(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 800 828**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2016** **PCT/FI2016/050220**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016** **WO16162604**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2016** **E 16717672 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 3280710**

(54) Título: **Proceso para la preparación de antagonistas de receptor androgénico e intermedios de los mismos**

(30) Prioridad:

09.04.2015 FI 20150111

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.01.2021

(73) Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02101 Espoo, FI

(72) Inventor/es:

LAITINEN, ILPO y
KARJALAINEN, OSKARI

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 800 828 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

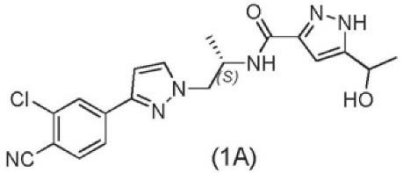
Proceso para la preparación de antagonistas de receptor androgénico e intermedios de los mismos

Campo técnico

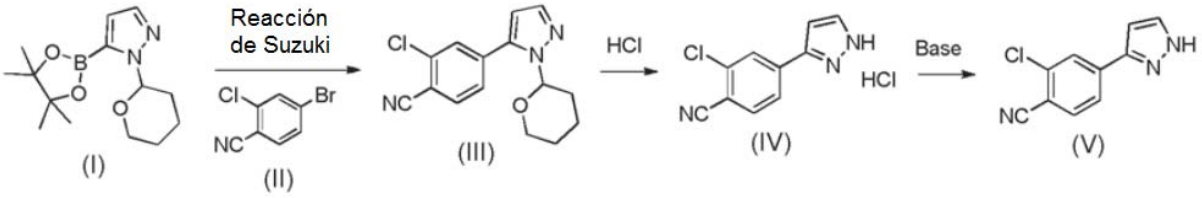
La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de antagonistas de receptor androgénico de estructura de carboxamida tales como N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (1A) e intermedios clave de los mismos tales como 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (V).

Antecedentes de la invención

El compuesto N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida de fórmula (1A) y sus derivados se ha desvelado en el documento WO 2011/051540. El compuesto de fórmula (1A) y sus derivados son potentes antagonistas de receptor androgénico (AR) que son útiles en el tratamiento de cáncer, particularmente cáncer de próstata y otras enfermedades donde se desea antagonismo de AR.



El documento WO 2011/051540 desvela un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (1A) a través del 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo intermedio de fórmula (V). El intermedio de fórmula (V) se preparó como se muestra en el Esquema I:



ESQUEMA 1

Este proceso comprende hacer reaccionar éster de pinacol de ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (I) con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (II) en una reacción de Suzuki para obtener 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo de fórmula (III). La reacción de Suzuki se realiza en presencia del catalizador cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y la base carbonato sódico en disolvente THF-agua. Después de completarse la reacción los disolventes se destilan hasta casi sequedad y se añade agua para precipitar el compuesto de fórmula (III). El compuesto aislado de fórmula (III) se trata posteriormente con HCl al 10 % en etanol para obtener sal de clorhidrato de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (IV) que se aísla. Finalmente, se obtiene 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (V) por tratamiento del compuesto de formula (IV) con hidróxido sódico en disolvente agua-metanol.

Un proceso similar para preparar el compuesto de fórmula (V) se describe en el documento WO 2012/143599. La reacción de Suzuki se realiza en disolvente THF-tolueno-agua y también se usa un catalizador de transferencia de fase (TBAB). El aislamiento del compuesto de fórmula (III) se realiza mediante la adición de agua y destilación de la fase orgánica aislada hasta casi sequedad seguido de adición de etanol y filtración del producto cristalino. El compuesto de fórmula (III) aislado se trata con HCl al 10 % en etanol para obtener el compuesto de fórmula (IV). Este compuesto se disuelve en metanol para tratamiento con carbón activado y celita. Parte del metanol se destila y se agregan agua y NaOH al 50 %. Después de completarse la reacción el metanol se retira por destilación y se agrega agua para precipitación del compuesto de fórmula (V). El rendimiento total de las tres etapas es 84,5 %.

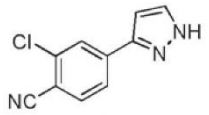
Los procesos mencionados anteriormente tienen varios inconvenientes. La cantidad del costoso catalizador cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) necesaria para llevar a cabo la reacción de Suzuki de manera eficaz es alta, aproximadamente 5 % en moles. El uso de HCl etanólico no es práctico y la elaboración del proceso es muy compleja debido a muchas destilaciones, una secuencia que es una operación difícil de manejar a gran escala. Además, varios aislamientos hacen que el proceso sea engorroso y disminuya el rendimiento.

