

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 943 289**

51 Int. Cl.:

C07D 231/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2019 PCT/GB2019/052718**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2020 WO20065323**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2019 E 19780305 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2023 EP 3856721**

54 Título: **Método de síntesis para la preparación de un compuesto de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol**

30 Prioridad:

26.09.2018 GB 201815695

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

12.06.2023

73 Titular/es:

**MEREO BIOPHARMA 1 LIMITED (100.0%)
1 Cavendish Place
London, Greater London W1G 0QF, GB**

72 Inventor/es:

**MEISENBACH, MARK;
MARTIN, BENJAMIN;
RONDE, NIEK JOHANNES y
RUIZ, CARMEN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones:

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

ES 2 943 289 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

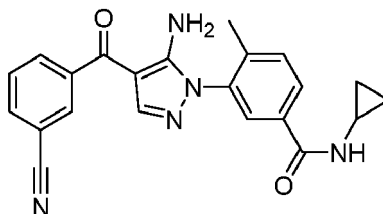
Método de síntesis para la preparación de un compuesto de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

5 **Campo de la invención**

La presente invención da a conocer un compuesto novedoso de ácido 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-1H-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico y sales y solvatos del mismo, un proceso para la producción de ácido 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-1H-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico y su uso en la síntesis de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

Antecedentes de la invención

El compuesto 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida se dio a conocer por primera vez en la solicitud de patente internacional WO2005/009973, entre otros diversos compuestos basados en pirazol e imidazol que tienen actividad inhibidora de citocinas. El documento WO2005/009973 da a conocer que tales compuestos pueden usarse para tratar afecciones asociadas con quinasas p38, especialmente quinasas p38 α y p38 β , incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El documento WO2005/009973 da a conocer 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida como un inhibidor de quinasas p38 basado en pirazol novedoso de este tipo. El compuesto 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida tiene la siguiente estructura química:



El documento WO2005/009973 describe procesos para la preparación de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida. Sin embargo, los procesos anteriores no se diseñaron teniendo en cuenta la producción a escala comercial. Por consiguiente, existen varios problemas con las síntesis dadas a conocer anteriormente que las hacen inadecuadas para la producción a escala comercial de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

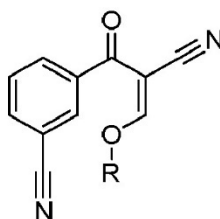
Tales problemas incluyen la producción de subproductos nocivos o peligrosos, control deficiente de reacciones, por ejemplo, debido a la termodinámica de reacción altamente exotérmica o cinética excesiva, gestión de flujos de residuos complejos, procedimientos de purificación complejos, productos inaceptablemente impuros y bajo rendimiento.

Hasta la fecha, no existen métodos simples para la producción de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida que sean adecuados a escala comercial. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de proporcionar métodos eficientes para la producción de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida y compuestos intermedios útiles que son adecuados a escala comercial.

Sumario de la invención

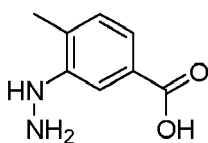
La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto, que comprende las etapas de

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula A



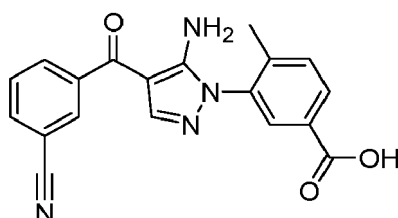
Fórmula A

con el compuesto 3



3

para proporcionar el compuesto 5



5

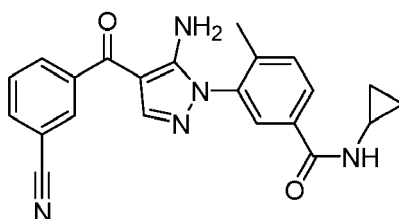
5

o una sal o solvato del mismo;

b) opcionalmente aislar el compuesto 5 o una sal o solvato del mismo; y

10

c) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto 5 o una sal o solvato del mismo con ciclopropilamina para proporcionar el compuesto 6 o una sal o solvato del mismo



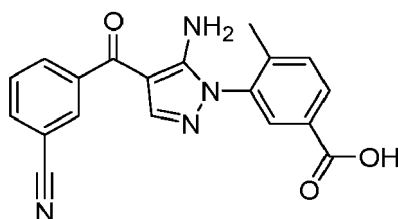
6

15

en donde R es un alquilo C1-C5 lineal o ramificado.

La presente invención proporciona además un producto obtenido mediante el proceso anterior.

20 La presente invención proporciona además el compuesto 5



5

25

o una sal o solvato del mismo.

La presente invención proporciona además el uso de un producto obtenido mediante el proceso anterior o el compuesto 5 como compuesto intermedio en la síntesis de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

30 **Breve descripción de los dibujos**

Determinados aspectos de las realizaciones descritas en el presente documento pueden entenderse más claramente por referencia a los dibujos, que están destinados a ilustrar, pero no a limitar, la invención, y en los que:

35

La figura 1 es un esquema que muestra un proceso a modo de ejemplo para la conversión del compuesto 1 en compuestos de fórmula A.

5 La figura 2 es un esquema que muestra un proceso a modo de ejemplo para la conversión del compuesto 4 en el compuesto 3. El compuesto 4 se convierte primero en una sal de diazonio, después en un complejo de sulfito de hidracilo, que posteriormente se hidroliza para proporcionar el compuesto 3.

10 La figura 3 es un esquema que muestra un proceso a modo de ejemplo para la producción del compuesto 5 a partir del compuesto 3 y un compuesto de fórmula A según la invención.

La figura 4 es un esquema que muestra un proceso a modo de ejemplo para la conversión del compuesto 5 en 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida según la invención.

15 La figura 5 es un esquema que muestra un proceso a modo de ejemplo para la síntesis total de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida según la invención.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención proporciona métodos y compuestos intermedios útiles en la producción de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida. Se apreciará que los métodos descritos pueden combinarse con otras etapas y métodos no descritos en el presente documento para proporcionar 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida. También se apreciará que los métodos descritos a continuación pueden combinarse para proporcionar una ruta de síntesis completa hasta 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

25 Se apreciará que cuando compuestos específicos tales como compuestos de fórmula A, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 se mencionan en el presente documento, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, se pretende que las sales y solvatos de los mismos estén dentro del alcance de la invención.

30 El material de partida para cualquier aspecto de la invención puede ser cualquier fuente. Por ejemplo, el material de partida puede ser un producto en bruto de una reacción previa, o el material de partida puede ser un producto puro, o bien obtenido comercialmente o bien a través de purificación de un producto en bruto de una reacción previa.

