

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 917 549**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2016** **PCT/FI2016/050054**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016** **WO16120530**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2016** **E 16704029 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2022** **EP 3250554**

54 Título: **Un derivado de carboxamida y sus diastereoisómeros en forma cristalina estable**

30 Prioridad:

30.01.2015 FI 20150033

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2022

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

TÖRMÄKANGAS, OLLI y
HEIKKINEN, TERHI

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 917 549 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

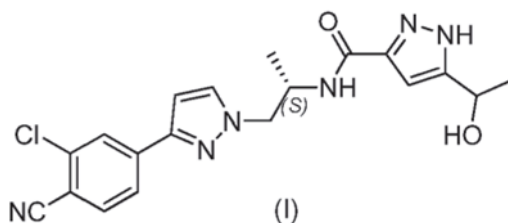
Un derivado de carboxamida y sus diastereoisómeros en forma cristalina estable

5 **Campo de la invención**

La presente descripción se refiere a formas cristalinas sólidas de los diastereoisómeros del compuesto farmacéutico N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) y a métodos para la preparación de tales formas cristalinas.

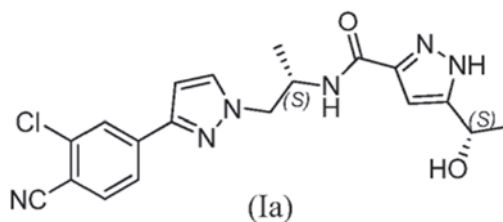
10 **Antecedentes de la invención**

El compuesto N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) y la fabricación del mismo se han divulgado en el documento WO 2011/051540. El compuesto (I) es un potente modulador del receptor de andrógenos (RA) útil en el tratamiento del cáncer, particularmente el cáncer dependiente del RA, tal como el cáncer de próstata, y otras enfermedades donde se desea el antagonismo del RA. El compuesto (I) se representa mediante la estructura:

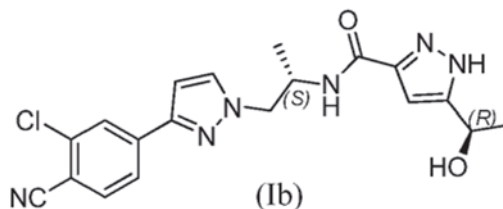


Como el átomo de hidrógeno del anillo de pirazol puede existir en equilibrio tautomérico entre las posiciones 1 y 2, la persona experta reconoce que la estructura anterior y el nombre químico "N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I)", tal como se hace referencia en el presente documento, incluyen el tautómero del compuesto (I), en concreto, N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxamida.

Además del átomo de carbono quiral que se muestra en la estructura química anterior, el compuesto (I) tiene otro átomo de carbono quiral con un grupo hidroxil unido al mismo. Por lo tanto, el compuesto (I) tiene dos diastereómeros, en concreto, N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia)



y N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib).



Debido al equilibrio tautomérico del átomo de hidrógeno entre las posiciones 1 y 2 en el anillo de pirazol, el nombre químico de los diastereómeros (Ia) y (Ib) incluye los tautómeros de (Ia) y (Ib), de manera similar al compuesto (I), tal como se ha explicado anteriormente.

Los compuestos (Ia) y (Ib) también son potentes moduladores del receptor de andrógenos (RA) útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente el cáncer dependiente del RA, tal como el cáncer de próstata, y otras enfermedades donde se desea el antagonismo del RA.

Sumario de la invención

Actualmente, se ha hallado que los diastereoisómeros (Ia) y (Ib) se pueden obtener en una forma cristalina estable y sustancialmente pura mediante la cristalización en determinadas condiciones.

Por tanto, la presente invención proporciona la forma cristalina I' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 9,3, 15,7, 17,0, 24,1 y $25,1 \pm 0,15$ grados 2-theta medidos usando un tubo de rayos X llenado de Cu.

La presente invención proporciona, además, la forma cristalina I' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 9,3, 11,4, 11,5, 13,6, 14,7, 14,9, 15,7, 16,1, 17,0, 17,7, 18,5, 19,1, 20,5, 21,5, 22,1, 22,6, 23,2, 23,6, 24,1, 25,1, 26,2 y $27,2 \pm 0,15$ grados 2-theta medidos usando un tubo de rayos X llenado de Cu.

La presente invención proporciona, además, la forma cristalina I" de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 9,2, 10,9, 15,1, 15,8 y $22,1 \pm 0,15$ grados 2-theta medidos usando un tubo de rayos X llenado de Cu.

La presente invención proporciona, además, la forma cristalina I" de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 7,9, 9,2, 10,9, 13,2, 14,8, 15,1, 15,5, 15,8, 16,9, 18,4, 20,2, 20,5, 21,8, 22,1 y $24,3 \pm 0,15$ grados 2-theta medidos usando un tubo de rayos X llenado de Cu.

La presente invención proporciona, además, un proceso para la preparación de la forma cristalina I' o I" de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia) o N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib), respectivamente, que comprende

a) mezclar N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia) o N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib) con una mezcla de acetonitrilo y agua;

b) calentar la mezcla de la Etapa a) para formar una solución;

c) enfriar la solución de la Etapa b) hasta aproximadamente 0-50 °C; y

d) aislar la forma cristalina.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I del compuesto (I) obtenido en el Ejemplo de referencia 1.

La Figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I' del compuesto (Ia) obtenido en el Ejemplo 4.

La Figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I" del compuesto (Ib) obtenido en el Ejemplo 7.

Descripción detallada de la invención

La forma cristalina I del compuesto (I), la forma cristalina I' del compuesto (Ia) y la forma cristalina I" del compuesto (Ib) se han caracterizado mediante estudios de difracción de rayos X en polvo (XRPD por sus siglas en inglés).

Por consiguiente, en un aspecto, la presente divulgación proporciona la forma cristalina I' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 9,3, 15,7, 17,0, 24,1 y $25,1 \pm 0,15$ grados 2-theta.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma cristalina I" de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 9,2, 10,9, 15,1, 15,8 y $22,1 \pm 0,15$ grados 2-theta.

