

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 495**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2015 PCT/CN2015/076083**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15154674**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2015 E 15776904 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3129025**

54 Título: **Proceso para la fabricación de medicamentos**

30 Prioridad:
09.04.2014 WO PCT/CN2014/075011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2019

73 Titular/es:
**GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:
**LIN, JINGUANG;
CHESTAKOVA, ALEXANDRA;
GU, WEI;
IDING, HANS;
LI, JING;
LINGHU, XIN;
MEIER, PATRIK;
SHA, CHUNBO;
STULTS, JEFFREY;
WANG, YOUCHU;
ZHANG, HAIMING;
ZHANG, JIANQIAN y
ZHANG, TAO**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 733 495 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para la fabricación de medicamentos

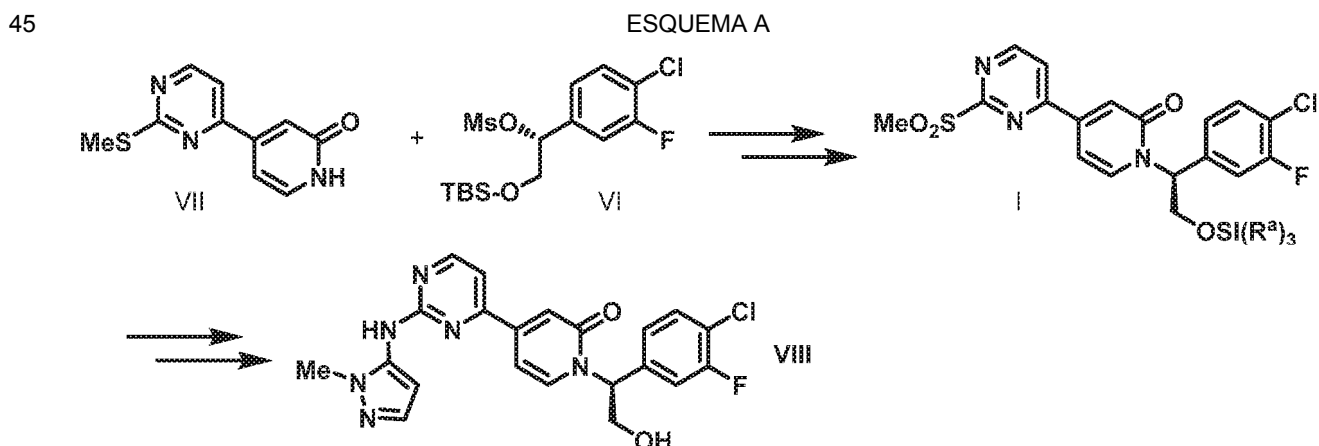
5 Antecedentes de la invención

Los procesos implicados en la progresión del crecimiento tumoral y la metástasis están mediados por rutas de señalización que se activan en las células cancerosas. La ruta ERK desempeña un papel principal en la regulación del crecimiento de las células de mamíferos al transmitir señales extracelulares de la tirosina cinasa del receptor de la superficie celular unida al ligando ("RTK"), como la familia ErbB, receptores tirosina cinasa PDGF, FGF y VEGF. La activación de un RTK induce una cascada de eventos de fosforilación que comienza con la activación de Ras. La activación de Ras conduce al reclutamiento y activación de Raf, una serina-treonina cinasa. El Raf activado entonces fosforila y activa MEK1/2, que después fosforila y activa ERK1/2. Cuando se activa, ERK1/2 fosforila varias dianas posteriores involucradas en una multitud de eventos celulares, incluyendo cambios en el citoesqueleto y activación transcripcional. La ruta ERK/MAPK es una de las más importantes para la proliferación celular, y se cree que la ruta ERK/MAPK se activa frecuentemente en muchos tumores. Los genes Ras, que están cadena arriba de ERK1/2, están mutados en varios cánceres, incluyendo colorrectal, melanoma, tumores de mama y páncreas. La alta actividad de Ras va acompañada de una elevada actividad de ERK en muchos tumores humanos. Además, las mutaciones de BRAF, una serinatreonina cinasa de la familia Raf, están asociadas con una mayor actividad de la cinasa. Se han identificado mutaciones en BRAF en melanomas (60 %), cánceres de tiroides (más del 40 %) y cánceres colorrectales. Estas observaciones indican que la ruta de señalización ERK1/2 es una ruta atractiva para las terapias contra el cáncer en un amplio espectro de tumores humanos (M. Hohno y J. Pouyssegur, Prog. In Cell Cycle Res. 2003 5:219).

La ruta ERK también se ha citado como una diana terapéutica prometedora para el tratamiento del dolor y la inflamación (Ma, Weiya y Remi, Quirion. "The ERK/MAPK Pathway, as a Target For The Treatment Of Neuropathic Pain" Expert Opin. Ther. Targets.2005 9 (4): 699-713, y Sommer, Claudia y Frank Birklein "Resolvins and Inflammatory Pain" F1000 Medicine Reports 2011 3:19). Por tanto, Los inhibidores de pequeña actividad molecular de la actividad de ERK (es decir, la actividad de ERK1 y/o ERK2) serían útiles para tratar un amplio espectro de cánceres, tales como, por ejemplo, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de ovario, así como un tratamiento para el dolor y la inflamación, tal como artritis, dolor lumbar, enfermedad inflamatoria intestinal y reumatismo. También se describe un proceso y productos intermedios para fabricar (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, sus sales farmacéuticamente aceptables y las formas cristalinas de las sales. Se expone una síntesis de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiethyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona en el documento WO 2013/130976.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona procesos para la fabricación de **I**, que es un intermedio útil que se puede usar en la fabricación **VIII**. (Documento WO2013/130976) El compuesto **VIII** es un inhibidor de **ERK** y un medicamento útil para tratar trastornos hiperproliferativos. El proceso proporciona una ruta eficiente hacia **VII** y hacia los intermedios útiles **VI** y **VII**. La alquilación de **VII** con **VI** proporciona **I**, que finalmente se condensa con 1-metil-1H-pirazol-5-amina (**XIV**). (ESQUEMA A)

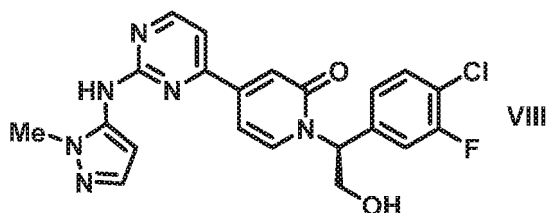


También se describe una reducción enzimática asimétrica que permite la reducción estereoespecífica de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etanona para proporcionar (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1,2-diol (**IV**).

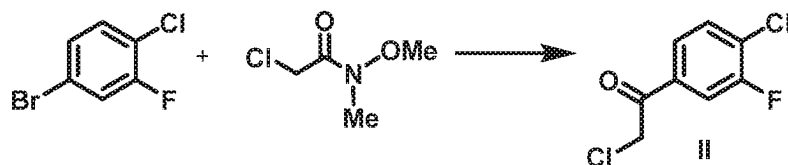
50 También se describe un proceso mejorado para preparar 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (**VII**).

También se describe una sal besilato cristalina (**VIIIb**) con propiedades físicas deseables que permiten una formulación fácil y una buena biodisponibilidad.

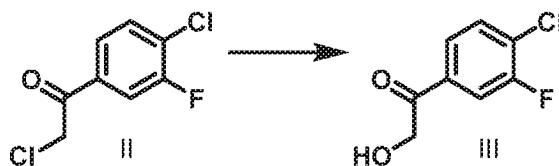
5 En la realización 1, la presente invención proporciona procesos para la preparación de un compuesto de fórmula **VIII**, comprendiendo los procesos las etapas de:



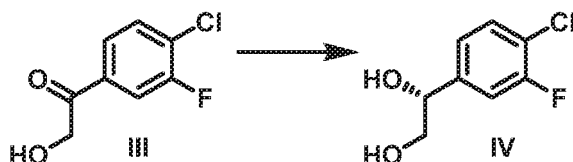
10 (a) poner en contacto 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno con un agente de metalización en un disolvente orgánico aprótico para proporcionar un compuesto de organomagnesio, que se hace reaccionar con 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida para proporcionar 2-cloro-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (**II**);



15 (b) poner en contacto **II** con formiato sódico y ácido fórmico en etanol acuoso para proporcionar 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietanona (**III**)

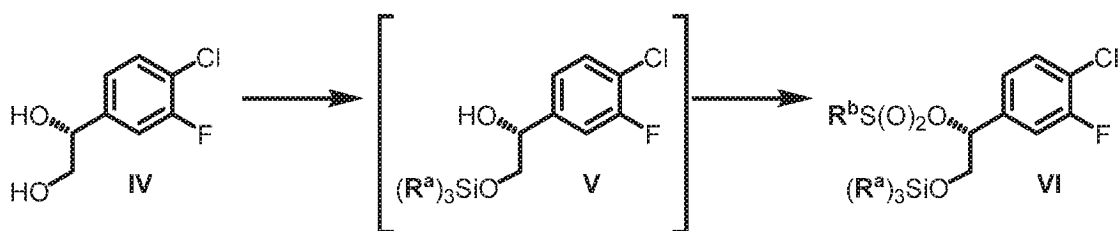


20 (c) poner en contacto **III** con una cetorreductasa para proporcionar (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol (**IV**);

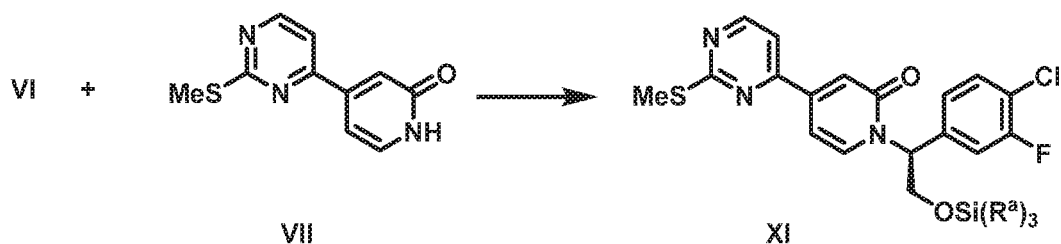


25 (d) poner en contacto **IV** con un cloruro de sililo ($(R^a)_3SiCl$) y al menos una base en un disolvente aprótico no polar para proporcionar (**V**) y, posteriormente, añadir cloruro de sulfonilo $R^bS(O)_2Cl$ para proporcionar **VI**, en donde R^a es independientemente en cada aparición alquilo C_{1-6} o fenilo y R^b se selecciona de alquilo C_{1-4} o fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_{1-3} , halógeno, nitro, ciano o alcoxi C_{1-3} ;

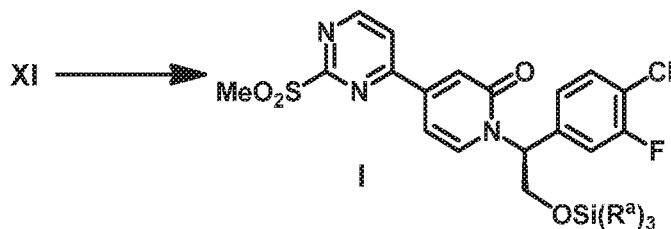
30



35 (e) poner en contacto 4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (**VII**) con una base fuerte en un disolvente orgánico y posteriormente añadir **VI** para proporcionar **XI**;

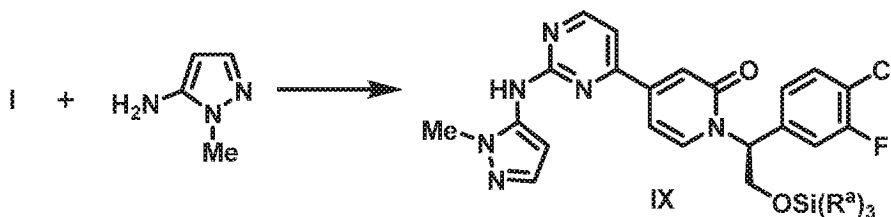


(f) tratar **XI** con un agente oxidante para proporcionar **I**;



5

(g) tratar 1-metil-1H-pirazol-5-amina con una base fuerte en un disolvente aprótico a temperatura reducida y añadir el compuesto de fórmula **I** para proporcionar **IX**; y,



10

(h) poner en contacto **IX** con un agente de desililación para proporcionar **VIII**.

15

En la realización 2, la presente invención proporciona procesos de acuerdo con la realización 1 en donde la cetorreductasa en la etapa (c) proporciona un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 98 %.

En la realización 3, la presente invención proporciona procesos de la realización 2 en donde la cetorreductasa en la etapa (c) es KRED-NADH-112.

20

En la realización 4, la presente invención proporciona procesos de la realización 2 en donde la etapa (c) comprende además NADH o NADPH como un cofactor.

25

En la realización 5, la presente invención proporciona procesos de la realización 4 en donde el cofactor se regenera con un cosustrato seleccionado de un alcohol secundario o de una enzima adicional seleccionada de alcohol deshidrogenasa, glucosa deshidrogenasa, deshidrogenasa formateada, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, fosfito deshidrogenasa o hidrogenasa.

30

En la realización 6, la presente invención proporciona procesos de cualquiera de las realizaciones 2 a 5 en donde la etapa de cetorreductasa se realiza en un medio acuoso en presencia de codisolvente orgánico a una temperatura entre 1 y 50 °C.

35

En la realización 7, la presente invención proporciona procesos de la realización 6 en donde la etapa de cetorreductasa produce una suspensión homogénea.

En la realización 8, la presente invención proporciona procesos de la realización 1 en donde el cloruro de sililo es cloruro de *tert*-butildimetilsililo, el cloruro de sulfonilo es cloruro de metanosulfonilo, las bases en la etapa (d) son DMAP y TEA y el disolvente aprótico no polar es DCM y en la etapa (e) el disolvente orgánico es dioxano.

40

En la realización 9, la presente invención proporciona procesos de la realización 1 en donde (R^a)₃Si es *tert*-butildimetilsililo, R^b es metilo, y en la etapa (e) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente orgánico es diglima.

En la realización 10, la presente invención proporciona procesos de la realización 1 en donde en la etapa (a) el agente de metalación es *i*-PrMgCl y LiCl y el disolvente es THF, en la etapa (c), la cetorreductasa es KRED-NADH-

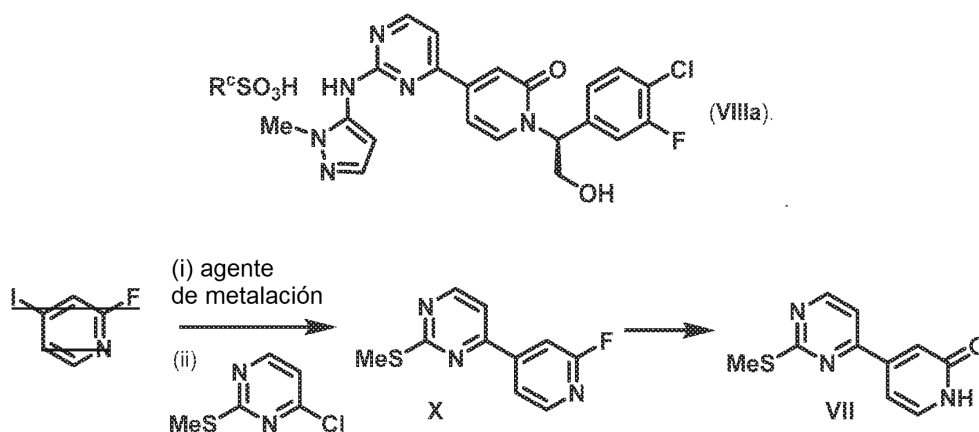
112 y la etapa (c) comprende además el cofactor NAD y el agente de reciclado del cofactor glucosa deshidrogenasa, en la etapa (d) $(R^a)_3Si$ es *tert*-butildimetilsililo, R^b es metilo, las bases son DMAP y TEA y el disolvente aprótico no polar es DCM, y en la etapa (e) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente orgánico es diglima.

5 En la realización 11, la presente invención proporciona procesos de la realización 1 en donde en la etapa (a) el agente de metalación es *i*-PrMgCl y LiCl y el disolvente es THF, en la etapa (c), la cetorreductasa es KRED-NADH-112 y la etapa (c) comprende además el cofactor NAD y el agente de reciclado del cofactor es glucosa deshidrogenasa, en la etapa (d) $(R^a)_3Si$ es *tert*-butildimetilsililo, R^b es metilo, las bases son DMAP y TEA y el disolvente aprótico no polar es DCM, en la etapa (e) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente orgánico es diglima, y en la etapa (g) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente aprótico es THF.

15 En la realización 12, la presente invención proporciona procesos de la realización 1 en donde en la etapa (a) el agente de metalación es *i*-PrMgCl y LiCl y el disolvente es THF, en la etapa (c), la cetorreductasa es KRED-NADH-112 y la etapa (c) comprende además el cofactor NAD y el agente de reciclado del cofactor es glucosa deshidrogenasa, en la etapa (d) $(R^a)_3Si$ es *tert*-butildimetilsililo, R^b es metilo, las bases son DMAP y TEA y el disolvente aprótico no polar es DCM, en la etapa (e) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente orgánico es diglima, en la etapa (g) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente aprótico es THF, y en la etapa (h) el agente desililante es HCl metanólico.

20 En la realización 13, la presente invención proporciona procesos de acuerdo con la realización 1 en donde el compuesto **VIII** de la etapa h se pone en contacto con un ácido sulfónico en un disolvente orgánico y agua para proporcionar una sal de **VIIIa** donde R^c es un ácido aril sulfónico

25



Breve descripción de las figuras

30 La Figura 1 muestra el patrón de XRPD de la forma A del besilato cristalino VIII.

La Figura 2 muestra el análisis por DSC y TGA de la forma A del besilato cristalino VIII.

35 La Figura 3 muestra el análisis de la estructura monocristalina de la forma A del besilato cristalino VIII.

La figura 4 muestra el patrón de XRPD de la base libre VIII.

La Figura 5 muestra el análisis por DSC de la base libre VIII.

40 La Figura 6 muestra el patrón de XRPD de la forma I del ácido naftalenodisulfónico VIII.

La Figura 7 muestra el análisis por DSC de la forma I del ácido naftalenodisulfónico VIII.

45 La Figura 8 muestra el patrón de XRPD de la forma II del ácido naftalenodisulfónico VIII con una pequeña cantidad de la forma I.

La Figura 9 muestra el análisis por DSC de la forma II del ácido naftalenodisulfónico VIII.

50 La Figura 10 muestra el patrón de DVS de la forma I del ácido naftalenodisulfónico VIII.

La Figura 11 muestra el patrón de XRPD del solvato IPA del ácido toluenosulfónico VIII.

La Figura 12 muestra el patrón de XRPD de la forma A del ácido toluenosulfónico VIII.

5 La Figura 13 muestra el análisis por DSC de la forma A del ácido toluenosulfónico VIII.

La Figura 14 muestra el patrón de DVS de la forma A del ácido toluenosulfónico VIII.

10 La Figura 15 muestra el patrón de XRPD de una mezcla de ácido toluenosulfónico amorfo VIII y forma B.

La Figura 16 muestra el análisis por DSC de una mezcla de ácido toluenosulfónico amorfo VIII y forma B.

La Figura 17 muestra el patrón de XRPD del ácido toluenosulfónico amorfo VIII.

15 La Figura 18 muestra el análisis por DVS de la sal besilato VIII, forma A.

La Figura 19 muestra el patrón de RMN de ^{13}C en estado sólido de la forma A del besilato cristalino VIII.

20 La Figura 20 muestra el patrón de RMN de ^{19}F en estado sólido de la forma A del besilato cristalino VIII.

La Figura 21 muestra el patrón de XRPD del besilato amorfo VIII.

La Figura 22 muestra el análisis por DSC del besilato amorfo VIII.

25 Descripción detallada de la invención

A continuación, se hará referencia con detalle a determinadas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no está previsto que la divulgación se limite a esas realizaciones.

30 Tal como se utiliza en esta memoria descriptiva, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "que comprende" deben interpretarse como que tienen un significado abierto. Esto es, los términos deben interpretarse como sinónimos de las expresiones "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas citadas, pero que puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes citados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Además, las palabras "incluir" "que incluye", e "incluye", cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones, pretenden especificar la presencia de las características, números enteros, componentes o etapas establecidas, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, componentes o etapas adicionales o grupos de los mismos.

45 El término "aproximadamente" cuando se usa junto con las horas, denota ± 5 horas. El término "aproximadamente" cuando se usa junto con temperaturas denota ± 5 grados Celsius. El término "aproximadamente" cuando se usa junto con porcentajes u otros valores, denota $\pm 10\%$.

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

El término "isómero" se refiere a compuestos con la misma fórmula, pero una disposición diferente de los átomos en la molécula y diferentes propiedades.

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

60 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

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

65 Las convenciones y definiciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen generalmente a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y

- Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Son, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en distintas formas estereoisoméricas. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el sentido de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico puede denominarse también enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina a menudo una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción química. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.
- El presente proceso como se describe en el presente documento también se puede usar para preparar compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los citados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular, como se especifica, se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención y sus usos. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I o ^{125}I . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la invención (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores en el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Ejemplos más adelante en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.
- La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.
- El término "disolvente aprótico (o no polar)" se refiere a disolventes orgánicos tales como éter dietílico, ligroína, pentano, hexano, ciclohexano, heptano, cloroformo, benceno, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano o acetato de etilo.
- La expresión "disolvente aprótico polar" se refiere a disolventes orgánicos tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metilpirrolidona o hexametilsforamida.
- La expresión "disolvente prótico polar" se refiere a disolventes orgánicos tales como alcoholes inferiores, ácido fórmico o ácido acético.
- La expresión "disolvente etéreo" se refiere a disolventes tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, o dialquil éteres, tales como dietil éter y metil tercbutil éter.
- El término "derivado" de un compuesto como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que se puede obtener del compuesto original mediante un proceso químico simple.
- El término "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo químico que (a) evita que un grupo reactivo participe en una reacción química indeseable; y (b) puede eliminarse fácilmente después de que ya no se requiera la protección del grupo reactivo. Por ejemplo, el grupo bencilo es un grupo protector para una función hidroxilo primaria.
- La expresión "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de alcohol" se refiere a un grupo protector que conserva un grupo hidroxilo que de otro modo se modificaría por ciertas reacciones químicas. Un grupo protector de hidroxilo puede ser un éter, un éster o silano que se puede eliminar fácilmente después de completar todas las demás etapas de reacción, tal como un grupo acilo inferior (por ejemplo, el grupo acetilo o propionilo o un grupo dimetil-*t*-butilsililo), o un grupo aralquilo (por ejemplo, el grupo bencilo, opcionalmente sustituido en el anillo de fenilo). La expresión "cloruro de sililo", como se usa en el presente documento, se refiere a $(\text{R}^a)_3\text{SiCl}$ en donde R^a es independientemente

en cada aparición alquilo C₁₋₆ o fenilo.

La expresión "reactivo de desprotección", como se usa en el presente documento, se refiere a reactivos en contacto con un resto químico protegido para eliminar los grupos protectores. Los reactivos y protocolos para la desprotección son bien conocidos y se pueden encontrar en Greene y Wuts o en Harrison y Harrison (*infra*). Un experto en las técnicas químicas apreciará que, en ocasiones, los protocolos deben optimizarse para una molécula en particular y que dicha optimización está relacionada con la capacidad de un experto en estas técnicas.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede suceder pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos donde el suceso o circunstancia sucede y casos en donde no. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente mono o disustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, pero no es necesario, y la descripción incluye situaciones en donde el grupo arilo está mono- o disustituido con un grupo alquilo y situaciones en donde el grupo arilo no está sustituido con el grupo alquilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar", cuando se refieren a una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser necesariamente el resultado de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

La expresión "grupo saliente" tiene el significado asociado convencionalmente con la misma en química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo e incluye halo (tal como cloro, bromo y yodo), alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alquilcarbonilo (por ejemplo, acetoxi), arilcarbonilo, mesilo, tosilo, trifluorometanosulfonilo, arilo (por ejemplo, 2,4-dinitrofenilo), metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino, y similares. La expresión "cloruro de sulfonilo" se refiere a un compuesto R^bS(O)₂Cl en donde R^b se selecciona de alquilo C₁₋₄ o fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₃, halógeno, nitro, ciano, alcoxi C₁₋₃.

Se puede usar un reactivo de Wittig para formar un alqueno a partir de un aldehído. El reactivo de Wittig se prepara generalmente a partir de una sal de fosfonio, que a su vez se forma por la reacción de trifenilfosfina con un haluro de alquilo. Para formar el reactivo de Wittig (iluro), la sal de fosfonio se suspende en un disolvente tal como éter dietílico o THF y se trata con una base fuerte tal como fenil-litio o el n-butil-litio.