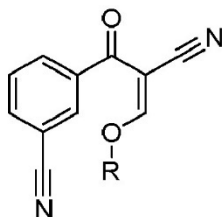
35 Para todas las etapas de síntesis descritas, después del tratamiento convencional, los productos en bruto pueden purificarse, si es necesario, por métodos de purificación convencionales, tal como cromatografía, trituración, cristalización o HPLC preparativa.

40 Los métodos de la presente invención se usan preferiblemente para la producción a gran escala (mayor de 5 kg) de material.

45 Como se usa en el presente documento, puro o altamente puro significa una pureza de más del 80 % en peso del material, o más del 90 % en peso, preferiblemente de más del 95 % en peso, por ejemplo, de más del 98 % en peso. Los expertos en la técnica conocen métodos para la determinación de pureza. Por ejemplo, la pureza puede determinarse por HPLC, tal como ensayo (% p/p) o porcentaje de área (% de área), y normalmente emplea el uso de cromatografía de fase inversa usando una fase móvil de base acuosa y o bien metanol o bien acetonitrilo.

50 Se apreciará que cuando métodos según la invención mencionan una etapa de añadir un componente a otro, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, se pretende que la adición de cualquier componente al otro componente esté dentro del alcance de la invención.

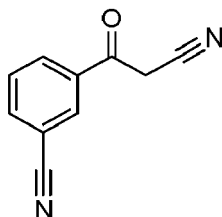
Compuestos de fórmula A



Fórmula A

55 o sales o solvatos de los mismos pueden prepararse mediante un proceso que comprende la etapa de

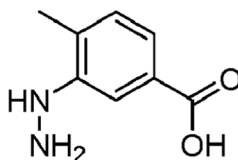
a) hacer reaccionar el compuesto 1



1

5 con un ortoformiato de trialquilo para proporcionar un compuesto de fórmula A o una sal o solvato del mismo, en donde R es el resto alquilo del ortoformiato de trialquilo.

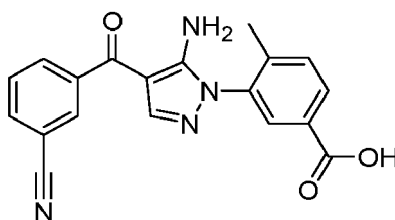
10 El compuesto de fórmula A puede aislarse a partir de la masa de reacción o el producto en bruto, por ejemplo, en disolución, puede usarse en una reacción posterior. Por ejemplo, el producto en bruto puede usarse en la reacción entre los compuestos de fórmula A y el compuesto 3, descrito en detalle a continuación.



3

15 (Ácido 3-hidracino-4-metil-benzoico)

20 Un alcoximetilideno de fórmula A puede producirse haciendo reaccionar el compuesto 1 con un ortoformiato de trialquilo. Compuestos según la fórmula A son compuestos intermedios útiles en la producción de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida. La ciclación de compuestos de fórmula A con el compuesto 3 produce el compuesto intermedio 5 de pirazol clave y subproductos de alcohol.



5

25 (Ácido 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-1H-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico)

30 Procesos previos para proporcionar pirazoles similares al compuesto 5, tales como los descritos en el documento WO2005/009973, se encontró que producían subproductos nocivos tales como anilina. Usando un ortoformiato de trialquilo para producir un alcoximetilideno de fórmula A, la posterior ciclación del compuesto de fórmula A con el compuesto 3 elimina un alcohol, que es un subproducto preferido en términos de seguridad.

35 Un problema adicional con los procesos anteriores para proporcionar pirazoles similares al compuesto 5 es el control de la reacción de ciclación. Se ha encontrado que la reacción de ciclación dada a conocer en el documento WO2005/009973 para producir un pirazol implica un perfil de reacción exotérmica agudo, lo que puede hacer que la reacción no sea adecuada para la producción a escala comercial. La presente invención resuelve este problema proporcionando una reacción con una velocidad más lenta, que es fácil de controlar y evita los problemas de seguridad asociados con un perfil de reacción exotérmica agudo. Además, es deseable una velocidad de reacción más lenta ya que proporciona un control mejorado de la reacción y reduce la producción de impurezas.

40 Por lo tanto, la invención permite la producción segura del compuesto intermedio 5 clave y 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoyl)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida a escala comercial.

Hacer reaccionar el compuesto 1 con un ortoformiato de trialquilo para proporcionar un compuesto de fórmula A puede comprender una o más o todas de las siguientes etapas

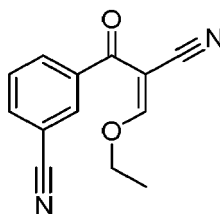
- 5 a) añadir el compuesto 1 en un disolvente aprótico;
- b) opcionalmente añadir a la masa de reacción un anhídrido de ácido orgánico;
- c) destilar la masa de reacción;
- 10 d) añadir el ortoformiato de trialquilo a la masa de reacción durante la destilación para proporcionar un compuesto de fórmula A;
- e) opcionalmente enfriar la masa de reacción, preferiblemente a menos de aproximadamente 25 °C;
- 15 f) opcionalmente añadir un antidisolvente a la masa de reacción;
- g) opcionalmente también enfriar la masa de reacción a de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 5 °C;
- 20 h) opcionalmente filtrar el compuesto de fórmula A,
- i) opcionalmente lavar el filtrado con el antidisolvente; y
- j) opcionalmente secar el filtrado.
- 25 El aislamiento del compuesto de fórmula A puede comprender las etapas (h)-(j) descritas anteriormente.

La reacción del compuesto 1 con un ortoformiato de trialquilo puede producir un subproducto de alcohol. El subproducto de alcohol puede predecirse a partir del ortoformiato de trialquilo usado en la reacción, por ejemplo, el ortoformiato de trietilo puede producir etanol como el subproducto de alcohol. Es preferible retirar subproductos de alcohol durante la reacción del ortoformiato de trialquilo con el compuesto 1. La retirada del subproducto de alcohol facilita la conversión de reacción para dar el compuesto 2. Se ha encontrado que la retirada de subproductos de alcohol permite un rendimiento mejorado. La retirada de subproductos de alcohol puede lograrse destilando la masa de reacción que contiene el compuesto 1 en un disolvente aprótico y añadiendo el ortoformiato de trialquilo a la masa de reacción durante la destilación. La retirada de subproductos de alcohol puede lograrse mediante la adición de un anhídrido de ácido orgánico, tal como anhídrido acético, a la masa de reacción. Estos pueden combinarse para mejorar adicionalmente la retirada de subproductos de alcohol para permitir un rendimiento mejorado adicional.

Un anhídrido de ácido orgánico es un compuesto que consiste en dos grupos acilo unidos al mismo átomo de oxígeno, acilo-O-acilo. Anhídridos simétricos y mixtos que tienen grupos acilo idénticos y diferentes, respectivamente, se contemplan en el presente documento. El anhídrido de ácido orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido propiónico y acético y anhídrido butírico y acético, preferiblemente es anhídrido acético.