Por tanto, existe la necesidad de un proceso más práctico y económico que sea adecuado para la fabricación de productos intermedios tales como el compuesto de fórmula (V) a gran escala.

Sumario de la invención

Ahora se ha descubierto que el compuesto de fórmula (V) puede prepararse usando un proceso que es más práctico y económico y adecuado para su uso a gran escala. En particular, la cantidad de catalizador de paladio costoso puede reducirse sustancialmente y se evitan las engorrosas etapas de destilación, así como el uso de HCl etanólico. Además, el número de etapas de aislamiento se reduce conduciendo a mayor rendimiento. Los niveles de residuos de paladio encontrados en el producto final también se reducen sustancialmente.

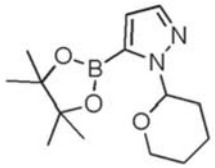
Por tanto la presente invención proporciona un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (V)



(V)

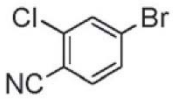
que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol de fórmula (I)



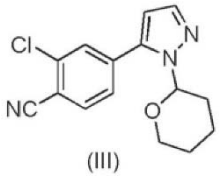
(I)

con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II)



(II)

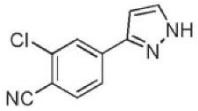
a una temperatura elevada en presencia de $Pd(OAc)_2$, trifenilfosfina y una base en un disolvente de acetonitrilo-agua para formar 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de fórmula (III)



(III)

b) tratar el compuesto de fórmula (III) con una cantidad catalítica de HCl en un disolvente de metanol;
c) añadir una base para neutralizar la mezcla; y
d) aislar el compuesto de fórmula (V).

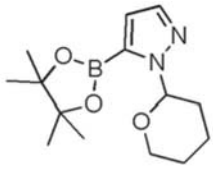
En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (V)



(V)

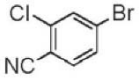
que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol de fórmula (I)



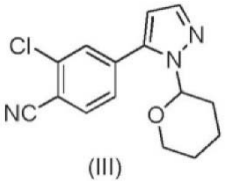
(I)

con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II)



(II)

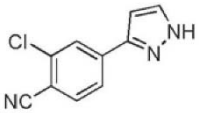
a una temperatura elevada en presencia de $Pd(OAc)_2$, trifenilfosfina y una base en un disolvente de acetonitrilo-agua;
b) aislar la fase de acetonitrilo;
c) añadir agua a la fase de acetonitrilo enfriada;
d) aislar el 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de fórmula (III) precipitado



(III)

e) tratar el compuesto de fórmula (III) con una cantidad catalítica de HCl en un disolvente de metanol;
f) añadir una base para neutralizar la mezcla;
g) añadir agua a la mezcla; y
h) aislar el compuesto de fórmula (V) precipitado.

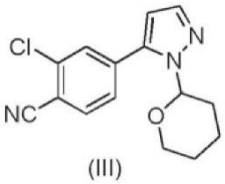
En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (V)



(V)

que comprende las etapas de

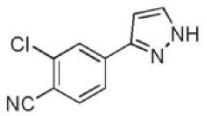
a) tratar 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo de fórmula (III)



(III)

con una cantidad catalítica de HCl en un disolvente de metanol;
b) añadir una base para neutralizar la mezcla;
c) aislar el compuesto de fórmula (V) precipitado.

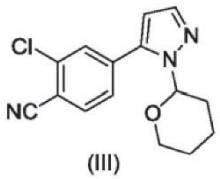
En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (V)



(V)

que comprende las etapas de

a) tratar 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de fórmula (III)

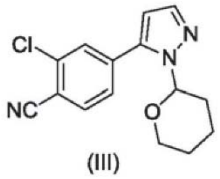


(III)

con una cantidad catalítica de HCl en un disolvente de metanol;
b) añadir una base para neutralizar la mezcla;
c) añadir agua a la mezcla; y
d) aislar el compuesto de fórmula (V) precipitado.

En este documento también se describe el uso del compuesto de fórmula (V) en la preparación del compuesto de fórmula (1A), en donde el compuesto de fórmula (V) se prepara según cualquiera de los métodos desvelados anteriormente.

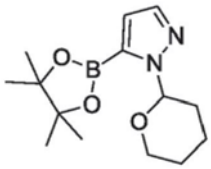
La presente divulgación describe un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de fórmula (III)



(III)

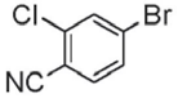
que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de fórmula (I)



(I)

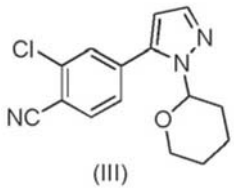
con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II)



(II)

a una temperatura elevada en presencia de $Pd(OAc)_2$, trifenilfosfina y una base en un disolvente de acetonitrilo-agua.

