaciones o como un solvato en un disolvente inerte se agita a una temperatura de 20 °C - 120 °C y se aísla el compuesto de la fórmula (I) en la modificación cristalina I. Disolventes preferidos para el procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina de la modificación I son una mezcla de acetato de etilo/etanol/agua, isopropanol, una mezcla de isopropanol/agua, metanol, una mezcla de metanol/agua, acetonitrilo,

acetona, tetrahidrofurano y éster metil-terc-butílico.

Un intervalo de temperatura preferido para el procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina de la modificación I es de 20 °C a 90 °C.

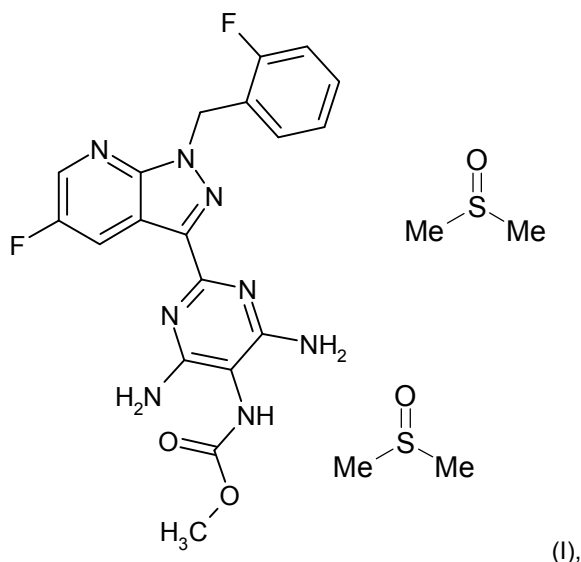
5 Otro objeto de la divulgación es un compuesto de la fórmula (I) en la modificación (I) como se describe anteriormente para el tratamiento de trastornos.

10 Otro objeto de la presente invención es un medicamento que contiene un compuesto de la fórmula (I) en la modificación (I) como se ha descrito anteriormente y no contiene proporciones mayores de otra forma del compuesto de la fórmula (I) en la modificación (I) como se describe anteriormente. Medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) en la modificación (I) como se ha descrito anteriormente en más de 90 por cien en peso respecto de la cantidad total del compuesto contenido de la fórmula (I) en la modificación (I) como se ha descrito anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso del compuesto de la fórmula (I) en la modificación (I) como se ha descrito anteriormente. Para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos cardiocirculatorios.

15 Otro objeto de la presente invención es el procedimiento para el tratamiento de trastornos cardiocirculatorios administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) en la modificación (I) como se ha descrito anteriormente.

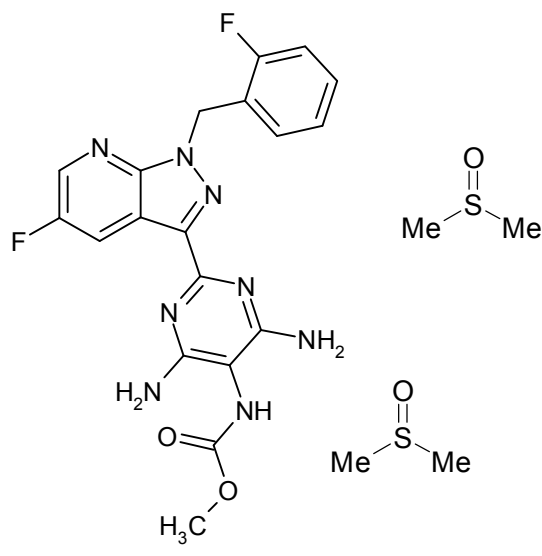
Otro objeto de la divulgación es el compuesto de la fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido



caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 18,8, 20,3, 21,7.

20 Otro objeto de la divulgación es el compuesto de la fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido, caracterizado porque el difractograma de rayos X del compuesto muestra valores máximos de pico del ángulo 2 theta a 12,0, 16,6, 17,8, 18,8, 20,3, 21,7.

Otro objeto de la divulgación es el compuesto de la fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido

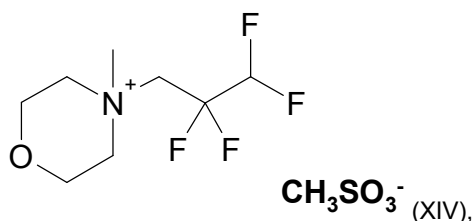


caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1720, 1628, 1481 cm^{-1} .

Otro objeto de la divulgación es el compuesto de la fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido, caracterizado porque el espectro IR del compuesto muestra valores máximos de bandas a 1720, 1628, 1481, 1234, 1041, 1017 cm^{-1} .

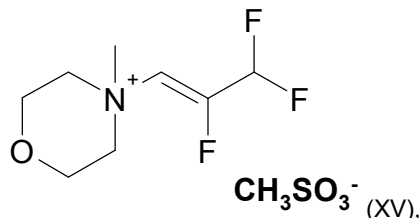
Otro objeto de la divulgación es un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula (I) como solvato de di-dimetilsulfóxido en forma cristalina, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) en el presente caso en una o varias modificaciones o como un solvato en dimetilsulfóxido o una mezcla de dimetilsulfóxido y un disolvente inerte, como por ejemplo acetato de etilo, se agita a una temperatura de 20 - 120 $^{\circ}\text{C}$ y se aísla el solvato de di-dimetilsulfóxido. Se da preferencia a un intervalo de temperatura de 20 a 90 $^{\circ}\text{C}$.

Otro objeto de la divulgación es el compuesto de la fórmula (XIV)



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otro objeto de la divulgación es el compuesto de la fórmula (XV)



y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

Ac	Acetilo
IQ	Ionización química (en EM)
IQD	Ionización química directa (en EM)
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

d. Th.	del valor teórico (en rendimiento)
eq.	Equivalente(s)
IEN	Ionización por electronebulización (en EM)
Et	Etilo
EM/CG	Espectrometría de masa acoplada a cromatografía de gases
sat.	Saturado
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
AV	Alto vacío
conc.	Concentrado
EM/CL	Espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
Me	Metilo
Min	Minuto(s)
EM	Espectrometría de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rac	Racémico/racemato
R _f	Factor de retención (en cromatografía de capa fina en gel de sílice)
TA	Temperatura ambiente
R _t	Tiempo de retención (en HPLC)
CFS	Cromatografía de fluidos supercríticos
THF	Tetrahidrofurano
UV	Espectrometría ultravioleta
v/v	Relación volumen a volumen (de una solución)

Todos los datos de la difracción de rayos X en polvo se obtuvieron con los siguientes parámetros de adquisición:

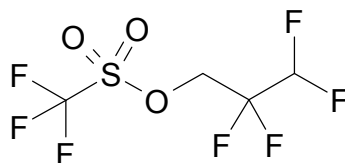
	Sistema difractométrico	PANalytical XPERT-PRO
	Eje de escaneo	Gonio
5	Material de ánodo	Cu
	K-Alfa1 [Å]	1,54060
	K-Alfa2 [Å]	1,54443
	Relación K-A2 / K-A1	0,50000
	Modo de escaneo:	transmisión
10	Tipo de escaneo:	2 theta: omega
	Dato 2 theta:	± 0,2°

Todos los datos de la espectroscopía infrarroja se obtuvieron con los siguientes parámetros de adquisición:

	Espectrómetro:	Perkin Elmer Spectrum One con unidad ATR diamante
	Parámetros:	32 escaneos
15	Resolución:	2 cm ⁻¹

Ejemplo 1

Trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo



Procedimiento A:

- 20 Se calentaron 252,5 g (0,895 mol) de anhídrido trifluorometanosulfónico a 40 °C y a esta temperatura se añadieron con enfriamiento 130,0 g (0,984 mol) de 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol. Después de finalizada la adición medida se calentó la mezcla de reacción a 70°-75 °C y se agitó durante 2 h. Se enfrió a 20 °C y la solución de reacción se usó sin purificación adicional en la reacción para obtener el ejemplo 2.

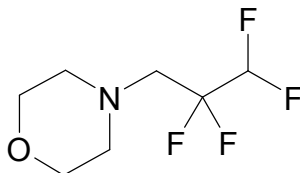
Procedimiento B:

- 25 Se enfriaron 50,0 g (0,379 mol) de 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol a 0 °C y a 0° - 4 °C se añadieron gota a gota 106,8 g (0,379 mol) de anhídrido trifluorometanosulfónico. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 25 °C, se calentó a 70°-75 °C y se agitó durante 2 h. Se enfrió a 20 °C y la solución de reacción se destiló a 116° - 118 °C. Esto dio 85,1 g (85,1 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,69 (t, $J=11,86$ Hz, 2 H) 5,54 - 6,23 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo 2

4-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)morfolina



5 Procedimiento A:

Se disolvieron 311,9 g (3,58 mol) de morfolina en 290 ml de diclorometano y se enfrió a -15°C . A $-15^\circ - 0^\circ\text{C}$ se añadieron 371,4 g (máx. 0,895 mol) de la solución de reacción del Ejemplo 1 con enfriamiento gota a gota y a continuación se agitó durante 30 min a $0^\circ - 5^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 4,5 h. Después de enfriar a 20°C , se añadieron 320 ml de agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó tres veces con respectivamente 190 ml de agua y se concentró en un rotavapor a $30^\circ\text{C}/30$ hPa (30 mbar). El residuo (160,7 g) se destiló a $67^\circ - 68^\circ\text{C}/18$ hPa (18 mbar). Esto dio 151,7 g (84,3 % del valor teórico) del compuesto del título.

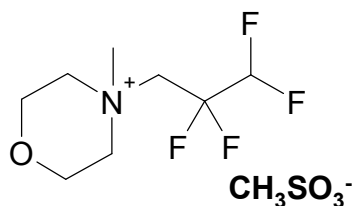
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,53 - 2,70 (m, 4 H) 2,89 (tt, $J=14,03$, 1,74 Hz, 2 H) 3,61 - 3,78 (m, 4 H) 5,83 - 6,22 (m, 1 H) ppm.

15 Procedimiento B:

Se enfriaron 158,5 g (1,82 mol) de morfolina a 5°C . A $5^\circ - 10^\circ\text{C}$ se añadieron gota a gota 189,5 g (máx. 0,455 mol) de la solución de reacción del Ejemplo 1 con enfriamiento y a continuación se agitó durante 30 min a $5^\circ - 10^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante 1 h. Después de enfriar a 20°C se añadieron 160 ml de agua y 160 ml de tolueno y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con 160 ml de agua y se concentró en un rotavapor a $50^\circ\text{C}/50$ hPa. El residuo (81,0 g) se destiló a $67^\circ - 68^\circ\text{C}/18$ hPa. Esto dio 77,0 g (84,1 % del valor teórico) del compuesto del título.

Ejemplo 3

Metanosulfonato de 4-metil-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)morfolin-4-io



25 Procedimiento A:

Se calentaron 143,7 g (1,31 mol) de metanosulfonato de metilo a 135°C y a esta temperatura se añadieron gota a gota 250,0 g (1,243 mol) del compuesto del ejemplo 2. A continuación se agitó durante 22 h a 100°C . La mezcla de reacción se enfrió a 85°C y se añadieron 375 ml de isopropanol. Después de enfriar a $0^\circ - 5^\circ\text{C}$ se agitó durante 30 min adicionales y el producto se separó por succión. Se lavó tres veces con respectivamente 125 ml de isopropanol y se secó en la cabina de secado al vacío a 45°C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 336,8 g (87,1 % del valor teórico) del compuesto del título.

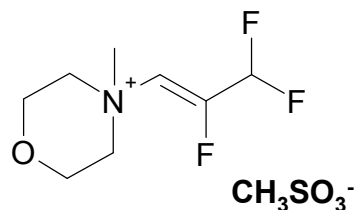
RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ = 2,81 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 3,68 - 3,93 (m, 4 H) 4,01 - 4,24 (m, 4 H) 4,33 - 4,51 (m, 2 H) 6,13 - 6,48 (m, 1 H) ppm.

Procedimiento B:

Se calentaron 20,0 g (181,3 mmol) de metanosulfonato de metilo a 135°C y a esta temperatura se añadieron gota a gota 35,1 g (172,7 mmol) del compuesto del ejemplo 2. Se agitó durante 3 h a 135°C y a continuación se añadieron 40 ml de agua. Después de enfriar a 50°C se usó la solución acuosa del compuesto del título en la fase siguiente (véase Ejemplo 4).

Ejemplo 4

Metanosulfonato de 4-metil-4-[2,3,3-trifluoroprop-1-en-1-il]morfolin-4-io



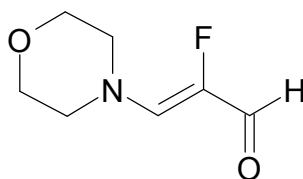
- 5 A la solución acuosa del compuesto del ejemplo 3, Procedimiento B (máx. 172,7 mmol) se añadieron a 50° - 55 °C 16,9 g (189,9 mmol) de solución de hidróxido sódico al 45 % y se agitó durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se separaron por succión las sales precipitadas y se lavaron con 5 ml de agua. La solución acuosa del producto (102,1 g; máx. 172,7 mmol) se usó en la fase siguiente (véase Ejemplo 5).

Para fines analíticos se concentró y se secó una muestra.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 2,81 (s, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 3,97 - 4,09 (m, 4 H) 4,12 - 4,20 (m, 2 H) 6,39 - 6,69 (m, 1 H) 6,74 - 6,83 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo 5

2-Fluoro-3-(morfolin-4-il)acrilaldehído



Procedimiento A:

- 15 Una solución acuosa del compuesto del ejemplo 4, (máx. 251,5 mmol) se calentó a 75 °C. A continuación, se añadieron 43,8 g (503 mmol) de morfolina y 76,3 g (755 mmol) de trietilamina gota a gota. Se agitó durante 2 h a 75 °C, se enfrió a 23 °C y se añadieron 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina. Se separaron las fases, la fase acuosa se lavó con una mezcla de 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina, las fases orgánicas reunidas se filtraron, se lavaron con 250 ml de solución sat. acuosa de carbonato de potasio y a 40 °C se concentraron en un rotavapor. Se añadieron 50 ml de tolueno y se continuó concentrando. Esto dio 34,2 g (81,9 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 20

Procedimiento B:

- 25 Una mezcla de 43,8 g (503 mmol) de morfolina y 76,3 g (755 mmol) de trietilamina se calentó a 75 °C y se añadió una solución acuosa del compuesto del ejemplo 4, (máx. 251,5 mmol) en el periodo de 25 min. A continuación, se agitó a 75 °C durante 2 h, se enfrió a 23 °C y se añadieron 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina. La mezcla se filtró, se separaron las fases, la fase acuosa se lavó con una mezcla de 290 ml de diclorometano y 100 ml de trietilamina, las fases orgánicas reunidas se lavaron con 250 ml de solución sat. acuosa de carbonato de potasio y a 40 °C se concentraron en un rotavapor. Se añadieron 50 ml de tolueno y se continuó concentrando. Esto dio 35,3 g (83,4 % del valor teórico) del compuesto del título.