El ortoformiato de trialquilo puede ser un ortoformiato de trialquilo C1-C5 lineal o ramificado, en cuyo caso R puede ser un alquilo C1-C5 lineal o ramificado. El ortoformiato de trialquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoformiato de tripropilo, ortoformiato de tributilo y ortoformiato de tripentilo.

El ortoformiato de trialquilo puede ser ortoformiato de trietilo, en cuyo caso la fórmula A es el compuesto 2.



2

(3-[2-ciano-2-(etoximetiliden)acetil]benzoniitrilo)

- 55 La reacción de un ortoformiato de trialquilo, tal como ortoformiato de trietilo, con el compuesto 1 puede producir un alcohol, tal como etanol, como subproducto. En esta reacción, el etanol es un subproducto preferido ya que es

altamente volátil y forma mezclas azeotrópicas con determinados disolventes, tales como tolueno y ciclohexano, lo que facilita su eliminación y la purificación del compuesto de fórmula A. El uso de ortoformiato de trietilo conduce a un rendimiento mejorado con respecto a procesos anteriores.

5 Además, ortoformiato de trietilo es un reactivo preferido porque la ciclación posterior del compuesto 2 con el compuesto 3 produce el compuesto intermedio 5 de pirazol clave y etanol como subproducto. El etanol es un subproducto preferido ya que es altamente volátil, lo que facilita su eliminación y la purificación del compuesto 5. El uso del compuesto 2 conduce a un rendimiento mejorado con respecto a procesos anteriores. El etanol también posee un perfil toxicológico aceptable en caso de contaminación de producto.

10

Un disolvente aprótico es un disolvente que no es un donante de enlace de hidrógeno. El disolvente aprótico puede seleccionarse del grupo que consiste en tolueno, ciclohexano y xileno. La reacción de un ortoformiato de trialquilo, tal como ortoformiato de trietilo, con el compuesto 1 puede producir un alcohol, tal como etanol, como subproducto. El disolvente aprótico forma preferiblemente una mezcla azeotrópica con el subproducto de alcohol. Esto facilita la eliminación del subproducto de alcohol y la purificación del compuesto de fórmula A. Como el subproducto de alcohol puede predecirse a partir del ortoformiato de trialquilo usado en la reacción, por ejemplo, el ortoformiato de trietilo puede producir etanol como el subproducto de alcohol, los expertos en la técnica podrán seleccionar disolventes apróticos apropiados que formen un azeótropo con el alcohol como subproducto. Preferiblemente, el disolvente aprótico es tolueno o ciclohexano, especialmente cuando se usa ortoformiato de trietilo. Se sabe que el tolueno y el ciclohexano forman mezclas azeotrópicas con etanol. Los inventores han encontrado que la formación de una mezcla azeotrópica facilita la eliminación de etanol y la purificación del compuesto 2. Además, la retirada del subproducto de alcohol facilita la conversión de reacción en el compuesto 2. Preferiblemente, el disolvente aprótico es tolueno.

15

20

25 La etapa de destilación de la masa de reacción puede comprender destilar la masa de reacción a de aproximadamente 60 °C hasta aproximadamente 130 °C al vacío, tal como de aproximadamente 500 mbar hasta aproximadamente 1 bar. Preferiblemente, la masa de reacción se destila a aproximadamente 105 °C y de aproximadamente 800 hasta aproximadamente 900 mbar. Se apreciará que los expertos en la técnica podrán seleccionar las condiciones apropiadas para la destilación y que la destilación en la presente invención incluye reflujo.

30

Como se usa en el presente documento, un antidisolvente es un disolvente en el que un compuesto de fórmula A es insoluble o poco soluble en, por ejemplo, menos del 5 % en peso, o menos del 1 % en peso, o incluso menos del 0,1 % en peso soluble. Se apreciará que los expertos en la técnica podrán seleccionar antidisolventes apropiados para compuestos dados de fórmula A. El antidisolvente puede seleccionarse del grupo que consiste en pentano, hexano, ciclohexano, heptano y fracciones de destilación de los mismos, y a menos que el contexto lo requiera de otro modo, todos los isómeros de los mismos están destinados a estar dentro del alcance de la invención. Preferiblemente, el antidisolvente es n-heptano.

35

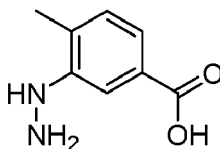
40 Puede obtenerse un producto mediante el proceso descrito anteriormente.

Se da a conocer el compuesto 2, 3-[2-ciano-2-(etoximetiliden)acetil]benzonitrilo, o una sal o solvato del mismo.

Se da a conocer el uso de un producto obtenido mediante el proceso anterior o el compuesto 2 como compuesto intermedio en la síntesis de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

45

El compuesto 3

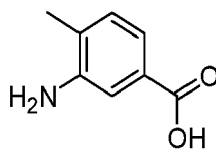


3

50

o una sal o un solvato del mismo puede producirse mediante un proceso que comprende las etapas de

a) mezclar el compuesto 4 con un ácido mineral



4;

- b) añadir una sal de nitrito o un derivado de nitrito orgánico a la masa de reacción para formar una sal de diazonio;
- 5 c) añadir un agente reductor que contiene azufre a la masa de reacción para formar un complejo de hidracilo y azufre, tal como un complejo de sulfito de hidracilo;
- d) hidrolizar el complejo de hidracilo y azufre para proporcionar el compuesto 3; y
- 10 e) opcionalmente aislar el compuesto 3 o una sal o solvato del mismo.

El compuesto 3 puede aislarse a partir de la masa de reacción. Por ejemplo, el producto en bruto puede purificarse para producir una forma pura del compuesto 3 que puede usarse en la reacción entre los compuestos de fórmula A y el compuesto 3, descrita en detalle a continuación.

15 Aislar el compuesto 3 puede comprender filtrar el compuesto 3, lavar el filtrado con agua y opcionalmente secar el filtrado.

20 Se conocen métodos de filtración por los expertos en la técnica. Métodos a modo de ejemplo incluyen aparatos de secado por filtración, filtración centrífuga y filtración por membrana.

El compuesto 4 puede convertirse en el compuesto 3 usando una sal de nitrito o un derivado de nitrito orgánico para formar una sal de diazonio, seguido de la posterior reducción de la sal de diazonio mediante un agente reductor que contiene azufre para formar un complejo de hidracilo y azufre, tal como un complejo de sulfito de hidracilo. La hidrólisis del complejo de hidracilo y azufre proporciona el compuesto 3. El compuesto 3 es un compuesto intermedio clave en la síntesis de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida. Se ha encontrado que los métodos disponibles previamente de producción del compuesto 3 son demasiado complejos y caros para ser adecuados para el aumento de escala. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de proporcionar un proceso de producción del compuesto 3 que sea adecuado para la escala comercial.