En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona la forma cristalina I' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 9,3, 11,4, 11,5, 13,6, 14,7, 14,9, 15,7, 16,1, 17,0, 17,7, 18,5, 19,1, 20,5, 21,5, 22,1, 22,6, 23,2, 23,6, 24,1, 25,1, 26,2 y 27,2 \pm 0,15 grados 2-theta.

En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona la forma cristalina I'' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a aproximadamente 7,9, 9,2, 10,9, 13,2, 14,8, 15,1, 15,5, 15,8, 16,9, 18,4, 20,2, 20,5, 21,8, 22,1 y 24,3 \pm 0,15 grados 2-theta.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente divulgación proporciona la forma cristalina I' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente tal como se ilustra en la Figura 2.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente divulgación proporciona la forma cristalina I'' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente tal como se ilustra en la Figura 3.

La persona experta reconoce que las posiciones de los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo a las que se hace referencia en el presente documento se pueden someter a variaciones de \pm 0,15 grados 2-theta de acuerdo con diversos factores, tales como la temperatura, la concentración y la instrumentación usada.

De acuerdo con otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de la forma cristalina I' o I'' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia) o N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib), respectivamente, que comprende

a) mezclar N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia) o N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib) con una mezcla de acetonitrilo y agua;

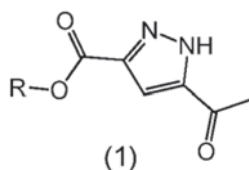
b) calentar la mezcla de la Etapa a) para formar una solución;

c) enfriar la solución de la Etapa b) hasta aproximadamente 0-50 °C; y

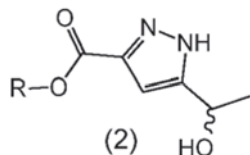
d) aislar la forma cristalina.

También se describe en el presente documento un proceso para la fabricación del diastereómero (Ia) o (Ib), que comprende

a) reducir el compuesto de la Fórmula (1)

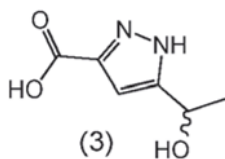


en donde R es H o alquilo C₁₋₆, con una enzima cetorreductasa para obtener el compuesto de la Fórmula (2) en forma ópticamente activa, en donde R es tal como se ha definido anteriormente;



b) opcionalmente, proteger el grupo hidroxilo del compuesto de la Fórmula (2);

c) en caso de que R sea un alquilo C₁₋₆, someter el compuesto de la Fórmula (2), en donde el grupo hidroxilo está opcionalmente protegido, a la escisión del enlace de éster para obtener el compuesto (3);

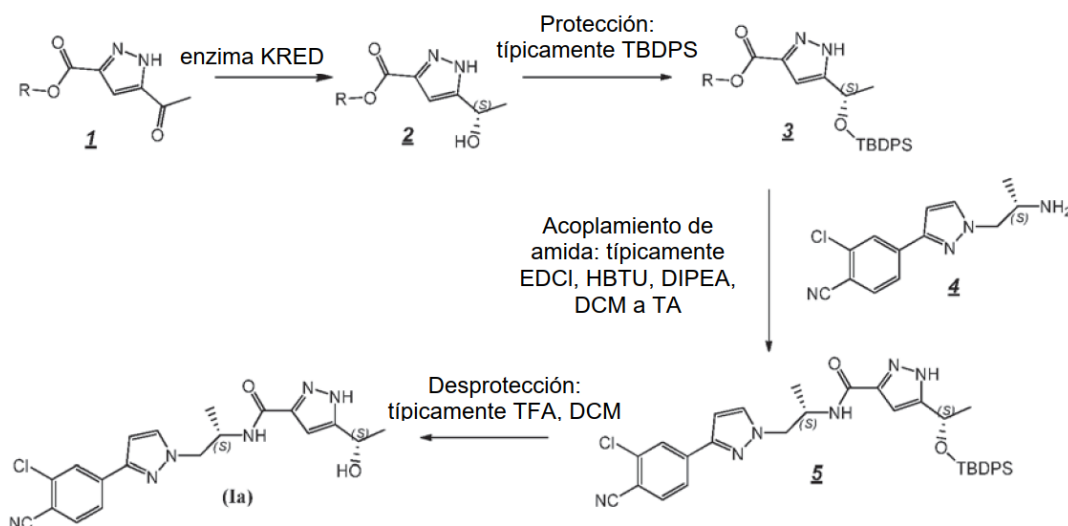


en donde el grupo hidroxilo está opcionalmente protegido; y

- 5 d) tratar el compuesto (3), en donde el grupo hidroxilo está opcionalmente protegido, con (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo y, en caso de que el grupo hidroxilo esté protegido, desproteger el grupo hidroxilo, a fin de obtener el compuesto (la) o (lb).

El compuesto (l) se puede sintetizar usando los procedimientos descritos en el documento WO 2011/051540.

- 10 Los diastereómeros puros (la) y (lb) se pueden sintetizar de manera adecuada, por ejemplo, usando enzimas cetorreductasa (KRED por sus siglas en inglés) para la reducción selectiva de tanto S como R del compuesto 1 en el compuesto 2, tal como se muestra en el Esquema 1, en donde R es H o alquilo C₁₋₆.

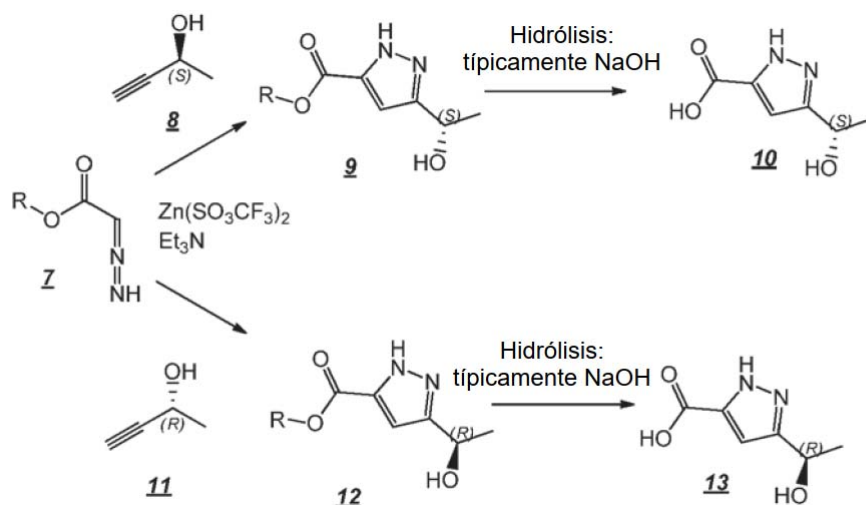


Esquema 1.