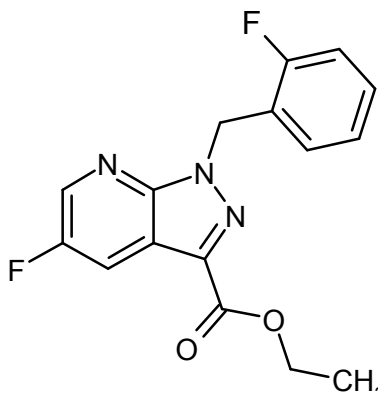
- 30 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 3,51 - 3,60 (m, 4 H) 3,72 - 3,83 (m, 4 H) 6,16 (d, J=27,1 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=18,9 Hz, 1 H) ppm.

Procedimiento C:

- 35 Una mezcla de 30,2 g (345,3 mmol) de morfolina y 52,5 g (518,0 mmol) de trietilamina se calentó a 75 °C y a 75° - 80 °C se añadió gota a gota la solución acuosa del compuesto del ejemplo 4, Procedimiento B (máx. 172,7 mmol). Se agitó durante 2 h a reflujo, se enfrió a 23 °C y se lavó con 100 ml de diclorometano. La fase acuosa se lavó dos veces con una mezcla de 100 ml de diclorometano y 15 ml de trietilamina, las fases orgánicas reunidas se lavaron con 85 ml de solución sat. acuosa de carbonato de potasio y a 45° - 50 °C se concentraron al vacío. Se añadieron 120 ml de tolueno y se separaron por destilación 60 ml de tolueno. La suspensión se agitó durante una noche a temperatura ambiente, el producto se separó por succión y se secó en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 19,2 g (68,3 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 40

Ejemplo 6

5-Fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxilato de etilo

**Procedimiento A:**

- 5 Se dispusieron 22,3 g (84,8 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) en 59,5 ml de etanol y a TA se añadieron 11,0 ml (169,6 mmol) de ácido metanosulfónico, 9,0 g (212,1 mmol) de cloruro de litio y 15,0 g (84,8 mmol) del compuesto del ejemplo 5. La mezcla se agitó durante 4,5 h a temperatura de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se separó por succión, se lavó dos veces con 4,5 ml de etanol y se agitó durante 1 h con 325 ml de agua. Los sólidos se separaron por succión, se lavaron dos veces con 11,5 ml de agua y se secaron en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 21,8 g (81,0 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM (IENpos): $m/z = 318 (M+H)^+$

- 15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,37$ (t, 3H), 4,40 (c, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,15 - 7,27 (m, 3H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,78 (s a., 1H) ppm.

Procedimiento B:

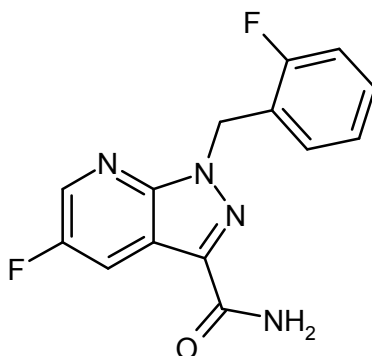
- 20 Se dispusieron 27,0 g (635,2 mmol) de cloruro de litio y 42,2 g (254,1 mmol) del compuesto del ejemplo 5 en 75 ml de etanol y se calentaron a temperatura de reflujo. A esta temperatura se añadió una solución de 66,9 g (254,1 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) y 33,0 ml (508,2 mmol) de ácido metanosulfónico en 180 ml de etanol en el período de 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo, a continuación se añadieron 120 ml de isopropanol, se enfrió a 62 °C, se inoculó con 0,6 g del compuesto del título y en el período de 4 h se enfrió a 5 °C. El producto se separó por succión, se agitó con 120 ml de isopropanol, se separó por succión, se lavó con 180 ml de agua, se mezcló durante 0,5 h con 300 ml de agua, se separó por succión, se lavó con 300 ml de agua y se secó en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 65,1 g (80,7 % del valor teórico) del compuesto del título.

Procedimiento C:

- 30 Se dispusieron 5,42 g (20,6 mmol) de 5-amino-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (preparación descrita para el Ejemplo 20A en el documento WO 00/06569) en 20 ml de etanol y se introdujeron 1,5 g (41,1 mmol) de cloruro de hidrógeno. Esta solución se añadió en el período de 10 min a 3,42 g (20,6 mmol) del compuesto del ejemplo 5 en 50 ml de etanol a temperatura de reflujo. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura de reflujo, a continuación se añadieron 10 ml de isopropanol y se enfrió a 5 °C. El producto se separó por succión, se lavó con 10 ml de isopropanol y se secó en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 4,84 g (74,2 % del valor teórico) del compuesto del título.

Ejemplo 7

5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida



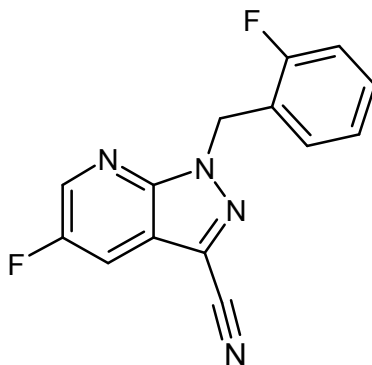
A 7,0 g (22,1 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6 se añadieron 10 ml de etanol, 14,9 ml (441,2 mmol) de formamida y 3,6 g (66,2 mmol) de solución de metilato de sodio en metanol (al 30 %). La mezcla de reacción se calentó a 95° - 100 °C y allí se separaron por destilación las sustancias de punto de ebullición bajo. Se agitó durante 1,5 h a 125 °C, se añadieron 30 ml de agua, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se separó por succión el sólido precipitado, se lavó tres veces respectivamente con 8,5 ml de agua y se secó en la cabina de secado al vacío a 45 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 6,2 g (97,5 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM (IENpos): $m/z = 289 (M+H)^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 3H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,60 (s a., 1H), 7,87 (s a., 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H) ppm.

Ejemplo 8

5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



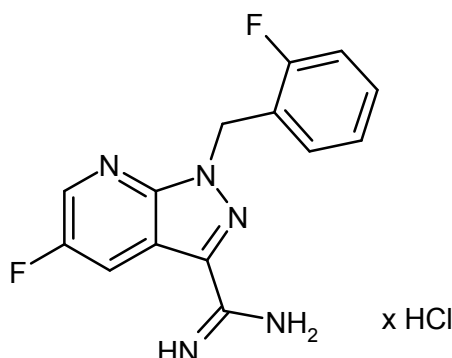
Se calentaron 17,3 g (60,0 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 en 40,5 ml de sulfolano y 5,4 ml de acetonitrilo a 103° - 107 °C. Posteriormente se añadieron lentamente gota a gota con agitación 6,9 g (45,0 mmol) de oxiclورو de fósforo, se enjuagó posteriormente el embudo de goteo con 2,8 ml de acetonitrilo, a continuación se agitó durante 1,5 h a 107 °C hasta la transformación completa (HPLC). Después se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 2,8 ml de sulfolano/acetonitrilo (5:1 vol/vol) y a continuación 17,8 ml de agua. Se agitó durante 0,5 h, se añadió gota a gota una solución de 9,4 g agua con amoníaco (al 28 %) en 22,7 ml de agua y se agitó durante otras 2 h. Se separó por succión el sólido precipitado, se lavó tres veces respectivamente con 20,5 ml de agua y se secó en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 14,7 g (91,9 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM (IENpos): $m/z = 271 (M+H)^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5,87$ (s, 2H), 7,17 - 7,42 (m, 4H), 8,52 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H) ppm.

Ejemplo 9

Clorhidrato de 5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboximidamida



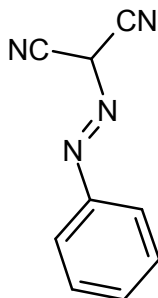
Se suspendieron 406,0 g (1,50 mol) del compuesto del ejemplo 8 en 2,08 l de etanol. A continuación se añadieron 54,1 g (0,30 mol) de metanolato de sodio en metanol (al 30 %) y durante una noche se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 88,4 g (1,65 mol) de cloruro de amonio, se calentó a 65 °C y se agitó durante 3,5 h a 65 °C. Se separaron los disolventes por destilación y el residuo se agitó durante una noche con 1,6 l de acetato de etilo. Se separaron por succión los sólidos precipitados, se lavaron dos veces respectivamente con 140 ml de acetato de etilo y se secaron en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 441,4 g (90,7 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM (IENpos): $m/z = 288 (M+H)^+$

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5,90$ (s, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 9,35 (s a, 3H) ppm.

Ejemplo 10

[(E)-fenildiazenil]malononitrilo



Procedimiento A:

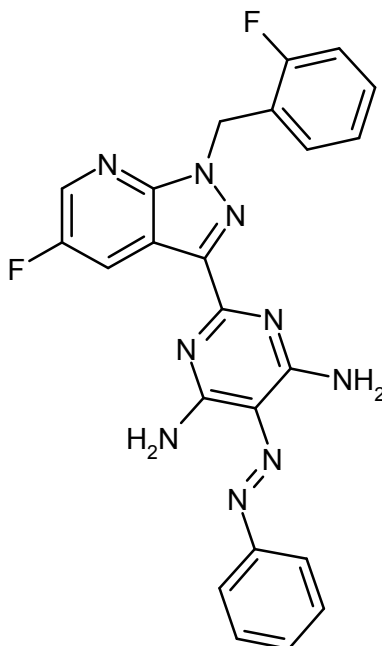
A 1525 ml de agua y 117,5 g (1,26 mol) de anilina se añadieron gota a gota a 0° - 5 °C 262 g de ácido clorhídrico conc. (2,59 mol) y 117,5 ml de agua. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 87,1 g (1,26 mol) de nitrito de sodio en 222,5 ml de agua durante 1 h, se enjuagó posteriormente con 60 ml de agua y se agitó durante 15 min a 0° - 5 °C. Después, a esta temperatura se añadió gota a gota en el período de 45 min una solución de 131,4 g (1,60 mol) de acetato de sodio en 665 ml de agua (19 ml), se enjuagó con 60 ml de agua y en el período de 1 h se añadió gota a gota una solución de 83,4 g (1,26 mol) de dinitrilo de ácido malónico en 233 ml de etanol. Se usaron para enjuagarlo 68,5 ml de etanol y se agitó durante 2 h a 0° - 5 °C. Los sólidos de color amarillo se separaron por succión y se lavaron tres veces respectivamente con 625 ml de agua y con 488 ml de tolueno frío. El residuo aún húmedo se disolvió en 872 g de DMF. Esto dio una solución de 1117,0 g de DMF del compuesto del título.

Procedimiento B:

A 508,5 ml de agua y 39,2 g (0,42 mol) de anilina se añadieron gota a gota a 0° - 5 °C 87,4 g de ácido clorhídrico conc. (0,86 mol) y 39,5 ml de agua. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 29,0 g (0,42 mol) de nitrito de sodio en 74,5 ml de agua durante 1 h, se enjuagó posteriormente con 20 ml de agua y se agitó durante 15 min a 0° - 5 °C. Después, se añadió gota a gota a esta temperatura en el período de 45 min una solución de 43,8 g (0,54 mol) de acetato de sodio en 221,5 ml de agua, se enjuagó posteriormente con 20 ml de agua y en el período de 1 h se añadió gota a gota una solución 27,8 g (0,42 mol) de dinitrilo de ácido malónico en 77,5 ml de etanol. Se usaron posteriormente 23 ml de etanol para enjuagarlo y se agitó durante 2 h a 0° - 5 °C. Se separaron por succión los sólidos de color amarillo y se lavaron tres veces respectivamente con 208,5 ml de agua y con 162,5 ml de tolueno frío. Se obtuvieron 103,1 g de producto húmedo. Se disolvieron 13,8 g del producto húmedo en 13,9 g de sulfolano. Esto dio 27,7 g de la solución de sulfolano del compuesto del título.

Ejemplo 11

2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-[(E)-fenildiazenil]-pirimidin-4,6-diamina

**Procedimiento A:**

- 5 En 1059 ml de DMF se suspendieron 448,2 g (1,38 mol) del compuesto del ejemplo 9. Se calentó a 85 °C y a esta temperatura se añadieron gota a gota 212 ml (1,52 mol) de trietilamina. A continuación, se añadieron gota a gota en el período de 20 min 1751 g de la solución del DMF del ejemplo 10, se enjuagó con 490 ml de DMF y durante una noche se agitó a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadieron gota a gota 656 ml de agua y se agitó durante 0,5 h a TA, después se enfrió a 0° - 5 °C y se agitó durante 1 hora adicional. Los sólidos se retiraron por succión, se lavaron dos veces respectivamente con una solución de 1443 g de agua y 236 g de metanol y a continuación se lavaron con 586 ml de metanol, se secaron con succión y se secaron en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 522,2 g (82,5 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,84 (s, 2 H) 7,14 - 7,28 (m, 3 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,95 (s a, 2 H) 8,02 (dd, 2 H) 8,50 (s a, 2 H) 8,70 - 8,73 (m, 1 H) 9,02 - 9,06 (m, 1 H) ppm.