Se utiliza la dihidroxilación o bishidroxilación de Sharpless en la preparación enantioselectiva de 1,2-dioles a partir de olefinas proquirales. Este procedimiento se realiza con un catalizador de osmio y un oxidante estequiométrico [por ejemplo K₃Fe(CN)₆ u óxido de N-metilmorfolina (NMO)]; se lleva a cabo en una solución tamponada para asegurar un pH estable, ya que la reacción transcurre más rápidamente en condiciones ligeramente básicas. La enantioselectividad se logra mediante la adición de ligandos quirales enriquecidos enantioméricamente [(DHQD)₂ PHAL, (DHQ)₂ PHAL o sus derivados]. Estos reactivos también están disponibles como mezclas preenvasadas, estables (mezcla-AD α y mezcla-AD β, AD = dihidroxilación asimétrica) para cualquier enantioselectividad.

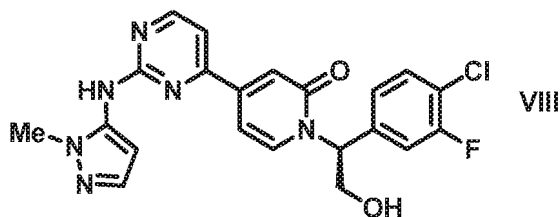
Los procedimientos actuales pueden usar el método de Karl Fischer para determinar trazas de agua en una muestra. Este método puede abreviarse "KF".

En los métodos de preparación de compuestos descritos en el presente documento, puede ser ventajoso separar unos productos de reacción de otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo se separan) al grado deseado de homogeneidad mediante técnicas comunes en la materia. Normalmente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar diversos procedimientos incluyendo, por ejemplo: de fase inversa y de fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho de movimiento simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

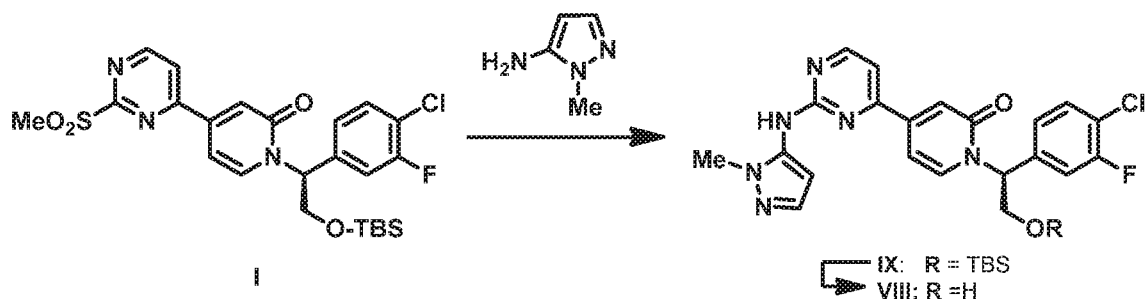
Otras clase de métodos de separación implican el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a, o producir de otro modo, un producto deseado separable, material de partida sin reaccionar, reacción por producto o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes, tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión, tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos, tales como éteres de corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de los métodos de separación adecuados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, punto de ebullición y peso molecular en destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase y similares. Un experto en la materia aplicará técnicas con más posibilidades de lograr la separación deseada.

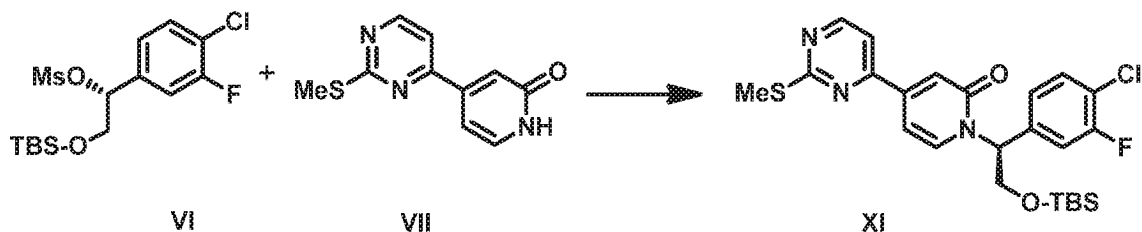
La presente invención proporciona un proceso para la preparación de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-4-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (**VIII**) que tiene la estructura



5 y es un potente inhibidor de la cinasa ERK y útil como medicamento para el tratamiento del cáncer u otros trastornos hiperproliferativos. La condensación de **I** y 1-metil-1H-pirazol-5-amina (**XIV**) en presencia de una base fuerte proporciona **IX**, que se convierte fácilmente en **VIII** poniendo en contacto el silil éter con ácido acuoso. La base libre amorfa obtenida se puede convertir en una sal cristalina de ácido arilsulfónico. El término "ácido arilsulfónico", como se usa en el presente documento, se refiere a un ácido benceno sulfónico o un ácido naftaleno mono- o disulfónico en donde el anillo de arilo está opcionalmente sustituido con metilo o halógeno.

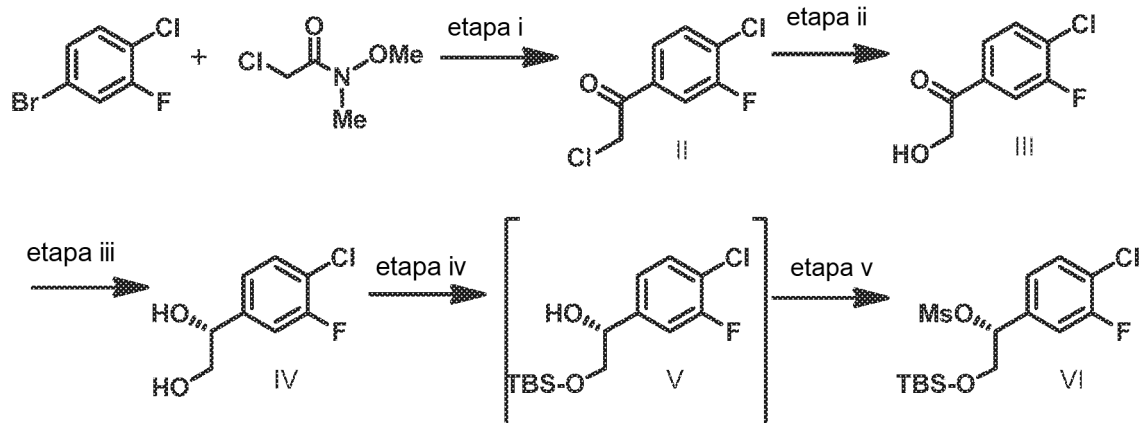


15 La presente invención proporciona además un proceso para la fabricación del intermedio **I** tratando en primer lugar 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (**VII**) con una base fuerte y alquilando el compuesto resultante con (R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil metano sulfonato (**VI**).



20 La N-alkilación de amidas se puede llevar a cabo en varias condiciones básicas bien conocidas por los expertos en la materia. La reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes apróticos tales como THF, DMF, DMSO, NMP o mezclas de los mismos a temperaturas entre -78 °C y 100 °C. Las bases utilizadas normalmente son reactivos de Grignard, hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica o hexametildisilazida potásica. El tratamiento de **VII** con hexametildisilazida potásica en diglima a temperatura ambiente permite la formación de la sal de litio de **VII**, después de lo cual se introdujo el mesilato **VI** y la reacción se calentó a 90° durante 4 h.

30 La oxidación de un tioéter a un sulfóxido o sulfona es normalmente fácil y se conocen numerosos reactivos que son capaces de llevar a cabo esta transformación. Las oxidaciones de azufre se llevan a cabo comúnmente con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, NaIO₄, *tert*-butilhipoclorito, nitritos de acilo, perborato sódico, hidrogenopersulfato potásico o perácidos tales como ácido peracético y ácido meta-cloroperbenzoico. Normalmente, con aproximadamente un equivalente de oxidante, se puede aislar el sulfóxido. La exposición a dos o más equivalentes da como resultado la oxidación de la sulfona. La oxidación de **XI** con MCPBA en MTBE a temperatura ambiente proporciona **I**.



(i) *i*-PrMgCl, LiCl, THF; (ii) HCO₂Na, HCO₂H, H₂O, EtOH; (iii) GDH-105, ácido morfolinetanosulfónico, MgCl₂, heptano, KRED-NADH-112 al 1 % en peso, NAD, glucosa (iv) TBSCl, DMAP, TEA, DCM, 20-25 °C, 15 h; (v) MsCl, DCM, 20-25 °C, 3 h

5

El mesilato **VI** se preparó en cinco etapas a partir de 1-bromo-4-cloro-3-fluorobenceno, que se convirtió en el reactivo de Grignard y se puso en contacto con 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida para proporcionar la cetona **II**. La condensación de compuestos de organolitio y organomagnesio con N,O-dimetilhidroxiamidas proporciona las correspondientes cetonas. (S. Nahm y D.M. Weinreb, S.M. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 3815) El reactivo de Grignard se formó tratando 1-bromo-4-cloro-3-fluorobenceno con cloruro de isopropilmagnesio en presencia de LiCl. Se cree que la adición de sales aumenta la reactividad de los reactivos de Grignard al promover la descomposición de los añadidos poliméricos que se sabe que existen en las soluciones clásicas de los reactivos de Grignard. (A. Krasovskiy y P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 200443:3333). Después de que la reacción de Grignard se interrumpiera con HCl 1 N, la fase orgánica se lava con agua y se concentra. Se añadieron formiato sódico, ácido fórmico, etanol y agua y la mezcla se calentó a 80-90 °C para proporcionar la α-hidroxicetona **III**,

10

15

La reducción de las cetonas catalizada por enzimas con frecuencia produce una alta estereoselectividad, generalmente en presencia de NADH o NADPH como cofactor que se regenera *in situ*. (JC Moore et al., Acc. Chem. Res, 2007 40(12): 1412-19). Las enzimas oxidorreductasas microbianas preferidas encontradas en levaduras, bacterias o células de mamíferos y la oxidorreductasa se pueden aplicar en forma de enzimas aisladas o células enteras, opcionalmente en forma inmovilizada por uno de los numerosos métodos convencionales descritos en la literatura.

20

25

El cofactor oxidado es una regla que se regenera continuamente con un alcohol secundario como cosustrato. Los cosustratos típicos se pueden seleccionar entre 2-propanol, 2-butanol, pentan-1,4-diol, 2-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 2-heptanol, hexan-1,5-diol, 2-heptanol o 2-octanol, preferentemente 2-propanol. Preferentemente, el cofactor se regenera por medio del cosustrato en la misma enzima que también cataliza la reacción diana. La acetona formada cuando se usa 2-propanol como cosustrato se elimina continuamente de la mezcla de reacción en una realización preferida adicional.

30

El cofactor se puede regenerar incorporando una enzima adicional que oxida su sustrato natural y proporcionando el cofactor reducido. Por ejemplo, alcohol deshidrogenasa secundaria/alcohol, glucosa deshidrogenasa/glucosa, formiato deshidrogenasa/ácido fórmico, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa/glucosa-6-fosfato, fosfito deshidrogenasa/fosfito o hidrogenasa/hidrógeno molecular y similares. Además, se conocen métodos de regeneración electroquímica, así como métodos adecuados de regeneración química de cofactor que comprenden un catalizador metálico y un agente reductor. Los sistemas de catalizador/cofactor/cosustrato preferidos pueden variar con diferentes cetonas.

35

La reducción enzimática se realiza en un medio acuoso en presencia de un codisolvente orgánico que puede seleccionarse, por ejemplo, de glicerol, 2-propanol, dietiléter, *tert*-butilmetiléter, éter diisopropílico, éter dibutílico, acetato de etilo, acetato de butilo, heptano, hexano o heptano o mezclas de los mismos. La presencia de un codisolvente orgánico es particularmente ventajosa, ya que se puede formar una suspensión homogénea que permite la separación simple del alcohol deseado de fórmula **IV**. La temperatura de reacción para las reducciones enzimáticas se mantiene generalmente en un intervalo entre 1 °C y 50 °C, preferentemente entre 20 °C y 40 °C.

45

La concentración de la reacción (es decir, la concentración de cetona y el alcohol correspondiente) se mantiene normalmente en 1 % a 25 %, preferible entre 10 y 20 %.

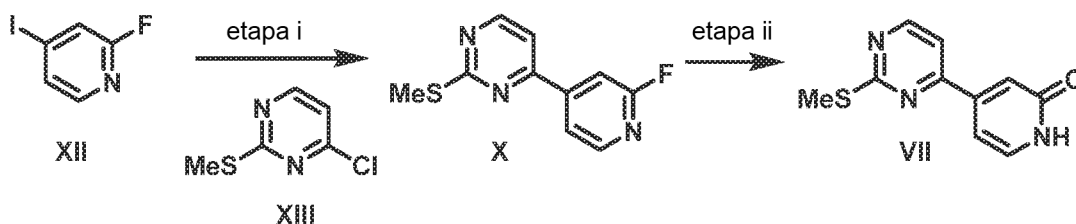
50

En una realización particular del presente proceso, la reducción asimétrica de **III** estaba catalizada por KRED-NADH-112 (Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU.) En presencia del cofactor oxidado NAD, la enzima de reciclaje GDH-105 (Codexis Inc., Redwood City, CA, EE. UU.) y el reductor final de glucosa que proporciona (R)-1-(4-cloro-3-

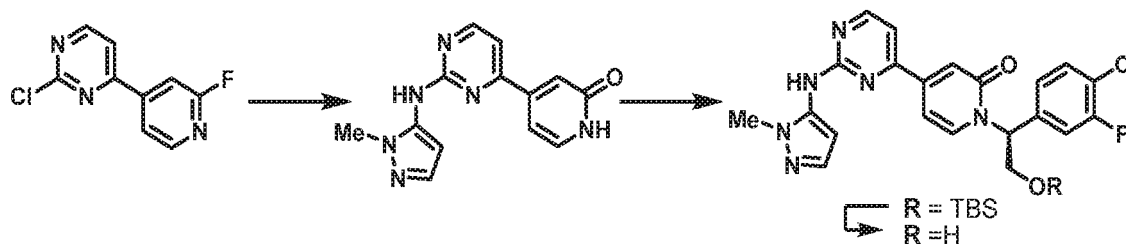
fluorofenil)etano-1,2-diol en un exceso enantiomérico del 99,5 % a una conversión química cuantitativa.

Las etapas finales incluyen la protección selectiva del alcohol primario con cloruro de *terc*-butildimetilsililo, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y trietilamina (TEA) en DCM y posterior formación del éster metansulfonato con cloruro de metansulfonilo DMAP y TEA en DCM, que puede llevarse a cabo secuencialmente en un solo recipiente de reacción para proporcionar (R)-2-((*terc*-butildimetilsililo)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil metanosulfonato (VI).

Un experto en la materia apreciará que el proceso puede aplicarse ventajosamente a otros derivados de bromobenceno sustituidos.



La 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VII) se preparó mediante un acoplamiento catalizado por paladio de 4-cloro-2-tiometilpirimidina (XIII) y 2-fluoro-4-yodopiridina (XII). El reactivo de Grignard se preparó por transmisión con *i*-PrMgCl en presencia de LiCl (Krasovskiy, *supra*) y se trató el heteroaril Grignard resultante con XIII en presencia de PEPPSI (*i*-Pr) dicloruro de ([1,3-*bis*-(2,6)-diisopropilfenil]imidazol-2-iliden)(3-cloropiridil)paladio (II), CASRN 905459-27-0). La reacción de X con *terc*-butóxido potásico produjo 4-(2-(*terc*-butoxi)piridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina, que se trató con H₂SO₄ para eliminar el grupo *terc*-butilo y proporcionar VII.

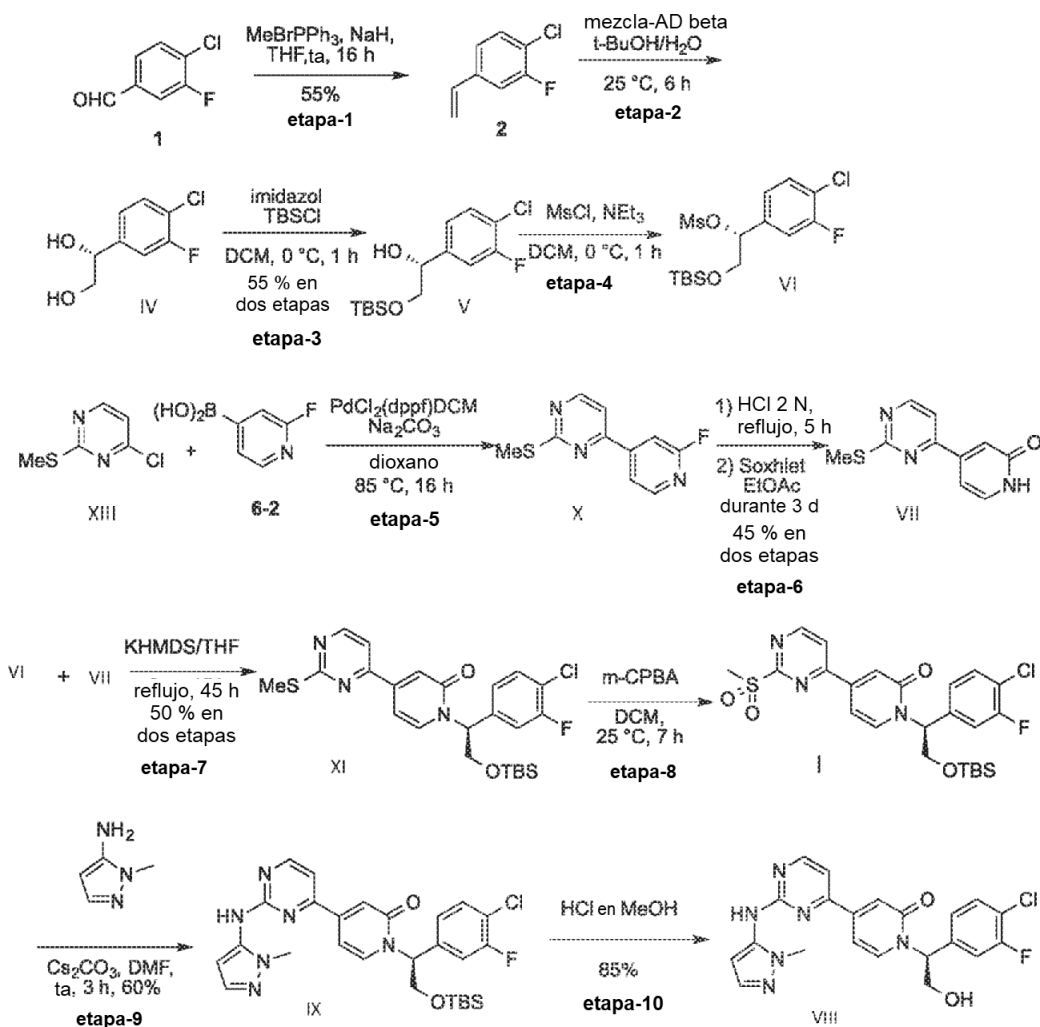


La secuencia de etapas puede modificarse sin alejarse de la invención como se describe en el presente documento. En una variación, un derivado de pirimidina 2,4-disustituido, tal como 2,4-dicloro-pirimidina o 4-cloro-2-metiltiopirimidina, se acopla con el ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico (Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano) para proporcionar 2-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidina, que se condensa con 1-metil-1H-pirazol-5-amina (LiHMDS, THF) y se hidroliza para proporcionar 4-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona que se puede alquilar como se ha descrito anteriormente usando dos equivalentes de base.

Las abreviaturas de uso común que pueden aparecer incluyen: acetilo (Ac), acuoso (ac.), atmósferas (Atm), *terc*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-*terc*-butilo o anhídrido de boc (BOC₂O), bencilo (Bn), benzotriazol-1-iloxi-*bis*-(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), butilo (Bu), benzoilo (Bz), Número de Registro de Resúmenes Químicos (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil diimidazol (CDI), dibencilidenacetona (DBA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCM), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-*iso*-propilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), éter dietílico (Et₂O), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éster etílico del ácido 2-etoxi-2H-quinolin-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et₂O), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, ácido acético hexafluorofosfato de N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), hexametildisilazida de litio (LiHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (ms), metil *terc*-butil éter (MTBE), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), éter de petróleo (éter de pet, es decir, hidrocarburos), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), hexafluorofosfato de bromo *bis* pirrolidinofosfonio (PyBrOP), piridina (pir), temperatura ambiente (ta o TA), sat. (saturado), *terc*-butilmetil éter (TBME), *terc*-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS o TBS), trietilamina (TEA o Et₃N), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), tetrafluoroborato de O-

- benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (TLC), tetrahydrofurano (THF), tetrametiletilendiamina (TMEDA), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂-o tosilato (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), cinasa regulada por señal extracelular (ERK), tetrahydrofurano (THF), hora(s) (h), ácido metacloroperoxibenzoico (MCPBA o mCPBA), nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), 4-dimetilaminopiridina (DMAP), fenilo (Ph), metilo (Me), etilo (Et), *terc*-butilo (t-Bu), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBSCl), mesilo (Ms), acetato de etilo (EtOAc), cromatografía de gases (GC), metiletil cetona (MEK), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), difracción de rayos X en polvo (XRPD), resonancia magnética nuclear (RMN), temperatura de transición vítrea (Tg), análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC), politetrafluoroetileno (PTFE). Nomenclatura convencional que incluye los prefijos normal (*n*), *iso* (*i*), secundario (*sec*-), terciario (*terc*- o *t*) y *neo*- tienen su significado habitual cuando se usan con un resto alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)
- 15 Para ilustrar la presente invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y simplemente pretenden sugerir un método de para la realización práctica de la invención. Los expertos en la materia reconocerán que los procedimientos químicos descritos en el presente documento pueden adaptarse para adaptarse a los equipos y circunstancias disponibles. Además, reactivos tales como la selección de grupos salientes, grupos activadores, grupos protectores y reactivos, tales como bases fuertes y catalizadores de paladio pueden alterarse sin alejarse de la invención descrita.

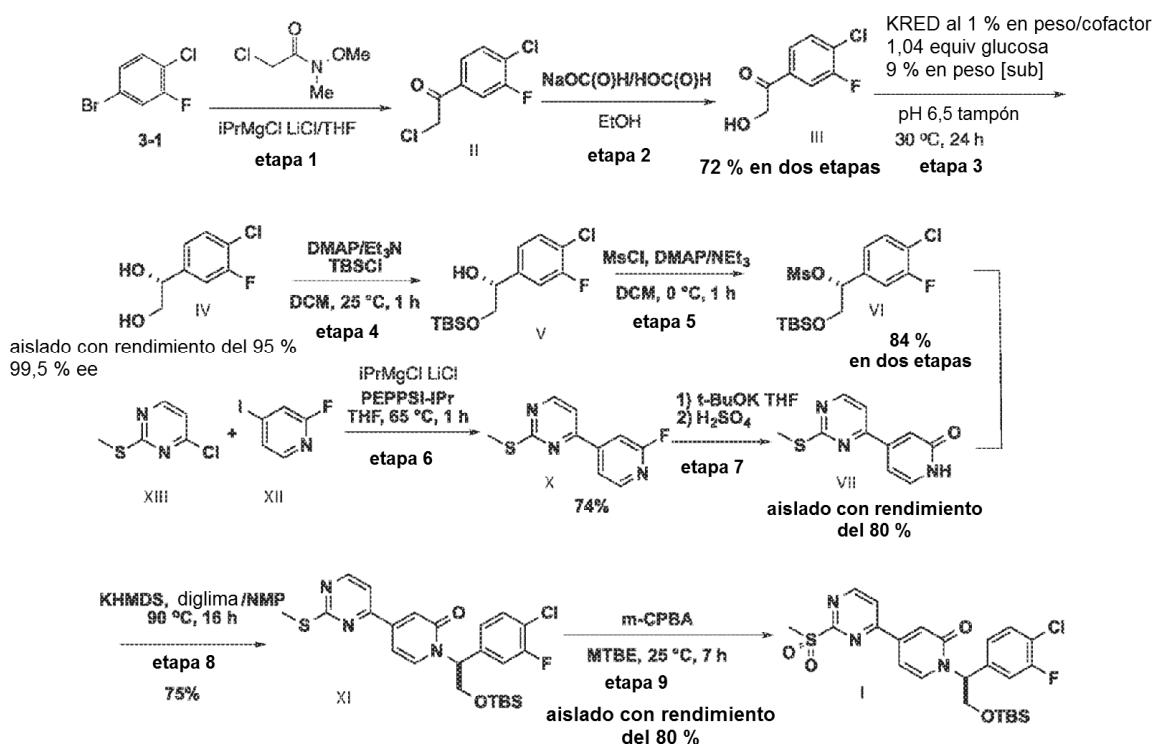
Esquema 1. Proceso sintético original



- 25 El proceso de síntesis original implica una síntesis lineal de ocho etapas (10 etapas en total) a partir de tres materiales disponibles en el mercado, 4-cloro-3-fluorobenzaldehído **1**, 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina **XIII** y ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico **6-2** (**Esquema 1**). La reacción de Wittig de **1** produjo un intermedio de olefina **2** con un rendimiento del 55 %. La dihidroxilación asimétrica de Sharpless del estireno seguida de una mono-protección selectiva del diol **IV** con

TBSCl proporcionó el intermedio **V** con un rendimiento del 55 % en dos etapas. Se obtuvo uno de los intermedios **VI** a través de una mesilación de alcohol secundario. Por otro lado, la piridona intermedia **VII** se sintetizó a través de un acoplamiento cruzado de Suzuki entre **XIII** y **6-2**, seguido de una hidrólisis con solución acuosa de HCl. Se requirió una purificación de **VII** mediante una extracción Soxhlet con EtOAc durante 3 días para asegurar una buena pureza de **6** y una conversión razonable en la reacción posterior. El desplazamiento de Sn2 de **VI** y **VII** pudo producir el intermedio **XI** con un rendimiento del 50 % en 2 etapas a partir del intermedio **V**. Una oxidación con m-CPBA produjo el intermedio de sulfona **I** que experimentó un desplazamiento de SnAr con el aminopirazol disponible en el mercado, 2-metilpirazol-3-amina, para generar el intermedio **IX** con un rendimiento del 60 %. Finalmente, una desprotección de TBS promovida por ácido proporcionó una base libre **VIII** con un rendimiento del 85 %. La química de esta ruta sufrió de bajos rendimientos en varias etapas individuales. Se necesitaron muchas purificaciones tediosas como destilación, cromatografía ultrarrápida y extracción Soxhlet debido a los perfiles de reacción bastante complicados. El uso de disolventes y reactivos menos deseables, tales como diclorometano, hidruro de sodio y óxido de osmio también impide aumentar de escala la química.