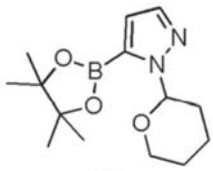
La presente divulgación describe un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de fórmula (III)



(III)

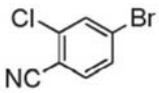
que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol de fórmula (I)



(I)

con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II)



(II)

a una temperatura elevada en presencia de $Pd(OAc)_2$, trifenilfosfina y una base en un disolvente de acetonitrilo-agua;
b) aislar la fase de acetonitrilo;
c) añadir agua a la fase de acetonitrilo enfriada;
d) aislar el compuesto de fórmula (III) precipitado.

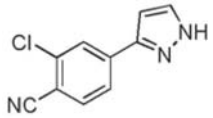
En este documento también se describe el uso del compuesto de fórmula (III) en la preparación del compuesto de fórmula (1A), en donde el compuesto de fórmula (III) se prepara según cualquiera de los métodos desvelados anteriormente.

Descripción detallada de la invención

La expresión "% en moles de $Pd(OAc)_2$ ", como se usa en este documento, se refiere al porcentaje de la cantidad del catalizador $Pd(OAc)_2$ (en moles) usada en la etapa de reacción con respecto a la cantidad del compuesto de partida (en moles). Por ejemplo, si se usan 0,005 mol de $Pd(OAc)_2$ por 1 mol de bromo-2-clorobenzonitrilo en la etapa de reacción a), el % en moles de $Pd(OAc)_2$ usado en la etapa a) es (0,005/1) *100 % en moles = 0,5 % en moles.

Tautomería: Como el átomo de hidrógeno del anillo pirazol puede existir en equilibrio tautomérico entre las posiciones 1 y 2, el experto en la materia reconoce que las fórmulas y los nombres químicos descritos en este documento que comprenden un átomo de hidrógeno en el anillo pirazol incluyen el tautómero del compuesto en cuestión. Por ejemplo, el nombre químico "2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo" y la fórmula correspondiente (V) incluye el tautómero del compuesto, en concreto "2-cloro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo".

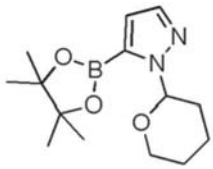
Según la presente invención 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (V)



(V)

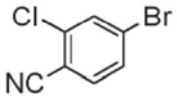
se prepara mediante

a) hacer reaccionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol de fórmula (I)



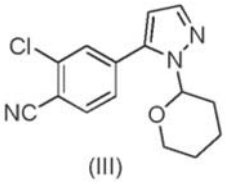
(I)

con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II)



(II)

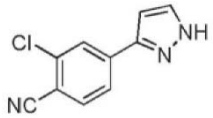
a una temperatura elevada en presencia de $Pd(OAc)_2$, trifenilfosfina y una base en un disolvente de acetonitrilo-agua para formar 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de fórmula (III)



(III)

b) tratar el compuesto de fórmula (III) con una cantidad catalítica de HCl en un disolvente de metanol;
c) añadir una base para neutralizar la mezcla; y
d) aislar el compuesto de fórmula (V).

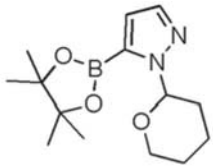
Según la presente invención, en particular, 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (V)



(V)

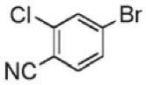
se prepara mediante

a) hacer reaccionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol de fórmula (I)



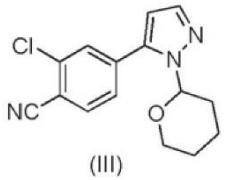
(I)

con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II)



(II)

a una temperatura elevada en presencia de $Pd(OAc)_2$, trifenilfosfina y una base en un disolvente de acetonitrilo-agua;
b) aislar la fase de acetonitrilo;
c) añadir agua a la fase de acetonitrilo enfriada;
d) aislar el 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de fórmula (III) precipitado



(III)

e) tratar el compuesto de fórmula (III) con una cantidad catalítica de HCl en un disolvente de metanol;
f) añadir una base para neutralizar la mezcla;
g) añadir agua a la mezcla; y
h) aislar el compuesto de fórmula (V) precipitado.