Procedimiento B:

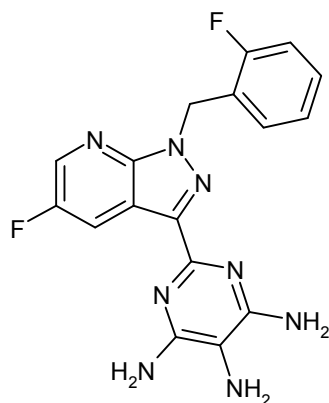
- 15 En 72 ml de DMF se suspendieron 30,0 g (92,7 mmol) del compuesto del ejemplo 9. Se calentó a 100 °C y a esta temperatura en el período de 30 min se añadió gota a gota una mezcla de 14,2 ml (101,9 mmol) de trietilamina y 150 g de la solución de DMF del ejemplo 10. Se usaron posteriormente 30 ml de DMF para enjuagarlo y se agitó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 95° - 90 °C, en el período de 10 min se añadieron gota a gota 24 ml de agua, después se enfrió a 0° - 5 °C en el período de 1,5 h y se agitó durante 1 h. El sólido se retiró por succión, se lavó con una solución de 60 g agua y 60 g dimetilformamida, se lavó dos veces, respectivamente con una solución de 50 g de agua y 50 g de metanol y a continuación se lavó con 40 ml de metanol, se secó con succión y se secó en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 35,5 g (83,7 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 20

Procedimiento C:

- 25 En 15,6 ml de sulfolano se suspendieron 11,7 g (36,0 mmol) del compuesto del ejemplo 9. Se calentó a 100 °C y a esta temperatura en el período de 35 min se añadió gota a gota una mezcla de 5,5 ml (39,6 mmol) de trietilamina y 27,7 g de la solución de sulfolano del Procedimiento B del ejemplo 10. Se usaron para enjuagarlo 2 ml de sulfolano y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 60 °C, se añadieron gota a gota 90 ml de isopropanol, después en el período de 15 min se enfrió a 0° - 5 °C y se agitó durante 2,5 h. Los sólidos se retiraron por succión, se lavaron tres veces, respectivamente con 50 g de agua y 24 ml de isopropanol, se secaron con succión y se secaron en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 14,2 g (85,9 % del valor teórico) del compuesto del título.
- 30

Ejemplo 12

- 35 2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-4,5,6-triamina



Procedimiento A:

En 1,82 l de DMF se dispusieron 182,0 g (0,39 mol) del compuesto del ejemplo 11 y a continuación se añadieron 4,2 g de paladio (al 5 % sobre carbón, humedecido al 50 % con agua). Se llevó a cabo hidrogenación a 60 °C y a 6000000 pascales (60 bar) de presión de hidrógeno con agitación durante una noche. La preparación se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó posteriormente con 150 ml de DMF y después con 150 ml de metanol y se concentró a 60° - 70 °C hasta un peso de 425 g de residuo de destilación. El residuo se calentó a 75° - 80 °C, a esta temperatura se añadieron gota a gota 300 ml de metanol y se agitó durante 15 min. En el período de 1 h se enfrió a TA, a continuación se añadieron gota a gota 1290 ml de agua y la mezcla se agitó durante una noche. Los sólidos se retiraron por succión, se lavaron dos veces respectivamente con 500 ml de agua, se secaron con succión y se secaron en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 159,7 g del compuesto del título. El producto tiene un contenido de 73,7 % en peso y 12,4 % en peso de DMF (80,3 % del valor teórico) y se usó así en la etapa siguiente. Según la intensidad del lavado con agua, el contenido de DMF estuvo en el intervalo de 10 – 17 % en peso.

Procedimiento B:

Se suspendieron 25,0 g de los sólidos que contienen DMF del Procedimiento A en 220 ml de agua y se filtraron con succión por un filtro de vacío. Se lavó cuatro veces respectivamente con 100 ml de agua caliente a 95 °C en el filtro de vacío, se secaron sobre el filtro con succión y se secaron en una cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 21,2 g del compuesto del título sin DMF.

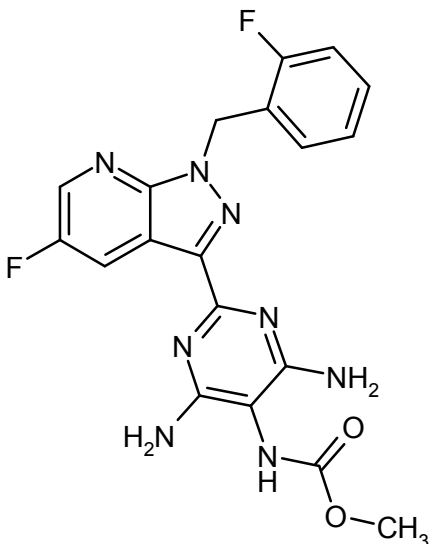
EM (IENpos): $m/z = 369 (M+H)^+$

Para fines analíticos se purificó una muestra mediante filtración a través de gel de sílice:

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,04$ (s a, 2 H) 5,75 (s, 2 H) 5,86 (s a, 4 H) 7,10 - 7,26 (m, 3 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 8,61 - 8,64 (m, 1 H) 8,85 (dd, 1 H) ppm.

Ejemplo 13

{4,6-diamino-2-[5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]pirimidin-5-il}carbamato de metilo



Procedimiento A:

En 37,9 ml de isopropanol se calentaron 4,0 g (77,0 % en peso, 8,36 mmol) del compuesto del ejemplo 12 a 35 °C y a continuación se añadieron gota a gota 0,84 ml (10,87 mmol) de clororformiato de metilo. La mezcla se agitó durante 20 h a una temperatura de 35° - 40 °C, se calentó a 50 °C y se añadieron 9,5 ml de metanol. A continuación, se añadieron gota a gota en el período de 0,5 h 1,9 ml de trietilamina y se enjuagó posteriormente con 1,3 ml de metanol y se agitó durante 1 h a 50 °C. Después, se enfrió la mezcla de reacción a TA, se agitó durante 1 h a TA, se separaron por succión los sólidos, se lavaron tres veces respectivamente con 8 ml de etanol, se secaron sobre el filtro con succión y se secaron en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 3,4 g del producto en bruto. Se agitaron 3,0 g del producto en bruto en 8 ml de DMSO durante 5 min, se añadieron 13,0 ml de acetato de etilo y 50 mg de carbón activado y la mezcla se calentó durante 15 min a reflujo (84 °C). La suspensión se filtró en caliente y el residuo del filtrado se lavó con 1,9 ml de acetato de etilo¹⁾. Se calentaron 60 ml de acetato de etilo y 16 ml de etanol a 60 °C, los filtrados combinados se añadieron gota a gota y se agitó durante 1,5 h a 60 °C. La suspensión se enfrió en el período de 25 min a TA, se agitó durante 1,5 h adicionales, se enfrió a 0° - 5 °C y se continuó agitando durante 1 h adicional. Los sólidos se retiraron por succión, se lavaron dos veces respectivamente con 6,4 ml de acetato de etilo, se secaron sobre el filtro con succión y se secaron en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 2,2 g (70,0 % del valor teórico) del compuesto del título.

EM (IENpos): m/z = 427 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,62 (s a, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,22 (s a, 4H), 7,10 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 1H), 7,67 y 7,99 (2 s a, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,89 (dd, 1H) ppm.

1) Según el procedimiento de preparación descrito se obtiene aquí el solvato de di-dimetilsulfóxido, que se caracteriza en las Tablas 2 y 4 por medio de las reflexiones en el difractograma de rayos X y las bandas en el espectro IR.

El solvato de di-dimetilsulfóxido del compuesto de la fórmula (I) tiene la ventaja de permitir una filtración notoriamente mejor que la sustancia del estado de la técnica. Además, el procedimiento de preparación por medio del solvato de di-dimetilsulfóxido del compuesto de la fórmula (I) conduce a un grado de pureza muy elevado del compuesto de la fórmula (I).

Procedimiento B:

En 37,9 ml de isopropanol se calentaron 4,0 g (10,8 mmol) del compuesto del ejemplo 12 Procedimiento B a 35 °C y a continuación se añadieron 1,1 ml (14,1 mmol) de clororformiato de metilo. La mezcla se agitó durante 16,5 h a 35° - 40 °C, se enfrió a TA y se añadieron 2,1 ml de agua con amoníaco (28 %). A continuación se añadieron 4,2 ml de agua y se agitó durante 2,5 h. Los sólidos se retiraron por succión, se lavaron dos veces respectivamente con 5 ml de agua, se secaron con succión y se secaron en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 4,4 g del producto en bruto.

Procedimiento C:

En 37,9 ml de isopropanol se calentaron 4,0 g (10,8 mmol) del compuesto del Procedimiento B del ejemplo 12 a 35 °C y a continuación se añadieron gota a gota 1,1 ml (14,1 mmol) de clororformiato de metilo. Se agitó durante 16,5 h a 35° - 40 °C y a 50 °C se añadieron 9,5 ml de metanol. A continuación se añadieron gota a gota 2,42 ml de trietilamina en 20 min y se enjuagó posteriormente con 1,3 ml de metanol y se agitó durante 1 h a 50 °C. Después se enfrió la mezcla de reacción a TA, se agitó durante 1 h a TA, se separó por succión el sólido, se lavó tres veces respectivamente con 8 ml de metanol, se secó sobre el filtro con succión y se secó en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 4,3 g del producto en bruto.

Procedimiento D:

Se agitaron 6,9 g del producto en bruto en 18,4 ml de DMSO durante 5 min, se añadieron 30,0 ml de acetato de etilo y 115 mg de carbón activado y se calentaron durante 15 min a reflujo (84 °C). La suspensión se filtró en caliente y el residuo del filtrado se lavó con 4,4 ml de acetato de etilo. Se calentaron 138 ml de acetato de etilo a 50 °C, los filtrados combinados se añadieron gota a gota y se agitó durante 1 h a 45° - 50 °C. La suspensión se enfrió en el período de 1,5 h a 0° - 5 °C y se agitó durante 1 h adicional. Los sólidos se retiraron por succión, se lavaron dos veces respectivamente con 14,8 ml de acetato de etilo y se secaron con succión durante 1 h. Se obtuvieron 6,4 g del solvato de di-dimetilsulfóxido como producto húmedo¹⁾.

Procedimiento E:

Se agitaron 2,0 g de solvato de di-dimetilsulfóxido en 40 ml de acetato de etilo y 11,1 ml de etanol y se agitaron durante 17 h a temperatura de reflujo, se enfriaron a TA y se agitaron durante 1 h adicional. Los sólidos se retiraron por succión, se lavaron cuatro veces respectivamente con 1,4 ml de acetato de etilo y se secaron en la cabina de secado al vacío a 50 °C con ligera corriente de nitrógeno. Esto dio 1,4 g del compuesto del título presente en la modificación I.

Procedimiento F:

Se agitaron 0,5 g del solvato de di-dimetilsulfóxido en 12,5 ml de disolvente durante 17 h a temperatura de reflujo, se enfriaron a TA y se agitaron durante 1 h adicional. Los sólidos se retiraron por succión, se lavaron con 2 ml de disolvente y se secaron sobre el filtro con succión durante 30 min. Esto dio 0,3 g del compuesto del título presente en la modificación I.

Se usaron los siguientes disolventes:

- 1.) 9 ml de acetato de etilo / 3,5 ml de etanol / 0,3 ml de agua
- 2.) 12,5 ml de isopropanol
- 3.) 12,5 ml de isopropanol / 0,3 ml de agua
- 4.) 12,5 ml de metanol
- 5.) 12,5 ml de metanol / 0,3 ml de agua
- 6.) 12,5 ml de acetonitrilo
- 7.) 12,5 ml de acetona
- 8.) 12,5 ml de tetrahidrofurano,
- 9.) 12,5 ml de éster metil-terc-butílico

La Tabla 1 indica las reflexiones del difractograma de rayos X. La Tabla 3 muestra las bandas del espectro IR.

El compuesto (I) en la modificación cristalina I se caracteriza por una mayor estabilidad y especialmente porque es estable en el procedimiento de micronización y así no tiene lugar transformación ni recristalización alguna.

El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse por los procedimientos anteriormente descritos. En ese caso se obtiene el compuesto de la fórmula (I) en una modificación cristalina que en adelante se denomina modificación I. La modificación I tiene un punto de fusión de 257 °C y un difractograma de rayos X característico que presenta las reflexiones (2 theta) 5,9, 6,9, 16,2, 16,5, 24,1 y 24,7 y un espectro IR típico que presenta los valores máximos de banda (en cm^{-1}) 1707, 1633, 1566, 1475, 1255 y 1223 (Tabla 1 y 3, Figura 1 y 5).

De manera sorprendentemente, se han encontrado cuatro modificaciones adicionales, un monohidrato, un dihidrato, un solvato de DMF-agua y un solvato de di-dimetilsulfóxido y también un solvato de ácido triacético del compuesto de la fórmula (I). El compuesto de la fórmula (I) en la modificación II se funde a aprox. 253 °C, el compuesto de la fórmula (I) en la modificación III tiene un punto de fusión de aprox. 127 °C. La modificación IV del compuesto de la fórmula I se funde a una temperatura de 246 °C, mientras que la modificación V tiene un punto de fusión de 234 °C. El monohidrato contiene aprox. 4,1 % de agua, el dihidrato contiene 7,8 % de agua, el solvato de DMF-agua contiene 13,6 % de dimetilformamida y 0,9 % de agua, el solvato de di-DMSO contiene 26,8 % de dimetilsulfóxido y el solvato de ácido triacético contiene 29,7 % de acetato. Todas las formas cristalinas indicadas muestran respectivamente un difractograma de rayos X y un espectro IR característicos (Tabla 2 y 3, Figura 1 - 4, 6 - 14).