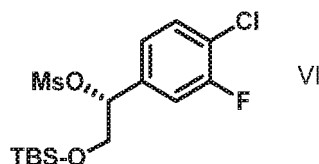
Esquema 2. Proceso mejorado con respecto a I



Se identificó una ruta mejorada para sintetizar **I**. La hidroxil cetona intermedia **III** se obtuvo con un rendimiento del 72 % en dos etapas. El intercambio de Grignard del areno **3-1** disponible en el mercado y la posterior adición nucleófila a la amida de Weinreb generó el intermedio **II** que después se hidrolizó para dar **III**. Una reducción enzimática asimétrica de la cetona produjo el mismo diol intermedio **IV** con alto rendimiento y alta enantioselectividad. Se utilizaron los mismos procesos de protección selectiva de TBS y mesilación para producir el intermedio **VI**. La síntesis de piridona **VII** mejoró. El acoplamiento de Kumada catalizado por PEPPSI-IPr se utilizó para generar el intermedio **X** con un mayor rendimiento y un mejor perfil de pureza. Se aplicó una secuencia de hidrólisis de dos etapas para evitar la formación de HF corrosivo durante el proceso original. Un desplazamiento de fluoruro con t-BuOK en THF seguido de la eliminación del grupo *tert*-butilo en condiciones ácidas proporcionó el intermedio de piridona **VII** con un rendimiento del 80 %. El desplazamiento de Sn2 se mejoró utilizando una base y un disolvente diferentes en comparación con la ruta original. El intermedio **XI** se oxidó en las mismas condiciones para dar **I**.

Ejemplo 1

Metanosulfonato de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilo



Etapa 1: se cargaron 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (64 kg) y tolueno seco (170 kg) en el recipiente de reacción de acero de 2000 l en atmósfera de nitrógeno. El reactor se evacuó y se relleno con N₂ tres veces, y se enfrió a entre -10 y 5 °C en atmósfera de nitrógeno. A la solución se le añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (280 kg, 1,3 M en THF) a entre -10 y 10 °C. La reacción se agitó durante otros 15 a 30 min a entre -10 y 10 °C y después se calentó a aproximadamente 20 a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante otras 6 h agitándose para completar el intercambio. La solución resultante se enfrió a entre -50 y -40 °C. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (44,5 kg) en tolueno seco (289 kg) a la solución anterior mientras se mantenía la temperatura entre -50 y -30 °C. La mezcla de reacción se calentó a entre 20 y 25 °C durante 1 h y después se agitó durante 3 h para completar la reacción. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl ac. 1 N (8081 g) a una temperatura entre -5 y 15 °C. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. La capa orgánica se lavó con solución ac. al 10 % de NaCl (320 kg) dos veces, después se concentró a aproximadamente 300 l para obtener 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-cloroetanona (51,8 kg, rendimiento del 81,9 %) como producto en tolueno.

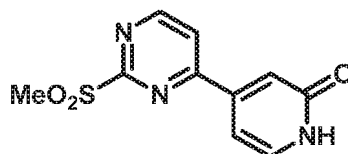
Etapa 2: La solución de II (51,7 kg) en tolueno se concentró y el disolvente se intercambió con EtOH para proporcionar una suspensión de II en EtOH (326 kg). Se añadió una solución de HCOONa²H₂O (54,8 kg) y HCOOH (44,5 kg) en agua (414 kg) a una temperatura entre 15 y 35 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 4 a 5 h. La solución se enfrió a entre 20 y 30 °C después de que ocurriera más del 95 % de conversión. Se añadió agua (450 kg) gota a gota a entre 10 y 30 °C durante más de 2 h. La suspensión resultante se enfrió a entre -10 y -3 °C y la solución enfriada se agitó durante 1 a 2 h. El sólido se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (400 kg) para eliminar el HCOONa y el HCOOH residuales. La 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietanona obtenida se suspendió en EtOAc (41 kg) y n-heptano (64 kg), después se calentó a entre 45 y 50 °C, se agitó durante 2 h, después se enfrió a entre -2 y 5 °C durante más de 2 h y se agitó a esta temperatura durante 2 h. Los sólidos se filtraron y se secaron *al vacío* a una temperatura de entre 40 y 50 °C durante 12 h para proporcionar el producto en forma de un sólido blanco (40,0 kg, pureza del 99,3 %, rendimiento del 84,5 %).

Etapa 3: Un reactor de 500 l en atmósfera de nitrógeno se cargó con agua purificada (150 kg), ácido 4-morfolinetanosulfónico (0,90 kg), MgCl₂ anhidro (0,030 kg), n-heptano (37 kg), 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietanona (30 kg), D-(+)-glucosa monohidrato (34,8 kg) y PEG 6000 (30,0 kg). El pH de la solución se ajustó entre 6,5 y 7,0 con NaOH ac. 1 N a entre 28 y 32 °C. Se añadieron la enzima de reciclaje de cofactor, glucosa deshidrogenasa GDH-105 (0,300 kg) (Codexis Inc., Redwood City, CA, EE.UU.), el cofactor nicotinamida adenina dinucleótido NAD (0,300 kg) (Roche) y la oxidorreductasa KRED-NADH-112 (0,300 kg) (Codexis Inc., Redwood City, CA, EE.UU.). La suspensión resultante se agitó a entre 29 y 31 °C durante 10 a 12 h mientras se ajustaba el pH para mantener el pH de la mezcla de reacción entre 6,5 y 7,0 mediante la adición de NaOH ac. 1 N (160 kg). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a entre 1 y 2 mediante la adición de H₂SO₄ al 49 % (20 kg) para interrumpir la reacción. Se añadió EtOAc (271 kg) y la mezcla se agitó a entre 20 y 30 °C durante 10-15 minutos, después se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó con EtOAc (122 kg). Las capas orgánicas combinadas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 kg). Se añadió agua (237 kg) a las capas orgánicas combinadas. El pH de la mezcla se ajustó a entre 7,0 y 8,0 mediante la adición de NaHCO₃ sólido. La capa orgánica se separó, se concentró y después se diluyó con DCM para proporcionar (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol (30,9 kg, rendimiento 100 %) como producto en DCM.

Etapa 4: Un reactor de 1000 l en atmósfera de nitrógeno se cargó con (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol (29,5 kg) y DCM seco (390 kg). La solución se enfrió a entre -5 y 0 °C. Se añadió *terc*-butilclorodimetilsilano (25,1 kg) en porciones mientras se mantenía la temperatura entre -5 y 2 °C. Se añadió gota a gota una solución de DMAP (0,95 kg) y TEA (41,0 kg) en DCM seco (122 kg) a la solución anterior entre -5 y 2 °C. La solución de reacción se agitó durante 1 h, Después se calentó a entre 20 y 25 °C y se agitó durante 16 h. La solución de (R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanol se volvió a enfriar a entre -10 y -5 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (19,55 kg) en DCM seco (122 kg) a la solución anterior mientras se mantenía la temperatura entre -10 y 0 °C. La solución de reacción se agitó a entre -10 y 0 °C durante 20 a 30 min, y después se calentó a entre 0 y 5 °C durante más de 1 h, y se agitó. La solución de reacción se lavó con agua (210 kg), seguido de un 5 % ac. ácido cítrico (210 kg), NaHCO₃ ac. al 2 % (210 kg) y finalmente agua (2 x 210 kg). La solución de DCM resultante se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío* por debajo de 15 °C (temperatura de la camisa por debajo de 35 °C) para proporcionar metanosulfonato de (R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilo (49,5 kg, rendimiento del 83,5 %, KarlFischer = 0,01 %) como producto en DCM.

Ejemplo 2

4-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona



5

Etapa 1: Un reactor de 1000 l se cargó con 2-fluoro-4-yodopiridina (82,2 kg) y THF seco (205 kg). El reactor se evacuó y se rellenó con N₂ tres veces, después se enfrió a entre -30 y -20 °C. A la solución se le añadió gota a gota *i*-PrMgCl·LiCl (319 kg, 1,3 M en THF). La reacción se calentó a entre -20 y -10 °C y se agitó durante 1,5 h para completar la transmetalación.

10

Un reactor de 2000 l se cargó con 4-cloro-2-metilpirimidina (45,6 kg), THF seco (205 kg) y dicloruro de [1,3-*bis*(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI™-IPr, 1,850 kg). El reactor de 2000 l se evacuó y se rellenó con N₂ tres veces y se calentó a entre 55 y 57 °C. Al reactor se le añadió durante 0,5 a 1 h, la solución de cloruro de (2-fluoropiridin-4-il)magnesio mientras se mantenía la temperatura entre 50 y 62 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a entre 50 y 62 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se enfrió a entre 5 y 25 °C mientras que la reacción se interrumpió con agua (273 kg). El pH de la mezcla se ajustó de 8 a 9 añadiendo monohidrato de ácido cítrico sólido (7,3 kg). La capa orgánica se separó, se lavó con un NaCl ac. al 12,5 % (228 kg) y se concentró *al vacío* por debajo de 50 °C para proporcionar 4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (38,3 kg, rendimiento del 61 %) como producto en THF.

15

20

Etapa 2: La solución de 4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina (38,2 kg) en THF se concentró y se evaporó junto con THF para eliminar el agua residual. La suspensión se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas para eliminar las sales inorgánicas. A la solución resultante en THF (510 kg) se le añadió *tert*-BuOK (39,7 kg) en porciones mientras se mantenía la temperatura entre 15 y 25 °C. La mezcla se calentó a entre 20 y 25 °C y se agitó durante 5 h. Se añadió NaHCO₃ (14,9 kg) cargado y después se añadió una solución de ácido cítrico (5 kg) en THF (15 kg) para ajustar el pH entre 8 y 9. Se añadió agua (230 kg). La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con THF (100 kg). Las soluciones de THF combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 12,5 % (320 kg) y se concentraron hasta aproximadamente 380 l para proporcionar una solución de 4-(2-(*tert*-butoxi)piridin-4-il)-2-(metiltio)pirimidina en THF.

25

30

A la solución de THF enfriada a entre 15 y 30 °C se le añadió solución acuosa 1 N de H₂SO₄ (311 kg). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. Se cargó MTBE (280 kg) y el pH de la solución de reacción se ajustó a 14 con NaOH acuoso al 30 % (120 kg). La capa acuosa se separó y la fase orgánica se filtró para eliminar las sales inorgánicas. La capa acuosa obtenida se lavó con MTBE (2 x 280 kg). Se añadieron 2-MeTHF (1630 kg) y *i*-PrOH (180 kg) a la solución acuosa. Después se ajustó el pH a 8 lentamente con HCl conc. (19 kg). Se separó una capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF (305 kg). Los extractos de 2-MeTHF combinados se lavaron con agua (300 kg) y se concentraron hasta aproximadamente 100 l. Se añadió MTBE (230 kg) y se agitó a 20-30 °C durante 0,5 h. El sólido se filtró y se suspendió en una mezcla de disolvente de 2-MeTHF (68 kg) y MTBE (230 kg). La suspensión se agitó a 35-50 °C durante 3 h, y después se enfrió a 0 a 10 °C y se agitó durante 2 h más.

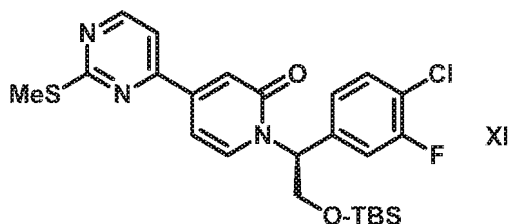
35

40

El sólido se filtró y se secó *al vacío* entre 50 y 62 °C durante 20 h para proporcionar el producto 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona como un sólido marrón (33,55 kg, 89,6 % de ensayo, rendimiento del 79,4 %).

Ejemplo 3

45

(S)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (XI)

50

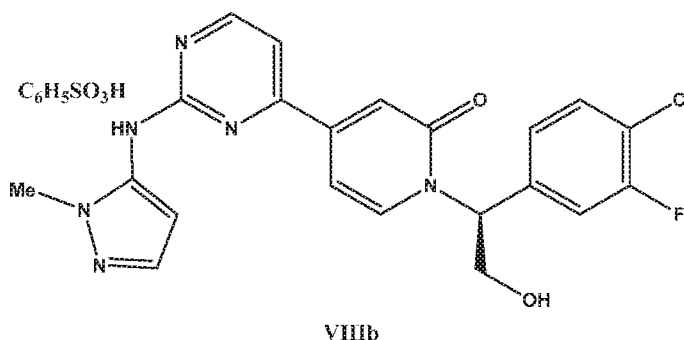
Etapa 1: El THF se evaporó conjuntamente de la solución de 4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (25,5 kg) para eliminar el agua residual. Se añadió *bis*-(2-metoxietil)éter (75 kg). Se añadió gota a gota una solución de KHMDS (131 kg, 1 M en THF) mientras se mantenía la temperatura entre 25 y 40 °C. La mezcla se calentó a entre 75 y 80 °C y se agitó durante 30 a 40 min. La mezcla resultante se enfrió a entre 20 y 30 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de (R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etilmetanosulfonato

(47,6 kg) en THF (50 kg) durante 30 a 60 min mientras se mantenía la temperatura entre 20 y 40 °C. La solución de reacción se calentó a entre 80 y 85 °C y se agitó durante 7 h. La solución se enfrió a entre 5 y 15 °C y se añadió agua (155 kg). El pH de la solución se ajustó a 7,5 con ácido cítrico acuoso al 30 % (30 kg). Se añadió EtOAc (460 kg) y la mezcla se agitó durante 20 min. La capa orgánica se separó y se lavó con NaCl acuoso al 12,5 % (510 kg). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (115 kg). Las capas de acetato de etilo se concentraron a aproximadamente 360 l para proporcionar (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (44,6 kg, rendimiento del 75,7 %) como producto en EtOAc.

Etapa 2: A una solución de (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (44,6 kg) en EtOAc (401 kg, 10 vol.) enfriada a entre 5 y 10 °C se le añadió en porciones MCPBA (58 kg). La mezcla de reacción se añadió a una solución de NaHCO₃ (48,7 kg) en agua (304 kg) a una temperatura entre 10 y -20 °C. Se añadió gota a gota una solución de Na₂S₂O₃ (15 kg) en agua (150 kg) para consumir el MCPBA residual. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (130 kg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (301 kg), se concentraron y el disolvente se intercambió a DCM para proporcionar (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (45,0 kg, rendimiento del 94,9 %) como producto en DCM. La solución de DCM se concentró hasta aproximadamente 100 l, se filtró a través de un lecho corto de SiO₂ (60 kg) y se eluyó con un gradiente de EtOAc/DCM (0, 25 y 50 % EtOAc). Las fracciones se combinaron y se concentraron para obtener el producto que se volvió a suspender con (acetona: n-heptano = 1:3 v/v) cuatro veces para proporcionar el producto final (31,94 kg, rendimiento del 71 %).

Ejemplo 4

(S)-1-(1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi)etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, sal benzenosulfonato (**VIIIb**)



Etapa 1: Un recipiente de reacción cilíndrico limpio de 100 l se cargó con THF (13 kg) y después (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (**I**, 5 kg) y 1-metil-1H-pirazol-5-amina (1,1 kg) se añadieron secuencialmente con agitación media seguida de THF (18 kg). La mezcla se enfrió a -35 °C y a la suspensión poco espesa resultante se le añadió lentamente una solución en THF de LiHMDS (17,4 kg, 1,0 M) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -25 °C. Después de que se completó la adición, la reacción se mantuvo entre -35 y -25 °C durante 20 min y se controló por HPLC. Si el resultado de la HPLC indica una conversión de $\leq 98,5$ %, se añadió lentamente LiHMDS adicional (0,34 kg, 1,0 M, 0,05 % en moles) a -35 °C. La reacción se interrumpió lentamente a la misma temperatura con una solución de H₃PO₄ (4,4 kg de H₃PO₄ al 85 % y 15 kg de agua) y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 30 °C. La reacción se diluyó con EtOAc (18 kg) y las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con solución de H₃PO₄ (1,1 kg de H₃PO₄ al 85 % y 12 kg de agua) seguido de un segundo lavado con H₃PO₄ (0,55 kg de H₃PO₄ al 85 % y 12 kg de agua). Si quedaba 1-metil-1H-pirazol-5-, la capa orgánica se lavó de nuevo con una solución de H₃PO₄ (0,55 kg de H₃PO₄ al 85 % y 12 kg de agua). Finalmente, la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (20 kg) y una solución de NaCl y NaHCO₃ (2 kg de NaCl, 0,35 kg de NaHCO₃ y 10 kg de agua). Después de la separación de fases, el agua residual en solución orgánica se eliminó a través de una destilación azeotrópica con EtOAc a $\leq 0,5$ % (por KF) y después la solución se concentró a 20-30 l a un vacío por debajo de 50 °C. El disolvente se cambió después a MeOH utilizando 35 kg de MeOH y después se concentró a entre 20 y 30 l para la siguiente etapa.

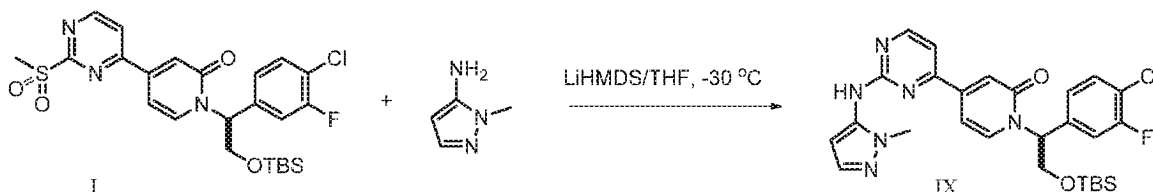
Etapa 2: A la solución de (S)-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol)-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona metanólica (**IX**) en MeOH se le añadió HCl (10,7 kg, 1,25 M en MeOH) a temperatura ambiente. Fue ligeramente exotérmica. Después de completarse la adición, la reacción se calentó a 45 °C. Si la reacción no se hubiera completado después de 14 a 16 h, se añadió HCl adicional (1 kg, 1,25 M en MeOH) y se continuó la agitación a 45 °C durante 2 h. La reacción estaba equipada con un montaje de destilación con depurador ácido. La reacción se concentró a entre 20 y 30 l a un vacío por debajo de 50 °C. A la solución resultante se le añadió MeOH (35 kg) y la reacción se concentró hasta 20 a 30 l nuevamente a un vacío por debajo

de 50 °C. El disolvente se cambió después a EtOAc utilizando 40 kg de EtOAc. La relación de disolventes se controló mediante Headspace GC y el intercambio de disolvente continuó hasta que fue inferior a 1/5. La solución se concentró a entre 20 y 30 l a un vacío por debajo de 50 °C. Después de que la solución se enfriara por debajo de 30 °C, se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso (1,2 kg de NaHCO₃ y 20 kg de agua) con agitación media y seguido por EtOAc (40 kg). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 kg) y después se concentró a 20-30 l a un vacío por debajo de 50 °C. El disolvente se cambió después a MEK utilizando 35 kg de MEK. El residuo MeOH se controló mediante Headspace GC y el intercambio de disolventes continuó hasta que el MeOH fue <0,3 %. La solución que contiene (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (**VIII**) se concentró a 20 a 30 l a un vacío por debajo de 50 °C para la siguiente etapa.

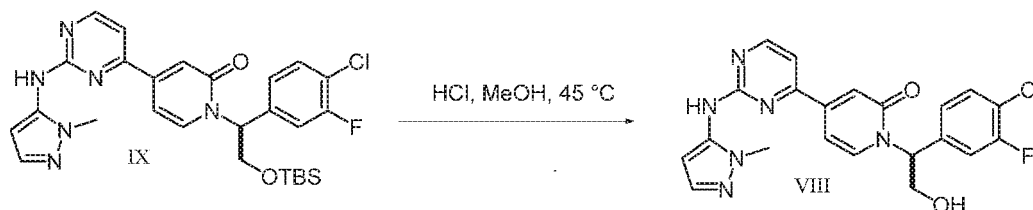
Etapa 3: La solución de **VIII** en MEK se transfirió a un segundo recipiente de reacción cilíndrico de 100 l a través de un filtro de línea de 1 µm. En un recipiente separado se preparó una solución de ácido benzenosulfónico (1,3 kg de ácido benzenosulfónico, 1,4 kg de agua y 4,4 kg de MEK). La solución de **VIII** filtrada se calentó a 75 °C y a la solución resultante se le añadieron 0,7 kg de la solución de ácido benzenosulfónico a través de un filtro de línea de 1 µm. La solución transparente se sembró con sal de ácido benzenosulfónico cristalino de **VIII** (0,425 kg) como una suspensión en MEK (0,025 kg de semilla cristalina **VIIIb** y 0,4 kg de MEK) que produjo una suspensión fina. La solución de ácido benzenosulfónico restante se añadió después a través de un filtro de línea de 1 µm en 2 h. Después de la adición, la suspensión se calentó a 75 °C durante 1 h más y después se enfrió a 18 °C en un mínimo de 3 h. La suspensión espesa resultante se agitó a 20 °C durante 14 a 16 h. El sólido se filtró usando un secador Aurora. Las aguas madre se analizaron por HPLC (aprox. 3 % de pérdida). Después, el sólido se lavó con un filtro de línea de 1 µm, se filtraron 15,8 kg de MEK y una solución acuosa (0,8 kg de agua y 15 kg de MEK), seguido de un filtro de línea de 1 µm que filtró 30 kg de MEK. Los lavados se analizaron por HPLC (<1 % de pérdida). La torta húmeda se secó al vacío y se barrió con nitrógeno a una temperatura de la camisa de 45 °C durante un mínimo de 12 h para proporcionar la sal del ácido benzenosulfónico de **VIII**, que se etiqueta como **VIIIb**.