Se ha descubierto que cambiando el disolvente en la etapa a) a mezcla de acetonitrilo-agua y el catalizador a $Pd(OAc)_2$ y trifenilfosfina la cantidad de catalizador de Pd caro se puede reducir sustancialmente. En particular, la cantidad de $Pd(OAc)_2$ por cantidad de 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II) necesaria para realizar la reacción de Suzuki eficazmente es tan baja como de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en moles, preferentemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,8 % en moles. Además, una vez completada la reacción de Suzuki, el disolvente de acetonitrilo-agua forma dos fases líquidas separadas y el aislamiento del compuesto de fórmula (III) de la fase acetonitrilo es fácil sin la necesidad de ninguna etapa de destilación.

Los compuestos de fórmula (I) y (II) están disponibles en el mercado o pueden prepararse según métodos conocidos en la técnica.

Para realizar la reacción de Suzuki, la mezcla de acetonitrilo, agua, la base y 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II) pueden calentarse primero a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 15 a 60 min, por ejemplo aproximadamente 30 min. La reacción se realiza preferentemente con flujo de nitrógeno. Por tanto, se retira aire, por ejemplo, por reflujo y se reemplaza con nitrógeno. In el disolvente de acetonitrilo-agua la relación de acetonitrilo a agua es generalmente de aproximadamente 25:75 a aproximadamente 75:25, preferentemente de aproximadamente 35:65 a aproximadamente 65:35, más preferentemente de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 60:40, por ejemplo 50:50, en volumen. La base es adecuadamente una base inorgánica, preferentemente carbonato potásico.

La mezcla se enfría adecuadamente después a 60-70 °C y se añaden $Pd(OAc)_2$ y trifenilfosfina. La relación molar del $Pd(OAc)_2$ a trifenilfosfina que se usa en el proceso es adecuadamente aproximadamente 1:3. La cantidad de $Pd(OAc)_2$ por cantidad de 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II) es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en moles, preferentemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,8 % en moles.El compuesto de fórmula (I) puede disolverse en acetonitrilo y añadirse lentamente, por ejemplo durante 0,5 h, a la mezcla. La mezcla de reacción se agita después durante a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 °C, preferentemente a 70 6 3 °C, durante un período de tiempo suficiente para completar la reacción, típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 h, por ejemplo 2 h. Se forman fases separadas de agua y acetonitrilo y la fase de agua se puede desechar de la mezcla adecuadamente a la temperatura de 65-70 °C. Una base, tal como agua amoniacal (25 %), se puede agregar a la fase de acetonitrilo aislada en esta etapa para evitar la posible separación del anillo de tetrahidropiranilo del compuesto de fórmula (III). El compuesto de fórmula (III) puede entonces precipitar enfriando la mezcla, por ejemplo a 20 6 5 °C, y añadiendo gradualmente agua a la mezcla enfriada. La cantidad de agua que se añade es adecuadamente aproximadamente 80 - 120 %, por ejemplo, aproximadamente 100 %, en volumen del disolvente de acetonitrilo. La mezcla puede agitarse a 20 6 5 °C durante un período para completar la precipitación del compuesto de fórmula (III), por ejemplo durante aproximadamente 6 to 24 h. El producto precipitado puede aislarse, por ejemplo por filtración, y lavarse con acetonitrilo-agua y secarse por ejemplo a presión reducida a aproximadamente 50-60 °C.

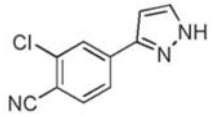
Además, se ha descubierto que la conversión del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (V) puede formularse en un proceso en una etapa sin aislamiento del compuesto de fórmula (IV). Las etapas de destilación no son necesarias y el proceso puede realizarse usando solo una cantidad catalítica de HCl acuoso al 30 %, que es mucho más práctico que el uso de HCl etanólico. El aislamiento del compuesto de fórmula (V) es fácil y el proceso en su conjunto proporciona un rendimiento mejorado.

La conversión del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (V) puede producirse mezclando el compuesto de fórmula (III), metanol y una pequeña cantidad de HCl (acuoso) al 30 % a temperatura baja, tal como 0 - 15 °C, por ejemplo 10 6 3 °C. La cantidad de HCl puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,1, por ejemplo 0,08, equivalentes molares por un mol del compuesto de fórmula (III). La mezcla se agita a la temperatura anterior durante un período de tiempo necesario para que ocurra el desprendimiento del anillo de tetrahidropiranilo, tal como 0,5 a 5 h, por ejemplo 2 h. Una base, por ejemplo agua amoniacal (25 %), se añade después a la mezcla a la temperatura anterior. Después, se añade agua gradualmente, por ejemplo a 10-20 °C, y la mezcla se agita, por ejemplo durante un periodo de 6 a 24 h. La cantidad de agua que se añade es adecuadamente aproximadamente 30 - 50 %, por ejemplo 35 - 40 %, en volumen del disolvente de metanol. El compuesto de fórmula (V) puede precipitar enfriando

