

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 025 206**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/38** (2006.01)

**C07D 211/52** (2006.01)

**C07D 401/10** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2022 PCT/EP2022/064903**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2022 WO22253895**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2022 E 22732474 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2025 EP 4347565**

54 Título: **Preparación de un compuesto inhibidor de Chk1**

30 Prioridad:

**03.06.2021 GB 202107932**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.06.2025**

73 Titular/es:

**SENTINEL ONCOLOGY LIMITED (50.00%)  
181 Science Park, Milton Road  
Cambridge Cambridgeshire CB4 0GJ, GB y  
PHARMAENGINE, INC. (50.00%)**

72 Inventor/es:

**TRAVERS, STUART;  
MAJOR, MERIEL;  
LONDESBROUGH, DEREK JOHN y  
CHUBB, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 3 025 206 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

Preparación de un compuesto inhibidor de Chk1

5 Esta invención se refiere a procesos para preparar el compuesto inhibidor de Chk-1 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, procesos para preparar productos intermedios sintéticos, y a productos intermedios químicos novedosos para su uso en los procesos.

10 **Antecedentes de la invención**

La Chk-1 es una serina/treonina quinasa implicada en la inducción de los puntos de control del ciclo celular en respuesta al daño del ADN y al estrés replicativo [Tse et al, Clin. Can. Res. 2007; 13(7)]. Los puntos de control del ciclo celular son vías reguladoras que controlan el orden y la cadencia de las transiciones del ciclo celular. Muchas células cancerosas tienen alterada la activación del punto de control G1. Por ejemplo, Hahn et al., y Hollstein et al., han informado de que los tumores están asociados a mutaciones en el gen p53, un gen supresor de tumores que se encuentra en aproximadamente el 50% de todos los cánceres humanos [N Engl J Med 2002, 347(20):1593; Science, 1991, 253(5015):49].

La inhibición de Chk-1 anula los puntos de control intra S y G2/M y se ha demostrado que sensibiliza selectivamente a las células tumorales a agentes dañinos para el ADN bien conocidos. Los ejemplos de agentes dañinos para el ADN en los que se ha demostrado este efecto sensibilizador incluyen Gemcitabina, Pemetrexed, Citarabina, Irinotecán, Camptotecina, Cisplatino, Carboplatino [Clin. Cancer Res. 2010, 16, 376], Temozolomida [Journal of Neurosurgery 2004, 100, 1060], Doxorubicina [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006;16:421- 6], Paclitaxel [WO2010149394], Hidroxiurea [Nat. Cell. Biol. 2005;7(2):195-20], el fármaco dirigido a la hipoxia de nitroimidazol TH-302 (Meng et al., AACR, 2013 N° de Resumen 2389) y la radiación ionizante [Clin. Cancer Res. 2010, 16, 2076]. Véase también el artículo de revisión de McNeely et al., [Pharmacology & Therapeutics (2014), 142(1):1-10].

Datos publicados recientemente también han demostrado que los inhibidores de Chk-1 pueden actuar sinérgicamente con los inhibidores de PARP [Cancer Res 2006.; 66:(16)], los inhibidores de Mek [Blood. 2008; 112(6): 2439-2449], inhibidores de la farnesiltransferasa [Blood. 2005; 105(4):1706-16], rapamicina [Mol. Cancer Ther. 2005;4(3):457-70], inhibidores de Src [Blood. 2011;117(6):1947-57] e inhibidores de WEE1 [Carrassa, 2021, 11(13):2507; Chaudhuri et al., Haematologica, 2014 99(4):688.].

Además, los inhibidores de Chk-1 han demostrado una ventaja cuando se combinan con agentes de inmunoterapia [Mouw et al., Br J Cancer, 2018. (7):933]. Se ha demostrado que los inhibidores de Chk1 activan cGAS, que induce una respuesta inmunitaria innata a través de la señalización STING, e inducen la expresión de PD-L1 y sinergizan con anti-PD-L 1 in vivo [Sen et al., 2019 (5):646; Sen et al., J Cancer Discov Thorac Oneel, 2019. (12):2152].

La resistencia a la quimioterapia y la radioterapia, un problema clínico para la terapia convencional, se ha asociado con la activación de la respuesta dañina para el ADN en la que se ha implicado a Chk-1 [Nature; 2006; 444(7):756-760; Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011;406(1):53-8].

También se prevé que los inhibidores de Chk-1, como únicos agentes o en combinación, puedan ser útiles en el tratamiento de células tumorales en las que la activación constitutiva de las vías de daño y punto de control del ADN impulsan la inestabilidad genómica, en particular a través del estrés de replicación. Este fenotipo se asocia a cariotipos complejos, por ejemplo en muestras de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) [Cancer Research 2009, 69, 8652]. La antagonización in vitro de la quinasa Chk-1 con un inhibidor de molécula pequeña o mediante interferencia de ARN reduce fuertemente las propiedades clonogénicas de las muestras de AML con nivel de daño en el ADN alto. En cambio, la inhibición de Chk-1 no tiene ningún efecto sobre los progenitores hematopoyéticos normales. Además, estudios recientes han demostrado que el microambiente tumoral impulsa la inestabilidad genética [Nature; 2008;(8): 180-192] y la pérdida de Chk- 1 sensibiliza a las células a hipoxia/reoxigenación [Cell Cycle; 2010; 9(13):2502]. En el neuroblastoma, un cribado de interferencia de ARN del kinoma demostró que la pérdida de Chk-1 inhibía el crecimiento de ocho líneas celulares de neuroblastoma. Las células tumorales deficientes en la reparación del ADN de la anemia de Fanconi han mostrado sensibilidad a la inhibición de Chk-1 [Molecular Cancer 2009, 8:24]. Se ha demostrado que el inhibidor específico de Chk-1 PF-00477736 inhibe el crecimiento de treinta líneas celulares de cáncer de ovario [Bukczynska et al, 23ª Conferencia del Cáncer de Lorne] y células de cáncer de mama triple negativo [Cancer Science 2011, 102, 882]. Además, PF-00477736 ha mostrado actividad selectiva como agente único en un modelo de cáncer espontáneo murino impulsado por el oncogén MYC [Ferrao et al, Oncogene (15 de agosto de 2011)]. La inhibición de Chk-1, ya sea mediante interferencia de ARN o mediante inhibidores selectivos de moléculas pequeñas, da como resultado la apoptosis de las células que sobreexpresan MYC tanto in vitro como en un modelo de ratón in vivo de linfoma de células B [Hoglund et al., Clinical Cancer Research, 2011]. Estos últimos datos sugieren que los inhibidores de Chk-1 tendrían utilidad para el tratamiento de enfermedades malignas impulsadas por MYC, como linfoma/leucemia de células B, neuroblastoma y algunos cánceres de mama y pulmón. Los inhibidores de Chk-1 también han demostrado ser eficaces en modelos de tumores pediátricos, incluyendo el sarcoma de Ewing y el rabdomiosarcoma [Lowery, 2018. Clin Cancer Res 2019, 25(7):2278]. Se ha demostrado que los inhibidores de Chk1

son sintéticamente letales con la familia B de las ADN polimerasas, lo que provoca un aumento del estrés de replicación, daños del ADN en y muerte celular [Rogers et al., 2020, 80(8); 1735]. También se ha informado de que otros genes regulados por el ciclo celular confieren sensibilidad a los inhibidores de Chk-1, incluyendo CDK2 y POXM1 [Ditano et al., 2020. 11(1);7077; Branigan et al., 2021 Cell Reports 34(9): 1098808]