Ejemplos adicionales

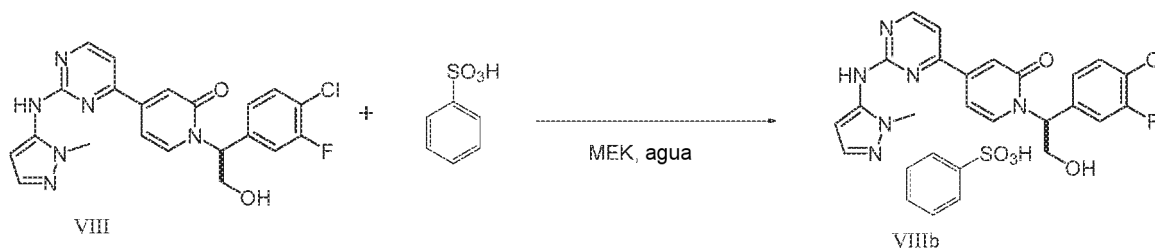
Etapa 1:



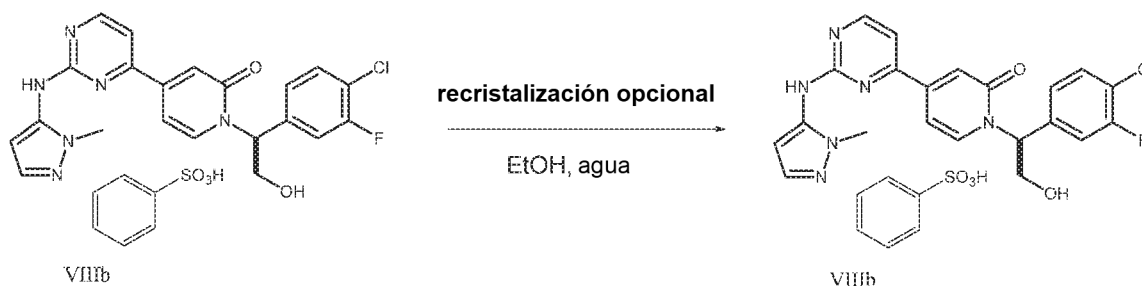
A un recipiente de reacción cilíndrico limpio de 100 l se cargaron en primer lugar 13 kg de THF. Con agitación media, se cargaron secuencialmente 5,0 kg de **I** y 1,1 kg de 1-metil-1H-pirazol-5-amina, seguido del resto del THF (18 kg). A -35 °C a la suspensión poco espesa resultante se le añadieron 17,4 kg de LiHMDS (1,0 mol/l) en THF lentamente y la temperatura interna se mantuvo por debajo de -25 °C. Después de la adición, la reacción se mantuvo entre -35 y -25 °C durante 20 min. La reacción se controló por HPLC. Si el resultado de la HPLC indica una conversión de $\leq 98,5\%$, se cargaron lentamente 0,34 kg (0,05 % en moles) de LiHMDS (1,0 mol/l) en THF a -35 °C. De lo contrario, la reacción se interrumpió a la misma temperatura con 19,4 kg de solución de H₃PO₄ (4,4 kg de H₃PO₄ al 85 % y 15 kg de agua) lentamente y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 30 °C. La reacción se diluyó con 18 kg de EtOAc. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con 13,1 kg de solución de H₃PO₄ (1,1 kg de H₃PO₄ al 85 % y 12 kg de agua) y después con 12,6 kg de solución de H₃PO₄ (0,55 kg de H₃PO₄ al 85 % y 12 kg de agua). La capa orgánica se analizó para determinar el nivel de 1-metil-1H-pirazol-5-amina por HPLC. Si el resultado de la HPLC indica ≥ 20 µg/ml de 1-metil-1H-pirazol-5-amina, la capa orgánica necesitaba un lavado adicional con 12,6 kg de solución de H₃PO₄ (0,55 kg de H₃PO₄ al 85 % y 12 kg de agua). De lo contrario, la capa superior se lavó con 20 kg de agua. La capa orgánica se analizó nuevamente para determinar el nivel de 1-metil-1H-pirazol-5-amina. Si el resultado de la HPLC indica ≥ 2 µg/ml de 1-metil-1H-pirazol-5-amina, la capa orgánica necesitaba un lavado adicional con 20 kg de agua. De lo contrario, la capa orgánica se lavó con 12,4 kg de solución de NaCl y NaHCO₃ (2 kg de NaCl, 0,35 kg de NaHCO₃ y 10 kg de agua). Después de la separación de fases, el agua residual en la solución orgánica se eliminó a través de una destilación azeotrópica con EtOAc a $\leq 0,5\%$ (por KF) y después la solución se concentró a 20 a 30 l a un vacío por debajo de 50 °C. El disolvente se cambió después a MeOH utilizando 35 kg de MeOH y después se concentró a 20 a 30 l para la siguiente etapa.

Etapa 2:

- 5 A la solución IX en MeOH de la última etapa se cargaron 10,7 kg de HCl (1,25 M en MeOH) a temperatura ambiente. Se observó una ligera exotermia. Después de la adición, la reacción se calentó a 45 °C. Después de 14-16 h, la reacción se controló por HPLC. Si el resultado de la HPLC indicó que la conversión fue $\leq 98\%$, se cargó 1 kg adicional de HCl (1,25 M en MeOH) y la reacción se agitó a 45 °C durante 2 h más. De lo contrario, la reacción estaba equipada con un montaje de destilación con depurador ácido. La reacción se concentró a 20 a 30 l a un vacío por debajo de 50 °C. A la solución resultante se cargaron 35 kg de MeOH y la reacción se concentró hasta 20 a 30 l nuevamente a un vacío por debajo de 50 °C. El disolvente se cambió después a EtOAc utilizando 40 kg de EtOAc. La relación de disolventes se controló mediante Headspace GC. Si la proporción de MeOH/EtOAc era mayor que 1/5, el intercambio de disolventes debe continuar. De lo contrario, la solución se concentró a 20 a 30 l a un vacío por debajo de 50 °C. Después de que la solución se enfriara por debajo de 30 °C, se cargaron lentamente 21,2 kg de solución de NaHCO₃ (1,2 kg de NaHCO₃ y 20 kg de agua) con agitación media y seguido de 40 kg de EtOAc. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con 2 x 10 kg de agua. La capa orgánica se concentró a 20 a 30 l a un vacío por debajo de 50 °C. El disolvente se cambió después a MEK utilizando 35 kg de MEK. El residuo MeOH se controló por Headspace GC. Si el nivel de MeOH era $\geq 0,3\%$, el intercambio de disolventes debe continuar. De lo contrario, la solución se concentró a 20 a 30 l a un vacío por debajo de 50 °C para la siguiente etapa.

Etapa 3:

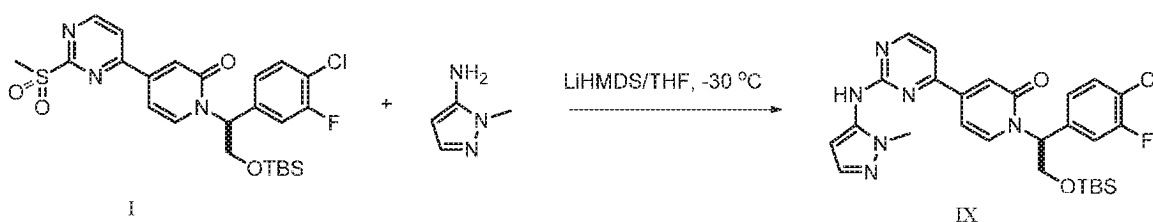
- 25 La solución VIII en MEK de la última etapa se transfirió a un segundo recipiente de reacción cilíndrico de 100 l a través de un filtro de línea de 3 μm . En un recipiente separado se prepararon 7,1 kg de solución de ácido bencenosulfónico (1,3 kg de ácido bencenosulfónico, 1,4 kg de agua y 4,4 kg de MEK). La solución G02584994 filtrada se calentó a 75 °C y en la solución resultante se cargaron 0,7 kg de solución de ácido bencenosulfónico (10 %) a través de un filtro de línea de 3 μm . A la solución transparente se cargaron 0,425 kg de suspensión de siembra cristalina VIIIb en MEK (0,025 kg de siembra cristalina de VIIIb y 0,4 kg de MEK). Esto dio lugar a una suspensión fina. El resto de la solución de ácido bencenosulfónico se cargó después a través de un filtro de línea de 3 μm en 2 h. Después de la adición, la suspensión se calentó a 75 °C durante 1 h más y después se enfrió a 20 °C en un mínimo de 3 h. La suspensión espesa resultante se agitó a 20 °C durante 14-16 h. El sólido se filtró usando un secador de filtro. Las aguas madre se analizaron por HPLC (pérdida de aproximadamente el 3 %). El sólido se lavó después con una línea de 3 μm , se filtraron 15,8 kg de MEK y solución acuosa (0,8 kg de agua y 15 kg de MEK) y se siguió con una línea de 3 μm que filtró 30 kg de MEK. Los lavados se analizaron por HPLC ($<1\%$ de pérdida). La torta húmeda se secó al vacío y con barrido de nitrógeno a una temperatura de la camisa de 45 °C durante un mínimo de 12 h.

Recristalización

A un recipiente de reacción cilíndrico limpio de 100 l se cargaron primero 16 kg de EtOH. Con agitación media, se cargaron 3,5 kg de VIIIb, seguido del resto de EtOH (8,5 kg). La suspensión espesa se calentó a 78 °C y se cargó agua (~1,1 kg) hasta obtener una solución transparente. La solución caliente se filtró a través de un filtro de línea de 3 µm a un segundo recipiente de reacción cilíndrico limpio de 100 l. La temperatura bajó a 55-60 °C y la solución se mantuvo transparente. La solución resultante se cargó con 0,298 kg de suspensión de siembra cristalina de VIIIb en EtOH (0,018 kg de siembra cristalina de VIIIb y 0,28 kg de EtOH). La suspensión espesa se concentró a 20 a 30 l a 60 °C al vacío y después se enfrió a 20 °C en 3 h. La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 14 a 16 h. El sólido se filtró usando un secador de filtro. Las aguas madre se analizaron por HPLC (pérdida de aproximadamente el 10 %). El sólido se lavó después con una línea de 3 µm, se filtraron 11,1 kg de EtOH y solución acuosa (0,56 kg de agua y 11 kg de EtOH) y se siguió con una línea de 3 µm que filtró 21 kg de MEK. Los lavados se analizaron por HPLC (pérdida del 3 %). La torta húmeda se secó al vacío y con barrido de nitrógeno a una temperatura de la camisa de 45 °C durante un mínimo de 12 h.

Se expone a continuación un proceso de síntesis adicional.

Etapa 1:



A un recipiente de reacción cilíndrico limpio de 100 l se cargaron en primer lugar 18 kg de THF. Con agitación media, se cargaron secuencialmente 4,2 kg de I y 0,91 kg de 1-metil-1H-pirazol-5-amina, seguido del resto del THF (21 kg). A -40 °C a la suspensión poco espesa resultante se le añadieron 14,9 kg de LiHMDS (1,0 mol/l) en THF lentamente y la temperatura interna se mantuvo por debajo de -30 °C. Después de la adición, la reacción se mantuvo entre -35 y -40 °C durante 20 min. La reacción se controló por HPLC. El resultado de la HPLC indicó una conversión del 99,1 %. La reacción se interrumpió a la misma temperatura con 16,7 kg de solución de H₃PO₄ (3,7 kg de H₃PO₄ al 85 % y 13 kg de agua) lentamente y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 30 °C. La reacción se diluyó con 17 kg de EtOAc. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con 13,1 kg de solución de H₃PO₄ (1,1 kg de H₃PO₄ al 85 % y 12 kg de agua) y después con 10,5 kg de solución de H₃PO₄ (0,46 kg de H₃PO₄ al 85 % y 10 kg de agua). La capa orgánica se analizó para determinar el nivel de 1-metil-1H-pirazol-5-amina por HPLC. El resultado de la HPLC indicó 2 µg/ml de 1-metil-1H-pirazol-5-amina. La capa orgánica se lavó con 15,8 kg de solución de NaCl (0,3 kg de NaCl y 15,5 kg de agua). La capa orgánica se ensayó nuevamente para determinar el nivel de G02586778. El resultado de la HPLC indicó 0,5 µg/ml de 1-metil-1H-pirazol-5-amina. La capa orgánica se lavó con 10,3 kg de NaCl y solución de NaHCO₃ (1,7 kg de NaCl, 0,6 kg de NaHCO₃ y 8 kg de agua). Después de la separación de fases, el agua residual en la solución orgánica se eliminó a través de una destilación azeotrópica con EtOAc a ≤ 0,5 % (por KF) y después la solución se concentró a 20 a 30 l a un vacío por debajo de 50 °C. El disolvente se cambió después a MeOH utilizando 30 kg de MeOH y después se concentró a 20 a 30 l para la siguiente etapa.

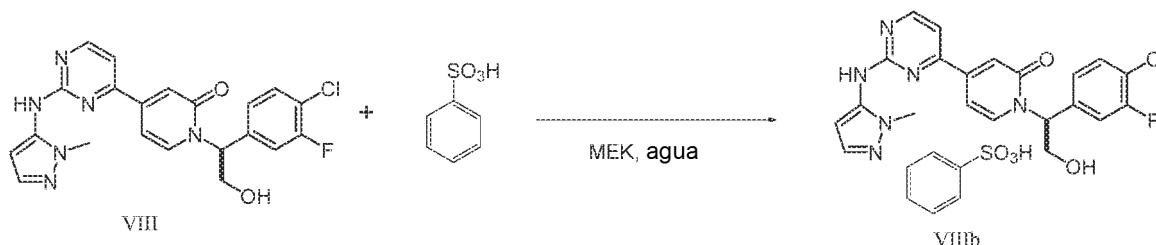
Etapa 2:



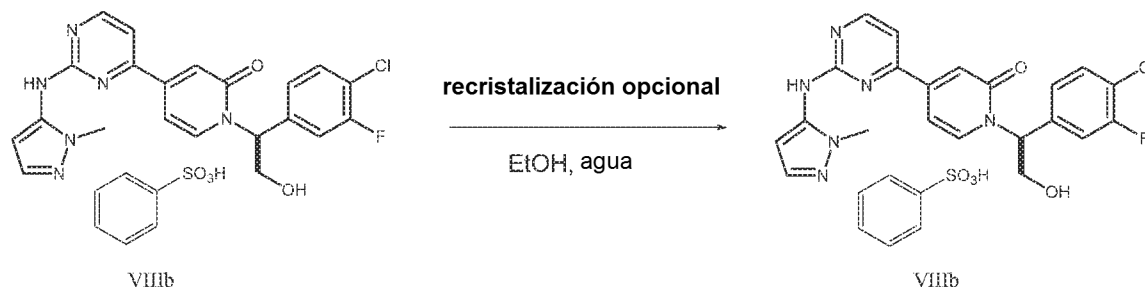
A la solución IX en MeOH de la última etapa se cargaron 9,0 kg de HCl (1,25 M en MeOH) a temperatura ambiente. Se observó una ligera exotermia. Después de la adición, la mezcla se calentó a 45 °C. Después de 16 h, la reacción se controló por HPLC. El resultado de la HPLC indicó que la conversión fue del 99,4 %. La reacción estaba equipada con un montaje de destilación. La reacción se concentró a 20 l a un vacío por debajo de 50 °C. En la solución resultante se cargaron 35 kg de MeOH y la reacción se concentró hasta 20 l nuevamente a un vacío por debajo de 50 °C. El disolvente se cambió después a EtOAc utilizando 40 kg de EtOAc. La relación de disolventes se controló mediante Headspace GC. Si la proporción de MeOH/EtOAc era mayor que 1/5, el intercambio de disolventes debe continuar. De lo contrario, la solución se concentró a 20 l a un vacío por debajo de 50 °C. Después de que la solución se enfrió por debajo de 30 °C, se cargaron lentamente 18 kg de solución de NaHCO₃ (1 kg de NaHCO₃ y 17 kg de agua) con agitación media y seguido de 34 kg de EtOAc. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con 2 x

8 kg de agua. La capa orgánica se concentró a 20 l a un vacío por debajo de 50 °C. El disolvente se cambió después a MEK utilizando 35 kg de MEK. El residuo MeOH se controló por Headspace GC. Si el nivel de MeOH era $\geq 0,3$ %, el intercambio de disolventes debe continuar. De lo contrario, la solución se concentró a 20 l a un vacío por debajo de 50 °C para la siguiente etapa.

5

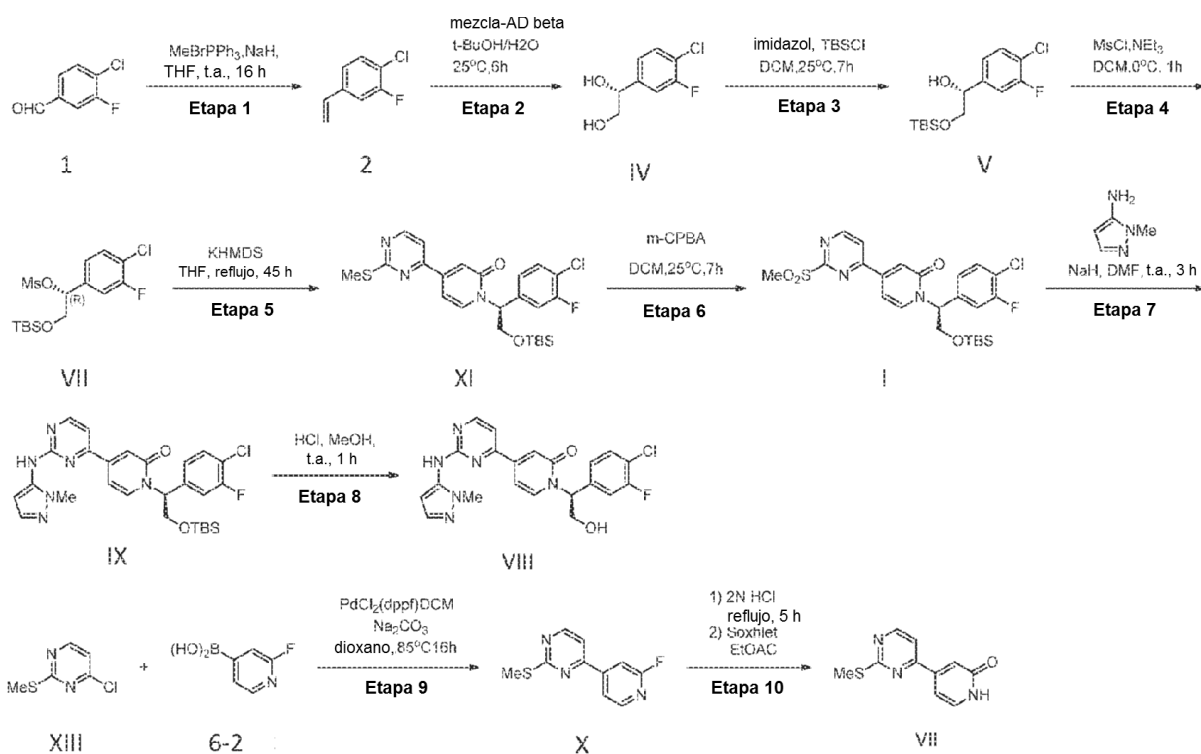
Etapas 3:

- 10 La solución de VIII en MEK de la última etapa se transfirió a un segundo recipiente de reacción cilíndrico de 100 l a través de un filtro de pulido de 1 μm . En un recipiente separado se prepararon 6,0 kg de solución de ácido benzenosulfónico (1,1 kg de ácido benzenosulfónico, 1,2 kg de agua y 3,7 kg de MEK). La solución filtrada se calentó a 75 °C y a la solución resultante se cargaron 0,6 kg de solución de ácido benzenosulfónico (10 %) a través de un filtro de línea de 1 μm . A la solución transparente se cargaron 0,36 kg de suspensión de siembra cristalina VIIIb en MEK (0,021 kg de siembra cristalina de VIIIb y 0,34 kg de MEK). Esto dio lugar a una suspensión fina. El resto de la solución de ácido benzenosulfónico se cargó después a través de un filtro de línea de 1 μm en 2 h. Después de la adición, la suspensión se calentó a 75 °C durante 1 h más y después se enfrió a 18 °C en un mínimo de 3 h. La suspensión espesa resultante se agitó a 18 °C durante 14-16 h. El sólido se filtró usando un secador Aurora. El sólido se lavó después con una línea de 1 μm , se filtraron 8,15 kg de MEK y solución acuosa (0,35 kg de agua y 7,8 kg de MEK) y se siguió con una línea de 1 μm que filtró 12 kg de MEK.

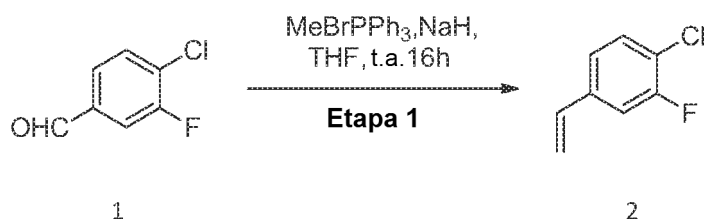
Recristalización

- 25 A un recipiente de reacción cilíndrico limpio de 100 l se cargaron primero 21 kg de EtOH. Con agitación media, se cargaron 3,5 kg de VIIIb, seguido del resto de EtOH (9 kg). La suspensión espesa se calentó a 78 °C y se cargó agua (1,2 kg) hasta que se obtuvo una solución transparente. La solución caliente se filtró a través de un filtro de línea de 1 μm a un segundo recipiente de reacción cilíndrico limpio de 100 l. La temperatura bajó a 69 °C y la solución se mantuvo transparente. La solución resultante se cargó con 0,37 kg de suspensión de siembra cristalina de VIIIb en EtOH (0,018 kg de siembra cristalina de VIIIb y 0,35 kg de EtOH). La suspensión fina se concentró a 20 l a 60-70 °C al vacío y después se enfrió a 18 °C en 3 h. La suspensión resultante se agitó a 18 °C durante 14-16 h. El sólido se filtró usando un secador de filtro. El sólido se lavó después con una línea de 1 μm , se filtraron 8,6 kg de EtOH y solución acuosa (0,4 kg de agua y 8,2 kg de EtOH). La solución se introdujo en dos porciones iguales. El sólido se lavó después con una línea de 1 μm , se filtraron 6,7 kg de MEK. La torta húmeda se secó al vacío y con barrido de nitrógeno a una temperatura de la cubierta de 35-40 °C durante un mínimo de 12 h.

Ruta de síntesis alternativa (Etapas 1 a 10 a continuación)



Etapa 1:

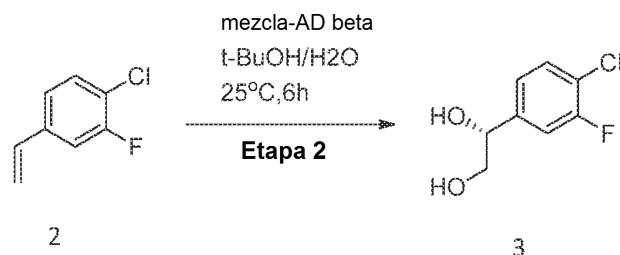


5

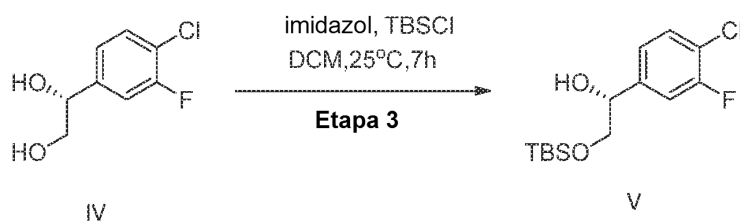
Procedimiento:

1. Cargar el compuesto 1 y MeBrPPh₃ en un matraz encamisado de cuatro bocas con un agitador de paletas en atmósfera de N₂
2. Cargar THF (5,0 V., KF <0,02 %) al matraz (Nota: V es el volumen de solución a masa de reactivo limitado o l/kg)
3. Agitar la suspensión a 0 °C
4. Añadir el NaH (suspendido al 60 % en aceite mineral) en porciones al matraz a 0 °C
5. Agitar a 0 °C durante 30 min
6. Calentar a 30 °C y agitar durante 6 horas
7. Enfriar a 0 °C
8. Cargar PE (éter de petróleo) (5,0 V.) en el matraz
9. Añadir la siembra cristalina de TPPO (óxido de trifenilfosfina) (de 1 a aproximadamente 5 % en peso del TPPO total) al matraz
10. Agitar a -10 °C durante 2 horas
11. Filtrar, y lavar la torta con PE (5,0 V.)
12. Concentrar el filtrado hasta sequedad
13. La purificación del producto por destilación a presión reducida proporciona 2 en forma de aceite incoloro

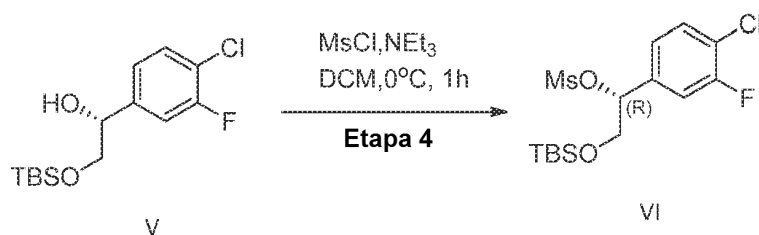
25

Etapa 2:**5 Procedimiento:**

1. Añadir (DHQD) 2PHAL, Na₂CO₃, K₂Fe(CN)₆, K₂OsO₂(OH)₄ en un matraz en atmósfera de N₂ (mezcla-Ad beta, Aldrich, St. Louis, MO).
2. Enfriar a 0 °C
- 10 3. Añadir tBuOH (5 V) y H₂O (5 V)
4. Añadir 2
5. Agitar la mezcla a 0 °C durante 6 h
6. Enfriar a 0 °C
7. Añadir Na₂SO₃ para interrumpir la reacción
- 15 8. Agitar a 0 °C durante 2 h
9. Filtrar y lavar la torta con EA (acetato de etilo)
10. Separar la capa orgánica
11. Filtrar y concentrar hasta sequedad

20 Etapa 3:**25 Procedimiento:**

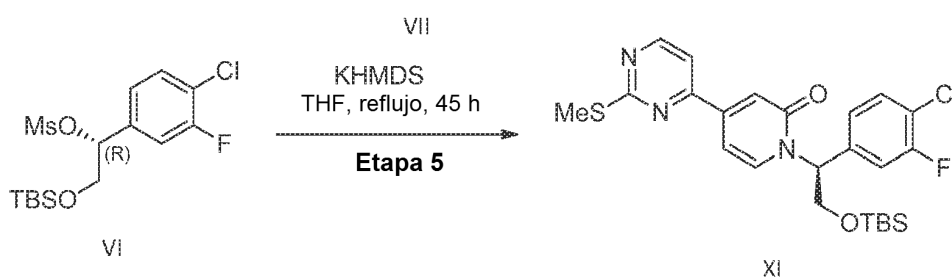
1. Añadir IV (1 eq.) y DCM (5 V) a un matraz en atmósfera de N₂
2. Enfriar a 0 °C
3. Añadir DMAP (0,1 eq.), después TEA (1,5 eq.)
4. Añadir TBSCl (1,05 eq.) gota a gota a 0 °C
- 30 5. Agitar la mezcla a 0 °C durante 1 h
6. Añadir agua para interrumpir la reacción
7. Separar las capas
8. Secar la capa orgánica sobre Na₂SO₄
9. Filtrar
- 35 10. Concentrar el filtrado hasta sequedad
11. Usar para la siguiente etapa directamente