Tabla 1: Difractometría de rayos X para modificación I a V

Reflexiones				
Modificación I [2 theta]	Modificación II [2 theta]	Modificación III [2 theta]	Modificación IV [2 theta]	Modificación V [2 theta]
5,9	4,9	6,2	6,2	3,2
6,9	7,3	6,8	8,7	5,1
8,3	9,7	8,7	12,4	5,4
10,4	9,9	9,8	15,8	6,4
10,5	10,8	12,4	18,1	6,6
11,3	14,3	15,8	18,6	10,2
11,6	14,9	17,5	19,2	10,7

(continuación)

Reflexiones				
Modificación I [2 theta]	Modificación II [2 theta]	Modificación III [2 theta]	Modificación IV [2 theta]	Modificación V [2 theta]
11,9	15,6	18,1	19,6	11,8
12,2	16,5	18,6	20,2	12,8
14,5	18,1	19,1	20,9	13,2
14,7	18,3	19,6	21,8	15,2
15,1	19,6	20,1	22,3	15,5
16,2	21,0	21,0	23,1	15,7
16,5	21,8	21,9	23,7	16,3
20,0	22,4	22,8	24,2	17,0
21,9	23,1	23,7	26,0	17,7
22,7	23,7	24,5	26,5	17,9
23,5	27,1	25,3	29,2	19,6
24,1	28,1	25,7	31,3	22,1
24,7		26,8	33,8	22,8
25,4		27,5		23,5
25,7		28,2		24,4
26,6		29,6		26,3
28,0		30,9		27,9
30,2		31,3		28,3
		31,6		29,3
		32,8		30,3
		33,8		
		34,6		

Tabla 2: Difractometría de rayos X para modificación de hidratos y solvatos

Reflexiones				
Monohidrato [2 theta]	Dihidrato [2 theta]	Solvato de DMF- agua [2 theta]	Solvato de di- DMSO [2 theta]	Solvato de ácido acético [2 theta]
6,0	5,9	8,2	6,9	5,3
8,5	7,9	9,2	11,0	7,2

(continuación)

Reflexiones				
Monohidrato [2 theta]	Dihidrato [2 theta]	Solvato de DMF- agua [2 theta]	Solvato de di- DMSO [2 theta]	Solvato de ácido acético [2 theta]
9,6	8,7	9,7	12,0	9,3
12,1	9,0	11,9	13,8	10,0
13,6	11,8	12,5	14,1	10,7
15,5	13,7	12,7	15,7	11,0
17,3	14,7	13,3	16,1	11,6
18,2	15,8	14,1	16,2	11,9
19,3	16,4	15,6	16,6	12,5
19,7	18,1	16,0	17,1	14,1
20,2	19,3	16,5	17,7	14,4
20,9	19,8	16,8	17,8	14,8
21,5	20,6	17,6	18,8	16,6
22,2	21,7	18,3	19,9	18,0
23,5	21,7	19,3	20,3	18,8
24,1	22,5	19,4	20,7	19,2
25,7	22,7	19,6	21,3	19,4
26,8	22,9	19,8	21,7	19,6
27,5	23,4	20,0	21,9	19,7
29,4	23,7	20,5	22,4	20,1
30,8	24,9	20,6	22,8	20,4
32,2	25,5	20,7	23,6	21,0
	26,0	21,0	24,1	21,6
	26,8	21,8	24,4	22,9
	27,1	22,2	25,2	23,5
	27,8	22,4	25,5	24,1
	28,9	22,8	25,9	24,4
	30,7	23,1	26,6	24,8
	31,3	23,6	26,9	25,5
	32,0	23,9	28,9	26,5
		24,8	29,9	26,8

(continuación)

Reflexiones				
Monohidrato [2 theta]	Dihidrato [2 theta]	Solvato de DMF- agua [2 theta]	Solvato de di- DMSO [2 theta]	Solvato de ácido acético [2 theta]
		25,2	30,9	27,7
		25,6	33,2	31,5
		25,8	33,4	
		26,1	33,9	
		26,7		
		26,8		
		27,2		
		27,6		
		28,1		
		28,4		
		28,6		
		29,4		
		29,7		
		30,3		
		30,6		
		31,4		
		31,5		
		31,7		
		32,1		
		32,4		
		32,6		
		32,7		
		34,1		
		34,3		
		34,7		
		35,6		
		35,9		
		36,6		

Tabla 3: Espectros IR de la modificación I a V

Valores máximos de banda				
Modificación I [cm ⁻¹]	Modificación II [cm ⁻¹]	Modificación III [cm ⁻¹]	Modificación IV [cm ⁻¹]	Modificación V [cm ⁻¹]
690	691	697	698	691
744	752	744	752	745
761	771	753	773	759
774	779	773	809	773
810	810	808	833	809
845	848	835	873	847
872	871	873	911	873
899	903	913	936	896
960	933	935	955	912
1059	958	954	1058	933
1072	1031	1034	1077	961
1112	1067	1059	1104	1033
1157	1082	1075	1161	1057
1208	1111	1103	1207	1083
1223	1202	1161	1225	1112
1255	1223	1206	1237	1152
1305	1249		1256	1207
1319	1264	1237	1277	1224
1353	1305	1253	1317	1255
1370	1349	1278	1356	1305
1435	1368	1319	1370	1318
1475	1436	1355	1425	1351
1566	1456	1370	1457	1371
1620	1480	1424	1472	1436
1633	1566	1437	1490	1478
1707	1620	1458	1496	1567
2956	1704	1476	1573	1628
3130	2953	1489	1585	1707
3277	3132	1570	1618	2956
3332	3278	1587	1691	3143
3385	3361	1619	3208	3277

(continuación)

Valores máximos de banda				
Modificación I [cm ⁻¹]	Modificación II [cm ⁻¹]	Modificación III [cm ⁻¹]	Modificación IV [cm ⁻¹]	Modificación V [cm ⁻¹]
3490	3488	1695	3290	3319
	3503	3203	3376	3452
		3315	3482	3492
		3379		
		3479		

Tabla 4: Espectros IR de los hidratos y solvatos

Valores máximos de banda				
Monohidrato [cm ⁻¹]	Dihidrato [cm ⁻¹]	Solvato de DMF- agua [cm ⁻¹]	Solvato de di- DMSO [cm ⁻¹]	Solvato de ácido acético [cm ⁻¹]
696	745	662	713	709
743	752	724	762	739
761	760	745	778	762
774	774	771	811	777
810	809	812	873	801
834	835	846	902	835
873	874	867	953	872
912	913	896	1017	918
953	937	932	1041	941
1066	955	965	1078	955
1079	1032	1054	1111	1059
1104	1061	1072	1164	1099
1160	1080	1096	1210	1113
1176	1105	1117	1234	1167
1205	1160	1160	1281	1236
1222	1174	1209	1321	1252
1236	1206	1243	1364	1357
1249	1224	1304	1432	1423
1278	1236	1356	1457	1456
1356	1259	1389	1481	1492
1370	1309	1434	1521	1577

(continuación)

Valores máximos de banda				
Monohidrato [cm ⁻¹]	Dihidrato [cm ⁻¹]	Solvato de DMF- agua [cm ⁻¹]	Solvato de di- DMSO [cm ⁻¹]	Solvato de ácido acético [cm ⁻¹]
1423	1356	1481	1569	1601
1456	1371	1561	1628	1643
1474	1422	1624	1720	1702
1491	1473	1654	3144	3342
1575	1497	1729	3288	
1620	1575	3159	3423	
1669	1622	3404		
3294	1688	3498		
3331	3195			
3479	3304			
	3472			
	3676			

Figura 1: espectro IR del compuesto de la fórmula (I) en las modificaciones I, II y III

Figura 2: espectro IR del compuesto de la fórmula (I) en las modificaciones IV, V y como el solvato de ácido triacético

Figura 3: espectro IR del compuesto de la fórmula (I) como el solvato de di-DMSO, solvato de DMF-agua y monohidrato

Figura 4: espectro IR del compuesto de la fórmula (I) como el dihidrato

Figura 5: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en la modificación I

Figura 6: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en la modificación II

Figura 7: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en la modificación III

Figura 8: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en la modificación IV

Figura 9: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) en la modificación V

Figura 10: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como el solvato de ácido triacético

Figura 11: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como el solvato de di-DMSO

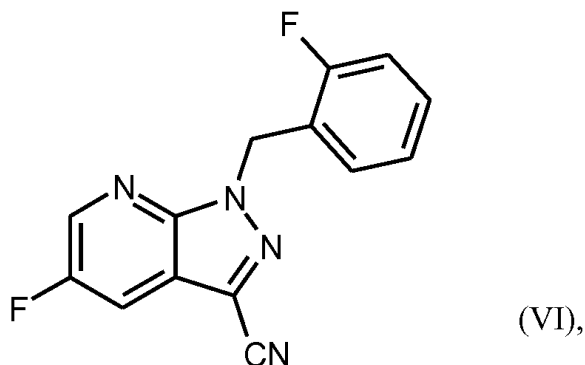
Figura 12: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como el solvato de DMF-agua

Figura 13: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como el monohidrato

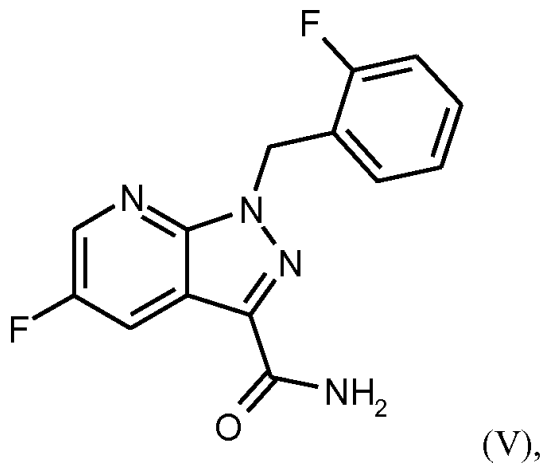
Figura 14: difractograma de rayos X del compuesto de la fórmula (I) como el dihidrato

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del compuesto de la fórmula (VI)

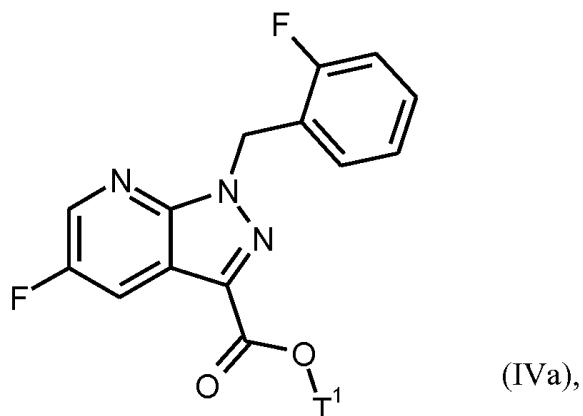


caracterizado porque el compuesto de la fórmula (V)



5

por la reacción de un éster de la fórmula (IVa)



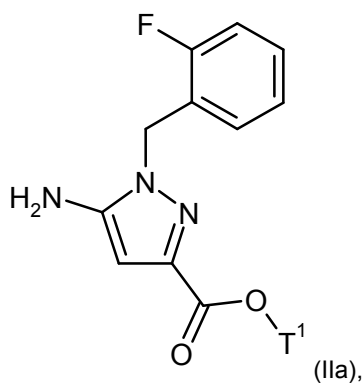
en la que

T¹ representa alquilo (C₁-C₄)

10

se prepara con formamida y el compuesto de la fórmula (V) se deshidrata para dar el compuesto de la fórmula (VI).

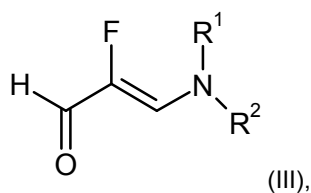
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se prepara un éster de la fórmula (IVa) mediante la ciclación de un derivado de 5-aminopirazol de la fórmula (IIa)



en la que

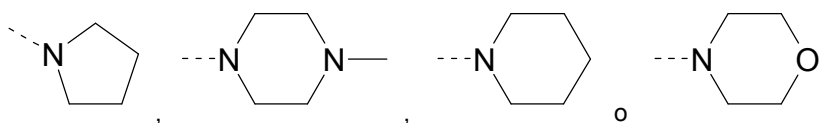
T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

en presencia de una sal de metal alcalino y un ácido con un aldehído de la fórmula (III)



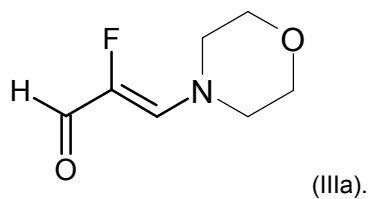
5

en la que R¹ y R² representan independientemente entre sí metilo, etilo, isopropilo, fenilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos representan

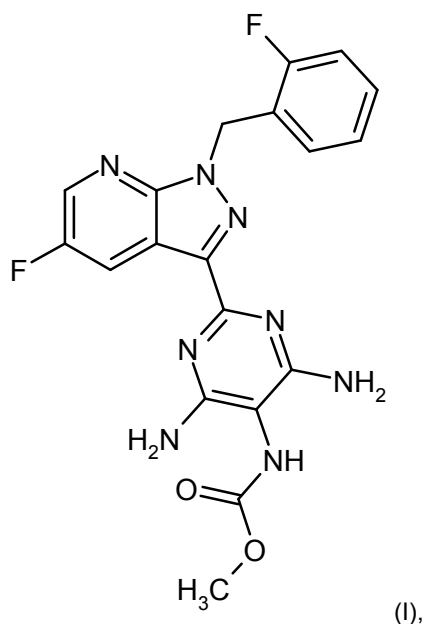


10

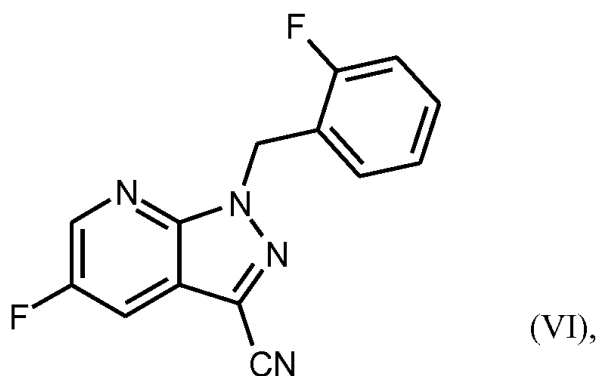
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** el aldehído usado en la reacción de ciclación es el compuesto de la fórmula (IIIa)



4. Procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I)

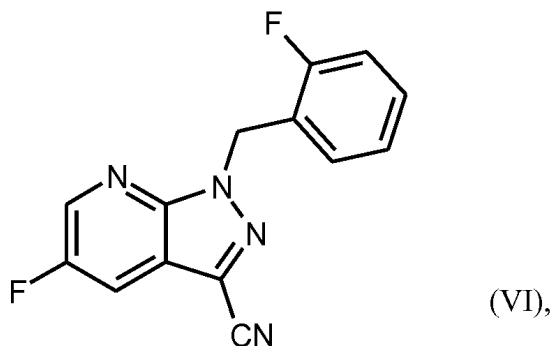


caracterizado porque se usa el compuesto de la fórmula (VI)



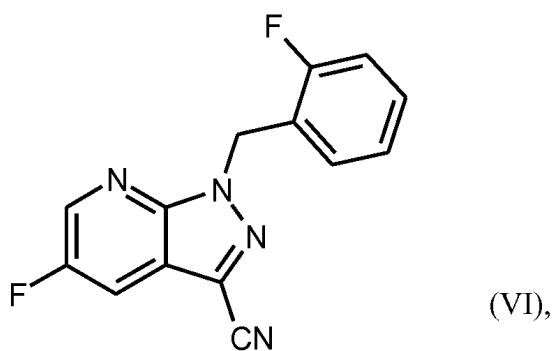
- 5 que está **caracterizado porque** se prepara de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 1 y se transforma opcionalmente el compuesto resultante de la fórmula (I) opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 de preparación del compuesto de fórmula (I), **caracterizado porque** se usa el compuesto de la fórmula (VI)



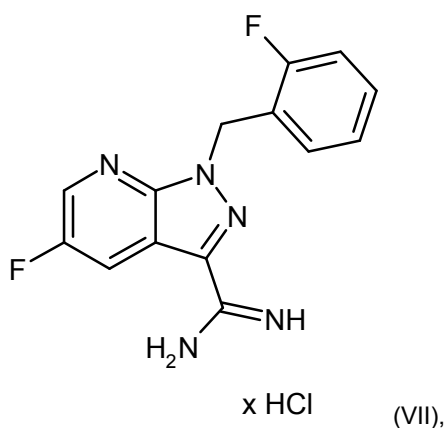
- 10 que está **caracterizado porque** se prepara de acuerdo con el procedimiento de las reivindicaciones 1 y 2 y se transforma opcionalmente el compuesto resultante de la fórmula (I) opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 de preparación del compuesto de fórmula (I), **caracterizado porque** se usa el compuesto de la fórmula (VI)

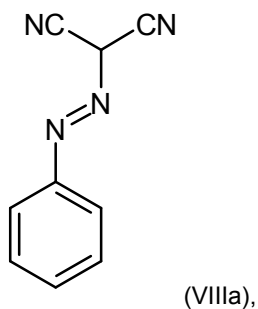


que está **caracterizado porque** se prepara de acuerdo con el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 3 y se transforma opcionalmente el compuesto resultante de la fórmula (I) opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

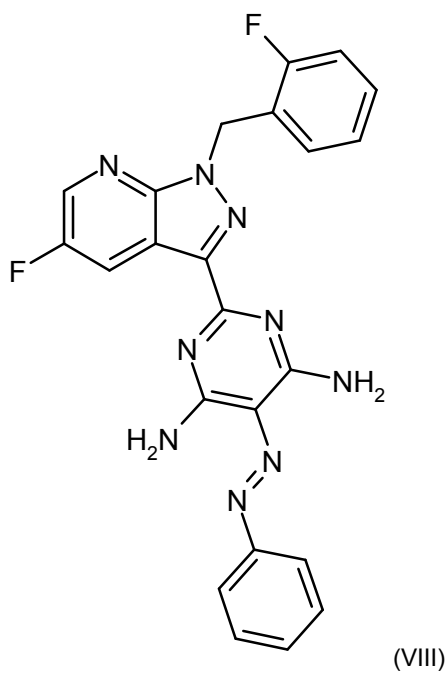
- 5 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 de preparación del compuesto (I), **caracterizado porque** se usa el compuesto de la fórmula (VI), que se prepara de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, transformándose el compuesto de la fórmula (VI) en el compuesto de la fórmula (VII)



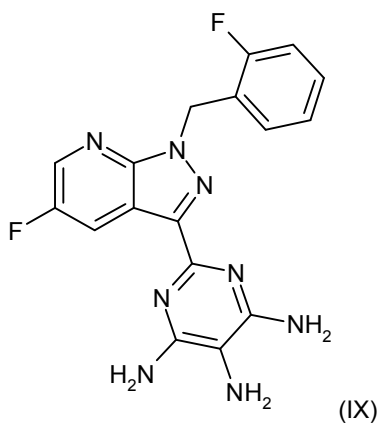
- 10 luego se hace reaccionar este en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada con el compuesto de fórmula (VIIIa)



para obtener el compuesto de fórmula (VIII)



y luego se reduce este en un disolvente inerte en presencia de un agente reductor adecuado para dar el compuesto (IX)

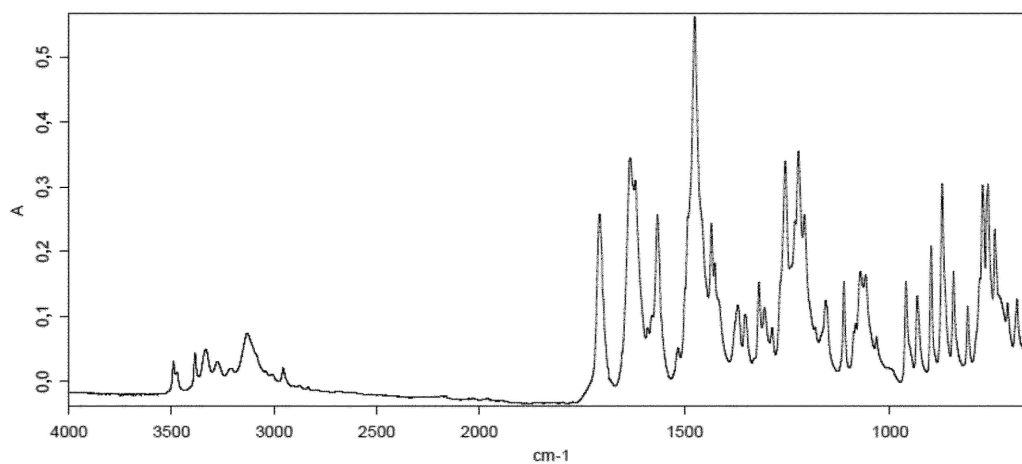


5

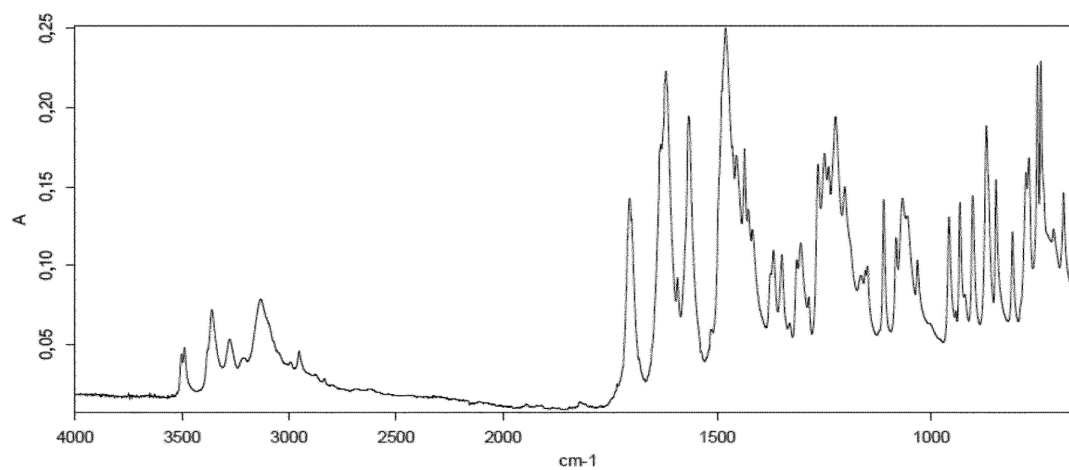
y luego se hace reaccionar este con cloroformiato de metilo o con dicarbonato de dimetilo en presencia de una base adecuada con o sin disolvente para obtener el compuesto de fórmula (I), y opcionalmente el compuesto resultante de fórmula (I) opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases correspondientes se transforma en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10

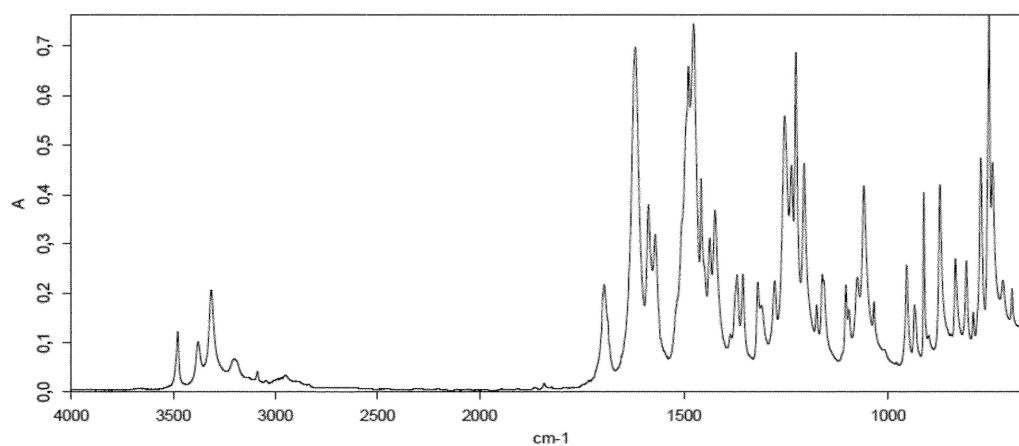
Figura 1: espectros IR del compuesto de la fórmula I en las modificaciones I, II y III



Modificación I

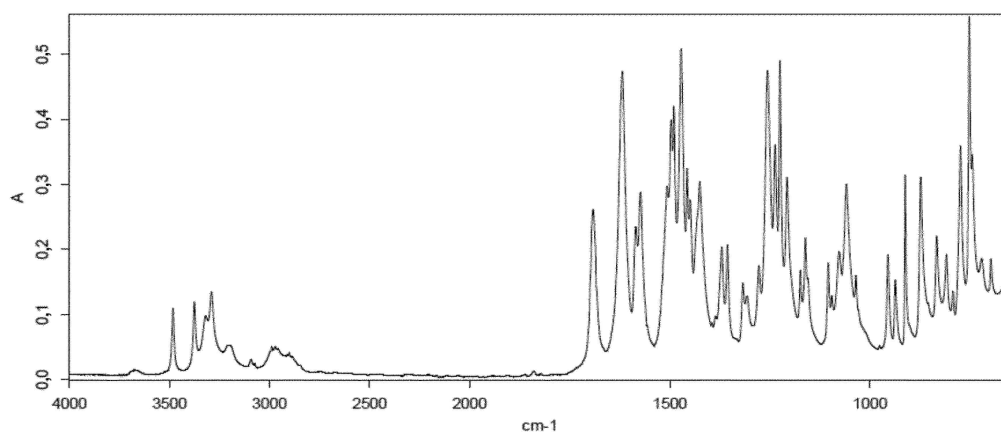


Modificación II

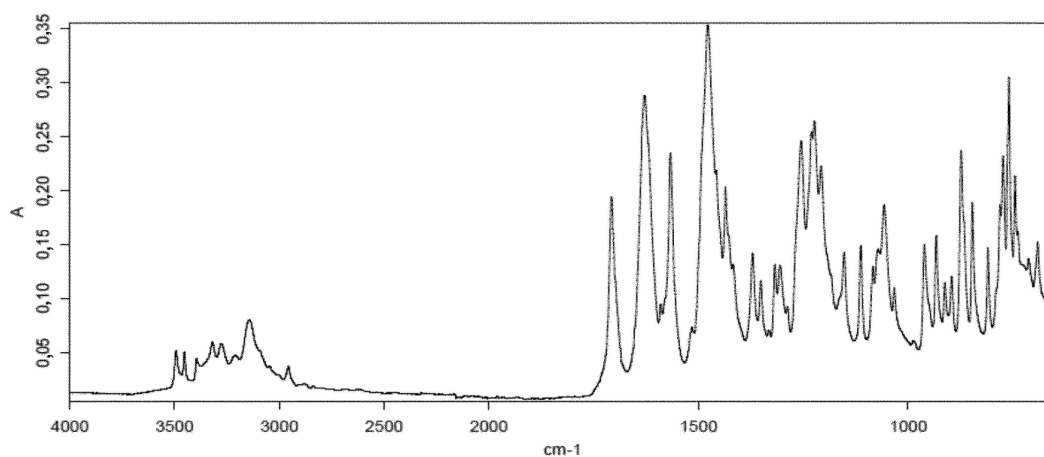


Modificación III

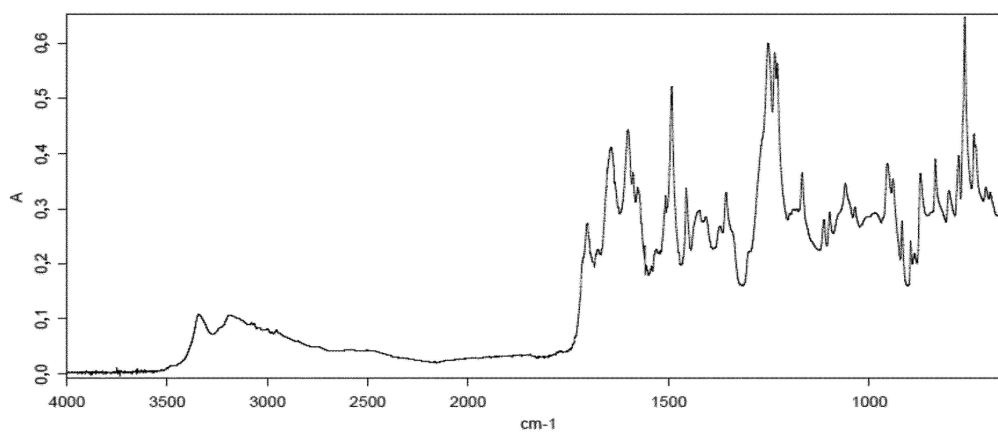
Figura 2: espectros IR del compuesto de la fórmula I en las modificaciones IV, V y del solvato de ácido triacético