Por ejemplo, las enzimas Codexis KRED-130 y KRED-NADH-110 son útiles para la obtención de una excelente estereoselectividad, incluso estereoespecificidad. En el Esquema 1, el material de partida 1 es preferentemente un éster (R=alquilo C₁₋₆), por ejemplo, éster de etilo (R=etilo), tal como para facilitar la extracción del producto en la fase orgánica como compuesto, donde R=H tiene la tendencia a permanecer en la fase acuosa. El producto intermedio 2 se puede proteger, preferentemente con derivados de sililo, tales como *tert*-butildifenilsililo, con el fin de evitar la esterificación en la etapa de amidación. En el caso de R=alquilo C₁₋₆, la hidrólisis del éster se realiza típicamente antes de la etapa de amidación, preferentemente en presencia de LiOH, NaOH o KOH. La amidación del compuesto 3 en el compuesto 5 se lleva a cabo de manera adecuada usando el sistema de EDCI HBTU, DIPEA, pero también resulta posible usar otros métodos de amidación típicos. La desprotección de 5 proporciona los diastereoisómeros puros (la) y (lb).

El anillo de pirazol sin sustitución de NH es de una funcionalidad tautomerizable conocida y se describe en el presente documento únicamente como tautómero individual, pero en el presente documento todos los productos intermedios y finales pueden existir en ambas formas tautoméricas al mismo tiempo.

La estereoquímica de los compuestos se puede confirmar mediante el uso de materiales de partida ópticamente puros con una configuración absoluta conocida, tal como se demuestra en el Esquema 2, en donde R=H o alquilo C₁₋₆, preferentemente alquilo, por ejemplo, etilo. Los productos finales del Esquema 2 se obtienen típicamente como mezcla de tautómeros en análisis de RMN en ¹H en DMSO a aprox. 27 °C (+300 °K).



Esquema 2. Vía de síntesis en estereoisómeros mediante el uso de materiales de partida con una configuración absoluta conocida

Las formas cristalinas I, I' y I'' de los compuestos (I), (Ia) y (Ib), respectivamente, se pueden preparar, por ejemplo, mediante la disolución del compuesto en cuestión en una mezcla de acetonitrilo:agua que tiene una relación en volumen de 85:15 a 99:1, tal como de 90:10 a 98:2, por ejemplo, de 95:5, con el calentamiento y el enfriamiento lento de la solución hasta que la forma cristalina se precipita de la solución. La concentración del compuesto en la mezcla de disolvente de acetonitrilo:agua es, de manera adecuada, de aproximadamente 1 kg del compuesto en 5-25 litros de la mezcla de disolvente de acetonitrilo:agua, por ejemplo, 1 kg del compuesto en 10-20 litros de la mezcla de disolvente de acetonitrilo:agua. El compuesto se disuelve de manera adecuada en la mezcla de disolvente de acetonitrilo:agua mediante el calentamiento de la solución, por ejemplo, cerca de la temperatura de reflujo, por ejemplo, hasta 60-80 °C, por ejemplo, hasta 75 °C, con agitación y filtración, si resulta necesario. A continuación, la solución se enfría de manera adecuada hasta 0-50 °C, por ejemplo, hasta 5-35 °C, por ejemplo, hasta TA, durante 5 a 24 horas, por ejemplo, durante 6 a 12 horas, y se agita a esta temperatura durante 3 a 72 horas, por ejemplo, durante 5 a 12 horas. A continuación, el producto cristalino obtenido se puede filtrar, lavar y secar. El secado se lleva a cabo de manera adecuada al vacío a una temperatura de 40 a 60 °C, por ejemplo, a 55 °C, durante 1 a 24 horas, tal como durante 2 a 12 horas, por ejemplo, durante 2 a 6 horas.

Las formas cristalinas I, I' y I'' de los compuestos (I), (Ia) y (Ib), respectivamente, son útiles como medicamentos y se pueden formular en formas de dosificación farmacéuticas, tales como comprimidos y cápsulas para administración oral, mediante el mezclado con excipientes farmacéuticos conocidos en la técnica.

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo de referencia 1. Cristalización de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I)

Se cargaron N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (I) (5 g), 71,25 ml de acetonitrilo y 3,75 ml de agua destilada se cargaron en un matraz y la mezcla se calentó hasta 75 °C. La mezcla se enfrió lentamente hasta TA y se agitó a TA durante 3 días. El sólido obtenido se filtró y se lavó dos veces con acetonitrilo:agua (9,5 ml:0,5 ml). El producto se secó al vacío a 40 °C y, finalmente, a 60 °C para obtener 4,42 g del compuesto del título cristalino (rendimiento del 88 %), que se usó en el estudio de difracción de rayos X.

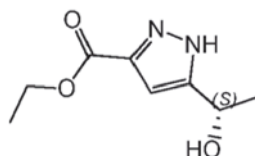
Ejemplo de referencia 2. Estudio de difracción de rayos X del compuesto cristalino (I)

La forma cristalina del compuesto (I) obtenido en el Ejemplo 1 se analizó mediante el método de difracción de rayos X en polvo. Las mediciones se realizaron con el difractómetro de rayos X en polvo PANalytical X'Pert PRO a temperatura ambiente usando un tubo de rayos X llenado de Cu (45 kV × 40 mA) como fuente de rayos X, una rendija de antidispersión fija de 1°, una rendija de divergencia programable con una longitud irradiada de 5,0 mm y el detector de tiras múltiples en tiempo real X'Celerator. La recopilación de datos se realizó en etapas de 0,008° a una velocidad de barrido de 1°/min en el intervalo de 3-80° 2θ. La forma cristalina se caracterizó mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, tal como se muestra en la Figura 1, y presentado picos característicos a aproximadamente los siguientes valores 2-theta:

Ángulo en ° 2-theta
6,4
8,5
9,6
9,7
10,4
12,8
13,6
14,9
15,9
16,6
16,9
18,7
19,2
21,8
24,3
25,5

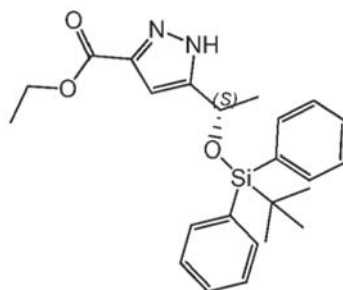
Ejemplo 3. Síntesis de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia)

5 a) Etil-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato



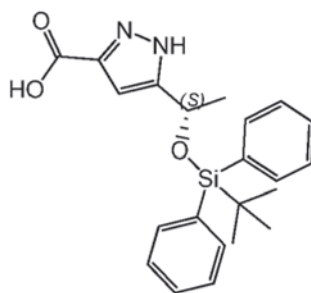
10 Se añadieron $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (341 mg), sal monosódica de NADP (596 mg), D(+)-glucosa (9,26 g) y polvo liofilizado de enzima optimizada CDX-901 (142 mg) a un tampón de 0,2 mM de KH_2PO_4 (pH 7,0, 709 ml) para preparar la solución I. A esta solución I se añadió la solución II que contenía etil-5-acetil-1H-pirazol-3-carboxilato (8,509 g; 46,70 mmol), EtOH (28 ml) y KRED-130 (ceterorreductasa de NADPH, 474 mg). La mezcla se agitó a 30-32 °C durante 5,5 h (seguimiento mediante HPLC) y se dejó enfriar hasta TA. La mezcla se evaporó hasta un volumen menor y el residuo se agitó con tierra de diatomeas y se filtró. El líquido madre se extrajo con 3 x 210 ml de EtOAc y se secó. La solución se filtró a través de sílice (83 g) y se evaporó hasta sequedad para dar 7,40 g del compuesto del título. La pureza óptica fue del 100 % ee.

15 b) Etil 5-((S)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-3-carboxilato



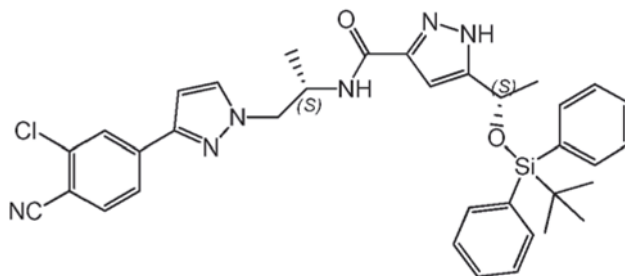
20 Se añadió difenil-*tert*-butilclorosilano (7,48 g, 27,21 mmol) en 26 ml de DMF a una mezcla del compuesto del Ejemplo 3(a) (5,00 g, 27,15 mmol) e imidazol (2,81 g, 41,27 mmol) en DMF (50 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 24 h. Se añadieron NaHCO_3 acuoso saturado (56 ml) y agua (56 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 20 min. La mezcla se extrajo con 2 x 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 100 ml, 1 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar 10,92 g del compuesto del título en bruto.

25 c) Ácido 5-((S)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-3-carboxílico



Se añadió NaOH 2 M (ac.) (38,8 ml; 77,5 mmol) a una solución del compuesto del Ejemplo 3(b) (10,9 g, 25,8 mmol) en 66 ml de THF. La mezcla se calentó hasta la temperatura de reflujo. Se continuó el calentamiento durante 2,5 horas y se retiró el THF al vacío. Se añadieron agua (40 ml) y EtOAc (110 ml). Se obtuvo una solución transparente después de la adición de más agua (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 9,8 g del compuesto del título.

d) 5-((S)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron HBTU (0,84 g; 2,22 mmol), EDCI × HCl (3,26 g; 17,02 mmol) y (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (3,86 g; 14,80 mmol) a una mezcla del compuesto en bruto del Ejemplo 3(c) (8,68 g; pureza del 77,4 % del área) y DIPEA (2,20 g; 17,02 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 46 h (se añadieron 6 ml de DCM después de 20 h). La mezcla se lavó con 3 × 20 ml de agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar 13,7 g del compuesto del título en bruto.

e) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (la)
Se añadió hidrato de TBAF (Bu₄NF × 3H₂O; 2,34 g; 7,40 mmol) en 10 ml de THF a la solución del compuesto del Ejemplo 3(d) (9,43 g; 14,79 mmol) en THF (94 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se continuó la agitación a TA durante 21,5 h y la mezcla se concentró. Se añadió DCM (94 ml) al residuo y la solución se lavó con 3 × 50 ml de agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/*n*-heptano) para dar 2,1 g del compuesto del título. RMN en ¹H (400 MHz; d₆-DMSO; aprox. 27 °C (300 °K)): tautómero mayor (~85 %): δ 1,11 (d, 3H), 1,39 (d, 3H), 4,24-4,40 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,88-8,01 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 13,02 (s ancho, 1H). Tautómero menor (~15 %): δ 1,07-1,19 (m, 3H), 1,32-1,41 (m, 3H), 4,24-4,40 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 6,80 (s ancho, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,88-8,01 (m, 2H), 8,05-8,09 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 13,10 (s ancho, 1H).

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

Se mezcló N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (la) (5,00 g; 12,54 mmol) con 47,5 ml de ACN y 2,5 ml de agua. La mezcla se calentó hasta que el compuesto (la) se disolvió por completo. La solución se dejó enfriar lentamente hasta TA para formar un precipitado. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se filtró y el precipitado se secó al vacío para obtener 4,50 g del compuesto del título cristalino, que se usó en el estudio de difracción de rayos X.