35 Sales de nitrito tales como nitrito de sodio y derivados de nitrito orgánicos tales como nitritos de alquilo son adecuados para su uso a escala comercial. Las sales de nitrito son reactivos fácilmente disponibles y tienen un perfil toxicológico aceptable en caso de contaminación de producto final.

40 Algunos métodos anteriores para convertir derivados de anilina en derivados de hidracina, tales como los que emplean trifenilfosfina, no son adecuados a escala comercial debido a complejidades en el manejo de los flujos de residuos de esos procesos. Por ejemplo, los efectos negativos de los desechos que contienen fósforo, tal como eutrofización, están bien documentados. La presente invención resuelve este problema proporcionando un proceso que no requiere el uso de reactivos que contienen fósforo para proporcionar el compuesto 3.

45 Los inventores también han descubierto que métodos anteriores para convertir derivados de anilina en derivados de hidracina requieren etapas complejas de aislamiento y purificación para proporcionar un producto aceptablemente puro. Se cree que estas ineficiencias disminuyen el rendimiento del producto deseado. El uso de agentes reductores que contienen azufre, tales como sulfito de sodio, y sales de nitrito o derivados de nitrito orgánicos, tal como nitrito de sodio, proporciona una síntesis fácil del compuesto 3 que produce flujos de residuos que pueden gestionarse a escala comercial. Además, se encuentra que el proceso según la invención produce subproductos que se retiran eficazmente, dando como resultado un producto de alta pureza.

50 En síntesis anteriores del compuesto 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida, se usó cloruro de estaño para convertir el compuesto 4 en el compuesto 3. Sin embargo, se encontró que el uso de cloruro de estaño da como resultado la contaminación con impurezas que contienen estaño que deben retirarse para proporcionar un producto aceptable. La retirada de impurezas que contienen estaño puede realizarse a través de varios métodos, incluyendo la filtración sobre gel de sílice. Sin embargo, se encontró que etapas de purificación adicionales condujeron a una disminución en el rendimiento del producto. El presente proceso permite la eliminación de cloruro de estaño de la síntesis global de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida, eliminando de ese modo el riesgo de impurezas que contienen estaño que contaminan el producto final. Además de beneficios en términos de contaminación reducida y seguridad mejorada del producto, el presente proceso permite un rendimiento mejorado al reducir la pérdida de producto, por ejemplo, debido a etapas de purificación adicionales usadas en síntesis anteriores.

El compuesto 3 o una sal o un solvato del mismo puede producirse mediante un proceso que comprende una o más o todas de las siguientes etapas

- 5 a) mezclar el compuesto 4 con un ácido mineral;
- b) opcionalmente enfriar la masa de reacción, preferiblemente a menos de aproximadamente 10 °C;
- 10 c) añadir una sal de nitrito o un derivado de nitrito orgánico a la masa de reacción para formar una sal de diazonio, preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente 10 °C;
- d) añadir un agente reductor que contiene azufre a la masa de reacción, preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente 10 °C;
- 15 e) opcionalmente calentar la masa de reacción, preferiblemente a más de aproximadamente 50 °C, más preferiblemente a aproximadamente 60 °C;
- f) opcionalmente también calentar la masa de reacción a más de aproximadamente 60 °C, preferiblemente a aproximadamente 80 °C;
- 20 g) hidrolizar el complejo de hidracilo y azufre para proporcionar el compuesto 3, preferiblemente añadiendo un ácido mineral a la masa de reacción;
- h) opcionalmente enfriar la masa de reacción, preferiblemente a menos de aproximadamente 30 °C, preferiblemente a de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 °C, más preferiblemente a aproximadamente 25 °C;
- 25 i) opcionalmente ajustar el pH de la masa de reacción a de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7, preferiblemente de aproximadamente 5,6 hasta aproximadamente 5,8;
- 30 j) opcionalmente filtrar el compuesto 3;
- k) opcionalmente lavar el filtrado con agua;
- 35 l) opcionalmente secar el filtrado;
- m) opcionalmente suspender de nuevo (mezclar) el filtrado seco en agua;
- n) opcionalmente aislar el compuesto 3;
- 40 o) opcionalmente lavar el compuesto 3 con agua; y
- p) opcionalmente secar el compuesto 3.

45 El ácido mineral puede seleccionarse del grupo que consiste en HCl, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, HBF₄ y HBr. Preferiblemente, el ácido mineral es HCl.

50 En la reacción, el compuesto 4 se hace reaccionar con una fuente de nitrito para formar una sal de diazonio. La fuente de nitrito es una sal de nitrato o un derivado de nitrito orgánico.

55 La sal de nitrito puede seleccionarse del grupo que consiste en sales de nitrito de metal alcalino, sales de nitrito de metal alcalinotérreo y nitrito de plata. Sales de nitrito de metal alcalino a modo de ejemplo incluyen nitrito de litio, nitrito de sodio y nitrito de potasio. Sales de nitrito de metal alcalinotérreo a modo de ejemplo incluyen nitrito de magnesio y nitrito de calcio.

Un derivado de nitrito orgánico es un compuesto orgánico que tiene la fórmula R-ONO. El derivado de nitrito orgánico puede ser un nitrito de alquilo, tal como un nitrito C1-C5 lineal o ramificado. El derivado de nitrito orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en nitrito de etilo, nitrito de propilo, nitrito de butilo y nitrito de pentilo.

60 Preferiblemente, la fuente de nitrito es nitrito de sodio.

65 El agente reductor que contiene azufre puede seleccionarse del grupo que consiste en sales de sulfito, sales de bisulfito y sales de ditionito. Sales de sulfito a modo de ejemplo incluyen sales de sulfito de metal alcalino, tales como sulfito de litio, sulfito de sodio y sulfito de potasio; sales de sulfito de metal alcalinotérreo, tales como sulfito de magnesio y sulfito de calcio; y sulfito de plata. Sales de bisulfito a modo de ejemplo incluyen sales de bisulfito de metal alcalino, tales como bisulfito de sodio y bisulfito de potasio; y sales de bisulfito de metal alcalinotérreo

tales como bisulfito de calcio. Una sal de ditionito a modo de ejemplo es ditionito de sodio.

Preferiblemente, el agente reductor que contiene azufre es sulfito de sodio.

5 Después de hidrolizar el complejo de hidracilo y azufre para proporcionar el compuesto 3, el pH de la masa de reacción puede ajustarse de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 7, preferiblemente de aproximadamente 5,6 hasta aproximadamente 5,8. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que esta etapa elimina la producción de ciertos subproductos de sal indeseables, lo que conduce a un producto de mayor pureza.