la mezcla, por ejemplo a aproximadamente 0 - 5 °C, y agitando a esta temperatura durante un periodo de tiempo suficiente para completar la precipitación, adecuadamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h, por ejemplo de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 h. El producto precipitado puede aislarse, por ejemplo por filtración, y lavarse con mezcla 3:1 fría de agua:metanol y secarse por ejemplo a presión reducida a aproximadamente 50-60 °C.

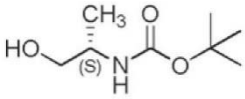
El compuesto de fórmula (1A) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (V), por ejemplo, usando los métodos descritos en los documentos WO 2011/051540 y WO 2012/143599. Por ejemplo, según una realización, el proceso para la preparación del compuesto de fórmula (1A) comprende las etapas de

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



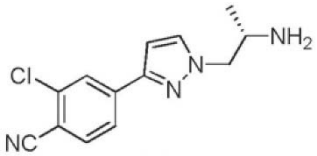
(V)

con un compuesto de fórmula (VI)



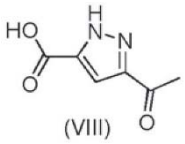
(VI)

para producir un compuesto de fórmula (VII);



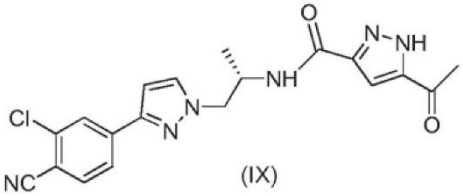
(VII)

j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

para producir un compuesto de fórmula (IX); y



(IX)

k) reducir el compuesto de fórmula (IX) para producir el compuesto de fórmula (1A).

La reacción de la etapa i) puede realizarse, por ejemplo, usando las condiciones de la reacción de Mitsunobu, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de trifenilfosfina y DIAD (diisopropilazodicarboxilato) en un disolvente adecuado, por ejemplo THF o EtOAc, seguido de desprotección de Boc por tratamiento con HCl y finalmente con una base tal como NaOH.

La etapa de reacción j) puede realizarse a temperatura ambiente en presencia de un sistema adecuado de activante y agente de acoplamiento tal como una combinación de DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y HOBt anhidro (1-hidroxi-benzotriazol) en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM. Como alternativa a HOBt, puede usarse HBTU (0-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uroniohexafluorofosfato). Alternativamente, puede usarse una combinación de DI PEA y T3P (anhídrido cíclico de

ácido 1-propanofosfónico) como sistema de activante y agente de acoplamiento.

La etapa de reacción k) puede realizarse a temperatura ambiente tratando el compuesto de fórmula (IX) con un agente de reducción, por ejemplo borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol, seguido de tratar la mezcla con HCl acuoso.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. Preparación de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de fórmula (I)

1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (5 kg), THF (7,0 1) y tolueno (28 1) se mezclaron a temperatura ambiente (TA) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0 °C, n-BuLi (17,9 kg, 1,42 M en hexanos) se añadió gota a gota a 0-5 °C durante un periodo de 2-3 h y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 h. Borato de triisopropilo (6,8 kg) se añadió gota a gota a 0-5 °C durante un periodo de 45 min. La mezcla se llevó a TA y se agitó durante 1-2 h. Pinacol (3,88 kg) se añadió en porciones a la mezcla a TA durante un periodo de 20-30 min seguido de agitación durante 45 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y ácido acético (3,9 kg) se añadió gota a gota durante un periodo de 30 min a 0-5 °C. La mezcla se llevó a TA y mantuvo durante 12-14 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió agua (20) gota a gota a 0-5 °C durante un periodo de 30 min. La mezcla se llevó a TA y se agitó durante 30 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con tolueno (20 l). La capa orgánica combinada se lavó con solución al 10 % de $NaHCO_3$ (22 l) seguido de agua (20 l). La capa orgánica se concentró a presión reducida inferior a 60 °C. el compuesto crudo obtenido se codestiló después con heptano (7 l). Al residuo obtenido se añadió heptano (5 1) y la mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1-2 h. Después, el sólido se filtró, se lavó con heptano frío (5 l) y se secó a 25-30 °C durante 2-3 h. Rendimiento 6,2 kg (67,8 %), Pureza por HPLC 99,8.