Ejemplo 5. Estudio de difracción de rayos X del compuesto cristalino (la)

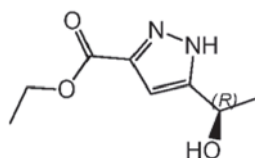
La forma cristalina del compuesto (la) obtenido en el Ejemplo 4 se analizó mediante el método de difracción de rayos X en polvo, tal como se describe en el Ejemplo 2. La forma cristalina se caracterizó mediante un patrón de difracción

de rayos X en polvo, tal como se muestra en la Figura 2, y presentado picos característicos a aproximadamente los siguientes valores 2-theta:

Ángulo en ° 2-theta
9,3
11,4
11,5
13,6
14,7
14,9
15,7
16,1
17,0
17,7
18,5
19,1
20,5
21,5
22,1
22,6
23,2
23,6
24,1
25,1
26,2
27,2

5 **Ejemplo 6.** Síntesis de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib)

a) Etil-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato



10

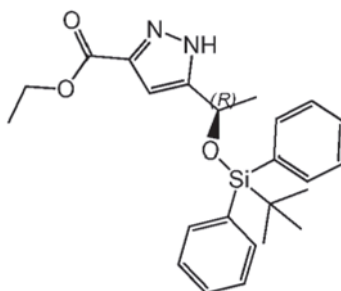
Se preparó un tampón de dihidrógeno fosfato de potasio (*Solución I*) mediante la disolución de dihidrógeno fosfato de potasio (11,350 g, 54,89 mmol) en agua (333 ml) y el ajuste del pH de la solución a 7,0 mediante la adición de una solución de NaOH 5 M. Se añadieron $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ (1,650 g), sal monosódica de NAD (0,500 g), D(+)-glucosa (10,880 g) y polvo liofilizado de enzima optimizada CDX-901 (0,200 g) a la *Solución I*. A esta solución (*Solución II*) se añadieron KRED-NADH-110 (0,467 g), etil-5-acetil-1H-pirazol-3-carboxilato (10,00 g; 54,89 mmol) y 2-metiltetrahydrofurao (16 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 11 h y se dejó enfriar hasta TA durante la noche. El pH de la mezcla se mantuvo en 7 mediante la adición de una solución de NaOH 5 M. La mezcla se evaporó a un volumen más pequeño. El residuo de la evaporación se agitó durante 10 min con tierra de diatomeas (40 g) y carbón activado (0,54 g) y se filtró. El material del filtro se lavó con agua (40 ml) y los lavados se combinaron con el filtrado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (450 ml y 2 × 270 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para dar 9,85 g del compuesto del título (100 % ee).

15

20

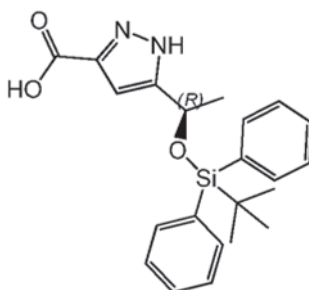
25

b) Etil-5-((R)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-3-carboxilato



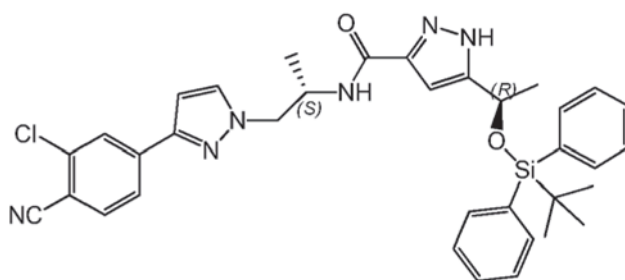
Se añadió imidazol (5,32 g; 78,08 mmol) a una solución de DCM (67 ml) del compuesto del Ejemplo 6(a) (9,85 g; 53,48). La mezcla se agitó hasta que todo el reactivo se disolvió y se añadió *tert*-butildifenil clorosilano (13,21 ml; 50,80 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 1,5 h, se añadieron 70 ml de agua y se continuó la agitación durante 15 min. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con 2 × 70 ml de agua y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 22,07 g del compuesto del título en bruto.

c) Ácido 5-((R)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-1H-pirazol-3-carboxílico



El compuesto del Ejemplo 6(b) (11,3 g; 26,74 mmol; rendimiento teórico de la etapa anterior) se disolvió en 34 ml de THF y se añadieron 50 ml de NaOH 2 M (ac.). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 70 min. La mezcla se extrajo con 2 × 55 ml de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo de la evaporación se trituró en 250 ml de *n*-heptano, se filtró y se secó para dar 17,58 g del compuesto del título en bruto.

d) 5-((R)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



Una mezcla del compuesto del Ejemplo 6(c) (11,14 g; 26,75 mmol; rendimiento teórico de la etapa anterior), 91 ml de DCM, HBTU (1,52 g; 4,01 mmol), EDCI × HCl (5,90 g; 30,76 mmol), (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (6,97 g; 26,75 mmol) y DIPEA (3,98 g; 30,76 mmol) se agitó a TA durante 3 h y a 30 °C durante 22 h. La mezcla se lavó con 2 × 90 ml de HCl 0,5 M y 4 × 90 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (*n*-heptano-EtOAc) para dar 16,97 g del compuesto del título.

e) N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib)
Una mezcla del compuesto del Ejemplo 6(d) (6,09 g; 9,56 mmol), 61 ml de THF y TBAF se agitó a 40 °C durante 6,5 h. La mezcla se concentró y se añadieron 61 ml de EtOAc al residuo de la evaporación. La solución se lavó con 2 × 50 ml de HCl 0,5 M y 4 × 50 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (*n*-heptano-EtOAc) para dar 1,71 g del compuesto del título. RMN en ¹H (400 MHz; d₆-DMSO; aprox. 27 °C (300 °K)): tautómero mayor (~85 %): δ 1,10 (d, 3H), 1,38 (d, 3H), 4,14-4,57 (m, 2H), 5,42 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,86-6,98 (m, 1H), 7,74-7,84 (m, 1H), 7,86-8,02 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 13,04 (s ancho, 1H). Tautómero menor (~15 %): δ 0,95-1,24 (m, 3H), 1,25-1,50 (m, 3H), 4,14-

4,57 (m, 2H), 4,60-4,90 (m, 1H), 5,08 (d, 1H), 6,78 (s ancho, 1H), 6,86-6,98 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,86-8,02 (m, 2H), 8,02-8,12 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 13,11 (s ancho, 1H).