10 Después de añadir un agente reductor que contiene azufre a la masa de reacción, la masa de reacción puede calentarse, preferiblemente a más de aproximadamente 50 °C, más preferiblemente a aproximadamente 60 °C. La masa de reacción además puede calentarse posteriormente a más de aproximadamente 60 °C, preferiblemente a aproximadamente 80 °C. La masa de reacción puede enfriarse posteriormente, preferiblemente a menos de aproximadamente 30 °C, preferiblemente a de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 °C, más preferiblemente a aproximadamente 25 °C. Se encontró que enfriar la masa de reacción a de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30 °C antes de que se aisle el compuesto 3, tal como antes de que se ajuste el pH de la masa de reacción, conduce a una pureza del producto mejorada. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que esta etapa elimina la producción de ciertos subproductos de sal indeseables, lo que conduce a un producto de mayor pureza.

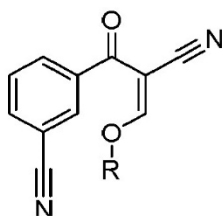
20 El filtrado en bruto puede suspenderse de nuevo (mezclarse) en agua, después se aísla el compuesto 3, se lava con agua y opcionalmente se seca. Aislar el compuesto 3 puede comprender filtrar el compuesto 3. Los inventores han encontrado que esta etapa de procesamiento adicional mejora significativamente la retirada de impurezas tales como subproductos de sal, lo que conduce a un producto de mayor pureza.

25 Puede obtenerse un producto mediante el proceso descrito anteriormente.

Se da a conocer el uso de un producto obtenido mediante el proceso anterior como compuesto intermedio en la síntesis de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

30 Según la invención, se produce un compuesto mediante un proceso que comprende las etapas de

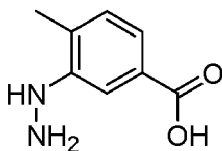
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula A



Fórmula A

35

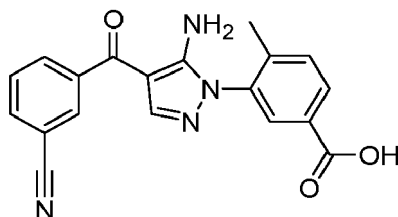
con el compuesto 3



3

40

para proporcionar el compuesto 5



5

o una sal o solvato del mismo, en donde R es un alquilo C1-C5 lineal o ramificado.

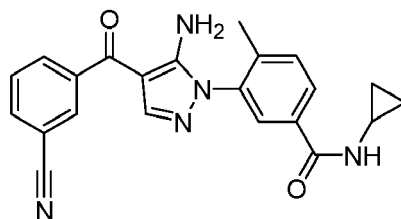
El proceso puede comprender además una o ambas de las siguientes etapas

5

b) aislar el compuesto 5 o una sal o solvato del mismo; y

c) hacer reaccionar el compuesto 5 con ciclopropilamina para proporcionar el compuesto 6 o una sal o solvato del mismo

10



6

(3-[5-Amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida)

15 En una realización, el aislamiento del compuesto 5 comprende filtrar el compuesto 5, lavar el filtrado con agua y secar el filtrado. El aislamiento del compuesto 5 puede comprender además lavar el filtrado con metanol después de lavar el filtrado con agua.

20 El compuesto de fórmula A puede ser de cualquier fuente. Por ejemplo, el material puede ser un producto en bruto de una reacción previa, o el material puede ser un producto puro, o bien obtenido comercialmente o bien purificando un producto en bruto de una reacción previa. También se contemplan mezclas de productos en bruto y puros. Por ejemplo, la fuente de fórmula A puede ser un producto en bruto de la reacción del compuesto 1 con un ortoformiato de trialquilo como se describió anteriormente, o la fuente puede ser una forma pura de fórmula A. Se apreciará que el experto conocerá medios apropiados para obtener el producto en bruto de reacciones anteriores para su uso en reacciones adicionales, por ejemplo, para su uso en una síntesis de una sola etapa o una síntesis telescópica.

25

La fuente del compuesto 3 puede ser una forma pura del compuesto 3. En una realización, la fuente del compuesto 3 tiene un contenido de agua de menos del 1 % según lo determinado por la valoración de Karl Fischer. La fuente del compuesto 3 puede obtenerse comercialmente, o mediante la purificación de un producto en bruto a partir de una reacción previa, por ejemplo, a partir de la conversión del compuesto 4 en el compuesto 3 como se describió anteriormente. Se apreciará que el experto conocerá medios apropiados para purificar un producto en bruto para que sea adecuado para su uso en reacciones adicionales.

30

Según la invención, el compuesto 5 se produce haciendo reaccionar un compuesto de fórmula A con el compuesto 3. El compuesto 5 es un compuesto intermedio clave en la producción de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

35

La ciclación de compuestos de fórmula A con el compuesto 3 produce el compuesto intermedio 5 de pirazol clave y subproductos de alcohol. Procesos previos para proporcionar pirazoles similares al compuesto 5, tales como los dados a conocer en el documento WO2005/009973, se encontró que producían subproductos nocivos tales como anilina. La reacción de los compuestos de fórmula A con el compuesto 3 elimina un alcohol, que es un subproducto preferido en términos de seguridad.

40

Un problema adicional con procesos anteriores para proporcionar pirazoles similares al compuesto 5 es el control de la reacción de ciclación. Se ha encontrado que la reacción de ciclación dada a conocer en el documento WO2005/009973 para producir un pirazol implica un perfil de reacción exotérmica agudo, lo que puede hacer que la reacción no sea adecuada para la producción a escala comercial. La presente invención resuelve este problema proporcionando una reacción con una velocidad más lenta, que es fácil de controlar y evita los problemas de seguridad asociados con un perfil de reacción exotérmica agudo. Además, es deseable una velocidad de reacción más lenta ya que proporciona un control mejorado de la reacción y reduce la producción de impurezas.

50

Por lo tanto, el proceso actualmente reivindicado permite la producción segura del compuesto intermedio 5 clave y 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida a escala comercial.

55 En una realización, R puede ser C₂H₅, en cuyo caso la fórmula A es el compuesto 2, 3-[2-ciano-2-(etoximetiliden)acetil]benzonitrilo.

El compuesto 2 es un reactivo preferido porque la ciclación del compuesto 2 con el compuesto 3 produce el compuesto intermedio 5 de pirazol clave y etanol como subproducto. El etanol es un subproducto preferido ya que es altamente volátil, lo que facilita su eliminación y la purificación del compuesto intermedio 5. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que el uso del compuesto 2 conduce a un rendimiento mejorado con respecto a procesos anteriores. El etanol también posee un perfil toxicológico aceptable en caso de contaminación de producto.