Modificación IV

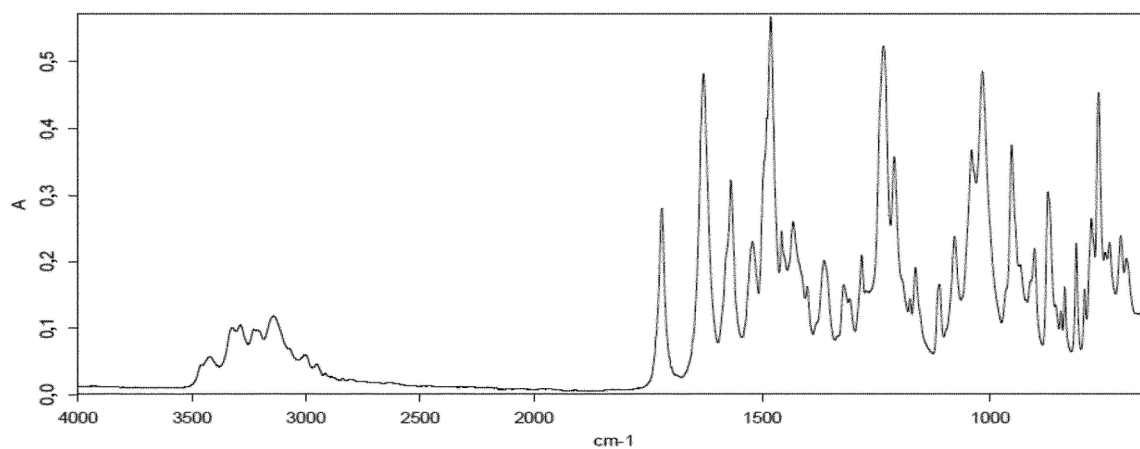


Modificación V

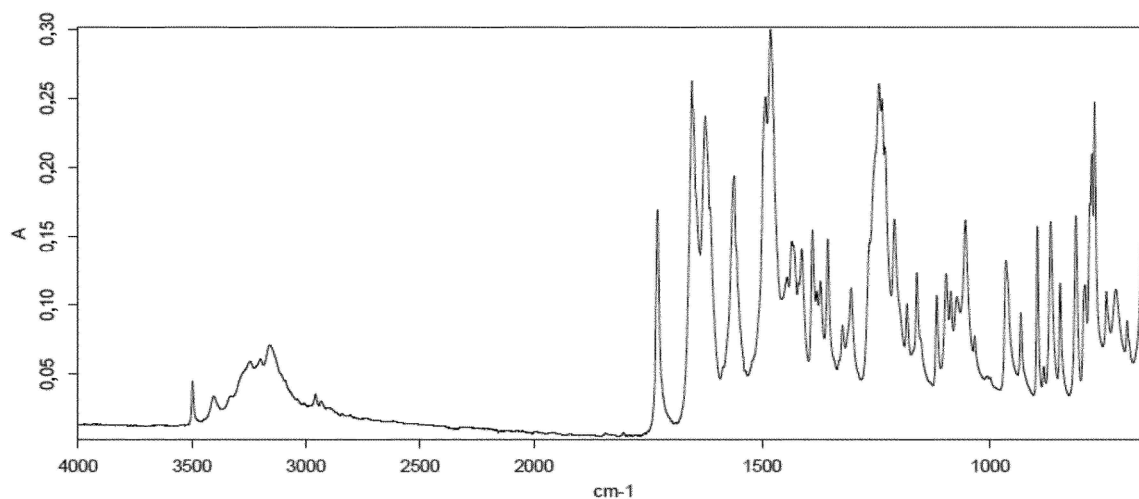


Solvato de ácido triacético

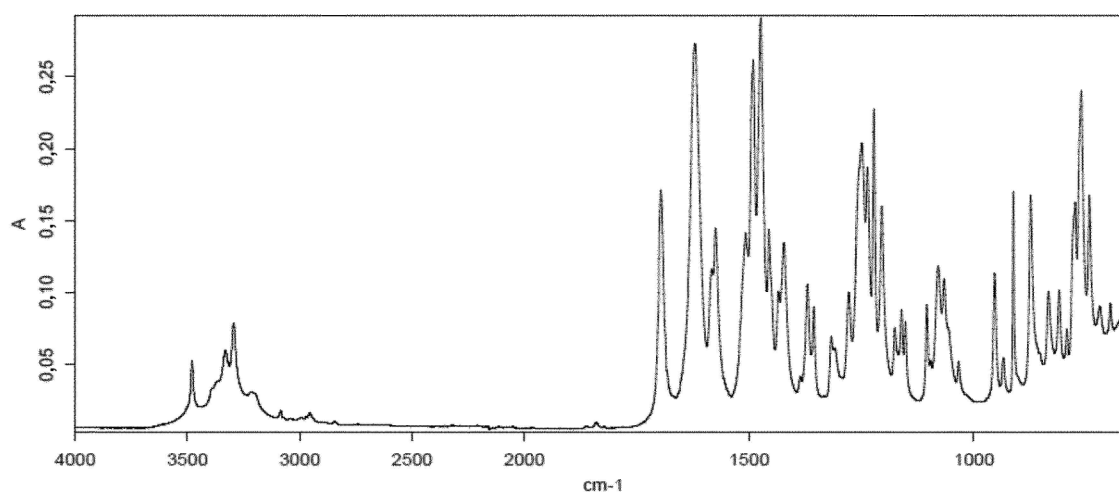
Figura 3: espectros IR del compuesto de la fórmula I como el solvato de di-DMSO, el solvato de DMF-agua y el monohidrato



Solvato de di-DMSO

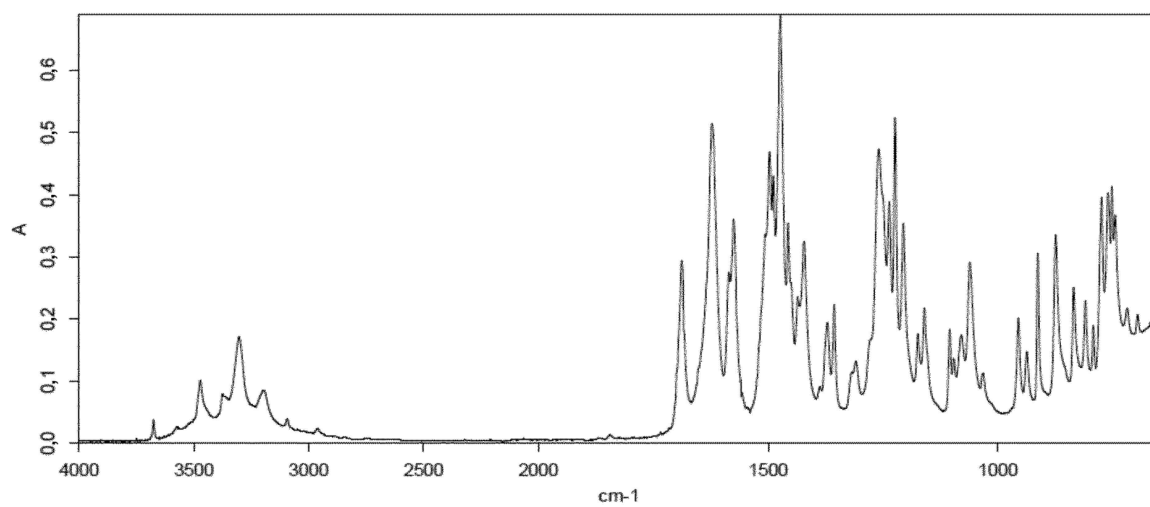


Solvato de DMF-agua



Monohidrato

Figura 4: Espectros IR del compuesto de la fórmula I como el dihidrato



Dihidrato

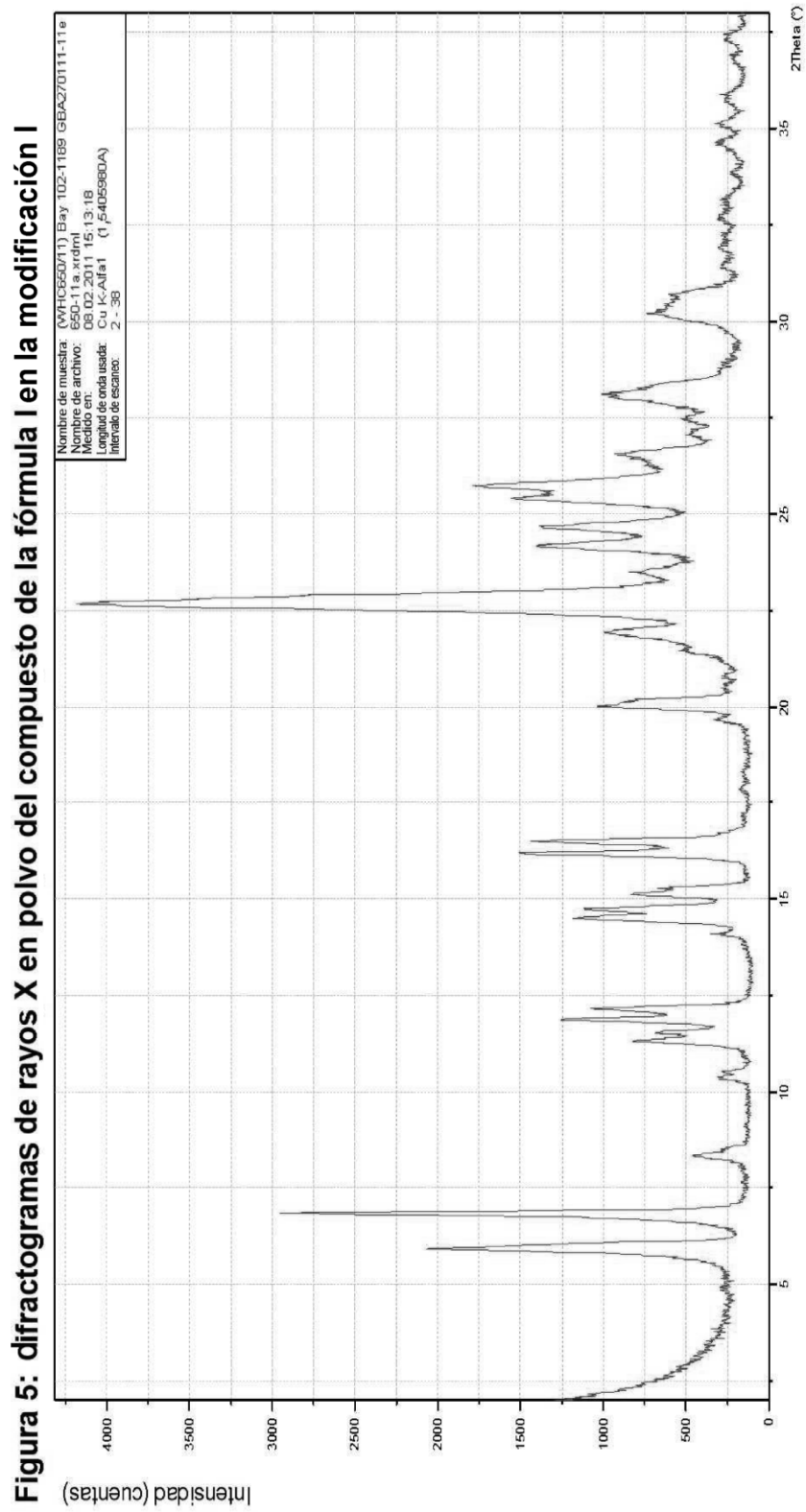


Figura 6: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I en la modificación II

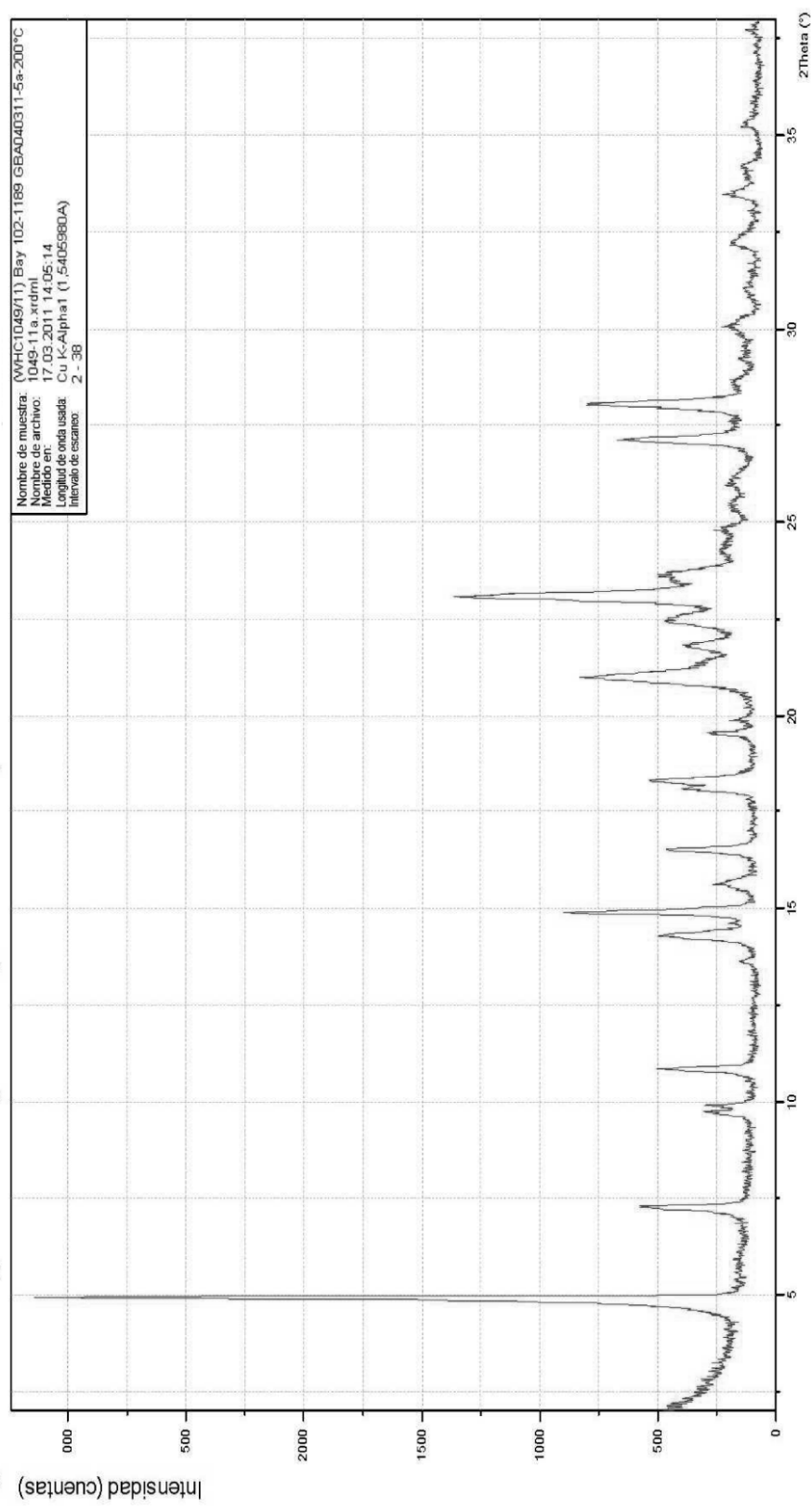


Figura 7: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I en la modificación III