Etapa 4:

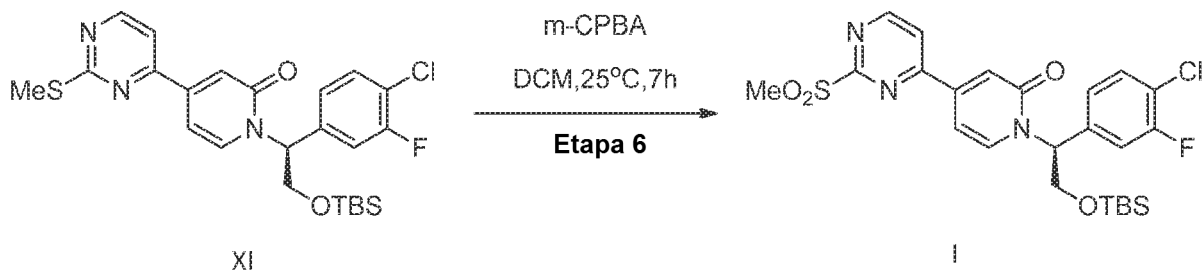
40

Procedimiento:

1. Añadir V (1,0 eq.) y DCM (5 V) en un matraz en atmósfera de N₂.
2. Enfriar a 0 °C
3. Añadir TEA (1,51 eq.)
4. Añadir MsCl (1,05 eq.) gota a gota a 0 °C
5. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h
6. Añadir DCM para diluir la mezcla para una mejor agitación
7. Añadir agua para interrumpir la reacción
8. Separar las capas
9. Lavar la capa orgánica con NaHCO₃
10. Secar sobre Na₂SO₄
11. Filtrar y concentrar el filtrado hasta sequedad
12. Utilizar para la siguiente etapa directamente

Etapa 5:**Procedimiento:**

1. Añadir VII (1 eq.) y DGME (20 V) en el matraz en atmósfera de N₂
2. Enfriar a 0 °C
3. Añadir KHMDS (1 M en THF, 1 eq.)
4. Añadir VI (1,2-1,5 eq.) en solución de DGME
5. Agitar a 0 °C durante 5 min
6. Calentar a reflujo (camisa 120 °C) y agitar durante más de 4 h
7. Enfriar
8. Interrumpir con agua y extraer con MTBE
9. Lavar con NaCl al 20 %
10. Secar sobre Na₂SO₄
11. Concentrar hasta sequedad y usar para la siguiente etapa directamente

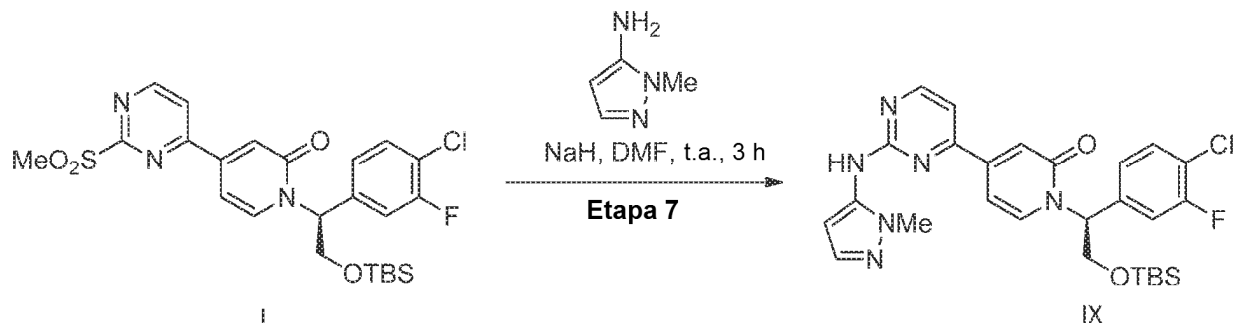
Etapa 6:**Procedimiento:**

1. Cargar XI (1 eq.), DCM (8 V) en un matraz en atmósfera de N₂
2. Añadir mCPBA en porciones
3. Agitar a temperatura ambiente durante 2 h
4. Añadir NaHCO₃ ac. al 7 % para lavar
5. Interrumpir con Na₂S₂O₄ ac.
6. Lavar con NaCl ac. al 20 %
7. Secar sobre Na₂SO₄

8. Filtrar y concentrar hasta sequedad
9. Suspender el resultado en MTBE (3 V) para proporcionar I

Etapa 7:

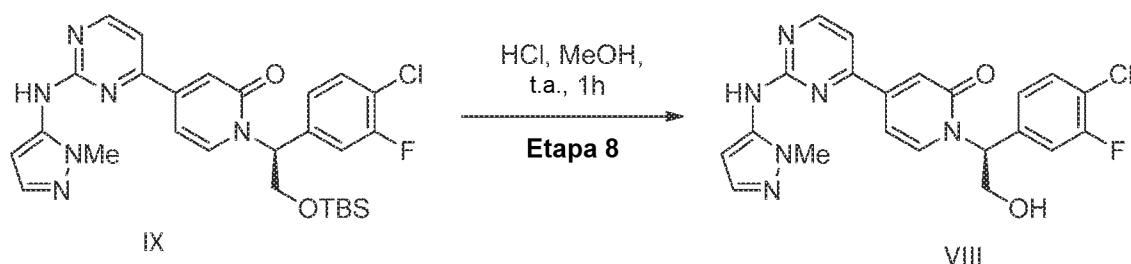
5

**Procedimiento:**

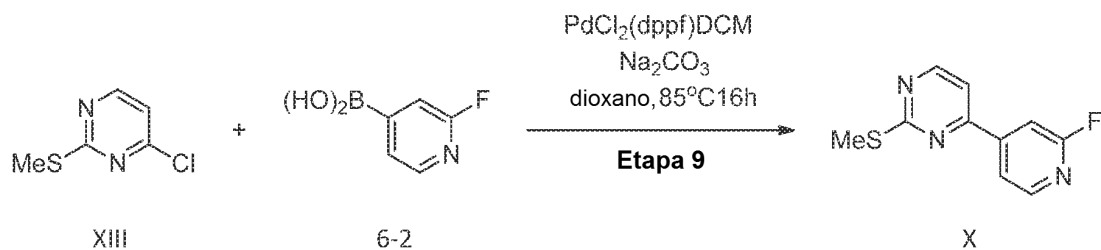
- 10 1. Añadir I (1 eq.), 1-metil-1H-pirazol-5-amina (4 eq.), Cs₂CO₃, DMF (4 V) en un matraz en atmósfera de N₂
2. Agitar a temperatura ambiente durante 3 h
3. Tratar para proporcionar el producto.

Etapa 8:

15

**Procedimiento:**

- 20 1. IX se disolvió en MeOH
2. Se cargó HCl (1,25 M en MeOH) a temperatura ambiente.
3. Después de la adición, la reacción se calentó a 45 °C durante 16 h.
4. La reacción se enfrió a ta y se interrumpió con NaHCO₃ acuoso y se diluyó con EtOAc
- 25 5. Después de la separación de fases, la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar VIII en bruto

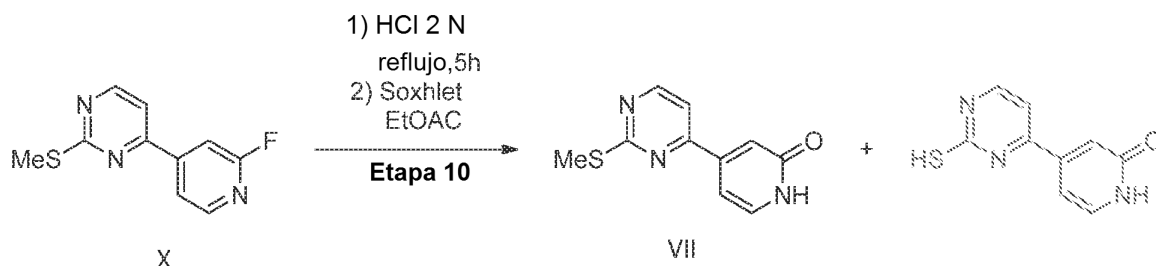
Etapa 9:

30

Procedimiento:

- 35 1. Cargar el compuesto 6-2, XIII, catalizador de Pd y bicarbonato sódico en un matraz encamisado de cuatro bocas con agitador de paletas en atmósfera de N₂
2. Cargar agua y 1,4-dioxano (5,0 V, KF <0,02 %) al matraz
3. Agitar la suspensión a 85 °C durante 16 horas

4. Filtrar a través de gel de sílice (2,0 X) y tierra de diatomeas (0,5X)
5. Eliminar el 1,4-dioxano por destilación al vacío
6. Dividir entre agua (2,0 V) y EtOAc (5,0 V)
7. Separar la fase orgánica y concentrar
8. Purificar por recristalización en PE y EtOAc

Etapas 10:

10

Procedimiento:

- Añadir X en un matraz
- Añadir HCl 2 M (10-15 V)
- 15 • Calentar a 100 °C y agitar durante 3 h
- Enfriar
- Neutralizar el pH a 7 a 8 con NaOH ac. al 30 %
- Extraer con THF
- Lavar con NaCl ac. al 20 %
- 20 • Secar sobre Na₂SO₄
- Filtrar y concentrar hasta sequedad

Síntesis de sal benzenosulfonato cristalina de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

25

Se disolvió (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (21,1 mg, 0,048 mmol) en MEK (0,5 ml). Se disolvió ácido benzenosulfónico (Fluka, 98 %, 7,8 mg, 0,049 mmol) en MEK (0,5 ml) y la solución resultante se añadió gota a gota a la solución de base libre con agitación. Ocurrió precipitación y el precipitado se disolvió lentamente a medida que se añadía más solución de ácido benzenosulfónico. Una pequeña cantidad de sólido pegajoso permaneció en el fondo del vial. Los contenidos del vial se sometieron a ultrasonidos durante 10 minutos, durante los cuales ocurrió precipitación adicional. El sólido se aisló después de la centrifugación y se secó al vacío a 40 °C utilizando vacío doméstico.

30

Síntesis de la Forma A cristalina de la sal benzenosulfonato(S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona

35

Se disolvió la sal benzenosulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (23,1 mg) en isopropanol caliente (5 ml) en un bloque de calentamiento ajustado a 90 °C. El calor se apagó en el bloque de calentamiento y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se puso en un congelador a aproximadamente -20 °C. El sólido se recogió cuando aún estaba frío y se analizó por XRPD para dar la Forma A de la sal benzenosulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.

40

Síntesis de la Forma cristalina A de la sal benzenosulfonato (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, monocristales de adecuados para la determinación de la estructura de un solo cristal tal como se establece a continuación.

45

Forma cristalina A de la sal benzenosulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona: Se cultivaron cristales de calidad adecuada para la determinación de la estructura en metanol por agitación a aproximadamente 50 °C, se aislaron en aceite de Paratone-N después de aproximadamente 1 día y se almacenaron en condiciones ambientales.

50

Solución estructural: Se montó una placa incolora de C₂₇H₂₃ClFN₆O₅S [C₂₁H₁₈ClFN₆O₂, C₆H₅O₃S] con dimensiones aproximadas de 0,16 x 0,16 x 0,06 mm, en una fibra en orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de datos se realizaron con radiación Cu K α (λ = 1,54178 Å) en un difractor Rigaku Rapid II equipado con óptica confocal. Los refinamientos se realizaron utilizando SHELX2013 [Sheldrick, G. M. Acta Cryst., 2008, A64, 112].

55

Las constantes de la celda y una matriz de orientación para la recogida de datos se obtuvieron a partir del refinamiento de mínimos cuadrados utilizando los ángulos de configuración de 24479 reflexiones en el intervalo $3^\circ < \theta < 63^\circ$. La mosaicidad refinada de DENZO/SCALEPACK fue de $0,59^\circ$, lo que indicaba una calidad de cristal moderada [Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307]. El grupo espacial se determinó mediante el programa XPREP [Bruker, XPREP en SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, EE.UU., 2002]. No hubo ausencias sistemáticas y se determinó que el grupo espacial era $P1$ ($n.^\circ 1$).

Los datos se recogieron a un valor máximo de 2θ de $126,9^\circ$, a una temperatura de 293 ± 1 K.

Los marcos se integraron con HKL3000 [Flack, H. D.; Bernardinelli, G., *Acta Cryst.* 1999, A55, 908]. Se recogieron un total de 24479 reflexiones, de las cuales 6536 eran únicas. Se aplicaron correcciones de Lorentz y polarización a los datos. El coeficiente de absorción lineal es $2,450 \text{ mm}^{-1}$ para la radiación de $\text{Cu K}\alpha$. Se aplicó una corrección de absorción empírica utilizando SCALEPACK [Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307]. Los coeficientes de transmisión oscilaron entre 0,564 y 0,863. Se aplicó una corrección de extinción secundaria [Glusker, Jenny Pickworth; Trueblood, Kenneth N. *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 2ª ed.; Oxford University Press: Nueva York, 1985; p.87]. El coeficiente final, refinado en mínimos cuadrados, fue de 0,00170 (en unidades absolutas). Se promediaron las intensidades de reflexiones equivalentes. El factor de acuerdo para el promedio fue de 9,8 % basado en la intensidad.

La estructura se resolvió por métodos directos utilizando SHELXT [Burla, M.C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G.L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G., and Spagna, R., *J. Appl. Cryst.* 2005, 38, 381]. Los átomos restantes se ubicaron en sucesivas diferencias de síntesis de Fourier. Los átomos de hidrógeno que residen en los átomos de nitrógeno se refinaron independientemente. Todos los demás átomos de hidrógeno se incluyeron en el refinamiento, pero se restringieron a seguir al átomo al que están unidos. La estructura se refinó en mínimos cuadrados de matriz completa minimizando la función:

$$\sum w (|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$

El peso w se define como $1/[\sigma^2 (F_o^2) + (0,2000P)^2 + (0,0000P)]$, donde $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

Los factores de dispersión se tomaron de las "Tablas internacionales para cristalografía" [International Tables for Crystallography, Vol. DO, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Países Bajos, 1992, Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4]. De las 6536 reflexiones utilizadas en los refinamientos, solo se utilizaron las reflexiones con $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ para calcular el ajuste del residual, R . Se utilizaron un total de 5796 reflexiones en el cálculo. El ciclo final de refinamiento incluyó 771 parámetros variables y convergentes (el mayor cambio de parámetro fue $< 0,01$ veces su desviación típica estimada) con factores de acuerdo ponderados y no ponderados de:

$$R = \Sigma |F_o - F_c| / \Sigma F_o > 0,096$$

$$R_w = \sqrt{(\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \Sigma w(F_o^2)^2} > 0,283$$

La desviación típica de una observación de peso unitario (bondad de ajuste) fue de 1,385. El pico más alto en la diferencia final de Fourier tenía una altura de $0,85 \text{ e}/\text{Å}^3$. Esto es bastante alto y es indicativo de la mala calidad del refinamiento de la estructura. El pico mínimo negativo tenía una altura de $-0,28 \text{ e}/\text{Å}^3$. El factor Flack para la determinación de la estructura absoluta [Flack, HD *Acta Cryst.* 1983, A39, 876] refinado a $-0,01$ (4).

Uno de los grupos hidroxilo de una de las moléculas en la unidad asimétrica se refinó utilizando el desorden. Esto conduce a la división de los átomos O22 y H22 en los pares de coordenadas atómicas O22A, H22A y O22B, H22B.

En la Figura 3 se muestra una representación de una sola molécula de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il) amino) pirimidin-4-il) piridin-2(1H)-ona, Forma A cristalina de la sal bencenosulfonato, determinada a partir del análisis de monocristal. Se puede observar un trastorno en el grupo hidroximetilo en la esquina superior derecha de la Figura 3.

Datos de monocristal y parámetros de recogida de datos para **VIIIb**

Fórmula	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_5\text{S}$
peso fórmula	598,04
grupo espacial	$P1$ ($N.^\circ 1$)
a, Å	7,7973 (9)
b, Å	12,2869 (13)
c, Å	14,7832 (14)
α , grados	103,489 (7)

(continuación)

β , grados	91,519 (8)
γ , grados	97,231 (10)
V, Å ³	1364,0 (2)
Z'	2
temperatura, K	293
mosaicidad, grados	0,59
Rint	0,098
R (Fo)	0,096
Rw (Fo ²)	0,283
bondad de ajuste	1,385
determinación de la estructura absoluta	Parámetro Flack (-0,01 (4)) Parámetro Hooft (-0,045 (17))

5 La sal bencenosulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, cristaliza en el grupo espacial triclínico quiral P-1 con dos pares de aniones catiónicos simétricamente independientes. Aunque los parámetros geométricos indican que todas las interacciones intermoleculares pueden tratarse como relativamente fuertes, ambos cationes están altamente desordenados. Se encontraron dos conformaciones de los grupos clorofluorofenilo con una relación de ocupación de aproximadamente 60:40. Además, el grupo hidroximetilo también estaba desordenado, con una relación de ocupación de aproximadamente 50:50. A la estereoquímica absoluta se le asigna la configuración S.

10 *Síntesis de la sal bencenosulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona amorfa*

15 Se calentó la sal bencenosulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (39,6 mg) en *terc*-butanol (aproximadamente 20 ml) a 60 °C en un bloque de calentamiento. El *terc*-butanol se ha fundido a aproximadamente 30 °C antes de añadirlo a la sal besilato. Se añadió agua (200 μ) y se calentó hasta obtener una solución transparente. Las soluciones se enfriaron y filtraron a través de un filtro de 0,2 μ m y se pusieron en un liofilizador. Este compuesto se liofilizó utilizando un liofilizador de sobremesa SP Scientific VirTis Advantage 2.0. Se usó una receta de 70 horas para eliminar el disolvente del compuesto.

20 La congelación inicial del compuesto se realizó al vacío a -70 °C durante 1,5 horas a 500 mTorr de presión. Esto asegura que toda la solución esté completamente congelada antes de comenzar el secado primario. El secado primario se realiza para eliminar el disolvente a granel mediante sublimación. Desde -70 °C, la temperatura se eleva a -35 °C y la presión se reduce a 100 mTorr durante 1 hora. Después de secar a -35 °C durante 1 hora, la temperatura se eleva a 5 °C y se seca durante 28 horas más a la misma presión. El secado primario finaliza con la última etapa a 15 °C, que se mantiene durante 16 horas. La presión de liofilización se reduce a 50 mTorr y la temperatura se eleva a 35 °C durante 16 horas. El secado secundario continúa con la reducción de la temperatura a 30 °C y la reducción de la presión a 10 mTorr durante 6 horas. La etapa final del ciclo de liofilización tiene la temperatura reducida a 25 °C y la presión aumentada de nuevo a 2500 mTorr durante 1 hora.

30 *Síntesis de 1,5-naftalenodisulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona: Forma cristalina I:*

35 Se disolvió (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (21,8 mg, 0,0494 mmol) en MEK (0,5 ml). Se disolvió ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidrato (25,1 mg, 0,0871 mmol) en metanol (1,0 ml) y se añadieron gota a gota aproximadamente 0,36 ml de la solución a la solución de base libre con agitación. Ocurrió precipitación. La suspensión se dejó evaporar lentamente hasta que solo quedaba una pequeña cantidad de disolvente. El sólido se secó al vacío a 40 °C usando vacío doméstico.

40 *Síntesis de 1,5-naftalenodisulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona: Forma cristalina II:*

45 Se disolvió (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (103,3 mg, 0,234 mmol) en MEK (2,5 ml). Se disolvió ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidrato (110,4 mg, 0,383 mmol) en metanol (2,0 ml) y se añadieron gota a gota aproximadamente 0,77 ml de la solución a la solución de base libre con agitación. Ocurrió a precipitación, incluyendo un gran pedazo. El pedazo se rompió con una espátula seguido de la adición de metanol (0,77 ml). Esta suspensión se dejó en agitación durante 3 días. El sólido se aisló por filtración y se secó a 60 °C usando vacío doméstico para dar 57 mg de un sólido amarillo.

50 *Síntesis de solvato IPA de tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, y Forma A de tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietyl)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona*

Se disolvió (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (105,1 mg, 0,239 mmol) principalmente en isopropanol (1 ml) usando sonicación. Se disolvió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (97,5 % de pureza, 52,9 mg, 0,271 mmol) en MeOH (1 ml). La solución de ácido toluenosulfónico se añadió gota a gota a la solución de base libre con agitación para dar un sólido amarillo. Se añadió isopropanol adicional (1 ml). El sólido se aisló por filtración y el reactor y los sólidos se enjuagaron con 1 ml de isopropanol. El sólido se analizó mediante XRPD en un soporte abierto a la atmósfera mientras todavía estaba húmedo con sólidos para dar un solvato IPA de tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona desordenado. Se realizó un análisis de TG sobre la muestra XRPD.

El sólido restante se secó a 60 °C al vacío durante 4 días para dar la Forma A cristalina de tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il) amino) pirimidin-4-il) piridin-2 (1H)-ona.

Síntesis de tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, forma amorfa.

Se disolvió (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (104,3 mg, 0,237 mmol) en éter dietílico (60 ml). Se disolvió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (52,0 mg, 0,273 mmol) en éter dietílico (5 ml). La solución de ácido toluenosulfónico se añadió gota a gota a la solución de base libre con agitación y la suspensión se agitó durante la noche. El éter se decantó y el sólido se dejó secar al aire para obtener 103 mg de un sólido amarillo.

Síntesis de tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, Forma amorfa y mezcla de forma B

Se puso tosilato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, forma amorfa, (10,8 mg) en un vial con una varilla agitadora. Se añadió metil etil cetona (MEK, 0,3 ml) y la suspensión se agitó durante 4 días. El disolvente se evaporó al vacío a 60 °C para dar un sólido amarillo.

Los patrones de difracción de rayos X en polvo de las muestras se obtuvieron utilizando el difractor de rayos X en polvo Rigaku MiniFlexII utilizando geometría de reflexión. La fuente de radiación de cobre se hizo funcionar a una tensión de 30 kV y una corriente de 15 mA. Cada muestra se puso en la cavidad de un soporte de muestra de aluminio equipado con un inserto de cuarzo de fondo cero y se aplanó con un portaobjetos de vidrio para presentar una buena textura de la superficie y se insertó en el portamuestras. Todas las muestras se midieron en el intervalo de ángulo de 2θ entre 2° y 40° con una velocidad de barrido de 2°/min y un tamaño de etapa de 0,02°.

Se utilizó un calorímetro de barrido diferencial de TA Instruments (Modelo Q100 o Modelo Q2000) con un enfriador mecánico y una celda convencional (configurada de la misma forma que la bandeja de muestra) para medir las propiedades térmicas de las muestras de polvo. Cada muestra se cargó en una bandeja de aluminio cerrada con una tapa no corrugada que contenía de cero a una picadura y se puso en la celda de calorimetría diferencial de barrido (DSC). La celda tiene una purga de nitrógeno que fluye a aproximadamente 50 cm³/min. La célula y la muestra se equilibraron a 20 °C. Después, la celda se calentó a 209 °C o 250-350 °C a 10,00 °C/min mientras se supervisaba la diferencia de flujo térmico entre la bandeja de referencia vacía y la bandeja de muestra.

Se usó DSC modulada para analizar (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona amorfa como base libre. Se utilizó un calorímetro de barrido diferencial de TA Instruments (Modelo Q2000) con un enfriador mecánico y una celda convencional (configurada de la misma forma que la bandeja de muestra) para medir las propiedades térmicas de las muestras de polvo. Cada muestra se cargó en una bandeja de aluminio cerrada con una tapa no corrugada que contenía de cero a una picadura y se puso en la celda de calorimetría diferencial de barrido (DSC). La celda tiene una purga de nitrógeno que fluye a aproximadamente 50 cm³/min. La célula y la muestra se equilibraron a 25 °C, la temperatura se moduló a ± 1 °C cada 60 segundos y se mantuvo isotérmicamente durante 5 minutos. El almacenamiento de datos se activó y la muestra aumentó de 3 °C a 100 °C. La muestra se elevó a 25 °C a 3 °C/minuto. La muestra se calentó entonces a 3 °C/minuto hasta 200 °C. Se muestra la señal de marcha atrás.