El compuesto 5 puede producirse mediante un proceso que comprende una o más o todas de las etapas de

a) añadir el compuesto de fórmula A al compuesto 3 en un disolvente aprótico polar, opcionalmente en condiciones anhidras, opcionalmente a una temperatura de más de aproximadamente 90 °C, preferiblemente a aproximadamente 105 °C para proporcionar el compuesto 5 o una sal o solvato del mismo;

b) opcionalmente enfriar la masa de reacción, preferiblemente a menos de aproximadamente 70 °C, más preferiblemente a aproximadamente 60 °C;

c) opcionalmente añadir agua a la masa de reacción;

d) opcionalmente también enfriar la masa de reacción, preferiblemente a menos de aproximadamente 30 °C, más preferiblemente a aproximadamente 20 °C;

e) opcionalmente filtrar el compuesto 5;

f) opcionalmente lavar el filtrado con agua;

g) opcionalmente lavar el filtrado con metanol; y

h) opcionalmente secar el filtrado,

en donde R es un alquilo C1-C5 lineal o ramificado.

El proceso puede comprender además la etapa de hacer reaccionar el compuesto 5 con ciclopropilamina para proporcionar el compuesto 6. Hacer reaccionar el compuesto 5 con ciclopropilamina para proporcionar el compuesto 6 puede comprender una o más o todas de las siguientes etapas

a) añadir el compuesto 5 a un disolvente aprótico polar;

b) calentar la masa de reacción anterior, preferiblemente a una temperatura de más de aproximadamente 30 °C, más preferiblemente a aproximadamente 40 °C;

c) opcionalmente añadir un reactivo de acoplamiento en un disolvente aprótico polar;

d) opcionalmente purgar el recipiente de reacción, preferiblemente para retirar CO₂;

e) añadir ciclopropilamina a la masa de reacción;

f) mantener la masa de reacción para proporcionar el compuesto 6;

g) opcionalmente enfriar, preferiblemente a menos de aproximadamente 30 °C, más preferiblemente a aproximadamente 25 °C;

h) opcionalmente añadir agua a la masa de reacción;

i) opcionalmente filtrar el compuesto 6;

j) opcionalmente lavar el filtrado con agua; y

k) opcionalmente secar el filtrado.

Después de aislar el compuesto 6, que en una realización comprende las etapas (i)-(k) descritas anteriormente, el compuesto 6 puede recristalizarse posteriormente con una recristalización en agua/disolvente aprótico polar. Los inventores han encontrado que esta etapa de recristalización proporciona una mayor consistencia en la calidad del producto para el producto final.

En la reacción de fórmula A con el compuesto 3 y posterior conversión del compuesto 5 en el compuesto 6, el disolvente aprótico polar puede seleccionarse del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona. Preferiblemente, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido. El

dimetilsulfóxido está fácilmente disponible y es particularmente adecuado para su uso a escala comercial.

5 En una realización, el agente de acoplamiento que puede usarse se selecciona del grupo que consiste en CDI, HOBT y HATU, preferiblemente CDI. La economía atómica de la reacción usando CDI es significativamente mayor que reacciones similares que emplean diferentes agentes de acoplamiento. Además, CDI está fácilmente disponible y es particularmente adecuado para su uso a escala comercial.

Según la invención, puede obtenerse un producto mediante el proceso descrito anteriormente.

10 Según la invención, se proporciona el compuesto 5, ácido 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-1H-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico, o una sal o solvato del mismo.

15 La presente invención proporciona además el uso de un producto obtenido mediante el proceso anterior o el compuesto 5 como compuesto intermedio en la síntesis de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.

La invención se describirá ahora adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que están destinados a ilustrar, pero no a limitar, el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20 EJEMPLOS

Ejemplo 1 (referencia)

25 El proceso se describe en relación con el aporte de compuesto 1 (1,0 eq).

30 Se añadió anhídrido acético (2,0 eq) a una mezcla de 3-(cianoacetil)benzonitrilo (compuesto 1) (1,0 eq) en tolueno (4,5 vol) y se calentó a 105 °C. La presión se redujo a 800-900 mbar lentamente hasta que se obtuvo un ligero reflujo. Se añadió ortoformiato de trietilo (1,5 eq) durante destilación. La reacción se agitó posteriormente durante 1 h. La reacción se enfrió a 25 °C y el producto cristalizó. Se añadió n-heptano (5 vol) durante 0,5 h. La reacción se enfrió adicionalmente por debajo de 5 °C y se agitó durante 1 h. El producto se separó por filtración, se lavó con n-heptano (2 x 2 vol) y se secó al vacío. Se obtuvo 3-[2-ciano-2-(etoximetiliden)acetil]benzonitrilo (compuesto 2) como un sólido rojo con un rendimiento del 90 % con una pureza del 98 % (HPLC, % de área).

35 Ejemplo 2 (referencia)

El proceso se describe en relación con el aporte de compuesto 4 (1,0 eq).

40 Se añadió ácido clorhídrico (30 %, 3,7 eq) a una suspensión de ácido 3-amino-4-metilbenzoico (compuesto 4) (1,0 eq) en agua (1,5 vol). La suspensión se enfrió por debajo de 10 °C y se agitó durante 0,5 h. Se añadió una disolución de nitrito de sodio (1,1 eq) en agua (0,85 vol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La reacción se agitó posteriormente durante 0,5 h. Se añadió una suspensión enfriada (< 5 °C) de sulfito de sodio (4,9 eq) en agua (10 vol) a la mezcla de reacción al mantener la temperatura por debajo de 15 °C. La reacción se agitó posteriormente durante 1 h. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico (30 %, 7,2 eq) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25 °C. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (33 %) (pH final: 5,6 – 5,8). La mezcla se agitó posteriormente durante 1 h, se filtró, se lavó con agua (2 x 4 vol) y se secó al vacío para obtener ácido 3-hidracino-4-metil-benzoico (compuesto 3) con un rendimiento del 63 % con una pureza del 87 % (HPLC, % p/p).

50 La torta de filtración se suspendió de nuevo en agua (6 vol) a 25 °C durante 1 h. La mezcla se filtró, se lavó con agua (2 x 4 vol) y se secó al vacío para obtener ácido 3-hidracino-4-metil-benzoico (compuesto 3) con un rendimiento del 61 % con una pureza del 96 % (HPLC, % de área).