También se ha informado de que las mutaciones que reducen la actividad de las vías de reparación del ADN pueden dar como resultado interacciones sintéticamente letales con la inhibición de Chk1. Por ejemplo, las mutaciones que alteran el complejo RAD50 y la señalización ATM aumentan la capacidad de respuesta a la inhibición de Chk1 [Al-Ahmadie et al., Cancer Discov. 2014. (9):1014- 21]. Del mismo modo, las deficiencias en la vía de reparación del ADN homóloga de la anemia de Fanconi llevan a la sensibilidad a la inhibición de Chk1 [Chen et al., Mol. Cancer 2009 8:24, Duan et al., Frontiers in Oncology 2014 4:368]. Además, las células humanas que presentan pérdida de función en el producto génico Rad17 son sensibles a la supresión de Chk1 [Shen et al., Oncotarget, 2015. 6(34):35755].

Se han realizado varios intentos para desarrollar inhibidores de la quinasa Chk-1. Por ejemplo, los documentos WO 03/10444 y WO 2005/072733 (ambos a nombre de Millennium) divulgan compuestos de aril/heteroaril urea como inhibidores de la quinasa Chk-1. El documento US2005/215556 (Abbott) divulga ureas macrocíclicas como inhibidores de la quinasa. Los documentos WO 02/070494, WO2006014359 y WO2006021002 (todos a nombre de Icos) divulgan aril y heteroaril ureas como inhibidores de Chk-1. Los documentos WO/2011/141716 y WO/2013/072502 divulgan ambas ureas de pirazinil-fenilo sustituido como inhibidores de quinasa Chk-1. Los documentos WO2005/009435 (Pfizer) y O02010/077758 (Eli Lilly) divulgan aminopirazoles como inhibidores de la quinasa Chk-1. El documento WO2015/120390 divulga una clase de fenil-pirazolil-aminas sustituidas como inhibidores de la quinasa Chk-1. Uno de los compuestos divulgados es el compuesto 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, cuya síntesis se describe en el Ejemplo 64 y el Método Sintético L en el documento WO2015/120390.

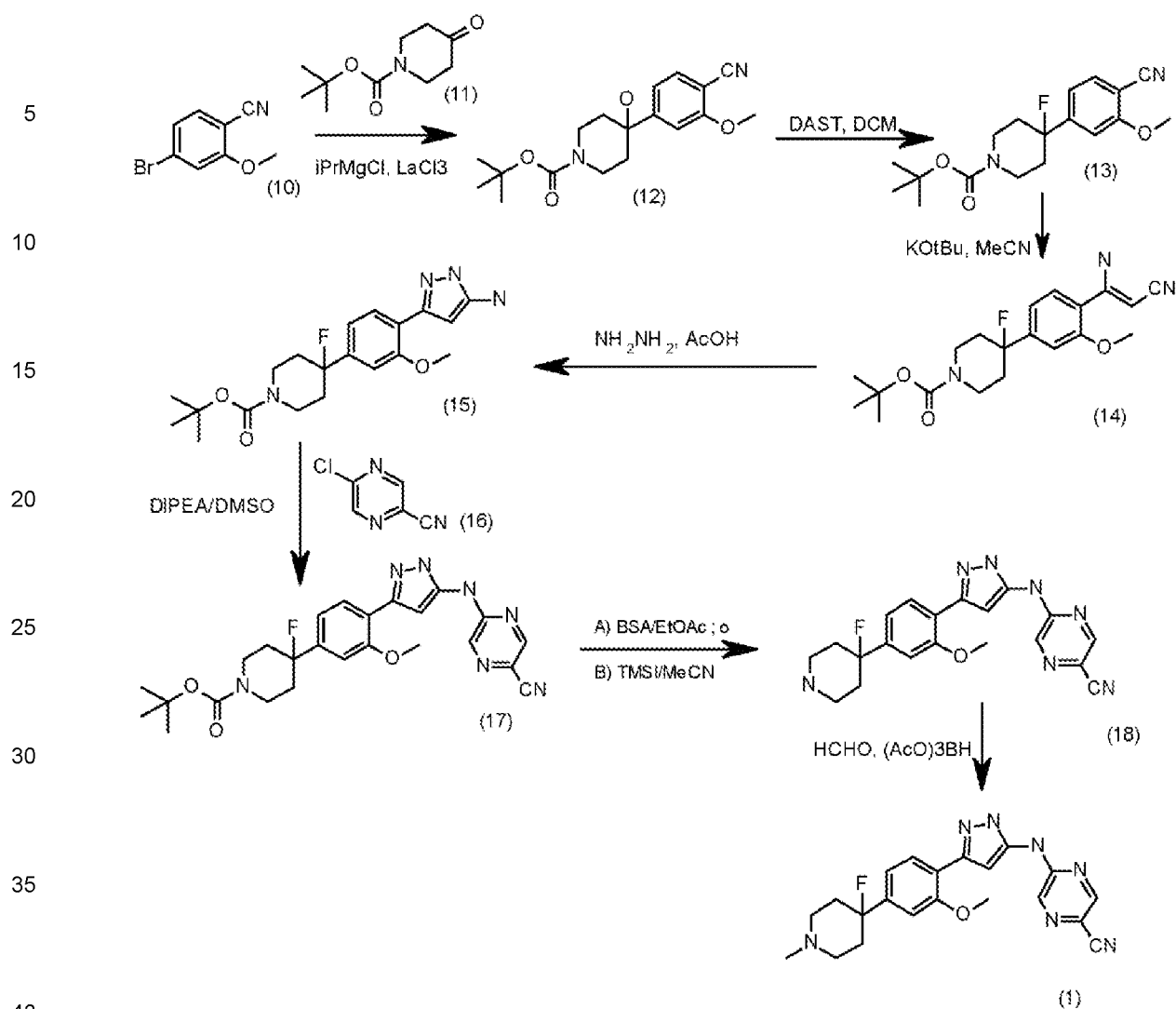
El compuesto inhibidor de la quinasa Chk-1 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxifenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo es útil en el tratamiento de cánceres como se divulga en el documento WO2015/120390.