Los datos automatizados de adsorción de vapor se recogieron en un analizador de adsorción de vapor TA Instruments Q5000SA. Se usaron NaCl y PVP como patrones de calibración. Las muestras no se secaron antes del análisis. Los datos de adsorción y desorción se recogieron a 25 °C en un intervalo de 5 a 95 % de HR a incrementos de 10 % de HR bajo una purga de nitrógeno. Las muestras se mantuvieron a la HR correspondiente durante 1 hora antes de pasar al siguiente intervalo de HR. Los datos no se corrigieron para el contenido de humedad inicial de las muestras.

La base libre de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona es un sólido amorfo (XRPD, Figura 4). La temperatura de transición vítrea (TG) varía de aproximadamente 74-96 °C dependiendo de la pureza y el contenido de disolvente medido por calorimetría diferencial de barrido (DSC, Figura 5).

Se llevaron a cabo aproximadamente 200 experimentos de cristalización sin éxito en un intento de encontrar una forma

- 5 cristalina de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H) como base libre. Se observaron pequeñas cantidades de cristales en múltiples experimentos, pero estas se identificaron como impurezas generadas a partir de la secuencia de síntesis o de las materias primas y no como (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona como base libre. Se observó una excepción en los experimentos realizados utilizando nitrometano como disolvente y heptano como antidisolvente en un experimento de difusión de vapor. Se aisló una mezcla de material amorfo y cristalino. Se determinó que el material cristalino obtenido era \pm 1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona.
- 10 Se realizó un cribado de sal para determinar si se podía descubrir una forma de sal adecuada. Se determinó que el pK_a de la base libre era menor que 2, lo que limitaba el intervalo de posibles conformeros de sal. Además, las sales derivadas de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona como base libre tendrían un $pH_{m\acute{a}x}$ inferior a 2 y se esperaría que fueran desproporcionada en agua. Por consiguiente, no estaba claro que se pudiera preparar una sal cristalina o que cualquier sal tendría una exposición aceptable *in vivo* (un ambiente acuoso). Los intentos iniciales para preparar sales cristalinas utilizando cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido isetiónico y ácido etanodisulfónico no dieron ninguna sal cristalina. Finalmente, se obtuvieron sales cristalinas del ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico.
- 15
- 20 A continuación se muestran tablas que muestran la información del pico de XRPD primario para las sales descritas en el presente documento. Los expertos en la materia saben bien que los picos se pueden subir o bajar dependiendo de las condiciones en donde se realizó el análisis de XRPD. En general, los picos pueden cambiar en +/- 0,2. En otro aspecto, los picos se pueden desplazar en +/- 0,1.

25

Sal besilato.

Posición de reflexión $^{\circ}2\theta$	distancia interplanar d (Angstroms)	Área relativa
6,16	14,342	99,3
7,46	11,840	19,4
16,36	5,414	100
25,76	3,456	80,6
25,98	3,423	90,2

Solvato IPA de tosilato

Posición de reflexión $^{\circ}2\theta$	distancia interplanar d (Angstroms)	Área relativa
4,98	17,728	100
13,28	6,662	20,7
16,28	5,440	60,4
19,72	4,499	73,8

Forma A de tosilato

Posición de reflexión $^{\circ}2\theta$	distancia interplanar d (Angstroms)	Área relativa
5,76	15,327	58,4
13,44	6,584	36,0
15,64	5,662	51,9
19,40	4,572	100

30

Forma B de tosilato

Posición de reflexión $^{\circ}2\theta$	distancia interplanar d (Angstroms)	Área relativa
7,02	12,584	40,1
16,302	5,433	42,7
17,30	5,122	57,8
21,86	4,063	100

Forma I del ácido naftalenodisulfónico

Posición de reflexión $^{\circ}2\theta$	distancia interplanar d (Angstroms)	Área relativa
12,50	7,076	18,3
13,86	6,385	18,6

Forma II del ácido naftalenodisulfónico

Posición de reflexión $^{\circ}2\theta$	distancia interplanar d (Angstroms)	Área relativa
12,80	6,910	60
22,42	3,962	76,2
24,92	3,570	100

5 Puede determinarse si un producto farmacéutico contiene o no una forma cristalina particular de una sustancia, normalmente en un comprimido o cápsula, por ejemplo, utilizando la difracción de rayos X, técnicas de espectroscopia Raman y/o RMN en estado sólido. Por ejemplo, en las Figuras 19 y 20 se muestran los espectros de RMN en estado sólido de ^{13}C y ^{19}F de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, forma A cristalina de la sal bencenosulfonato, respectivamente. Se expone a continuación el procedimiento para obtener los espectros de RMN.

10 Se analizó (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, forma A cristalina de la sal bencenosulfonato, utilizando espectroscopia de RMN en estado sólido de ^{13}C y ^{19}F . Los espectros se adquirieron utilizando un espectrómetro de RMN Bruker Avance III que funciona a 500,13 MHz para ^1H , a 125,77 MHz para ^{13}C , y a 470,55 MHz para ^{19}F . Los experimentos con ^{13}C utilizaron una sonda de resonancia doble Bruker HX sintonizada para ^1H y ^{13}C , con un módulo de hilatura de ángulo mágico (MAS) de 4 mm. Los
15 experimentos con ^{19}F emplearon una sonda de resonancia triple Bruker HFC ajustada a ^1H , ^{19}F y ^{13}Cl , también equipado con un módulo MAS de 4 mm. Las muestras se empaquetaron en rotores ZrO_2 de 4 mm y se sellaron con puntas de accionamiento de Kel-F. Todos los datos se recogieron a 293 K. Los datos se recogieron, se procesaron y se analizaron utilizando el software Bruker TopSpin TM 3.2.

20 La secuencia de pulsos para la adquisición de ^{13}C empleó polarización cruzada (CP), supresión de banda lateral total $^{1-3}5-\pi$ (TOSS) 4, y desacoplamiento de ^1H de alta potencia con un esquema SPINAL64⁵ y una intensidad de campo de 90 kHz. El giro del ángulo mágico (MAS) se realizó a 8000 ± 3 Hz. El ancho de pulso de ^1H a 90° fue de 2,79 μs y la secuencia TOSS empleó pulsos de ^{13}C a 180° de 6,50 μs . El tiempo de contacto CP fue de 3 ms, el retardo de reciclaje fue de 18 s, y se promediaron un total de 3888 exploraciones para generar el espectro. Los desplazamientos
25 químicos se referenciaron externamente estableciendo el pico de metilo del ácido 3-metilglutámico a 18,84 ppm en relación con el tetrametilsilano. ⁶

La secuencia de pulsos para la adquisición de ^{19}F empleó un CP¹⁻³ en rampa y un desacoplamiento de ^1H de alta potencia con un esquema SPINAL64⁵ y una intensidad de campo de 71 kHz. El giro del ángulo mágico (MAS) se
30 realizó a 14000 ± 5 Hz. El ancho de pulso de ^1H 90° fue de 3,54 μs , el tiempo de contacto CP fue de 3 ms, el retardo de reciclaje fue de 18 s, y se promediaron un total de 16 exploraciones para generar el espectro. Los desplazamientos químicos se referenciaron externamente estableciendo el pico de flúor del politetrafluoroetileno (PTFE) a -122,38 ppm en relación con el CFCl_3 (determinado experimentalmente mediante la adición de CFCl_3 en una muestra de PTFE).

35 Referencias de RMN:

1. Pines, A.; Gibby, M. G.; Waugh, J. S., Proton-enhanced nuclear induction spectroscopy. Method for high-resolution NMR of dilute spins in solids. J. Chem. Phys. 1972, 56 (4), 1776-7.
2. Stejskal, EO; Schaefer, J.; Waugh, J. S., Magic-angle spinning and polarization transfer in proton-enhanced
40 NMR. J. Magn. Reson. (1969-1992) 1977, 28 (1), 105-12.
3. Metz, G.; Wu, X.; Smith, ASI QUE, Ramped-amplitude cross polarization in magic-angle-spinning NMR J. Magn. Reson. Ser A 1994, 110 (2), 219-27.
4. Song, Z.; Antzutkin, O. N.; Feng, X.; Levitt, M. H., Sideband suppression in magic-angle-spinning NMR by a sequence of 5 pi pulses. Solid State Nucl. Magn. Reson. 1993, 2 (3), 143-6.
5. Fung, B. M.; Khitritin, A. K.; Ermolaev, K., An improved broadband decoupling sequence for liquid crystals and
45 solids. J. Magn. Reson. 2000, 142 (1), 97-101.
6. Barich, D. H.; Gorman, E. M.; Zell, M. T.; Munson, E. J., 3-Methylglutaric acid as a ^{13}C solid-state NMR standard. Solid State Nucl. Magn. Reson. 2006, 30 (3-4), 125-129.

50 El espectro de RMN de ^{13}C de estado sólido de la forma cristalina A de la sal bencenosulfonato de (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxietil)-4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona, se caracteriza por fuertes picos a desplazamientos químicos de $157,7 \pm 0,2$ ppm, $129,6 \pm 0,2$ ppm, $125,8 \pm 0,2$ ppm, y $117,0 \pm 0,2$ ppm con relación al tetrametilsilano (a 293 K). El espectro de ^{19}F se caracteriza por dos picos isotrópicos con desplazamientos químicos de $-111,1 \pm 0,4$ ppm y $-115,4 \pm 0,4$ ppm en relación con CFCl_3 (a 293 K).

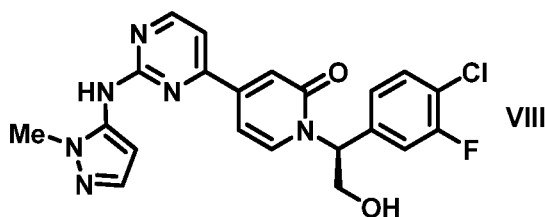
55 La sal besilato cristalina de **VIII** es un material altamente cristalino con un punto de fusión que es aceptable para el desarrollo de formas de dosificación farmacéutica. La forma de sal besilato se prefiere sobre las formas de sal tosilato y ácido 1,5-naftalenodisulfónico basadas en su escenario de estado sólido simple (solo se identifica una forma cristalina). Además, la mayor higroscopicidad de la sal besilato en comparación con las formas de sal tosilato y ácido 1,5-naftalenodisulfónico es altamente deseable. La base libre de **VIII** tiene un pKa bajo, menor de 1,8 y, por lo tanto, se
60 esperaba que cualquier sal identificada fuera inestable en presencia de agua debido a la desproporción de la base

libre y el ácido. Por tanto, la no higroscopicidad de la sal besilato fue inesperada y condujo a una estabilidad mejorada en comparación con las formas de sal tosilato y ácido naftalenosulfónico.

- 5 La invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplos, con fines de claridad y comprensión. Será obvio para un experto en la materia que se pueden practicar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por tanto, debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, el alcance de la invención no debe determinarse con referencia a la descripción anterior, si no que en su lugar debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

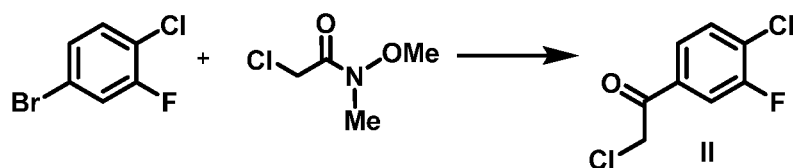
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula **VIII**, comprendiendo el proceso las etapas de:



5

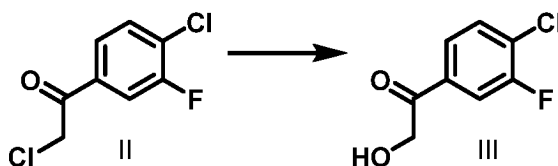
(a) poner en contacto 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno con un agente de metalización en un disolvente orgánico aprótico para proporcionar un compuesto de organomagnesio, que se hace reaccionar con 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida para proporcionar 2-cloro-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanon (II);

10



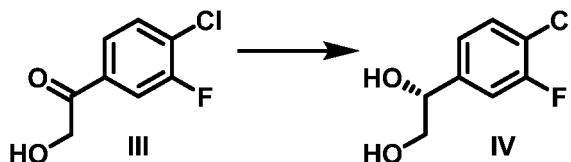
(b) poner en contacto II con formiato sódico y ácido fórmico en etanol acuoso para proporcionar 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiacetona (III)

15



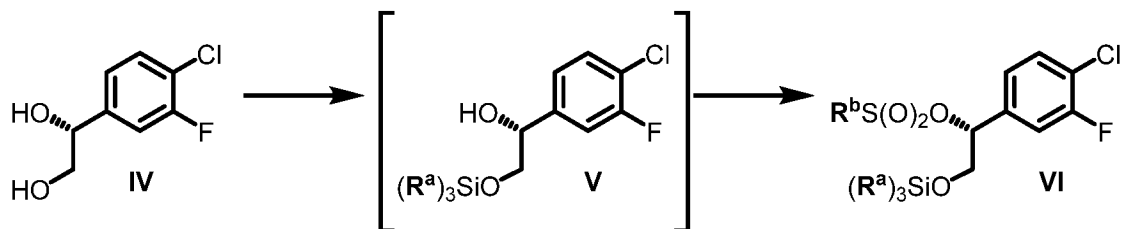
(c) poner en contacto III con una cetorreductasa para proporcionar (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etano-1,2-diol (IV);

20



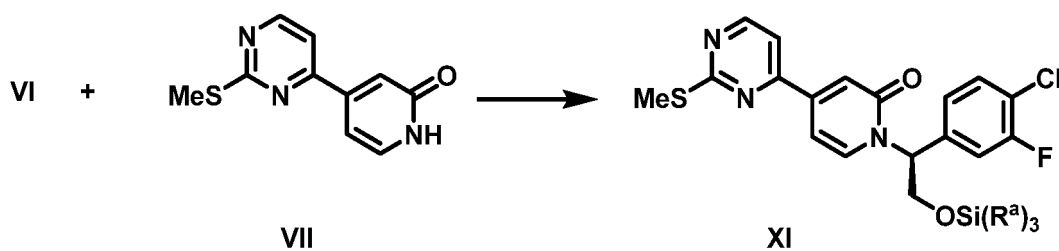
(d) poner en contacto IV con un cloruro de sililo (R^a)₃SiCl y al menos una base en un disolvente aprótico no polar para proporcionar (V) y, posteriormente, añadir cloruro de sulfonilo R^b S(O)₂Cl para proporcionar VI, en donde R^a es independientemente en cada aparición alquilo C₁₋₆ o fenilo y R^b se selecciona de alquilo C₁₋₄ o fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₃, halógeno, nitro, ciano o alcoxi C₁₋₃;

25

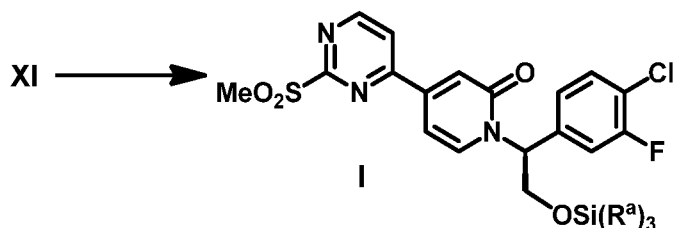


30

(e) poner en contacto 4-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona (VII) con una base fuerte en un disolvente orgánico y posteriormente añadir VI para proporcionar XI;

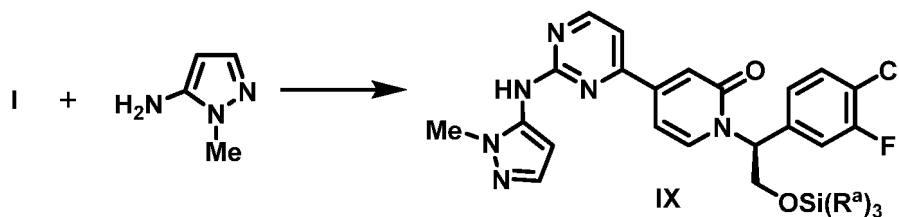


(f) tratar **XI** con un agente oxidante para proporcionar **I**;



5

(g) tratar 1-metil-1H-pirazol-5-amina con una base fuerte en un disolvente aprótico a temperatura reducida y añadir el compuesto de fórmula **I** para proporcionar **IX**; y,



10

(h) poner en contacto **IX** con un agente de desililación para proporcionar **VIII**.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cetorreductasa en la etapa (c) proporciona un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente el 98 %.

3. El proceso de la reivindicación 2, en donde la cetorreductasa en la etapa (c) es KRED-NADH-112 y/o en donde la etapa (c) comprende además NADH o NADPH como cofactor.

4. El proceso de la reivindicación 3, en donde el cofactor se regenera con un cosustrato seleccionado de un alcohol secundario o de una enzima adicional seleccionada de alcohol deshidrogenasa, glucosa deshidrogenasa, deshidrogenasa formateada, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, fosfito deshidrogenasa o hidrogenasa.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde la etapa de cetorreductasa se realiza en un medio acuoso en presencia de codisolvente orgánico a una temperatura entre 1 y 50 °C.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde la etapa de cetorreductasa produce una suspensión homogénea.

7. El proceso de la reivindicación 1, en donde el cloruro de sililo es cloruro de *terc*-butildimetilsililo, el cloruro de sulfonilo es cloruro de metanosulfonilo, las bases en la etapa (d) son DMAP y TEA y el disolvente aprótico no polar es DCM y en la etapa (e) el disolvente orgánico es dioxano.

8. El proceso de la reivindicación 1, en donde $(R^a)_3Si$ es *terc*-butildimetilsililo, R^b es metilo y en la etapa (e) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente orgánico es diglima.

9. El proceso de la reivindicación 1, en donde en la etapa (a) el agente de metalización es *i*-PrMgCl y LiCl y el disolvente es THF, en la etapa (c), la cetorreductasa es KRED-NADH-112 y la etapa (c) comprende además el cofactor NAD y el agente de reciclado del cofactor glucosa deshidrogenasa, en la etapa (d) $(R^a)_3Si$ es *terc*-butildimetilsililo, R^b es metilo, las bases son DMAP y TEA y el disolvente aprótico no polar es DCM, y en la etapa (e) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente orgánico es diglima.

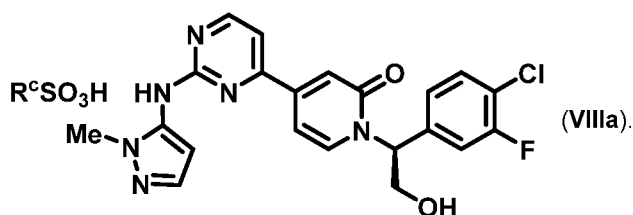
10. El proceso de la reivindicación 1, en donde en la etapa (a) el agente de metalización es *i*-PrMgCl y LiCl y el disolvente es THF, en la etapa (c), la cetorreductasa es KRED-NADH-112 y la etapa (c) comprende además el cofactor NAD y el agente de reciclado del cofactor es glucosa deshidrogenasa, en la etapa (d) $(R^a)_3Si$ es *terc*-butildimetilsililo,

R^b es metilo, las bases son DMAP y TEA y el disolvente aprótico no polar es DCM, en la etapa (e) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente orgánico es diglima, y en la etapa (g) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente aprótico es THF.

- 5 11. El proceso de la reivindicación 1, en donde en la etapa (a) el agente de metalización es *i*-PrMgCl y LiCl y el disolvente es THF, en la etapa (c), la cetorreductasa es KRED-NADH-112 y la etapa (c) comprende además el cofactor NAD y el agente de reciclado del cofactor es glucosa deshidrogenasa, en la etapa (d) (R^a)₃Si es *tert*-butildimetilsililo, R^b es metilo, las bases son DMAP y TEA y el disolvente aprótico no polar es DCM, en la etapa (e) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente orgánico es diglima, en la etapa (g) la base fuerte es hexametildisilazano de potasio y el disolvente aprótico es THF, y en la etapa (h) el agente desililante es HCl metanólico.

- 10 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto **VIII** de la etapa h se pone en contacto con un ácido sulfónico en un disolvente orgánico y agua para proporcionar una sal de **VIIIa** donde R^c es un ácido aril sulfónico.

15



13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R^cSO_3H es ácido bencenosulfónico y el disolvente es metil etil cetona y agua para proporcionar la sal besilato **VIIIb**.