Ejemplo 2. Preparación de 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (III)

Acetonitrilo (50 ml), agua (50 ml), carbonato potásico * H_2O (21,7 g, 2,07 eqv.) y 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (II) (14,0 g, 1,00 eqv.) se cargaron. La mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 0,5 h. La mezcla se enfrió a 60-70 °C con protección de nitrógeno. Acetato de paladio(II) $Pd(OAc)_2$ (0,10 g, 0,007 eqv.) y trifenilfosfina (0,40 g, 0024 eqv.) se añadieron con protección de nitrógeno. 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (I) (21,0 g, 1,17 eqv.) se disolvió en acetonitrilo (30 ml). Se retiró aire por vacío y se reemplazó con nitrógeno. Esta solución se añadió a la mezcla de reacción en aproximadamente 0,5 h a 70 6 3 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70 6 3 °C. La fase de agua se separó y retiró de la mezcla de reacción a 65-70 °C. 2 ml de agua amoniacal (25 %) se añadieron a la mezcla de reacción que después se enfrió a 20 6 5 °C. Se añadió agua (80 ml) gradualmente a 20 6 5 °C. La mezcla se agitó durante una noche a 20 6 5 °C. El producto cristalino se filtró y se lavó dos veces con acetonitrilo:agua 1:1 (20 ml). El producto se secó a presión reducida a 50-60 °C. Rendimiento 17,18 g (92,3 %). Pureza por HPLC 99,8 %.

Ejemplo 3. Preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (V)

2-Cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo (III) (10,0 g, 1,00 eqv.) y metanol (40 ml) se cargaron. Se añadió HCl al 30 % (0,3 ml, 0,08 eqv.) a 10 6 3 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 10 6 3 °C. Se añadió agua amoniacal (25 %) (3,0 ml, 1,1 eqv.) a 10 6 5 °C. Se añadió agua (15 ml) gradualmente a 10-20 °C. La mezcla se agitó durante una noche a 20 6 5 °C. Después, la mezcla se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 4 h a 0-5 °C. El producto cristalino se filtró y se lavó con mezcla 3:1 fría de agua:metanol (30 ml) y se secó a 50-60 °C. Rendimiento 6,78 g (95,8 %). Pureza por HPLC 99,7 %.

Ejemplo 4. Preparación de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (VII)

15 g (73,7 mmol) de 2-Cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (V), 26,5 g (151 mmol) de (S)-*terc*-butil-1-hidroxipropan-2-ilcarbamato (VI), trifenilfosfina (39,6 g, 151 mmol) y 84 ml de EtOAc se pusieron en el recipiente de reacción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 10 6 5 °C. DIAD (29,7 ml, 151 mmol) se añadió uniformemente durante 4 h con agitación mientras se mantenía la temperatura a 10 6 10 °C. La mezcla se calentó a 20 6 5 °C y se agitó durante una noche. Se añadió HCl concentrado (31,1 ml, 295 mmol) gota a gota durante 10 - 30 min con agitación mientras se mantenía la temperatura a 30 6 5 °C. La mezcla se agitó a 45 6 5 °C hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (82,5 ml) y la temperatura se ajustó a 35 6 5 °C. Entonces se añadió DCM (105 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante al menos 1 min y las capas se dejaron separar durante 10 min. La capa orgánica se aisló y se lavó con 60 ml de agua caliente. Las fases de agua se combinaron y se lavaron con 75 ml de DCM. Después, 75 ml de DCM y 19,3 ml (125 mmol) de solución al 25 % de amonio (NH_4OH) se añadieron a la fase de agua. El pH se ajustó por encima de 9 mediante la adición de NaOH al 50 % y la mezcla se agitó a 40 6 5 °C hasta que se completó la reacción el pH se ajustó por encima de 9 mediante la adición de NaOH al 50 %. La solución se filtró a través de la celita a 35 °C, se separaron las capas y la fase orgánica se aisló. DCM se retiró por destilación a presión normal hasta que quedaron 25 ml de la solución. 2-Propanol (4,65 ml) se añadió y la temperatura se ajustó a aproximadamente 50 °C. Después, 90 ml de N-heptano se añadieron durante 1 h. La solución se sembró cuando se habían añadido aproximadamente 22 ml de N-heptano. La mezcla se enfrió a 0 6 5 °C durante 6 h y después se agitó durante una

noche. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó con N-heptano (30 ml) y se secó al vacío a 50 °C. Rendimiento 81,8 %.