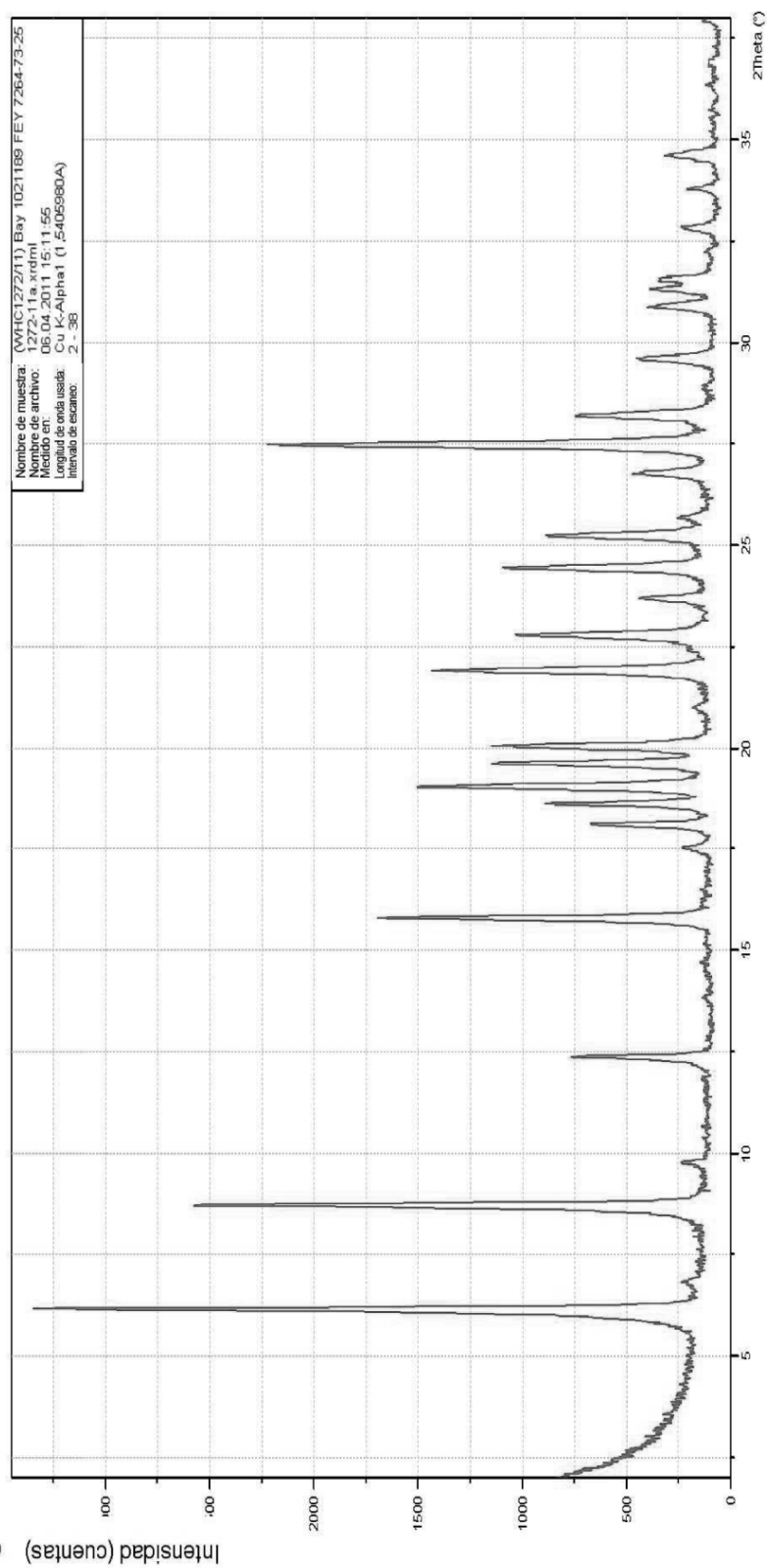
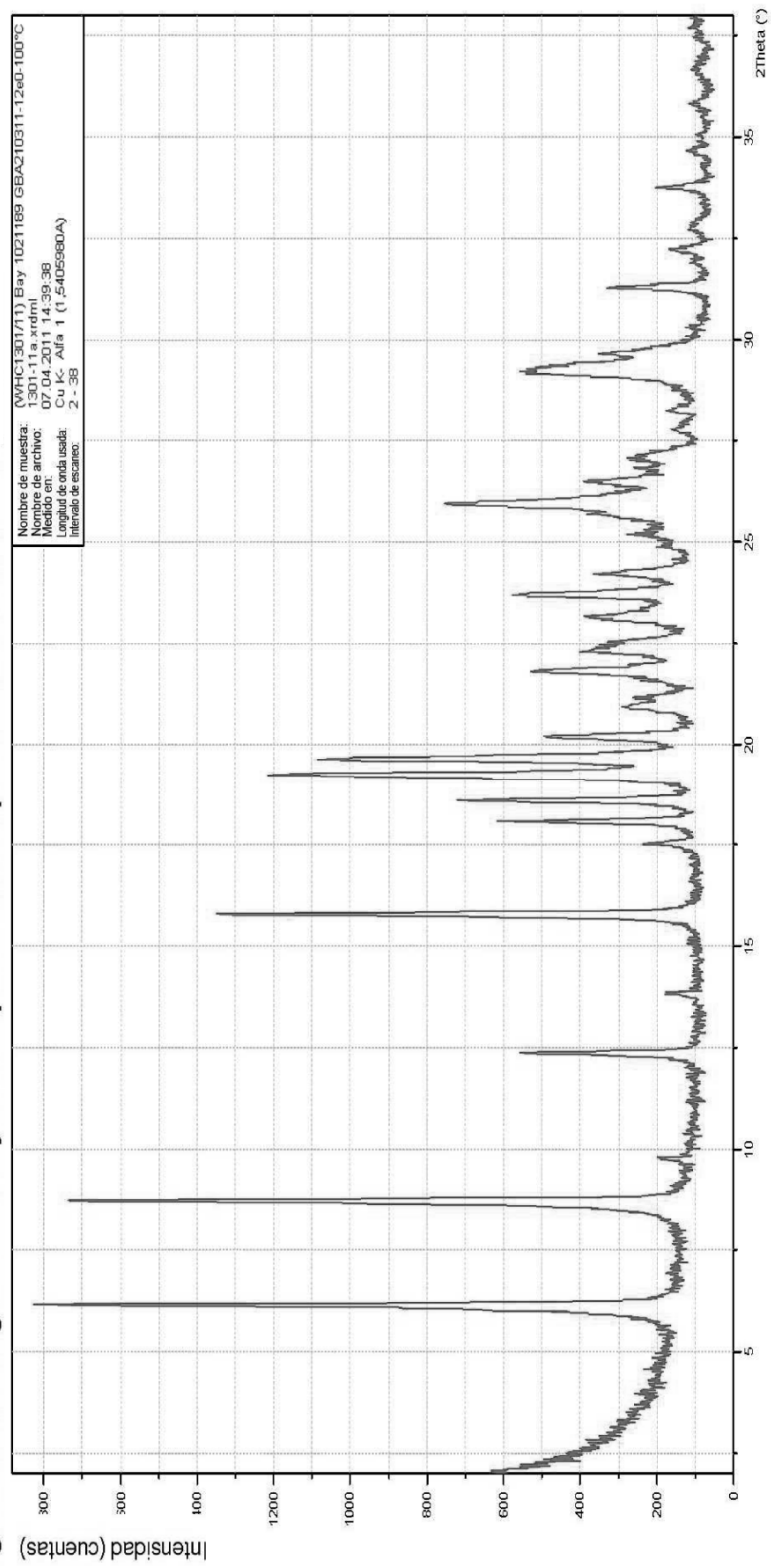


Figura 8: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I en la modificación IV