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

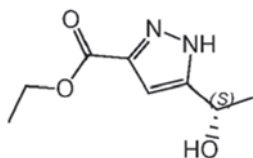
Se mezcló N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib) (3,7 g; 9,28 mmol) con 70 ml de ACN y 3,5 ml de agua. La mezcla se calentó hasta la temperatura de reflujo hasta que el compuesto (Ib) se disolvió por completo. La solución se dejó enfriar lentamente. La mezcla se filtró a 50 °C para obtener 6,3 mg del precipitado. El líquido madre se enfrió hasta 41 °C y se filtró nuevamente para obtener 20,7 mg del precipitado. A continuación, el líquido madre obtenido se enfrió hasta 36 °C y se filtró para obtener 173 mg del precipitado. El líquido madre final se enfrió hasta TA, se agitó durante la noche, se enfrió hasta 0 °C, se filtró, se lavó con ACN:agua en frío (1:1) y se secó para obtener 2,71 g del precipitado. Se comprobó la pureza óptica de los precipitados y se usó el último precipitado del compuesto del título cristalino (pureza óptica del 100 %) en el estudio de difracción de rayos X.

Ejemplo 8. Estudio de difracción de rayos X del compuesto cristalino (Ib)

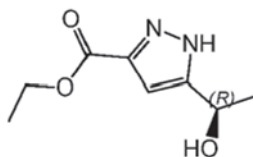
La forma cristalina del compuesto (Ib) obtenido en el Ejemplo 7 se analizó mediante el método de difracción de rayos X en polvo, tal como se describe en el Ejemplo 2. La forma cristalina se caracterizó mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo, tal como se muestra en la Figura 3, y presentado picos característicos a aproximadamente los siguientes valores 2-theta:

Ángulo en ° 2-theta
7,9
9,2
10,9
13,2
14,8
15,1
15,5
15,8
16,9
18,4
20,2
20,5
21,8
22,1
24,3

Ejemplo 9. Síntesis de etil-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato



Se añadieron trifluorometanosulfonato de zinc (0,259 g; 0,713 mmol) y (S)-(-)-3-butin-2-ol (0,25 g; 3,57 mmol) a 0,75 ml (5,35 mmol) de Et₃N en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente diazoacetato de etilo (0,45 ml; 4,28 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadieron 5 ml de agua. La mezcla se lavó con 15 ml de DCM, se añadieron 5 ml de agua y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó dos veces con DCM, todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron con filtración por separador de fases y se evaporaron hasta sequedad para dar 0,523 g del material en bruto. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (MeOH:DCM al 0-5 %) para dar 0,165 mg del compuesto del título. RMN en ¹H (400 MHz; d₆-DMSO; temperatura a aprox. 27 °C (+300 °K)): tautómero 1 (mayor al 77 %): δ 1,28 (t, 3H), 1,39 (d, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), (d, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 5,43 (d ancho, 1H), 6,54 (s ancho, 1H), 13,28 (s ancho, 1H). Tautómero 2 (menor al 23 %): δ 1,28 (t, 3H), 1,39 (d, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 4,66-4,85 (m, 1H), 5,04-5,15 (s ancho, 1H), 6,71 (s ancho, 1H), 13,60 (s ancho, 1H).

Ejemplo 10. Etil-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato

- 5 Se añadieron trifluorometanosulfonato de zinc (1,037 g; 2,85 mmol) y (R)-(+)-3-butin-2-ol (1,00 g; 14,27 mmol) a 2,98 ml (21,40 mmol) de Et₃N en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente diazoacetato de etilo (1,80 ml; 21,40 mmol) y, a continuación, se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadieron 45 ml de agua. La mezcla se extrajo con 3 × 50 ml de DCM, las capas orgánicas se combinaron, se secaron con filtración por
- 10 separador de fases y se evaporaron hasta sequedad para dar 2,503 g del material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (MeOH:DCM al 0-10 %) para dar 0,671 mg del compuesto del título. RMN en ¹H (400 MHz; d₆-DMSO; temperatura a aprox. 27 °C (+300 °K)): tautómero 1 (mayor al 78 %): δ 1,28 (t, 3H), 1,39 (d, 3H), 4,18-4,35 (m, 2H), (d, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 5,42 (d ancho, 1H), 6,54 (s, 1H), 13,29 (s ancho, 1H). Tautómero 2 (menor al 22 %): δ 1,28 (t, 3H), 1,39 (d, 3H), 4,18-4,35 (m, 2H), 4,66-4,85 (m, 1H), 5,09 (s ancho, 1H), 6,71 (s ancho, 1H), 13,61 (s ancho, 1H).

Abreviaturas:

- ACN: acetonitrilo
DCM: diclorometano
20 DIPEA: N,N-diisopropil-etil amina
DMF: dimetilformamida
DMSO: dimetilsulfóxido
EDCI × HCl: clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida
EtOAc: acetato de etilo
25 EtOH: etanol
HBTU: o-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uroniohexafluoro-fosfato
KRED: cetorreductasa (enzima)
TA: temperatura ambiente
TFA: ácido trifluoroacético.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina I' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 9,3, 15,7, 17,0, 24,1 y $25,1 \pm 0,15$ grados 2-theta medidos usando un tubo de rayos X llenado de Cu.
2. Forma cristalina I' de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 9,3, 11,4, 11,5, 13,6, 14,7, 14,9, 15,7, 16,1, 17,0, 17,7, 18,5, 19,1, 20,5, 21,5, 22,1, 22,6, 23,2, 23,6, 24,1, 25,1, 26,2 y $27,2 \pm 0,15$ grados 2-theta medidos usando un tubo de rayos X llenado de Cu.
3. Forma cristalina I" de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 9,2, 10,9, 15,1, 15,8 y $22,1 \pm 0,15$ grados 2-theta medidos usando un tubo de rayos X llenado de Cu.
4. Forma cristalina I" de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib) de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos a 7,9, 9,2, 10,9, 13,2, 14,8, 15,1, 15,5, 15,8, 16,9, 18,4, 20,2, 20,5, 21,8, 22,1 y $24,3 \pm 0,15$ grados 2-theta medidos usando un tubo de rayos X llenado de Cu.
5. Un proceso para la preparación de la forma cristalina I' o I" de N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia) o N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib), respectivamente, que comprende
 - a) mezclar N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((S)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ia) o N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-5-((R)-1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (Ib) con una mezcla de acetonitrilo y agua;
 - b) calentar la mezcla de la Etapa a) para formar una solución;
 - c) enfriar la solución de la Etapa b) hasta aproximadamente 0-50 °C; y
 - d) aislar la forma cristalina.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la mezcla de acetonitrilo:agua tiene una relación en volumen de 85:15 a 99:1.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la mezcla de acetonitrilo:agua tiene una relación en volumen de 90:10 a 98:2.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la mezcla de acetonitrilo:agua tiene una relación en volumen de aproximadamente 95:5.
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde la Etapa c) de enfriamiento se produce durante 5 a 24 horas.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la Etapa c) de enfriamiento se produce durante 6 a 12 horas.
11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde la forma cristalina aislada se seca al vacío a una temperatura de 40 °C a 60 °C.