Ejemplo 3

55 El proceso se describe en relación con el aporte de compuesto 2 (1,0 eq).

60 Se añadió una disolución de 3-[2-ciano-2-(etoximetiliden)acetil]benzonitrilo (compuesto 2) (1,0 eq) en dimetilsulfóxido (4 vol) a una disolución de ácido 3-hidracino-4-metil-benzoico (compuesto 3) (1,2 eq) en dimetilsulfóxido (20 vol) a 105 °C en 1,5 h. La reacción se agitó posteriormente durante 1 h. Se añadió agua (24 vol) a 60 °C durante 1 h y la mezcla se enfrió posteriormente a 20 °C. La mezcla se agitó posteriormente durante 1 h, se filtró, se lavó con agua (2 vol), se lavó con metanol frío (< 5 °C, 2 x 4 vol) y se secó al vacío. Se obtuvo ácido 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-1H-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico (compuesto 5) como un sólido de color amarillo claro con un 52 % de rendimiento con una pureza del 98 % (HPLC, % de área).

65

Ejemplo 4

El proceso se describe en relación con el aporte de compuesto 2 (1,0 eq).

5 Se añadió una disolución de 3-[2-ciano-2-(etoximetiliden)acetil]benzotrilo (compuesto 2) (1,0 eq) en dimetilsulfóxido (4 vol) a una disolución de ácido 3-hidracino-4-metil-benzoico (compuesto 3) (1,2 eq) en dimetilsulfóxido (20 vol) a 105 ± 5 °C en $1,25 \pm 0,25$ h. La reacción se agitó posteriormente durante aproximadamente 1 h. La temperatura de la mezcla se ajustó a 60 ± 5 °C. Se añadió agua (24 vol) a la mezcla a 60 ± 5 °C durante un período de $1 \pm 0,25$ h. La temperatura de la mezcla se ajustó a 20 ± 5 °C. La mezcla se agitó posteriormente durante $1,5 \pm 0,5$ h, después se filtró. El filtrado se mezcló con agua (2 vol) a 20 ± 5 °C, después se filtró y se secó al vacío. Se obtuvo ácido 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-1H-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico (compuesto 5).

Ejemplo 5

15 El proceso se describe en relación con el aporte de compuesto 5 (1,0 eq).

20 Se dosificó 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (1,3 eq) en DMSO (5 vol) a una suspensión de ácido 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-1H-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico (compuesto 5) (1,0 eq) en DMSO (5 vol) a 40 °C. La reacción se agitó posteriormente durante 1 h. El CO₂ formado se retiró mediante vacío. Se añadió ciclopropilamina (1,2 eq) en DMSO (2 vol) a la mezcla a 40 °C en 1 h. La mezcla se enfrió a 25 °C. Se añadió agua (6 vol) en 0,5 h. Si no se obtuvieron cristales, se añadió agua (4 vol) en 0,25 h. La mezcla se agitó posteriormente durante 2 h, se filtró, se lavó con agua (2 x 1 vol) y se secó al vacío. Se obtuvo 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamidina como un sólido de color amarillo con un rendimiento del 91 % con una pureza del 98 % (HPLC, % de área).

Ejemplo 6

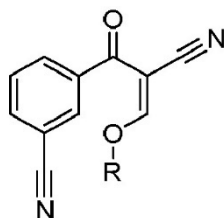
25 El proceso se describe en relación con el aporte de compuesto 5 (1,0 eq).

30 Se añadió una suspensión de ácido 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-1H-pirazol-1-il]-4-metilbenzoico (compuesto 5) (1,0 eq) en DMSO (6,5 vol) a una disolución de 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (1,3 eq) en DMSO (5 vol) a 40 ± 5 °C durante un período de aproximadamente 0,5 h. La reacción se agitó posteriormente durante $1,25 \pm 0,25$ h. El CO₂ formado se retiró mediante vacío. Se añadió ciclopropilamina (1,2 eq) a la mezcla a 40 ± 5 °C durante un período de aproximadamente 0,5 h. La reacción se agitó posteriormente durante 3 ± 1 h. La temperatura de la mezcla se ajustó a 30 ± 5 °C. Se añadió agua (16,8 vol) en $1,5 \pm 0,5$ h. La temperatura de la mezcla se ajustó a 20 ± 5 °C durante un período de $2,5 \pm 0,5$ h. La mezcla se agitó posteriormente durante 8 h. Después, la mezcla se filtró, se lavó con agua (2 x 5 vol) y se secó al vacío. Se obtuvo 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamidina.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un compuesto que comprende las etapas de

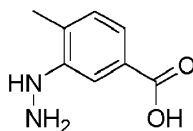
5 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula A



Fórmula A

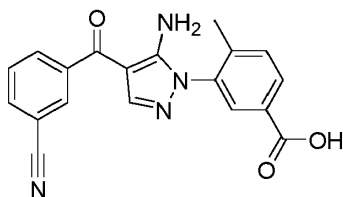
con el compuesto 3

10



3

para proporcionar el compuesto 5



5

15

o una sal o solvato del mismo; y

b) opcionalmente aislar el compuesto 5 o una sal o solvato del mismo, en donde R es un alquilo C1-C5 lineal o ramificado.

20

2. Proceso según la reivindicación 1, en el que R es C₂H₅.

3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en condiciones anhidras.

25

4. Proceso según cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (a) comprende añadir el compuesto de fórmula A al compuesto 3 en un disolvente aprótico polar, tal como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona, preferiblemente dimetilsulfóxido.

30

5. Proceso según cualquier reivindicación anterior, en el que la etapa (a) se realiza a una temperatura de más de aproximadamente 90 °C, preferiblemente a aproximadamente 105 °C; opcionalmente que comprende además la etapa de enfriar posteriormente la masa de reacción, preferiblemente a menos de aproximadamente 70 °C, más preferiblemente a aproximadamente 60 °C;

35

preferiblemente que comprende además la etapa de enfriar posteriormente la masa de reacción, preferiblemente a menos de aproximadamente 30 °C, más preferiblemente a aproximadamente 20 °C.

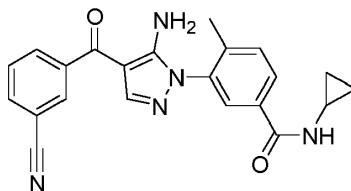
6. Proceso según cualquier reivindicación anterior, que comprende además la etapa de añadir agua después de la etapa (a).

40

7. Proceso según cualquier reivindicación anterior, en el que aislar el compuesto 5 comprende filtrar el compuesto 5, lavar el filtrado con agua, preferiblemente lavar el filtrado con metanol después de lavar el filtrado con agua y opcionalmente secar el filtrado.

8. Proceso según cualquier reivindicación anterior, que comprende además la etapa de:

c) hacer reaccionar el compuesto 5 con ciclopropilamina para proporcionar el compuesto 6



5

6;

o una sal o solvato del mismo.