El documento WO2018/183891 (Cascadian Therapeutics) divulga combinaciones del compuesto 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con inhibidores de WEE-1.

### **La invención**

La presente invención proporciona procesos mejorados para elaborar el compuesto inhibidor de la quinasa Chk-1 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo (denominado en la presente también compuesto de fórmula (I) o inhibidor de Chk-1).

El proceso mejorado está representado por la secuencia de reacciones expuesta en el Esquema 1 que figura a continuación.



Esquema 1

La vía sintética mostrada en el Esquema 1 tiene una serie de ventajas sobre la vía sintética descrita en el documento WO2015/120390. Por ejemplo, la vía representada en el Esquema 1 es más corta en términos de pasos totales (7 frente a 9). Muchos de los productos intermedios derivados del proceso son sólidos cristalinos fácilmente aislables. Por lo tanto, la nueva vía también hace uso de estos productos intermedios cristalinos para eliminar la necesidad de cromatografía y, por lo tanto, es un más proceso escalable. Además, el proceso mejorado evita el uso de ciertos reactivos del documento WO2015/120390 que son indeseables para la síntesis a gran escala (por ejemplo, el peryodinano de Dess-Martin y el n-Buli).

La vía sintética mejorada hace uso del mismo paso final (metilación reductora) que la vía sintética descrita en el documento WO 2015/120390, pero la desprotección y la síntesis del producto intermedio de fórmula (17) en la presente vía difiere de la síntesis y la desprotección del producto intermedio de fórmula (17) en el documento WO2015/120390.

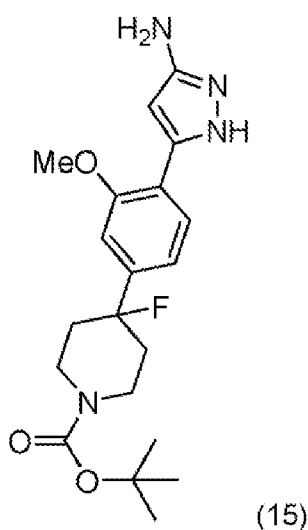
En un aspecto (realización 1.1), la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (15):

5

10

15

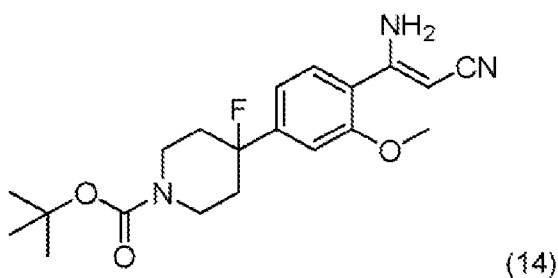
20



proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (14):

25

30



35

con hidracina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ).

40

Este proceso da como resultado un rendimiento mejorado en comparación con el proceso correspondiente para la formación de un compuesto de fórmula (15) en el documento WO 2015/120390 (véase el Ejemplo 64). El proceso mejorado da como resultado un rendimiento del 58 % en comparación con el del 44 % obtenido con el proceso del Ejemplo 64.

En realizaciones adicionales, la invención proporciona:

45

1.2 Un proceso de acuerdo con la Realización 1.1 en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente prótico, polar.

50

1.3 Un proceso de acuerdo con la Realización 1.2 donde el solvente prótico, polar es un alcohol  $\text{C}_{1-4}$ , como etanol (EtOH).

55

1.4 Un proceso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.3 en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido acético glacial.

1.5 Un proceso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.4, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de  $70^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$ , por ejemplo a una temperatura de aproximadamente  $75^\circ\text{C}$ .

1.6 Un proceso de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.5 en donde la reacción se lleva a cabo durante un período de tiempo de 4 horas o menos, por ejemplo de 1 hora a 3 horas, como durante aproximadamente 2 horas.

60

En el proceso mejorado, el método de preparación del producto intermedio de fórmula (15) es totalmente diferente del método usado en el documento WO 2015/120390. El método mejorado da lugar a una serie de ventajas que se describen a continuación, entre las que se incluyen:

65

- El uso de productos intermedios cristalinos (lo que reduce la necesidad de purificación cromatográfica de los productos intermedios).
- La temperatura más baja usada es de  $-10^\circ\text{C}$ , lo que hace que el proceso sea más adecuado para el escalado

(la vía descrita en el documento WO 2015/120390 implicaba dos pasos de reacción que se realizaban a -78° C)

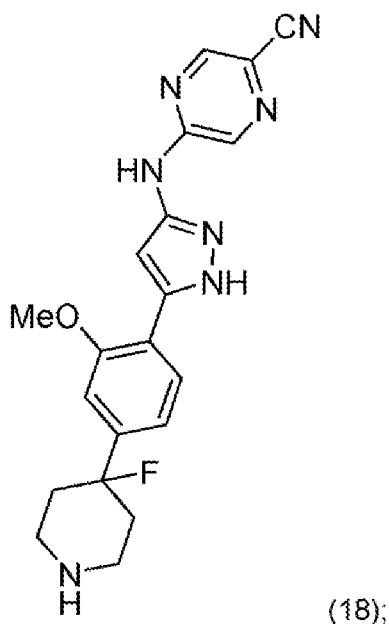
- Las reacciones siendo de mayor rendimiento
- Evitar el uso del peryodinano de Dess-Martin como reactivo oxidante. El uso de este reactivo a escala industrial se ve dificultado por su coste y su naturaleza potencialmente explosiva (véase Plumb, J.B.; Harper, D.J. (1990). "Chemical Safety: 2-Iodoxybenzoic acid". Chem. Eng. News. 68: 3. doi:10.1021/cen-v068n029.p002)

Los procesos anteriores pueden usarse en la preparación de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Por consiguiente, en un aspecto adicional, se proporciona un proceso para la preparación de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, que comprende:

- un proceso de acuerdo con la realización 1.1; y
- interconvertir un producto obtenido del paso i) en 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo; y
- opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo.

Alternativamente, la invención proporciona un proceso para la preparación de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, proceso que comprende:

- un proceso de acuerdo con la realización 1.1;
- interconvertir un producto obtenido del paso i) en un compuesto de fórmula (18);



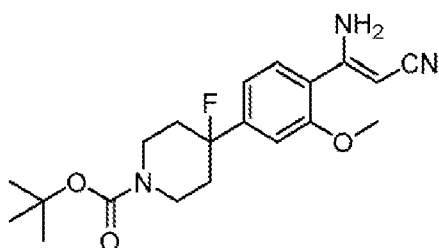
- interconvertir un producto obtenido del paso ii) en 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (18) con un agente metilante (como HCHO en presencia de un agente reductor como (AcO<sub>3</sub>)BH); y
- opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona productos intermedios novedosos adecuados para su uso en los procesos de la invención. Se ha descubierto que los productos intermedios son cristalinos y por lo tanto se reduce o evita la necesidad de cromatografía para purificar los productos de reacción.