Ejemplo 5. Preparación de ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (VIII)

3-Acetil-1H-pirazol-5-carboxilato (5 g, 29,7 mmol), agua (30 ml) e hidróxido sódico al 48 % (2,83 ml, 52,0 mmol) se añadieron cuidadosamente al recipiente de reacción. La mezcla se calentó a 60-65 °C y se agitó hasta que se completó la reacción. Después, la mezcla se enfrió a 50 °C. Se añadió HCl al 30 % (2,83 ml, 26,8 mmol) a 50 °C durante 1 h y la mezcla se sembró al final de la adición de HCl. La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió HCl adicional al 30 % (2,451 ml, 23,19 mmol) a 50 °C durante 3 h seguido de agitación a 50 °C durante 30 min. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua (5 ml) y después con metanol (2,5 ml) y se secó al vacío a 60 °C. Rendimiento 92,8 %.

Ejemplo 6. Preparación de (S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (IX)

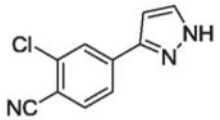
6,80 g (44,1 mmol) de ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (VIII), DCM (76 ml), 10,33 g (38,3 mmol) de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (VII) y DIPEA (18,04 ml, 104 mmol) se pusieron en el matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno a aproximadamente 20 °C. La mezcla se enfrió a 5 °C. Después, se añadieron 28,2 ml (49,9 mmol) de T3P (anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico) en EtOAc (50 %) durante 2 h con agitación vigorosa a aproximadamente 10 °C. La mezcla se agitó a 10 6 3 °C durante una noche. Después, se añadió etanol (30 ml) a la mezcla. Aproximadamente 70 ml de DCM se retiraron después por destilación a aproximadamente 60 °C y la mezcla se sembró a aproximadamente 60 °C seguido de agitación durante 30 min a esta temperatura. Una mezcla de agua (40 ml), 0,75 ml de HCl al 30 % en agua y etanol (10 ml) se añadieron después durante aproximadamente 2 h seguido de agitación a 60 6 5 °C durante aproximadamente 2 h. La mezcla se enfrió a 5 -10 °C durante 4 h seguido de agitación a esta temperatura durante una noche. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó con 2 x 30 ml de agua y 1 x 20 ml de etanol, y se secó al vacío a 60 °C durante una noche. Rendimiento 87,5 %.

Ejemplo 7. Preparación de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (IA)

100 mg (0,25 mmol) de (S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (IX) y 5 ml de EtOH se pusieron en el matraz de reacción y 19 mg (0,5 mmol) de borohidruro sódico se añadieron lentamente como suspensión de EtOH. La reacción se agitó durante una noche hasta finalización. Se añadieron 0,5 ml de agua y 1 ml de 0,5 M HCl gota a gota. La solución se evaporó a sequedad y se añadieron 20 ml de DCM. La mezcla se lavó con 10 ml de $NaHCO_3$ 1 M y 10 ml de agua seguido de secado sobre Na_2SO_4. Después de filtración y evaporación, se obtuvieron 76 mg del producto. Rendimiento 76 %.

REIVINDICACIONES

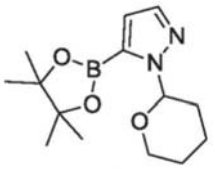
1. Un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (V)



(V)

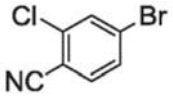
que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol de fórmula (I)



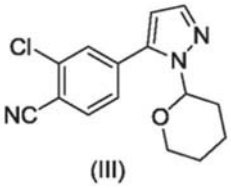
(I)

con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II)



(II)

a una temperatura elevada en presencia de $Pd(OAc)_2$, trifenilfosfina y una base en un disolvente de acetonitrilo-agua para formar 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de fórmula (III)

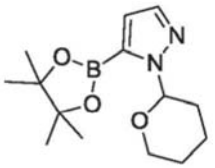


(III)

b) tratar el compuesto de fórmula (III) en un disolvente de metanol con una cantidad catalítica de HCl;
c) añadir una base para neutralizar la mezcla; y
d) aislar el compuesto de fórmula (V).

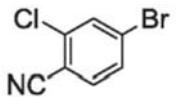
2. Un proceso según la reivindicación 1 que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirazol de fórmula (I)



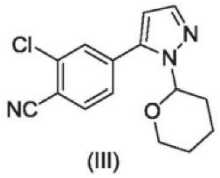
(I)

con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de fórmula (II)



(II)

a una temperatura elevada en presencia de $Pd(OAc)_2$, trifenilfosfina y una base en un disolvente de acetonitrilo-agua;
b) aislar la fase de acetonitrilo;
c) añadir agua a la fase de acetonitrilo enfriada;
d) aislar el 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de fórmula (III) precipitado



(III)

e) tratar el compuesto de fórmula (III) en un disolvente de metanol con una cantidad catalítica de HCl;
f) añadir una base para neutralizar la mezcla;
g) añadir agua a la mezcla; y
h) aislar el compuesto de fórmula (V) precipitado.