20

Patrón de XRPD de la forma A del besilato cristalino VIII

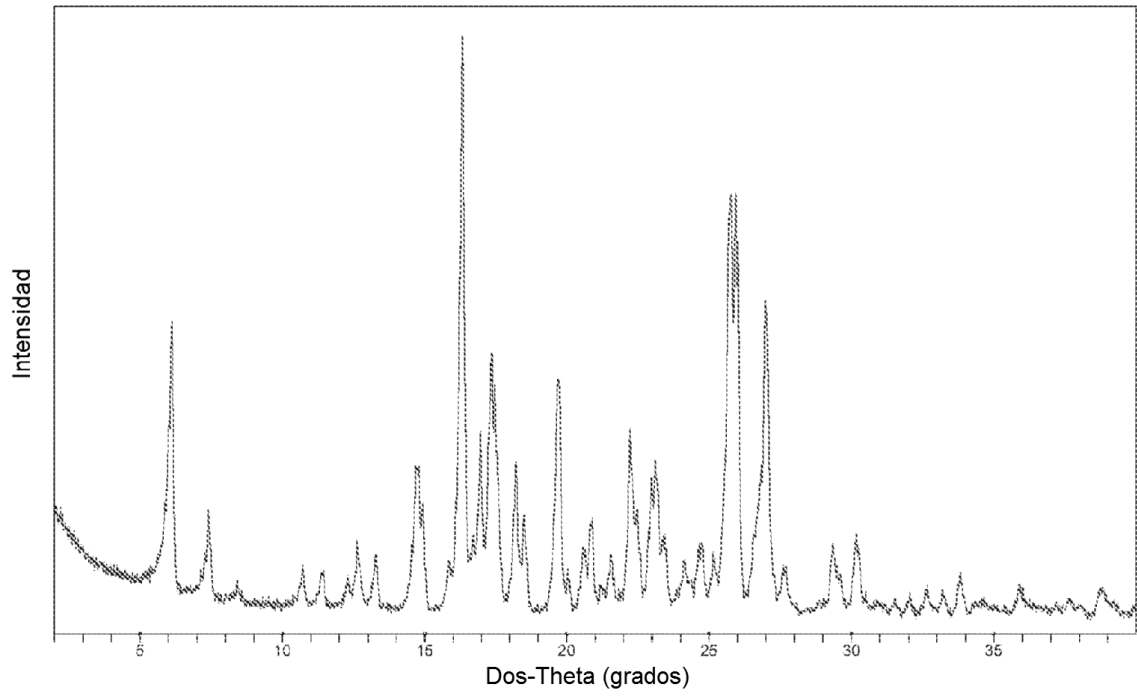


FIGURA 1

Análisis por DSC y TGA de la forma A del besilato cristalino VIII

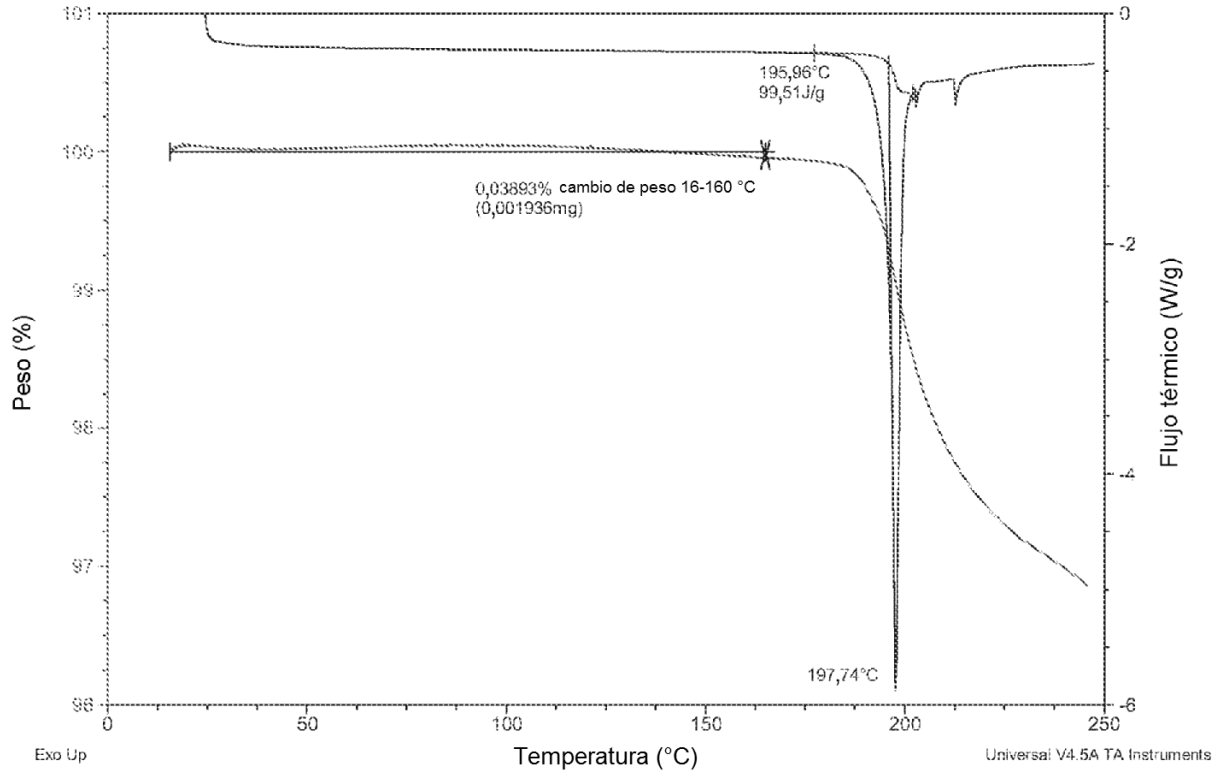


FIGURA 2

**Análisis de la estructura monocristalina de la forma A
del besilato cristalino VIII**

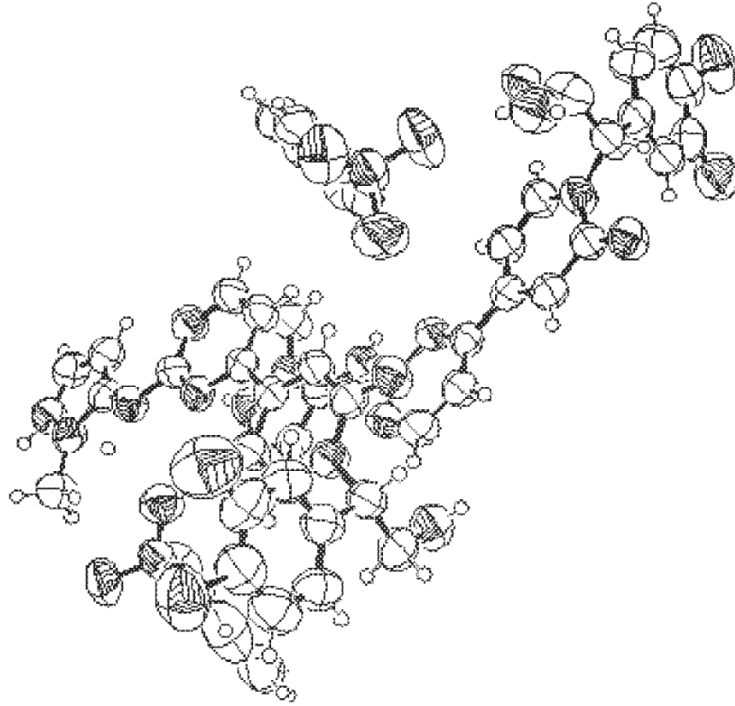


FIGURA 3

Patrón de XRPD de la BASE libre VIII

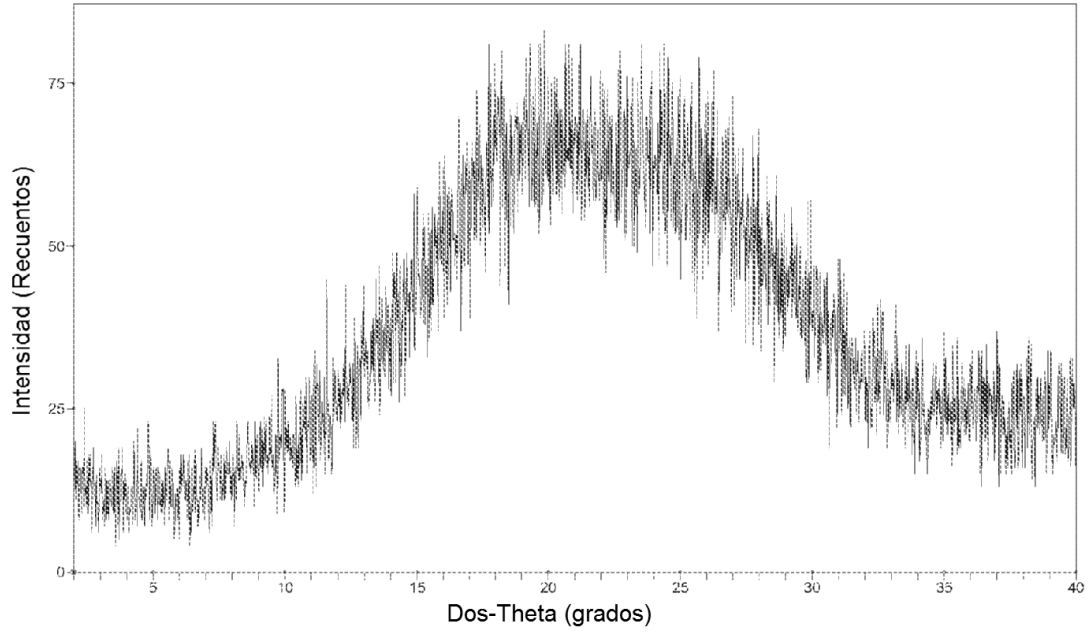


FIGURA 4

Análisis por DSC de la base libre VIII

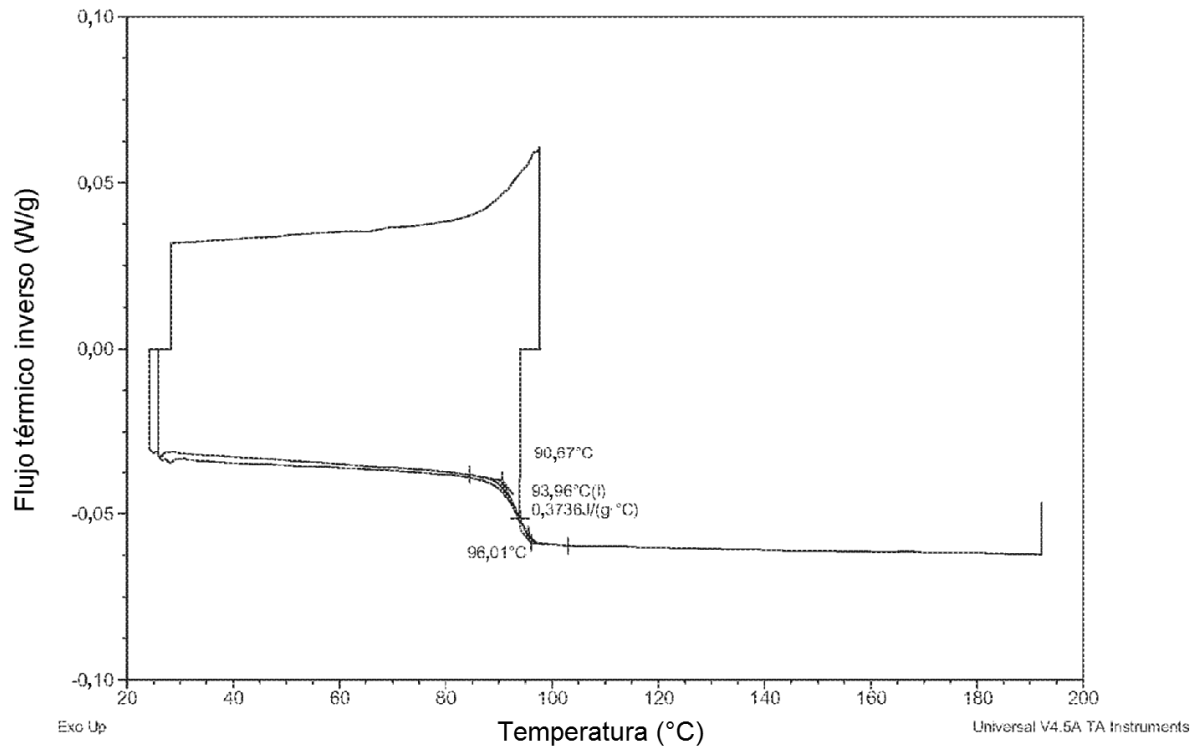


FIGURA 5

Patrón de XRPD de la forma I del ácido naftalenodisulfónico VIII

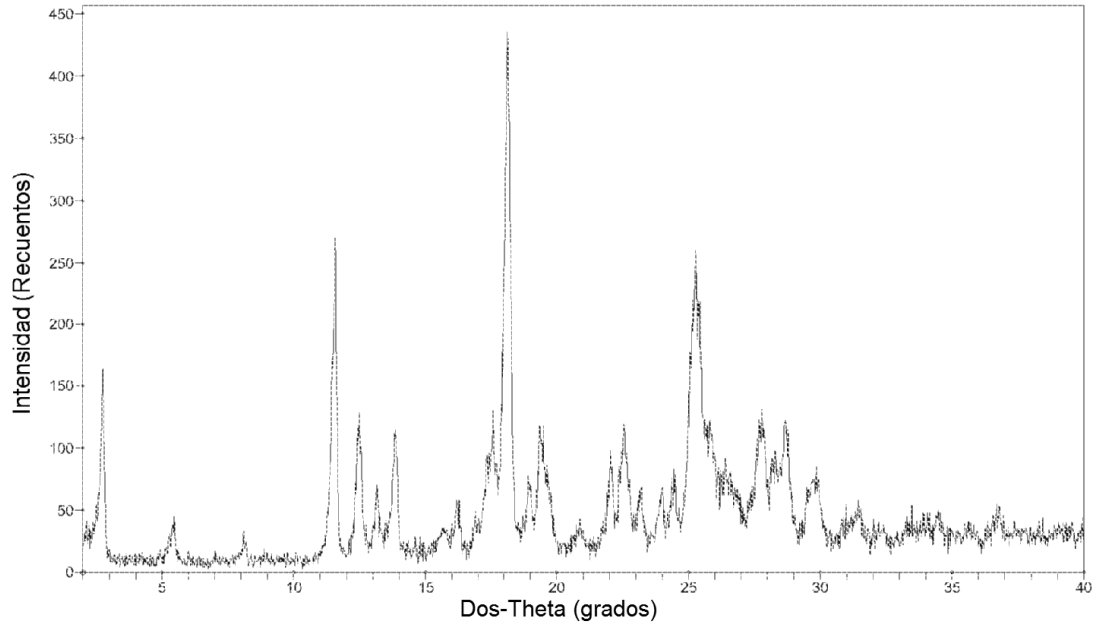


FIGURA 6

Análisis por DSC de la forma I del ácido naftalenodisulfónico VIII

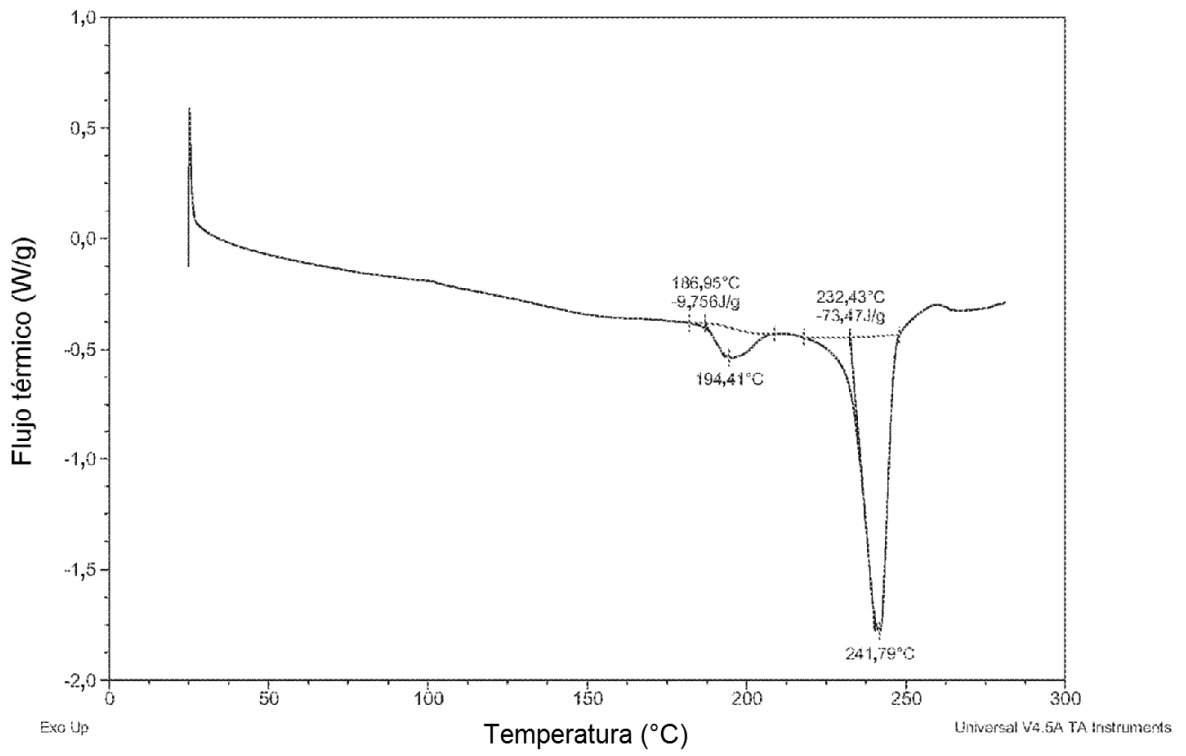


FIGURA 7

Patrón de XRPD de la forma II del ácido naftalenodisulfónico VIII con una pequeña cantidad de la forma I