Por consiguiente, en realizaciones adicionales, la invención proporciona:

- 2.1 Un compuesto de la fórmula (14):

5

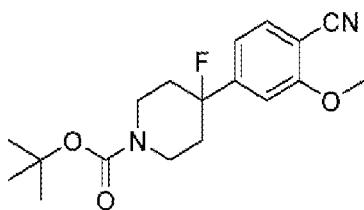


(14)

10

2.2 Un compuesto de la fórmula (13):

15

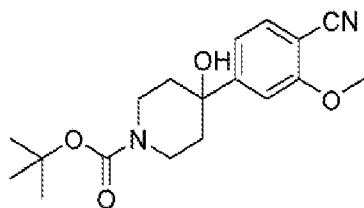


(13)

20

2.3 Un compuesto de la fórmula (12):

25



(12).

30

2.4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 2.1 a 2.3 en forma sustancialmente cristalina.

35

A continuación se proporcionan detalles adicionales sobre las formas cristalinas de los productos intermedios usados en el proceso mejorado.

40 Producto intermedio de Fórmula (12)

En la Figura 1. se muestra el difractograma XRPD de una forma cristalina del producto intermedio de fórmula (12)

45 El patrón de difracción de rayos X de la forma cristalina del producto intermedio de fórmula (12) presenta picos de mayor intensidad en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) expuestos en la Tabla A-1

45

50

Ángulo de difracción ( $^{\circ}$ )	Intensidad relativa
$10.6 \pm 0.2$	54
$13.3 \pm 0.2$	100
$16.7 \pm 0.2$	61
$17.0 \pm 0.2$	99
$19.9 \pm 0.2$	52

55

60

Por consiguiente, en realizaciones adicionales, la invención proporciona:

2.5 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de picos principales en los ángulos de difracción ( $2\theta$ )  $10,6^{\circ}$  y/o  $13,3^{\circ}$  y/o

65

$16,7^{\circ}$  y/o  $17,0^{\circ}$  y/o  $19,9^{\circ}$  ( $\pm 0,2^{\circ}$ ).

2.6 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $10,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

5 2.7 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $13,3^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.8 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $16,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

10 2.9 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $17,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

15 2.10 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $19,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

20 2.11 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de picos principales en dos o más, por ejemplo tres o más, o cuatro o más, y en particular cinco ángulos de difracción ( $2\theta$ ) seleccionados entre  $10,6^\circ$ ,  $13,3^\circ$ ,  $16,7^\circ$ ,  $17,0^\circ$  y  $19,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.12 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que presenta picos en los ángulos de difracción expuestos en la Tabla A-1 proporcionada anteriormente o en la Tabla 1 proporcionada a continuación que tienen una intensidad relativa de por lo menos el 15%.

25 2.13 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que presenta picos en los ángulos de difracción correspondientes a los del patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 1.

30 2.14 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (12) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

Producto intermedio de Fórmula (13)

35 En la Figura 2.se muestra el difractograma XRPD de una forma cristalina del producto intermedio de fórmula (13)

El patrón de difracción de rayos X de la forma cristalina del producto intermedio de fórmula (13) presenta picos de mayor intensidad en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) expuestos en la Tabla A-2

40

Tabla A-2	
Ángulo de difracción ( $^\circ$ )	Intensidad relativa
$10.8 \pm 0.2$	87
$13.5 \pm 0.2$	71
$14.0 \pm 0.2$	89
$15.7 \pm 0.2$	91
$21.7 \pm 0.2$	100

45

50

Por consiguiente, en realizaciones adicionales, la invención proporciona:

55 2.15 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de picos principales en los ángulos de difracción ( $2\theta$ )  $10,8^\circ$  y/o  $13,5^\circ$  y/o  $14,0^\circ$  y/o  $15,7^\circ$  y/o  $21,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

60 2.16 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $10,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.17 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $13,5^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

65 2.18 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que tiene un patrón de difracción de

rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $14,0^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.19 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $15,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.20 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $21,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.21 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de picos principales en dos o más, por ejemplo, tres o más, o cuatro o más, y en particular cinco ángulos de difracción ( $2\theta$ ) seleccionados entre  $10,8^\circ$ ,  $13,5^\circ$ ,  $14,0^\circ$ ,  $15,7^\circ$  y  $21,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.22 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que presenta picos en los ángulos de difracción expuestos en la Tabla A-2 proporcionada con anterioridad o en la Tabla 2 proporcionada a continuación que tienen una intensidad relativa de por lo menos el 15%.

2.23 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que presenta picos en los ángulos de difracción correspondientes a los del patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 2.

2.24 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (13) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

Producto intermedio de Fórmula (14)

En la Figura 3. se muestra el difractograma XRPD para una forma cristalina del producto intermedio de fórmula (14)

El patrón de difracción de rayos X de la forma cristalina del producto intermedio de fórmula (14) presenta picos de mayor intensidad en los ángulos de difracción ( $2\theta$ ) expuestos en la Tabla A-3

Tabla A-3	
Ángulo de difracción ( $^\circ$ )	Intensidad relativa
$7.8 \pm 0.2$	50
$14.6 \pm 0.2$	19
$15.4 \pm 0.2$	26
$15.7 \pm 0.2$	24
$18.9 \pm 0.2$	100

Por consiguiente, en realizaciones adicionales, la invención proporciona:

2.25 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de picos principales en los ángulos de difracción ( $2\theta$ )  $7,8^\circ$  y/o  $14,6^\circ$  y/o  $15,4^\circ$  y/o  $15,7^\circ$  y/o  $18,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.26 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $7,8^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.27 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $14,6^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.28 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $15,4^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.29 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $15,7^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.30 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de un pico principal en el ángulo de difracción ( $2\theta$ )  $18,9^\circ (\pm 0,2^\circ)$ .

2.31 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de picos principales en dos o más, por ejemplo tres o más, o cuatro o más, y en particular cinco ángulos de difracción ( $2\theta$ ) seleccionados entre  $10,7^\circ$ ,  $14,6^\circ$ ,  $15,4^\circ$ ,  $15,7^\circ$  y  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

2.32 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que presenta picos en los ángulos de difracción expuestos en la Tabla A-3 proporcionada con anterioridad o en la Tabla 3 proporcionada a continuación que tienen una intensidad relativa de por lo menos el 15%.