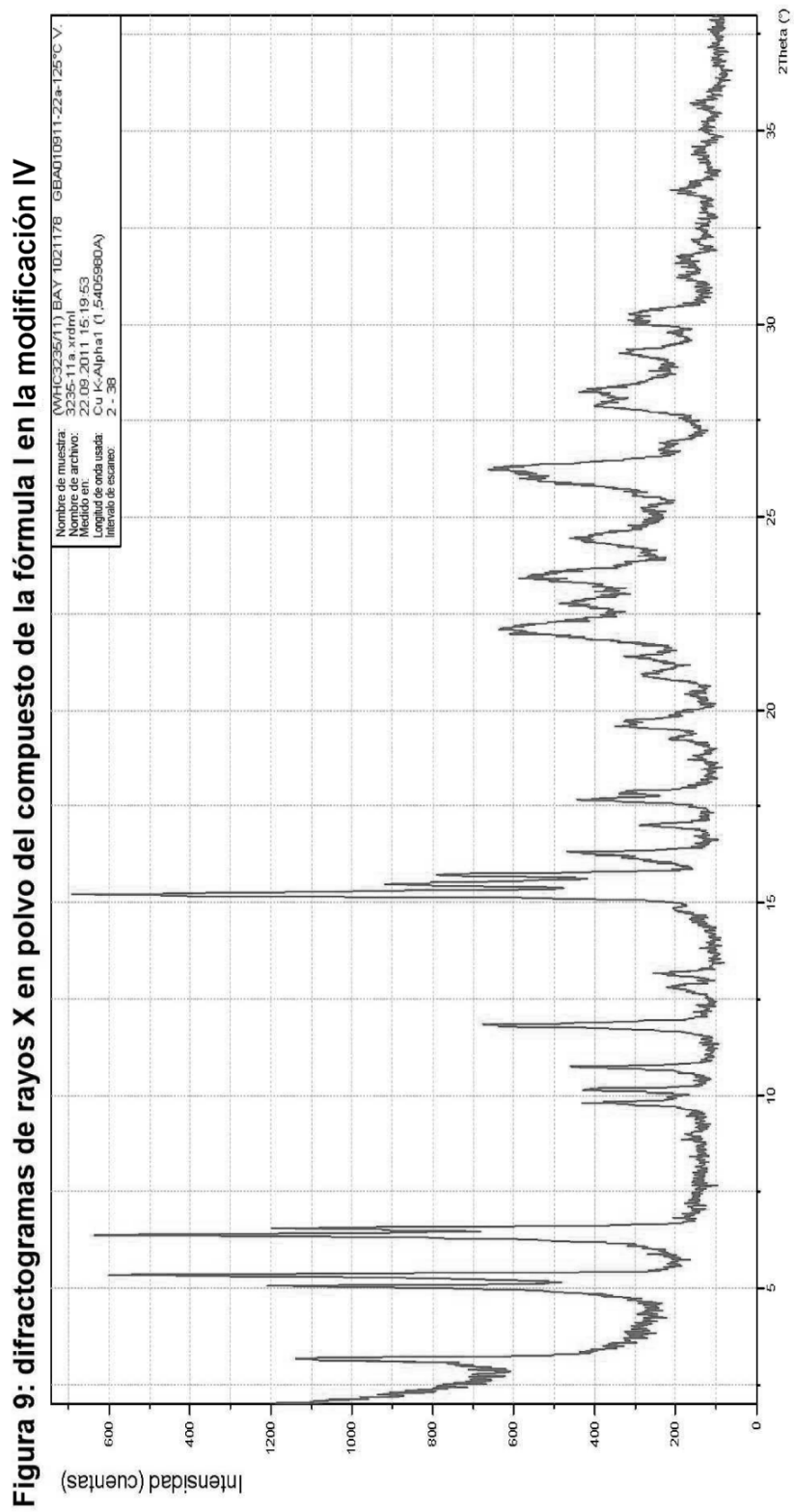
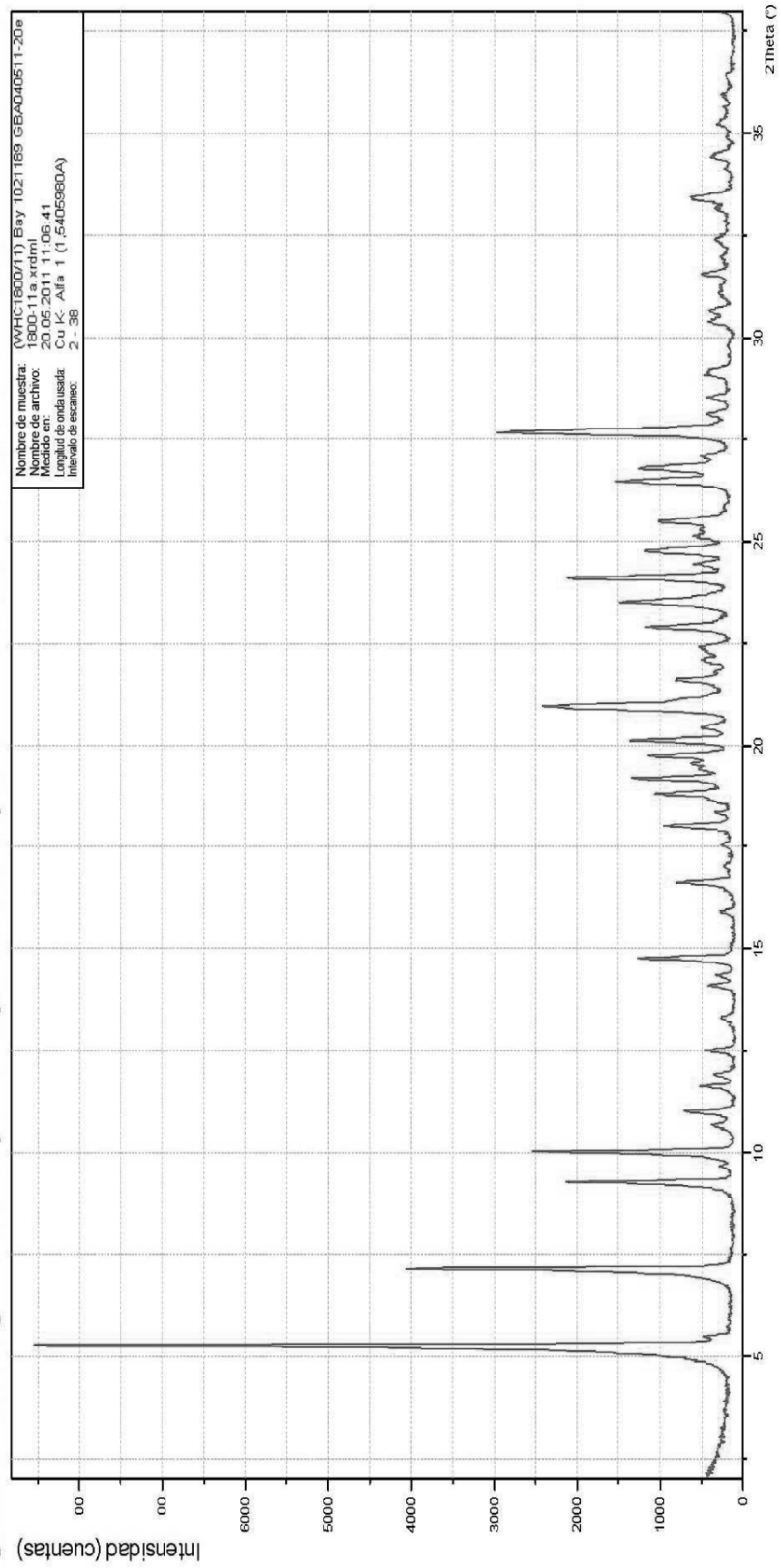
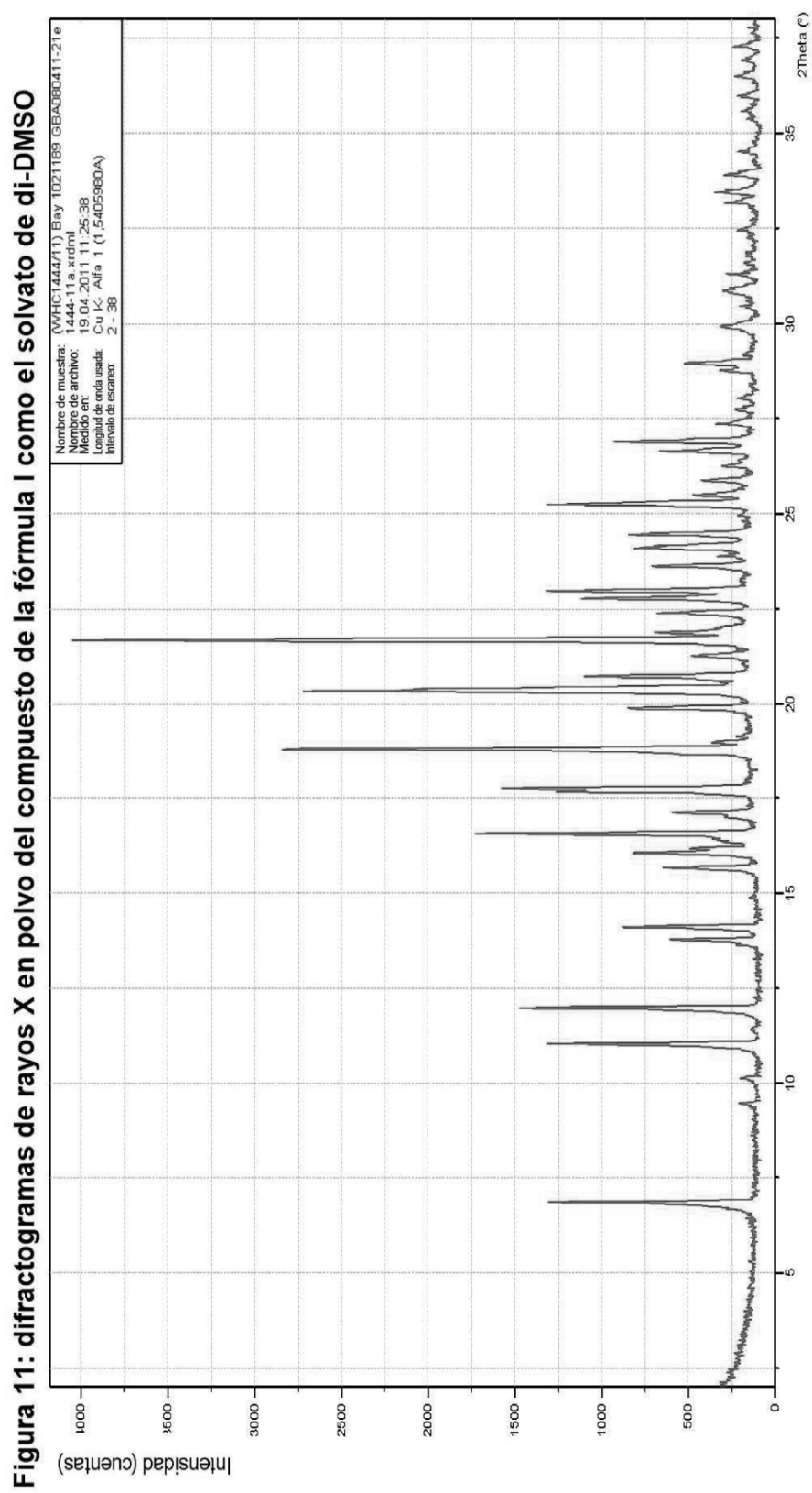


Figura 10: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I como el solvato de ácido triacético





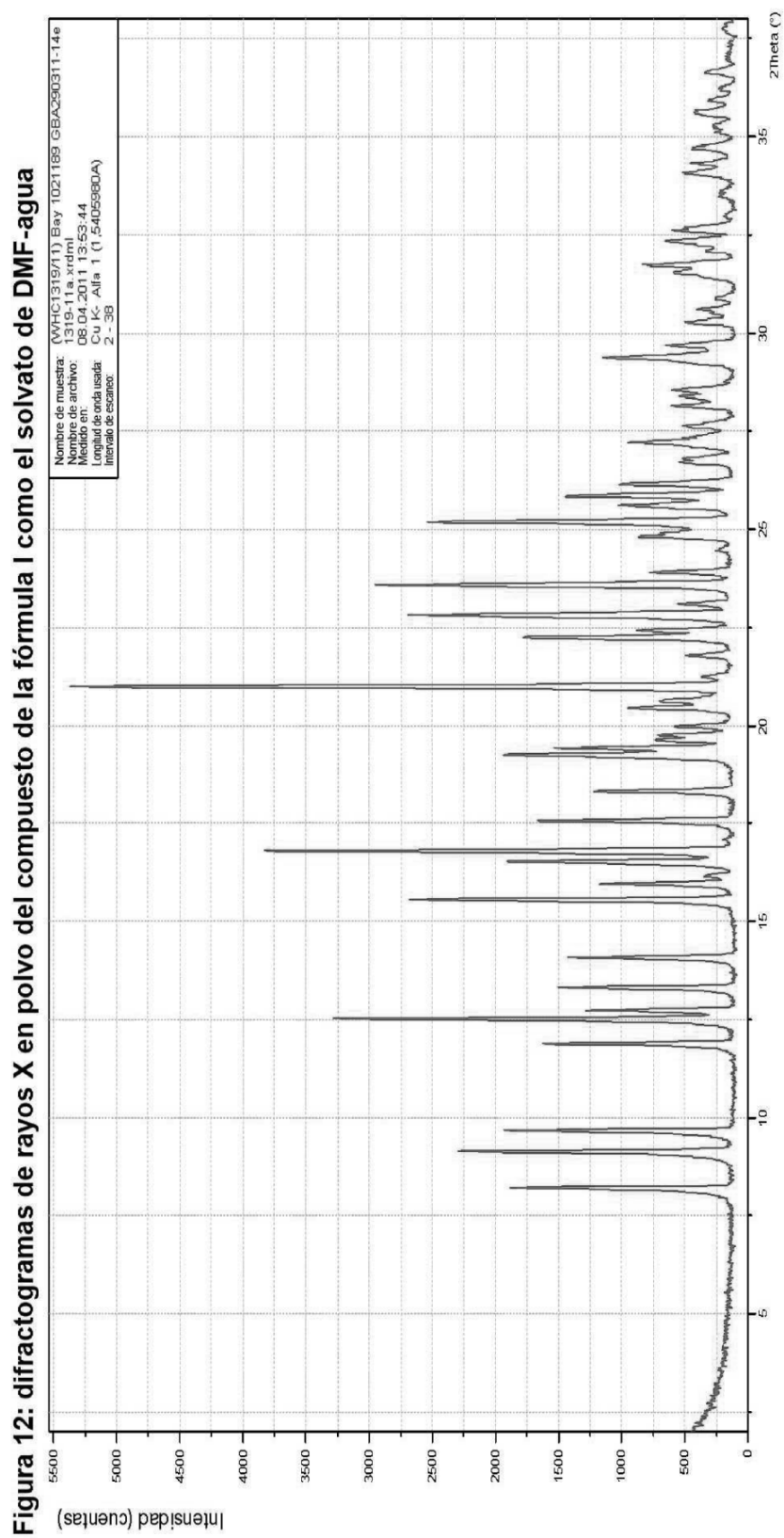


Figura 13: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I como el monohidrato

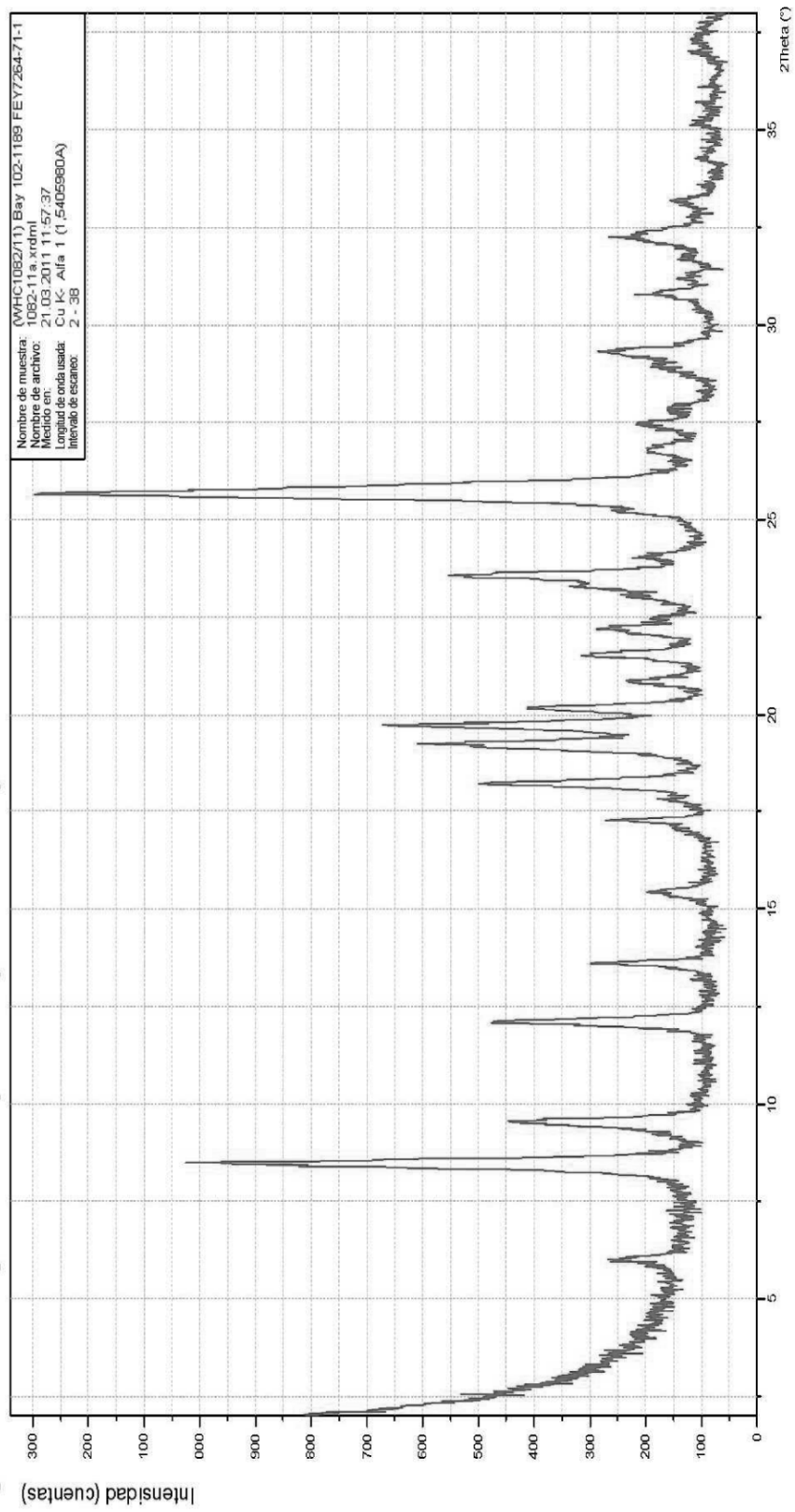


Figura 14: difractogramas de rayos X en polvo del compuesto de la fórmula I como el dihidrato