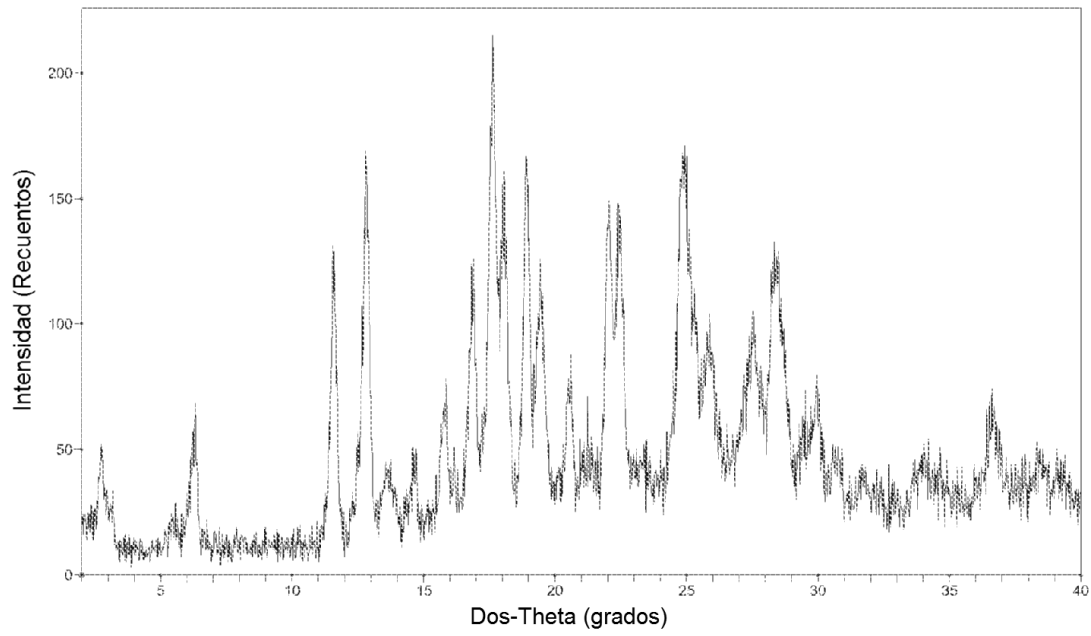


FIGURA 8

Análisis por DSC de la forma II del ácido naftalenodisulfónico VIII

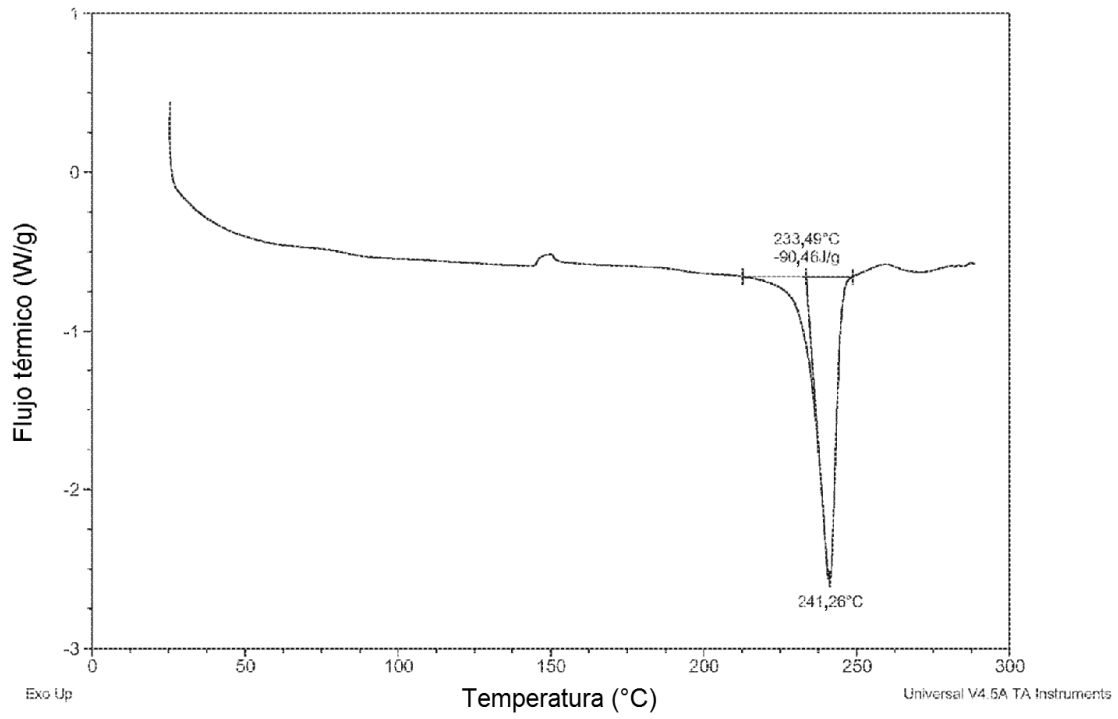


FIGURA 9

Patrón de DVS de la forma I del ácido naftalenodisulfónico VIII

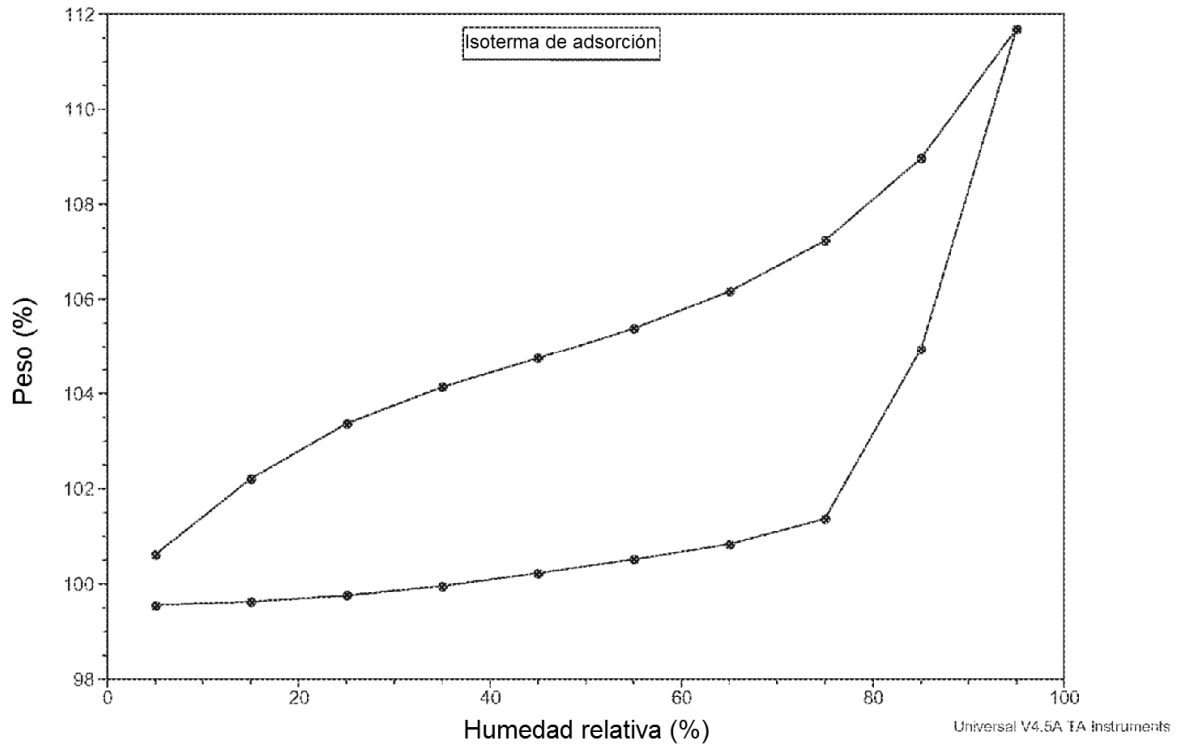


FIGURA 10

Patrón de XRPD del solvato IPA del ácido toluenosulfónico VIII

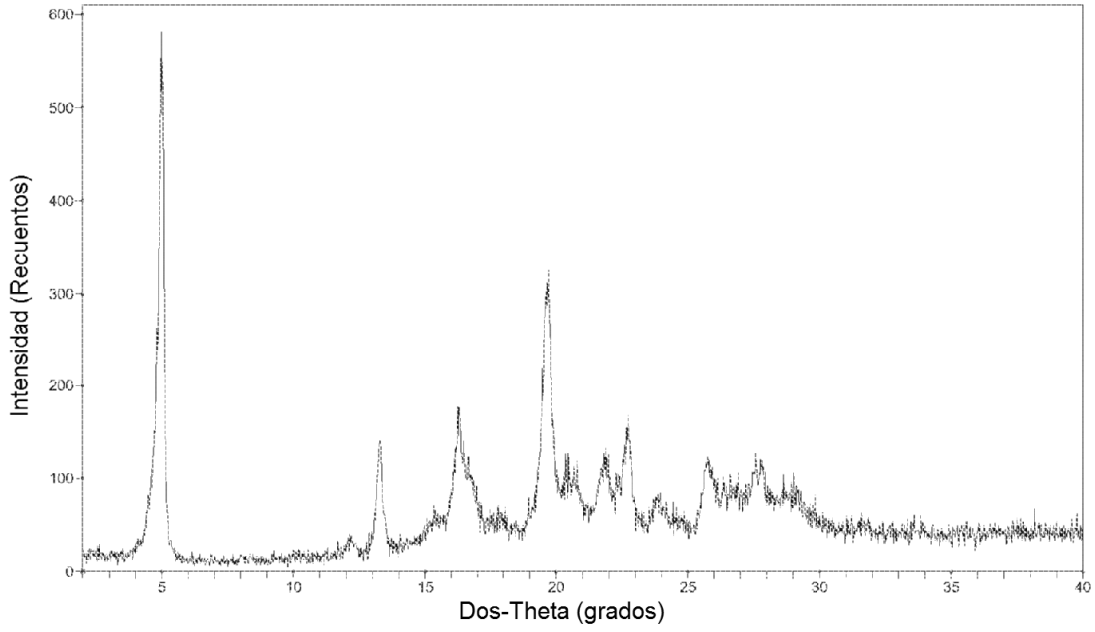


FIGURA 11

Patrón de XRPD de la forma A del ácido toluenosulfónico VIII

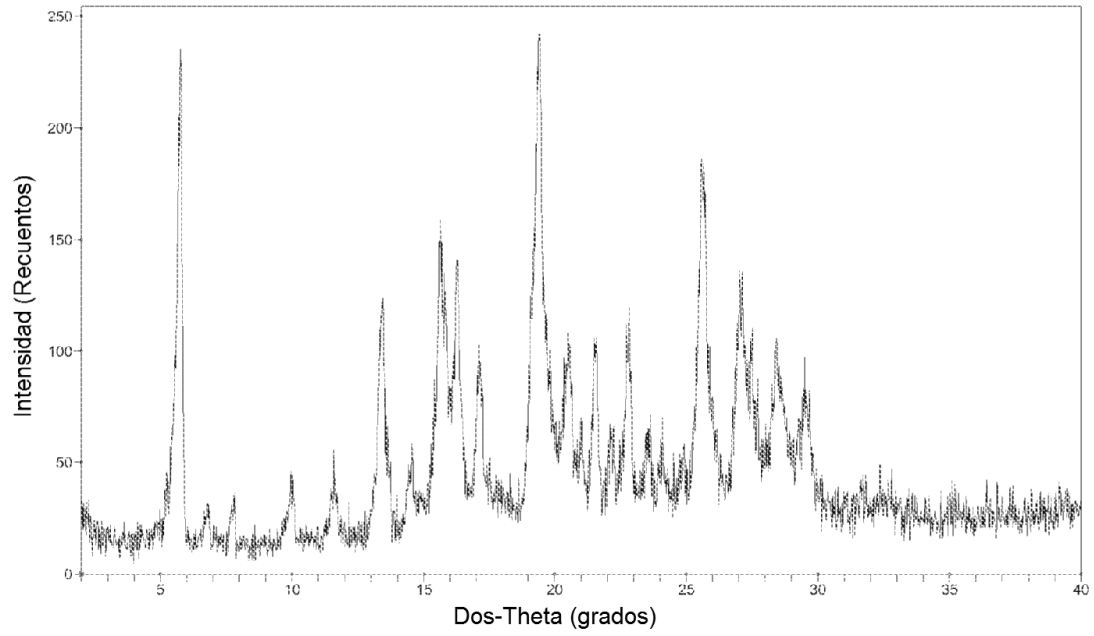


FIGURA 12

Análisis por DSC de la forma A del ácido toluenosulfónico VIII

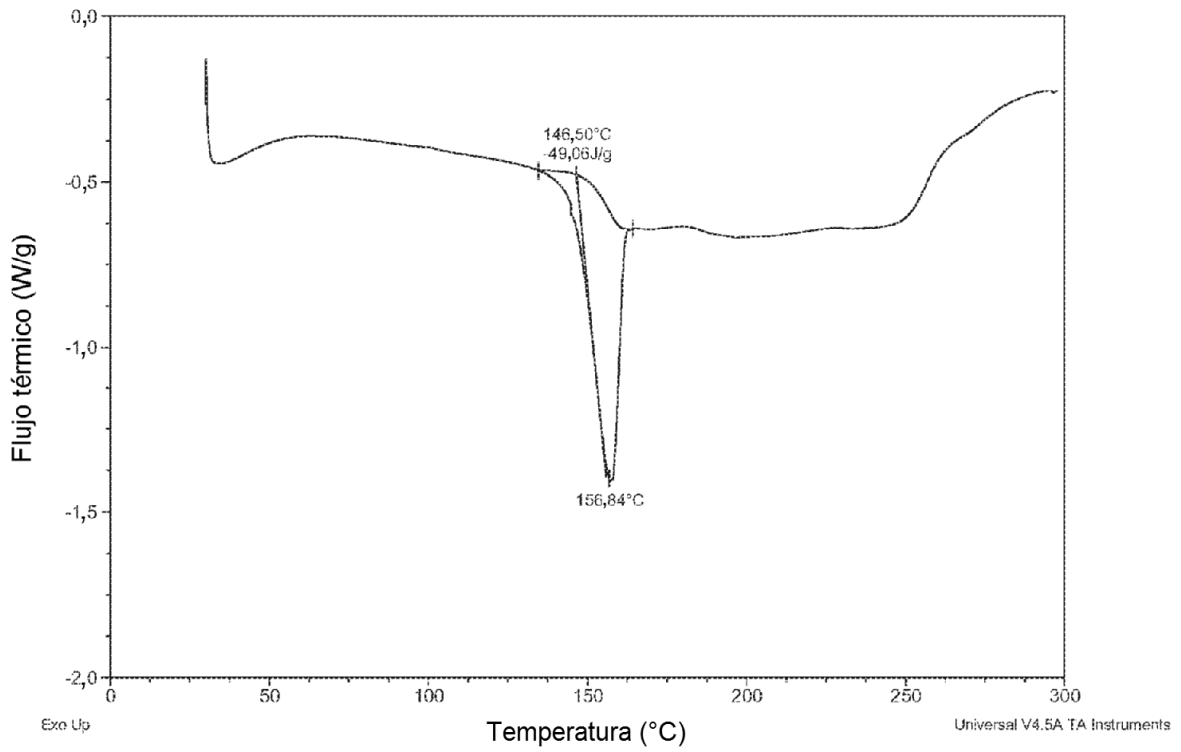


FIGURA 13

Patrón de DVS de la forma A del ácido toluenosulfónico VIII

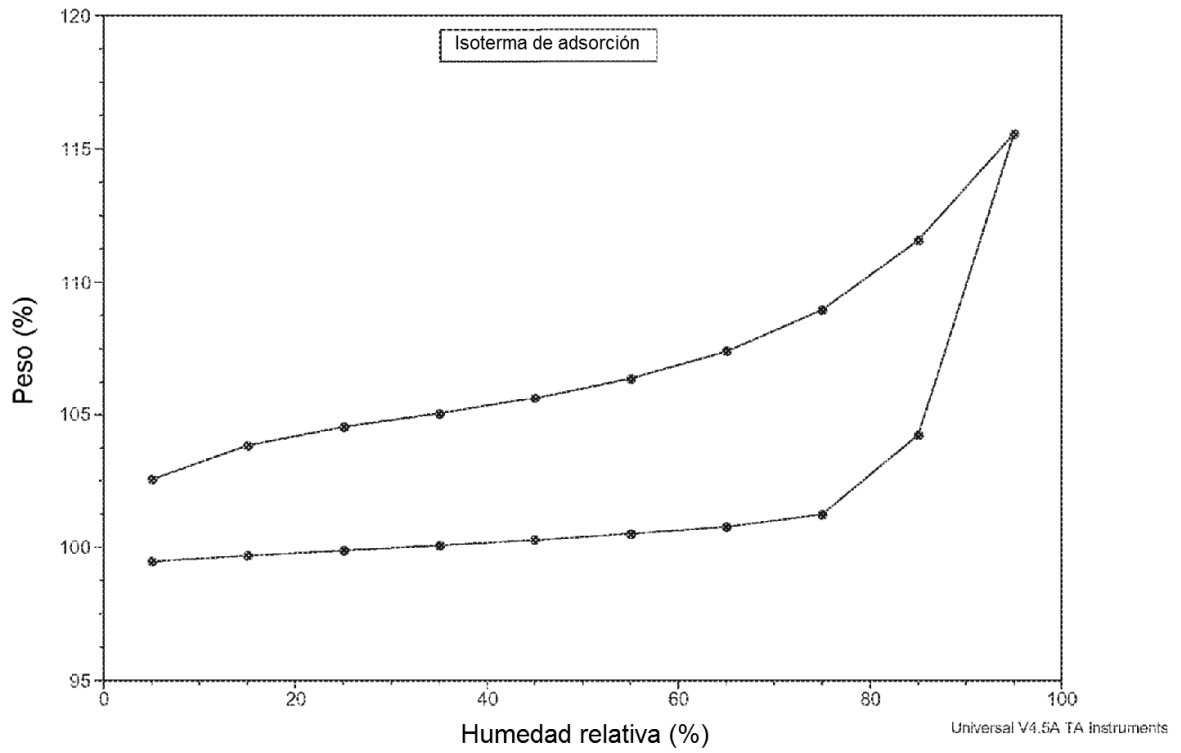


FIGURA 14

Patrón de XRPD de una mezcla de ácido toluenosulfónico amorfo VIII y forma B

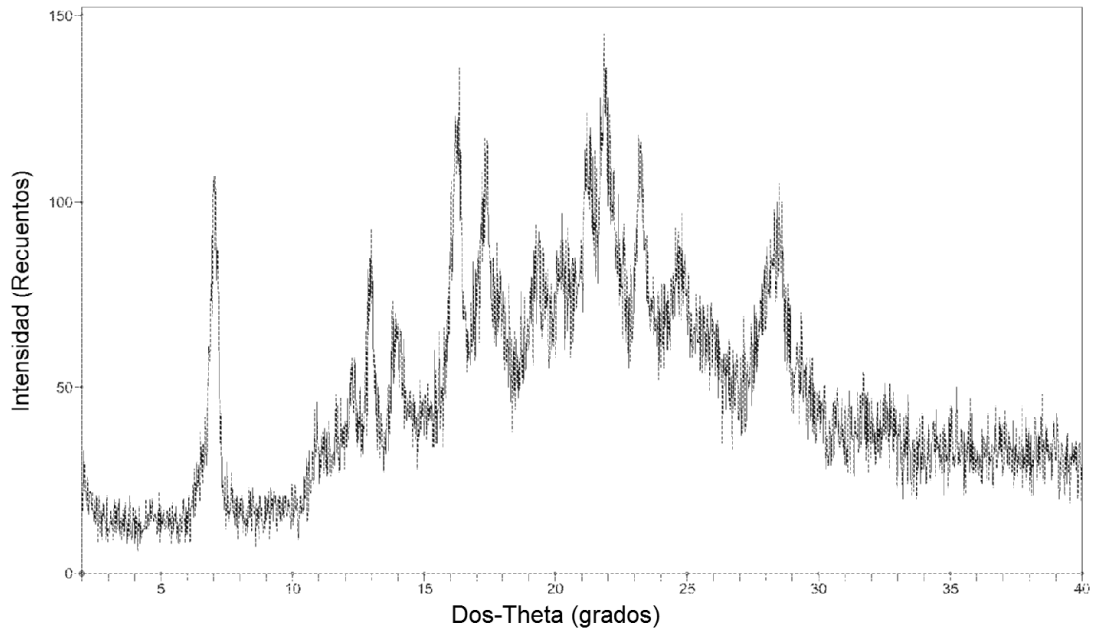


FIGURA 15

Análisis por DSC de una mezcla de ácido toluenosulfónico amorfo VIII y forma B

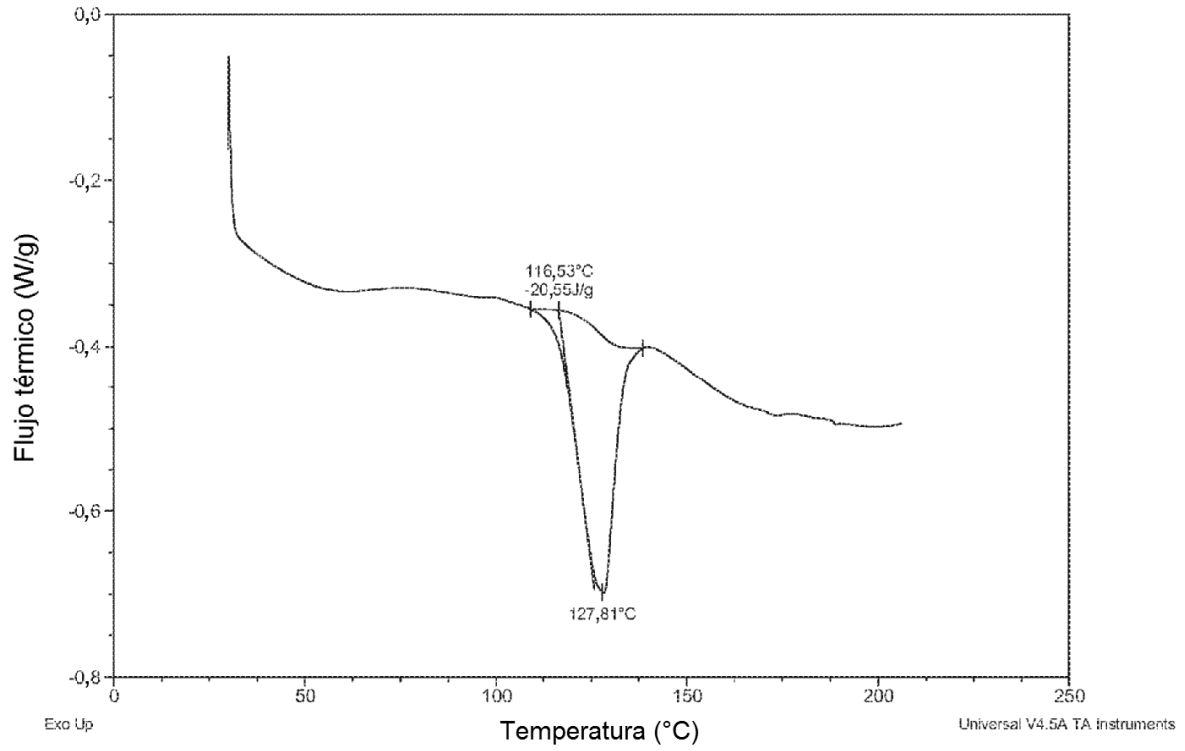


FIGURA 16

Patrón de XRPD del ácido toluenosulfónico amorfo VIII

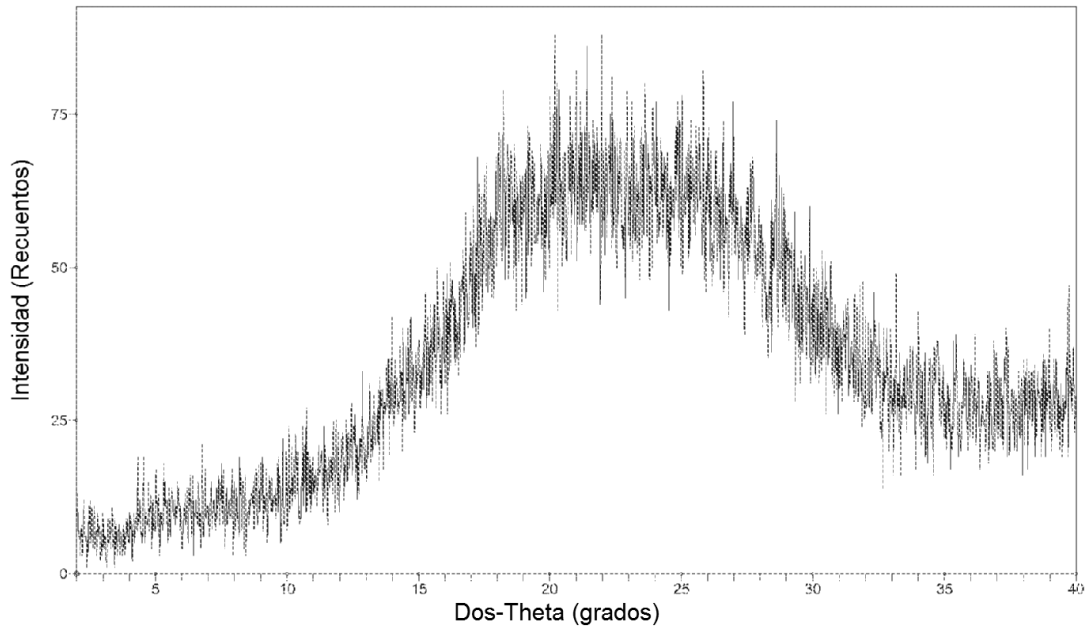


FIGURA 17

Análisis por DVS de la sal besilato VIII, forma A

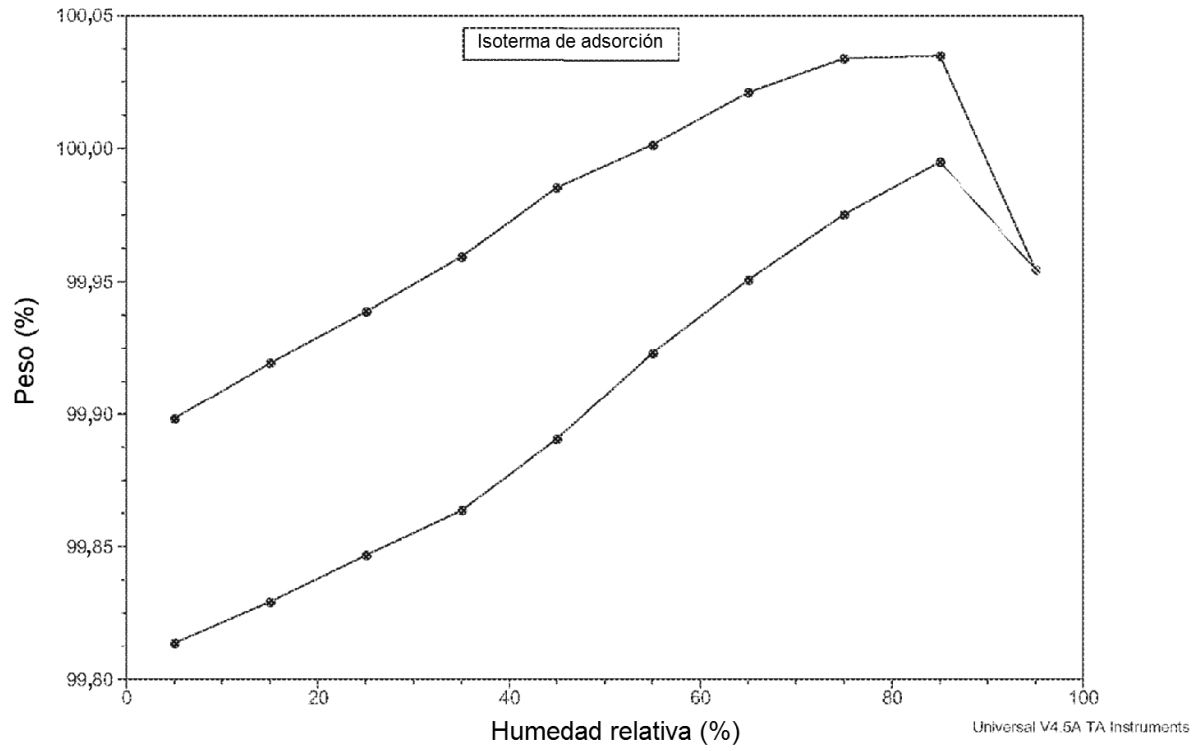


FIGURA 18

Patrón de RMN de ^{19}F en estado sólido de la forma A del besilato cristalino VIII

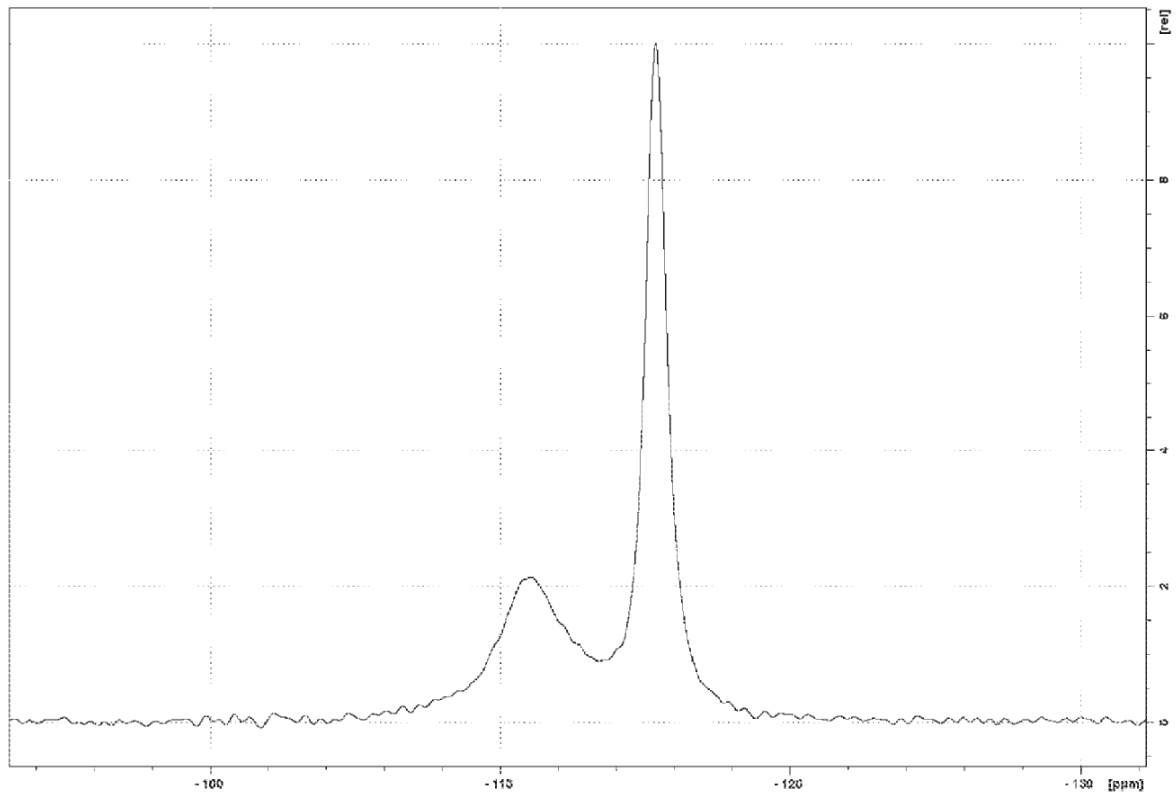


FIGURA 20

Patrón de XRPD del besilato amorfo VIII

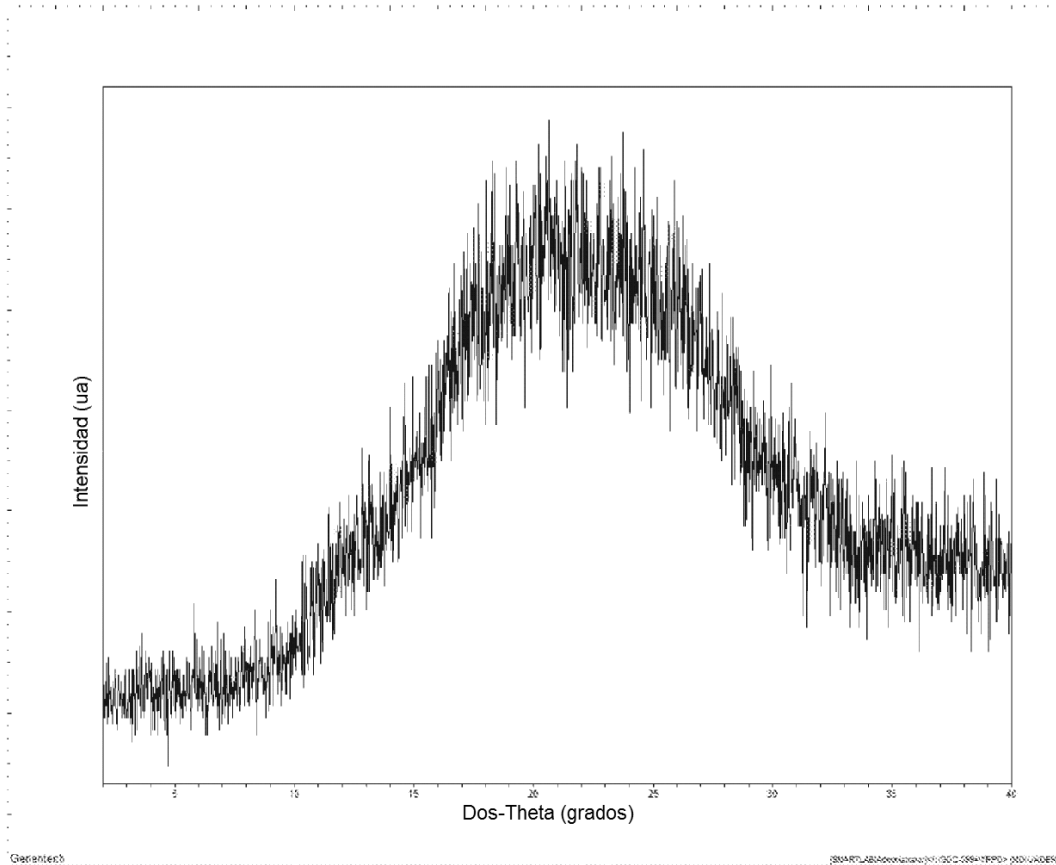


FIGURA 21

Análisis por DSC del besilato amorfo VIII

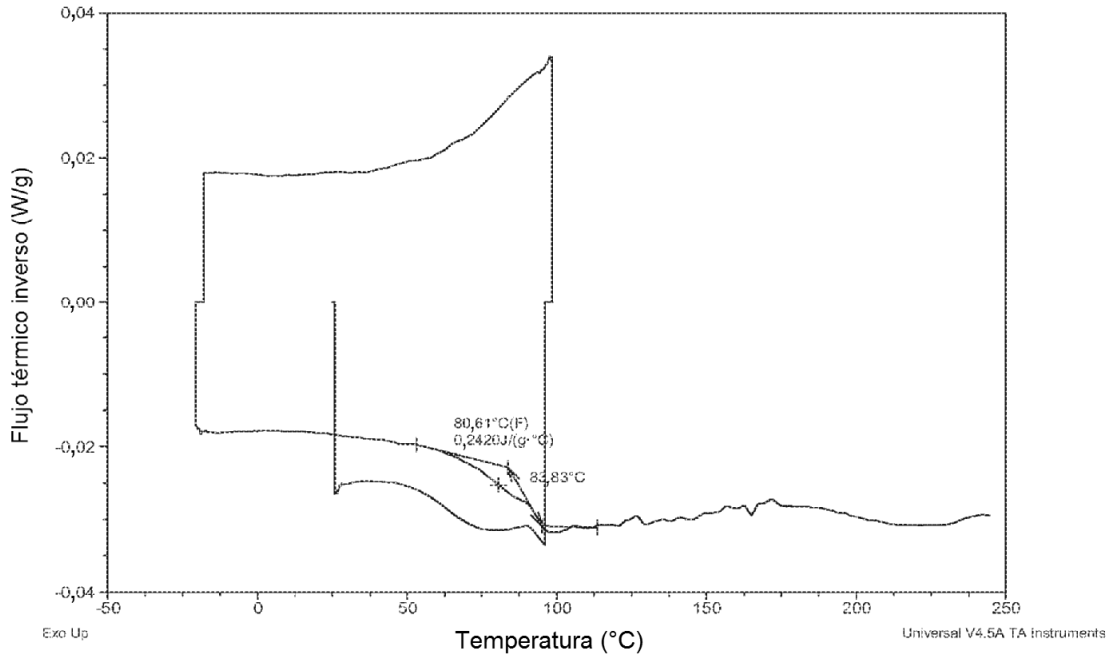


FIGURA 22