2.33 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que presenta picos en los ángulos de difracción correspondientes a los del patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 3.

2.34 Una forma sustancialmente cristalina del compuesto de fórmula (14) que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

Aspectos y realizaciones adicionales de la invención serán evidentes por los Ejemplos que se proporcionan a continuación.

## **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Figura 1 es un patrón XRPD de una forma cristalina del producto intermedio de fórmula (12).

La Figura 2 es un patrón XRPD de una forma cristalina del producto intermedio de fórmula (13).

La Figura 3 es un patrón XRPD de una forma cristalina del producto intermedio de fórmula (14).

La Figura 4 es un patrón XRPD de una forma cristalina del producto intermedio de fórmula (15).

La Figura 5 es un patrón XRPD de una forma cristalina del producto intermedio de fórmula (17).

La Figura 6 es un patrón XRPD de una forma cristalina de una sal de bencenosulfonato del producto intermedio de fórmula (18).

La Figura 7 es un patrón XRPD de una forma cristalina de la base libre del producto intermedio de fórmula (18).

## **EJEMPLOS**

La invención se ilustrará ahora, pero no se limitará, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos.

### **Abreviaturas**

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas.

40	AcOH	ácido acético
	ac	acuoso
	BSA	ácido bencenosulfónico
	DAST	trifluoruro de dietilaminosulfuro
	DCM	diclorometano
45	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)
50	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	iPrOAc	acetato de isopropilo
	iPrMgCl	cloruro de isopropilmagnesio
	KF	Karl Fisher
	LC	cromatografía líquida
55	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	MeCN	acetonitrilo
	min	minuto(s)
	mgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
	NMR	resonancia magnética nuclear
60	RT	tiempo de retención
	THF	tetrahidrofurano

### **Métodos analíticos**

#### 65 **Método de HPLC 1**

## ES 3 025 206 T3

Los análisis por HPLC se llevaron a cabo en un sistema de HPLC Agilent serie 1100. La columna usada fue una Aquity BEH Phenyl; 30 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 1,7 µm (Ex Waters, PN: 186004644). El caudal fue de 2,0 ml/min. La fase la fase móvil A fue agua: ácido trifluoroacético (100:0,03%) y la fase móvil B fue acetonitrilo: ácido trifluoroacético (100:0,03%). La detección se realizó por UV a 210 nm. El volumen de inyección fue de 5 µl, la temperatura de la columna de 40° C y se usó el siguiente gradiente:

Tiempo	%A	%B
0	95	5
5.2	5	95
5.7	5	95
5.8	95	5
6.2	95	5

### Método de HPLC 2

El análisis por HPLC se llevó a cabo en un sistema de HPLC Agilent serie 1110. La columna usada fue una Aquity BEH Phenyl; 30 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 1,7 µm (Ex Waters, PN: 186004644). El caudal fue de 2,0 ml/min. La fase la fase móvil A fue agua: ácido tricloroacético (100:0,03%) y la fase móvil B fue acetonitrilo: ácido trifluoroacético (100:0,03%). La detección se realizó por UV a 210 nm. El volumen de inyección fue de 5 µl, la temperatura de la columna de 40° C y se usó el siguiente gradiente:

Tiempo	%A	%B
0	95	5
5	95	5
15	5	95
16	5	95
16.5	95	5
17	95	5

### Método de HPLC 3

Los análisis de HPLC se realizaron en un cromatógrafo de líquidos de la serie Agilent 1100/1200. La columna usada fue una XSelect Phenyl-Hexyl; 150 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 2,5 µm (Ex Waters, PN: 186006735). El caudal fue de 1,0 ml/min. La fase la fase móvil A fue acetato de amonio 10mM (pH 5,8) y la fase móvil B fue acetonitrilo al 100%. La detección fue por UV a 302 nm. El volumen de inyección fue de 5 µl y la temperatura de la columna de 50° C y se usó el siguiente gradiente:

Tiempo	%A	%B
0	95	5
20	5	95
24.5	5	95
25	95	5

### Protón-NMR

Las estructuras de todos los productos intermedios se confirmaron a partir de sus espectros de <sup>1</sup>H NMR, que se recogieron usando un espectrómetro JEOL ECX 400MHz equipado con un automuestreador. Las muestras se disolvieron en un solvente deuterado adecuado para el análisis. Los datos se adquirieron usando el software Delta NMR Processing and Control versión 4.3.

### Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se recogieron en un difractor PANalytical usando radiación Cu Kα (45kV, 40mA), goniómetro θ - θ, espejo de enfoque, rendija de divergencia (1/2"), rendijas soller tanto en el haz incidente como en el divergente (4mm) y un detector PIXcel.

El software usado para la recogida de datos fue X'Pert Data Collector, versión 2.2f y los datos se presentaron

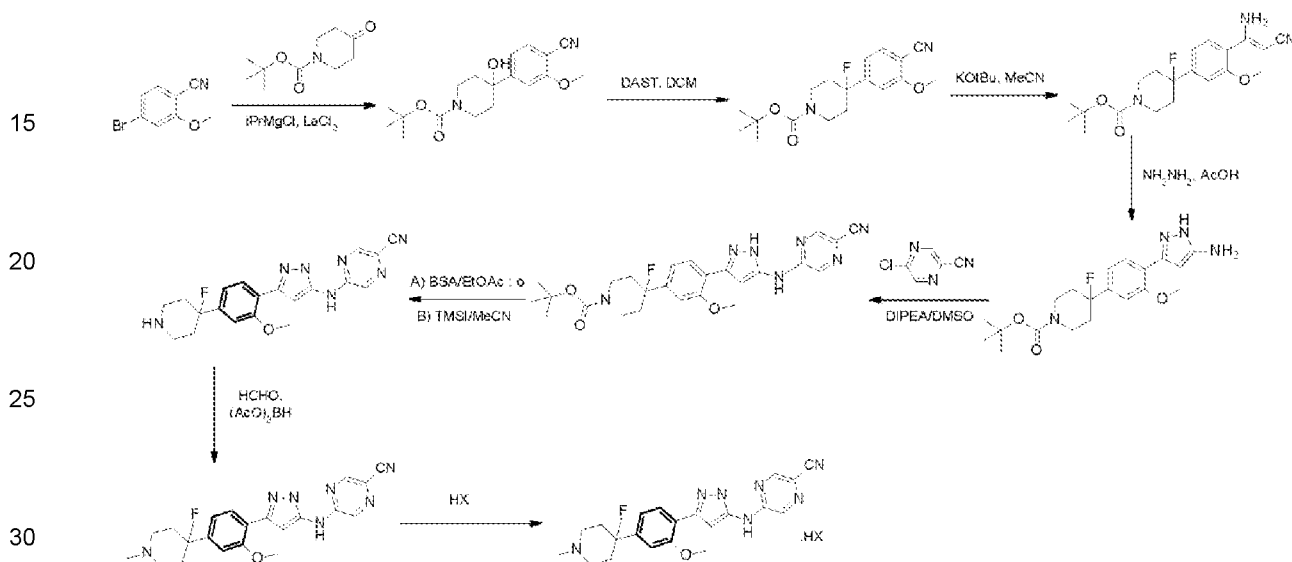
usando X'Pert Data Viewer, versión 1.2d. Los patrones de XRPD se adquirieron en condiciones ambientales mediante una etapa de muestra de lámina de transmisión (poliimida - Kapton, película de 12,7 µm de espesor) en condiciones ambientales usando un PANalytical X'Pert PRO. El intervalo de recogida de datos fue de 2,994 - 35°2θ con una velocidad de barrido continuo de 0,202004°s-1.