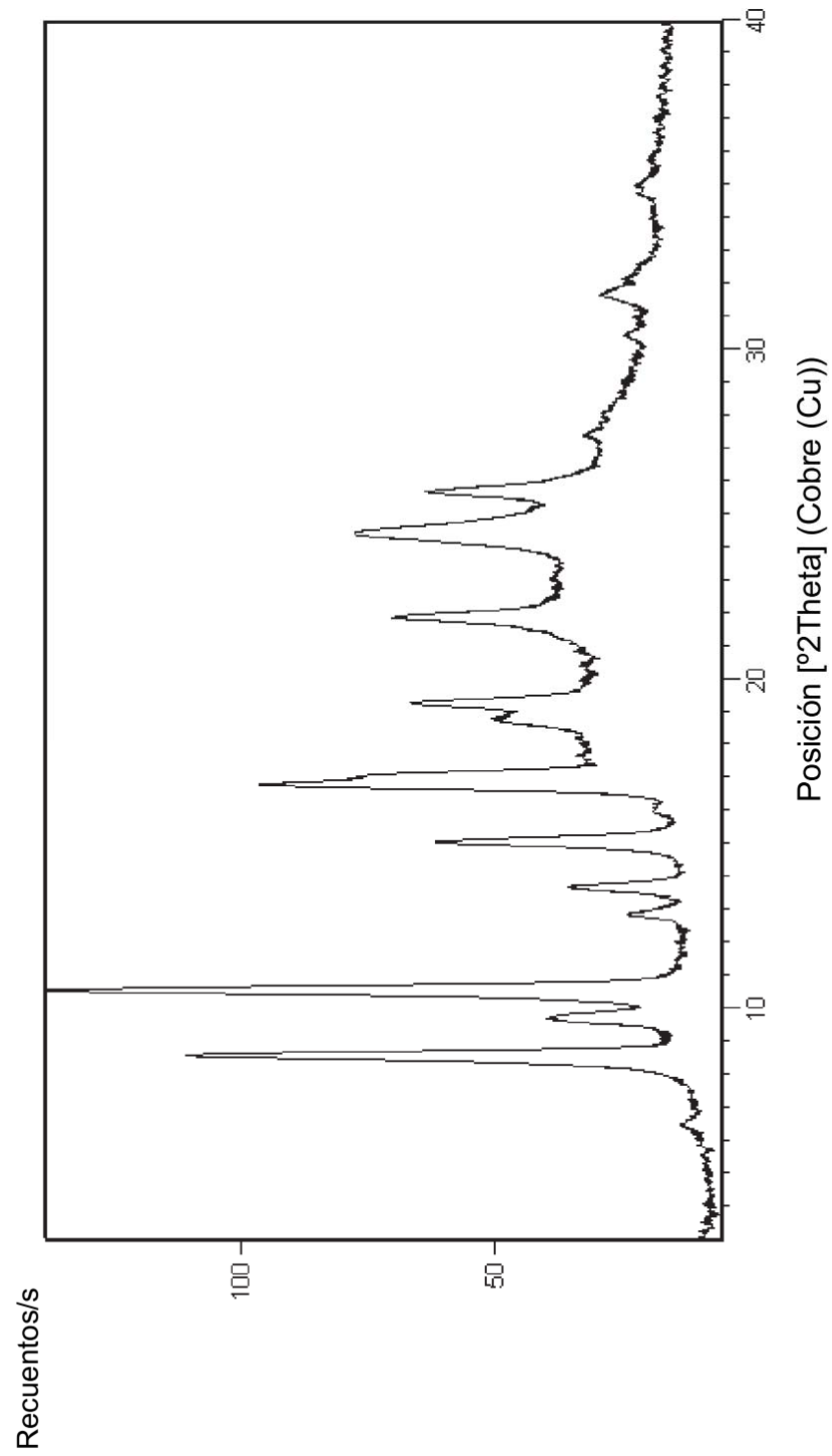


FIG. 1

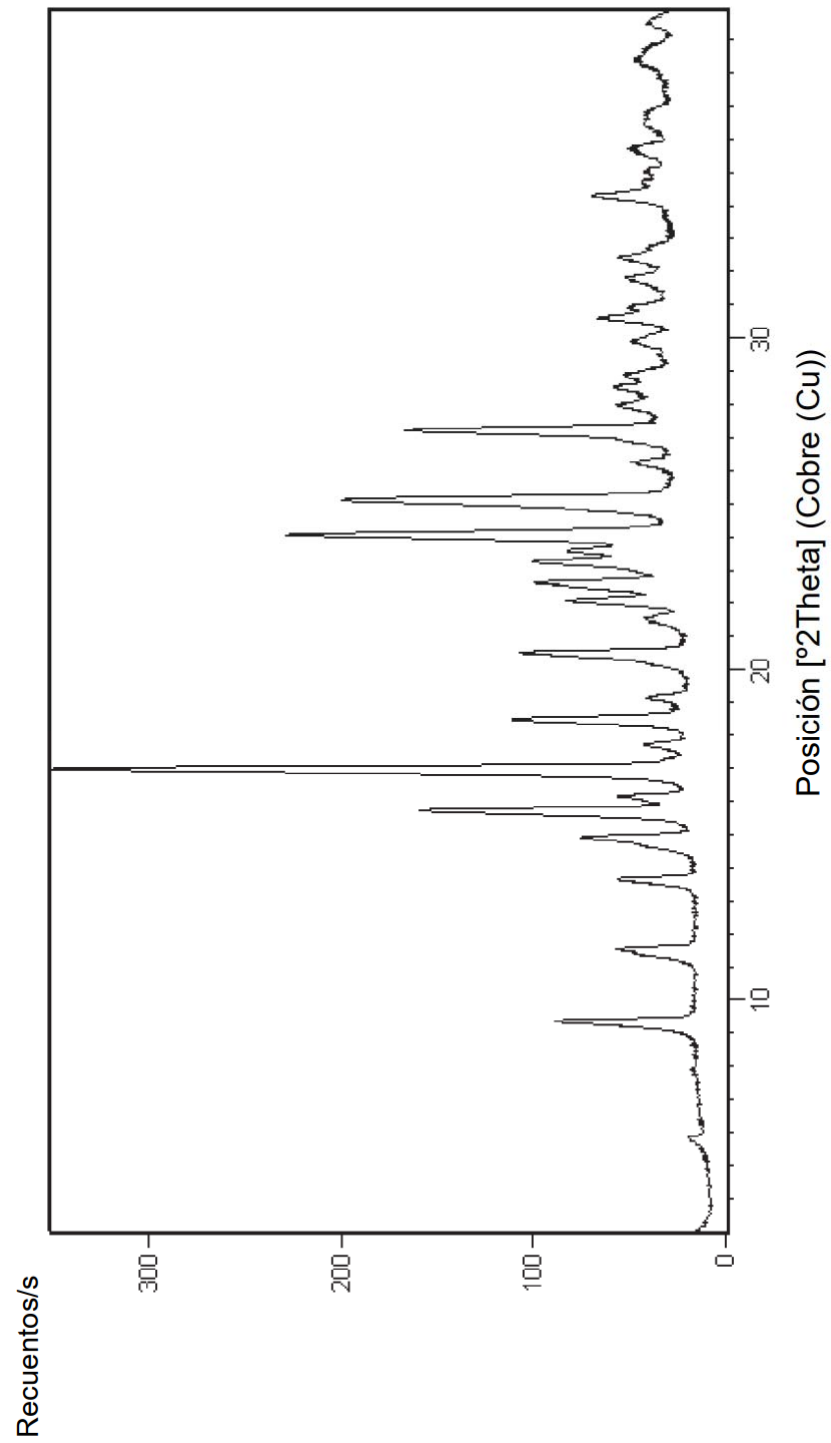