9. Proceso según la reivindicación 8, en el que la etapa (c) comprende las etapas de

10

a) añadir el compuesto 5 a un disolvente aprótico polar; tal como dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona, preferiblemente dimetilsulfóxido;

15

b) calentar la masa de reacción anterior, preferiblemente a una temperatura de más de aproximadamente 30 °C, más preferiblemente a aproximadamente 40 °C;

20

c) opcionalmente añadir un reactivo de acoplamiento en un disolvente aprótico polar, tal como dimetilsulfóxido;

d) opcionalmente purgar el recipiente de reacción;

e) añadir ciclopropilamina a la masa de reacción;

25

f) mantener la masa de reacción para proporcionar el compuesto 6;

g) opcionalmente enfriar, preferiblemente a menos de aproximadamente 30 °C, más preferiblemente a aproximadamente 25 °C;

30

h) opcionalmente añadir agua a la masa de reacción;

i) opcionalmente aislar el compuesto 6.

10. Proceso según la reivindicación 9, en el que aislar el compuesto 6 comprende filtrar el compuesto 6, lavar el filtrado con agua y opcionalmente secar el filtrado.

35

11. Proceso según la reivindicación 9 o 10, en el que el compuesto 6 se aísla y posteriormente se recristaliza con un disolvente aprótico polar y recristalización en agua, preferentemente en el que el disolvente aprótico polar se selecciona del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona, más preferiblemente dimetilsulfóxido.

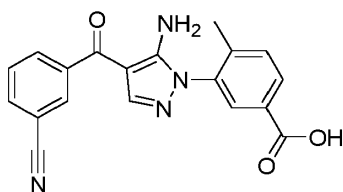
40

12. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el agente de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en CDI, HOBt y HATU, preferiblemente CDI.

45

13. Producto obtenido mediante el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el producto es el compuesto 5 o una sal o solvato del mismo.

14. Compuesto 5



5

50

o una sal o solvato del mismo.

15. Uso de un producto obtenido mediante el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o el compuesto según la reivindicación 14 como compuesto intermedio en la síntesis de 3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-pirazol-1-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida.
- 5

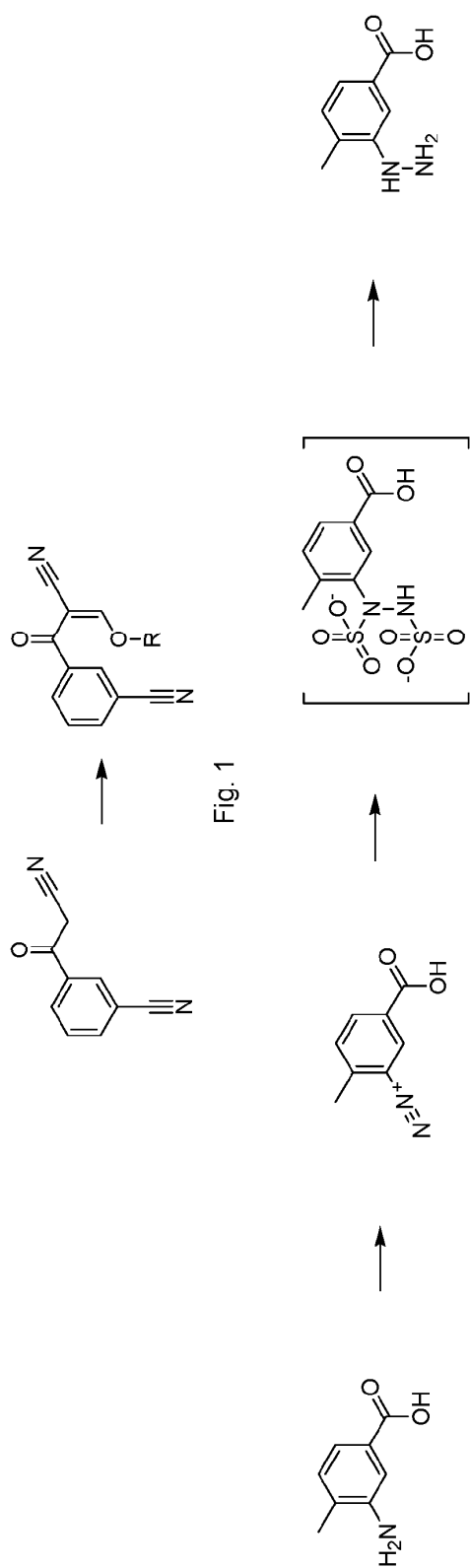


Fig. 1

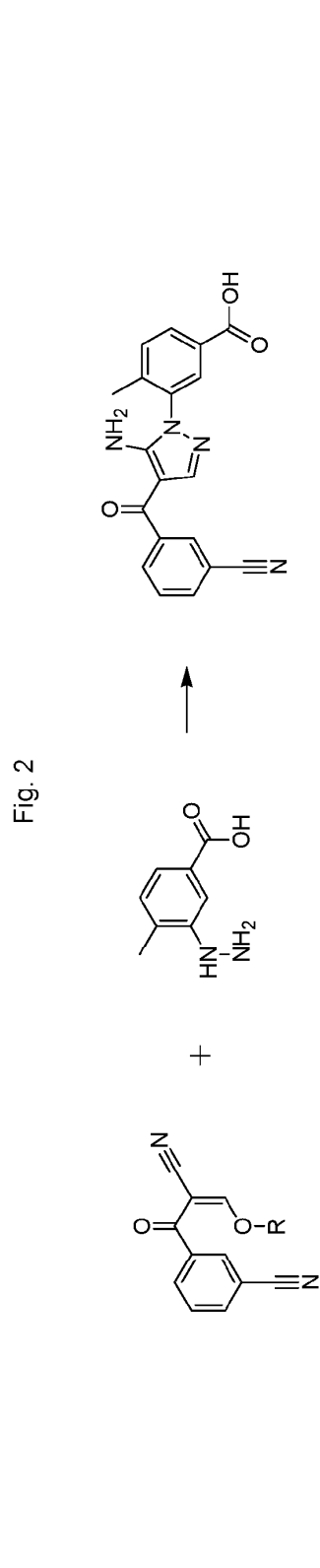


Fig. 2

Fig. 3

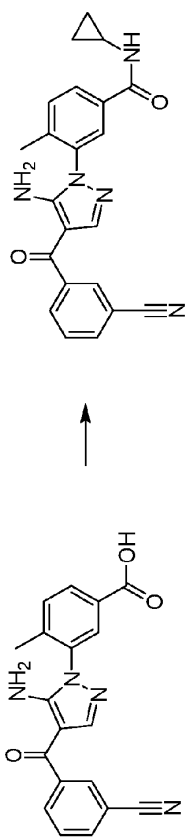


Fig. 4

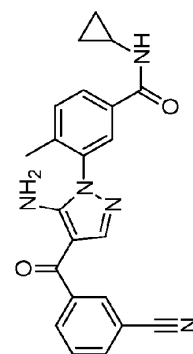


Fig. 5