5

### Ejemplo 1

Se preparó 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo según se indica en el esquema de reacción que se muestra a continuación.

10



30

#### Paso 1: 4-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

35

En un recipiente de 2 L bajo nitrógeno se cargó 4-bromo-2-metoxi-benzonitrilo (125 g, 589 mmol) y THF anhidro (375 ml). La lechada se enfrió a 0°C. Se cargó una solución 2M de *i*PrMgCl en THF (530 ml, 1,06 mol) a 0-10°C durante 20 min. El lote se agitó a 0-5°C durante 2 h. Se cargó una solución 0,6M de  $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$  en THF (196 ml, 118 mmol) durante 15 min a 0-5°C. Después de 30 min, se cargó una solución de N-Boc-4-piperidona (146,7 g, 736 mmol) en THF anhidro (375 ml) durante 25 min a 0-15°C. Después de 30 min de agitación, se cargó AcOH al 10% (750 ml, 1,31 mol) durante 15 min a 0-30°C. La capa orgánica se separó y se concentró para eliminar el THF residual. La capa acuosa se extrajo con TBME (750 ml) y se combinó con la capa orgánica concentrada. Se añadió agua (250 ml), se agitó el lote y la capa orgánica se separó y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). El lote se concentró al vacío. El material bruto se disolvió en diisopropiléter (500 ml) y se transfirió a un recipiente limpio de 2 L junto con diisopropiléter adicional (125 ml). El lote se calentó a 60°C y se cargó con heptanos (500 ml) durante 15 min a 55-60°C. El lote se enfrió a 10°C durante 5 h y luego se agitó durante la noche para obtener una lechada. Se cargaron heptanos (375 ml) y el lote se enfrió a 0°C durante 30 min. Los sólidos se filtraron y se lavaron con una mezcla enfriada con hielo de diisopropiléter (125 ml) y heptanos (125 ml). El material se secó a 40°C para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (126 g, 64% de rendimiento).

40

45

50

HPLC (Método 1) RT 2.97 min, 99.0%. Pureza de  $^1\text{H NMR} > 95\%$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (brs, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.94 (brs, 2H), 1.67 (d,  $J=12.8$  Hz, 2H), 1.457 (s, 9H).

El patrón de difracción XRPD del producto se muestra en la Figura 1 y en la Tabla 1 siguiente se muestra una lista de picos XRPD.

55

60

65

ES 3 025 206 T3

Tabla 1

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
5	5.6000	1735.69	0.0768	15.78189	21.76
	8.4803	292.33	0.0768	10.42688	3.66
	8.8402	201.55	0.0768	10.00328	2.53
	10.5646	4320.08	0.0768	8.37400	54.16
	11.3121	936.29	0.1023	7.82226	11.74
10	11.6533	594.49	0.0768	7.59402	7.45
	12.3565	122.26	0.1023	7.16341	1.53
	13.0852	3130.62	0.0768	6.76603	39.25
	13.2823	7977.08	0.1023	6.66609	100.00
	14.0532	2954.03	0.1023	6.30211	37.03
15	14.5131	2409.62	0.1279	6.10342	30.21
	15.2683	1843.56	0.1279	5.80317	23.11
	15.6991	525.46	0.1023	5.64489	6.59
	16.6487	4864.57	0.1279	5.32502	60.98
20	17.0043	7918.32	0.1279	5.21443	99.26
	17.4105	1874.34	0.1279	5.09370	23.50
	17.7688	744.06	0.1279	4.99179	9.33
	18.4513	203.57	0.1279	4.80864	2.55
25	18.9950	271.50	0.1023	4.67223	3.40
	19.9165	4151.30	0.1279	4.45808	52.04
	20.5065	1486.53	0.1023	4.33113	18.64
	21.1127	3158.29	0.1279	4.20812	39.59
30	21.3170	1437.40	0.0768	4.16824	18.02
	21.7063	653.99	0.1023	4.09436	8.20
	22.0421	1189.78	0.1279	4.03274	14.92
	22.4436	940.52	0.1535	3.96150	11.79
35	22.8199	488.42	0.1023	3.89701	6.12
	23.1044	159.67	0.1535	3.84967	2.00
	23.5132	264.26	0.1279	3.78366	3.31
	24.4148	1857.74	0.1535	3.64593	23.29
	24.6907	2508.89	0.1535	3.60581	31.45
40	25.0496	309.28	0.1791	3.55497	3.88
	25.7063	1933.03	0.2303	3.46562	24.23
	26.1593	391.11	0.1535	3.40662	4.90
	26.4576	86.37	0.1023	3.36889	1.08
45	26.8516	160.52	0.1791	3.32034	2.01
	27.2606	435.57	0.1791	3.27145	5.46
	27.7590	318.75	0.1279	3.21383	4.00
	28.4296	471.16	0.1535	3.13953	5.91
	28.6924	469.86	0.1791	3.11138	5.89
50	29.3541	477.03	0.2814	3.04273	5.98
	30.3127	416.40	0.1791	2.94865	5.22
	30.9007	88.21	0.1535	2.89387	1.11
	31.5317	736.32	0.2047	2.83738	9.23
55	32.1524	173.14	0.1023	2.78402	2.17
	32.8573	113.25	0.1791	2.72588	1.42
	33.3269	36.43	0.1535	2.68854	0.46
	33.8229	506.29	0.2047	2.65024	6.35
60	34.5475	84.42	0.1535	2.59629	1.06

Paso 2: 4-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de 2 L bajo nitrógeno se cargó DCM (1,2) y DAST (69,8 g, 133 mmol). La solución se enfrió a -10°C. Se cargó una solución de 4-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 g, 361 mmol) en DCM (0,24) durante 1 h a -10°C. Después de que se hubo completado la adición, la reacción se calentó a