FIG. 2

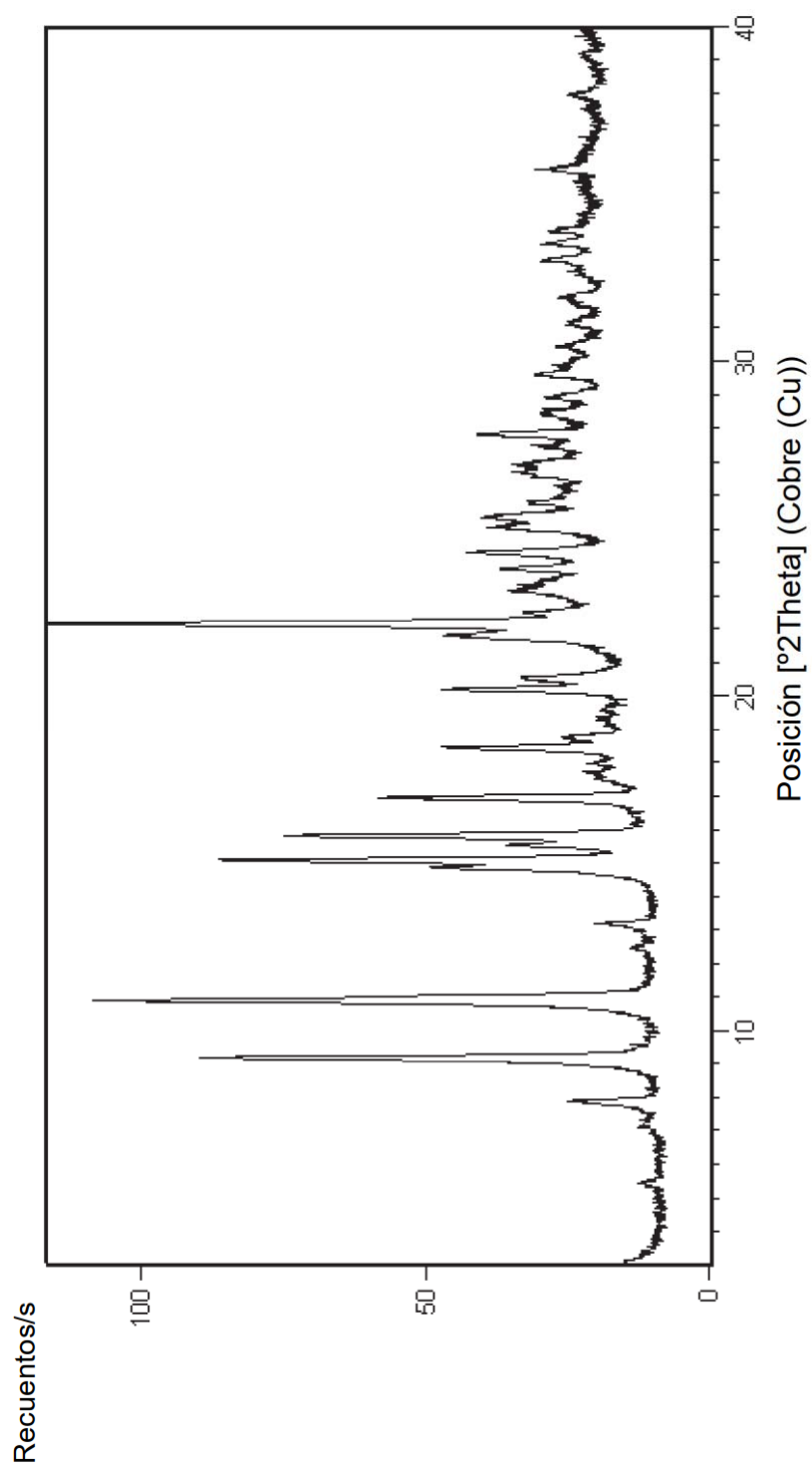


FIG. 3