3. Un proceso según la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de $Pd(OAc)_2$ usada por cantidad de compuesto de fórmula (II) en la etapa a) es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, preferentemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 0,8, % en moles.

4. Un proceso según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde la relación molar del $Pd(OAc)_2$ a la trifenilfosfina es 1:3.

5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde la base es carbonato potásico.

6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde la temperatura de la etapa de reacción a) es de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 °C, preferentemente 70 6 3 °C.

7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde la etapa a) se realiza bajo flujo de nitrógeno.

8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde se añade una base a la fase de acetonitrilo aislada antes de la etapa c).

9. Un proceso según la reivindicación 8, en donde la base es agua amoniacal.

10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en donde la temperatura de la mezcla después de la etapa c) es 10 - 40 °C, preferentemente 20 6 5 °C.

11. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el tiempo de reacción en la etapa a) es 1 - 8 h, preferentemente 2 - 4 h.

12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde la cantidad de HCl usada por cantidad de compuesto de fórmula (III) en la etapa e) es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2, preferentemente de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 0,10, equivalentes molares.

13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde la temperatura de reacción en la etapa e) es 0 - 20 °C, preferentemente 10 6 5 °C.

14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde el tiempo de reacción en la etapa e) es 1 - 8 h, preferentemente 2 - 4 h.

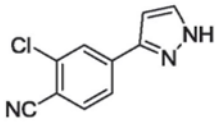
15. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en donde la base usada en la etapa f) es agua amoniacal.

16. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 15, en donde la temperatura de la mezcla después de la etapa g) es 10 - 20 °C.

17. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 16, en donde el aislamiento en la etapa h) se realiza a 0

- 5 °C.

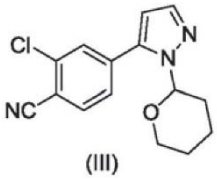
18. Un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de fórmula (V)



(V)

que comprende las etapas de

a) tratar 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo de fórmula (III)

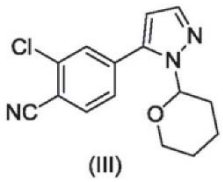


(III)

en un disolvente de metanol con una cantidad catalítica de HCl;
b) añadir una base para neutralizar la mezcla;
c) aislar el compuesto de fórmula (V) precipitado.

19. Un proceso según la reivindicación 18 que comprende las etapas de

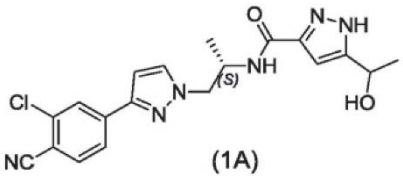
a) tratar 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-benzonitrilo de fórmula (III)



(III)

en un disolvente de metanol con una cantidad catalítica de HCl;
b) añadir una base para neutralizar la mezcla;
c) añadir agua a la mezcla; y
d) aislar el compuesto de fórmula (V) precipitado.

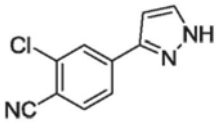
20. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (1A)



(1A)

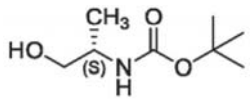
que comprende preparar un compuesto de fórmula (V) según el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; y

i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V)



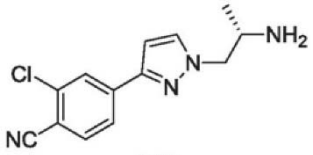
(V)

con un compuesto de fórmula (VI)



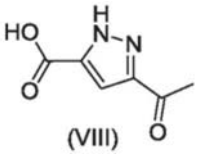
(VI)

para producir un compuesto de fórmula (VII);



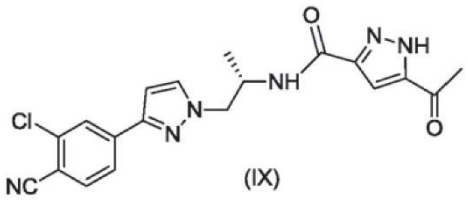
(VII)

j) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

para producir un compuesto de fórmula (IX); y



(IX)

k) reducir el compuesto de fórmula (IX) para producir el compuesto de fórmula (1A).