## ES 3 025 206 T3

15-20°C durante 1 h. En un 2º recipiente se cargó bicarbonato potásico (240 g, 2,40 mol) y agua (1). El lote se agitó a temperatura ambiente para dar una solución. La solución de la reacción se transfirió a la solución acuosa de bicarbonato potásico durante 20 min (transferencia de nitrógeno) a 15-25°C. Se usó DCM (50 ml) como un enjuague de línea. El lote inactivado se agitó durante 15 min y se comprobó el pH (>7). Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (240 ml), añadiéndose agua (150 ml) para ayudar en la separación. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. Se añadió diisopropiléter (360 ml) para disolver el material bruto y se concentró al vacío para dar un sólido blanco (114 g). En una porción del material bruto (100 g) se cargó diisopropiléter (400 ml) y heptanos (400 ml). El lote se calentó a 70° C para proporcionar una solución, que se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h y se agitó durante la noche. El lote se filtró y los sólidos se lavaron con una mezcla de diisopropiléter (100 ml) y heptanos (100 ml) para proporcionar 80 g. El material se purificó adicionalmente, se añadieron diisopropiléter (240 ml) y heptanos (240 ml). El lote se calentó a 70°C para proporcionar una solución que se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h. El lote se filtró y los sólidos se lavaron con una mezcla de diisopropiléter (80 ml) y heptanos (80 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (72,6 g, 69% de rendimiento). HPLC (método 2) RT 10.58 min, 99,2%. Pureza <sup>1</sup>H NMR >95%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.13 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.14 (brs, 2H), 2.00-1.91 (m, 4H), 1.28 (s, 9H).

En la Figura 2 se muestra el patrón de difracción XRPD del producto y en la Tabla 2 a continuación se muestra la lista de picos XRPD.

Tabla 2

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
5.5759	250.24	0.3070	15.85005	4.90
7.5637	321.23	0.1023	11.68836	6.29
7.7929	345.44	0.1023	11.34503	6.76
8.5029	2545.21	0.1023	10.39922	49.80
8.8671	2621.51	0.1023	9.97295	51.30
9.8931	290.90	0.1023	8.94087	5.69
10.2574	791.90	0.0768	8.62410	15.50
10.7802	4447.72	0.1023	8.20702	87.03
11.2298	256.52	0.1023	7.87941	5.02
11.9615	1025.58	0.1023	7.39905	20.07
12.4050	1531.64	0.1023	7.13550	29.97
12.9069	2973.82	0.0768	6.85914	58.19
13.0954	1177.13	0.0512	6.76078	23.03
13.5236	3618.70	0.1023	6.54770	70.81
13.9781	4563.06	0.1023	6.33579	89.29
14.2608	2190.09	0.1023	6.21081	42.85
14.6423	474.92	0.0768	6.04984	9.29
14.8791	553.09	0.0768	5.95410	10.82
15.3807	1482.72	0.1023	5.76104	29.01
15.7382	4638.02	0.1279	5.63096	90.75
16.3321	1449.96	0.1791	5.42752	28.37
16.7161	2547.86	0.1023	5.30370	49.85
16.9480	990.51	0.0512	5.23164	19.38
17.2303	1839.29	0.1279	5.14654	35.99
17.7874	2089.46	0.1023	4.98661	40.88
18.1798	668.68	0.1279	4.87985	13.08
18.6918	2219.86	0.1279	4.74732	43.44
18.8618	1893.05	0.1279	4.70490	37.04
19.2793	497.37	0.0768	4.60395	9.73
19.4832	937.67	0.1279	4.55623	18.35

(continuación)

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
5	19.9611	751.31	0.1023	4.44820	14.70
	20.2790	900.98	0.1535	4.37920	17.63
	20.7647	1357.93	0.1279	4.27785	26.57
	21.0645	1929.94	0.0768	4.21764	37.76
	21.7471	5110.63	0.1279	4.08677	100.00
10	22.1444	252.94	0.1535	4.01434	4.95
	22.6313	1101.76	0.1535	3.92906	21.56
	23.1518	1724.31	0.2047	3.84189	33.74
	23.8098	608.11	0.1535	3.73720	11.90
15	24.3171	813.83	0.1535	3.66036	15.92
	24.5245	646.68	0.1023	3.62987	12.65
	25.1723	668.59	0.1535	3.53791	13.08
	25.5338	301.43	0.1279	3.48863	5.90
	25.8660	765.04	0.1279	3.44459	14.97
20	26.4572	570.66	0.1023	3.36894	11.17
	26.7806	622.82	0.1279	3.32898	12.19
	27.3338	304.36	0.1279	3.26286	5.96
	27.6556	424.70	0.1791	3.22562	8.31
25	28.0073	120.65	0.1279	3.18590	2.36
	28.6144	358.98	0.1791	3.11968	7.02
	29.0738	202.73	0.1535	3.07142	3.97
	29.4243	290.93	0.1023	3.03563	5.69
30	30.0826	345.67	0.1535	2.97068	6.76
	30.9128	96.16	0.2047	2.89277	1.88
	31.8509	152.62	0.1535	2.80968	2.99
	32.7872	63.21	0.2047	2.73155	1.24
	33.2960	75.62	0.2047	2.69097	1.48
35	34.2242	231.14	0.2047	2.62007	4.52

Paso 3: 4-[4-[(Z)-1-amino-2-ciano-vinil]-3-metoxi-fenil]-4-fluoro piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un recipiente de 2 L se cargó 4-(4-ciano-3-metoxi-fenil)-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (60,2 g, 180 mmol) y THF anhidro (180,6 ml). El lote se agitó a 15-25°C para conseguir una solución. Se cargó MeCN anhidro (18,7 ml, 360 mmol). Se cargó una solución de terc-butóxido potásico 1M en THF (540 ml, 540 mmol) durante 10 min a 15-25°C, seguida de un enjuague de línea de (THF 60 ml). A continuación, el lote se calentó a 40°C durante 4 h. El lote se enfrió a 15-25°C y se cargó agua (16,3 ml, 900 mmol). Después de 10 min, el lote se concentró a ~1/4 de volumen en el rotavapor. El material bruto se suspendió en agua (903 ml) durante 30 min a 15-25°C y luego se filtró. Los sólidos se lavaron con agua (300 ml) y se secaron a 40°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado (65,0 g, 96% de rendimiento). HPLC (método 2): RT 10,46 min, 94,4% (más 1,4% de β-cetonitrilo). Pureza <sup>1</sup>H NMR >95%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.31 (brs, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.15 (brs, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.17 (brs, 2H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

En la Figura 3 se muestra el patrón de difracción XRPD del producto y en la Tabla 3 siguiente se muestra una lista de picos XRPD.

55

Tabla 3

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
	5.4689	240.23	0.3582	16.15972	1.94
	6.9829	350.51	0.1023	12.65909	2.83
60	7.8336	6225.23	0.0768	11.28620	50.34
	8.3646	316.68	0.1535	10.57091	2.56
	10.6621	112.95	0.3070	8.29763	0.91
	12.3627	78.59	0.2047	7.15979	0.64

65

(continuación)

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
5	13.4836	60.04	0.1791	6.56700	0.49
	13.8994	643.56	0.0768	6.37149	5.20
	14.0839	397.10	0.0512	6.28842	3.21
	14.6277	2289.66	0.1023	6.05586	18.52
	15.0181	1309.61	0.1023	5.89932	10.59
10	15.4453	3272.62	0.1023	5.73708	26.47
	15.7226	3017.13	0.1535	5.63651	24.40
	16.5070	378.31	0.1023	5.37040	3.06
	16.8754	1343.83	0.1535	5.25397	10.87
	17.3024	1331.68	0.1279	5.12528	10.77
15	18.1709	526.77	0.1023	4.88221	4.26
	18.5597	1711.79	0.0512	4.78081	13.84
	18.8857	12365.81	0.1279	4.69902	100.00
	19.4039	218.88	0.0768	4.57467	1.77
20	19.9053	47.78	0.1279	4.46055	0.39
	20.7157	785.19	0.1023	4.28786	6.35
	21.3288	1704.68	0.1279	4.16597	13.79
	21.8478	1251.73	0.1279	4.06816	10.12
25	22.2264	1458.26	0.1535	3.99972	11.79
	22.9060	453.68	0.1535	3.88256	3.67
	23.8508	728.77	0.1279	3.73086	5.89
	24.9169	1056.31	0.1023	3.57360	8.54
30	25.1239	1076.77	0.1279	3.54462	8.71
	25.9638	51.11	0.1535	3.43183	0.41
	26.8630	528.50	0.1535	3.31896	4.27
	27.3926	395.22	0.1279	3.25599	3.20
	28.1993	309.51	0.1279	3.16465	2.50
35	28.5628	638.11	0.1279	3.12519	5.16
	29.0396	145.63	0.1535	3.07496	1.18
	29.8128	764.20	0.2047	2.99695	6.18
	30.0601	346.53	0.1023	2.97285	2.80
40	30.3923	252.10	0.1535	2.94111	2.04
	30.7651	93.59	0.1535	2.90632	0.76
	31.3153	74.69	0.1535	2.85650	0.60
	31.6360	282.60	0.1535	2.82827	2.29
45	32.0261	405.16	0.1279	2.79471	3.28
	32.8034	143.11	0.1279	2.73024	1.16
	34.4285	200.93	0.2047	2.60500	1.62

Paso 4: 4-[4-(5-amino-1 H-pirazol-3-il)-3-metoxi-fenil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 Al 4-[4-[(Z)-1-amino-2-ciano-vinil]-3-metoxi-fenil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (61,4 g, 163,6 mmol) se le cargó EtOH (246 ml) y el lote se agitó a 15-25°C. Se cargó monohidrato de hidracina (9,6 ml, 196 mmol) seguido de ácido acético glacial (11,2 ml, 196 mmol). El lote se calentó a 75°C durante 2 h. El lote se enfrió a 15-25°C y se cargó agua (614 ml). Después de 30 min de agitación, se filtraron los sólidos y se lavaron con agua (2x246 ml).  
55 El material se secó a 50°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (58,6 g, 91,7% de rendimiento). HPLC (método 1): 97,7% (1,6% amida). Medición de agua KF: 1,3%.

60 Para reducir los niveles del producto secundario amida, se suspendió una porción del material (49,4 g) a 50°C con éter diisopropílico (250 ml) durante 30 min y después se aisló a 15- 250C. Los sólidos se lavaron con éter diisopropílico (50 ml) y se secaron en horno para proporcionar 47,7 g de etapa 4. HPLC (método): 0,8% de amida. Una porción del material (41,5 g) se disolvió en DCM (415 ml) a 15-25°C y se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1M (2x100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se secó en horno a 50°C para proporcionar el compuesto del título (39,7 g, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. HPLC (método 3): RT 12,94 min, 96,4%. Pureza <sup>1</sup>H NMR >95%.

65 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.35 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.16 (brs,

# ES 3 025 206 T3

2H), 3.98 (s, 3H), 3.16 (brs, 2H), 3.16 (brs, 2H), 2.06-1.94 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

En la Figura 4 se muestra el patrón de difracción XRPD del producto y en la Tabla 4 siguiente se muestra una lista de picos XRPD.

5

Tabla 4

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
5.4701	7934.94	0.1023	16.15636	100.00
9.0334	1038.47	0.1535	9.78967	13.09
11.0578	329.27	0.1023	8.00157	4.15
11.7201	725.22	0.1279	7.55088	9.14
12.4477	195.58	0.2047	7.11111	2.46
13.8066	261.35	0.1023	6.41411	3.29
14.4749	1757.29	0.1791	6.11945	22.15
15.4324	355.29	0.1791	5.74185	4.48
15.9245	437.99	0.1535	5.56549	5.52
16.3898	862.30	0.2558	5.40854	10.87
17.0079	6332.70	0.1791	5.21334	79.81
17.6039	1629.07	0.1535	5.03817	20.53
18.2161	517.84	0.1535	4.87020	6.53
18.9472	1746.24	0.1791	4.68389	22.01
19.3431	3115.50	0.2303	4.58891	39.26
20.9486	457.60	0.1791	4.24072	5.77
21.9689	245.25	0.1023	4.04602	3.09
22.6739	946.42	0.3070	3.92178	11.93
23.5183	1201.83	0.1535	3.78285	15.15
24.1304	458.22	0.2558	3.68826	5.77
25.7751	195.93	0.2558	3.45652	2.47
27.2189	933.74	0.2047	3.27637	11.77
28.7572	263.63	0.4093	3.10451	3.32
30.3511	41.55	0.6140	2.94501	0.52
31.4234	54.23	0.3070	2.84692	0.68
33.4134	66.59	0.4093	2.68178	0.84

10

15

20

25

30

35

40 Paso 5: 4-[4-[5-[(5-cianopirazin-2-il)amino]-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-fenil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un recipiente de 500 ml bajo nitrógeno se cargó 4-[4-(5-amino-1H-pirazol-3-il)-3-metoxi-fenil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (32,4 g, 83 mmol) seguido de 5-cloro-2-cianopirazina (12,34 g, 91,3 mmol) y DMSO anhidro (64,8 ml). Se cargó DIPEA (18,1 ml, 103,8 mmol), y el lote se calentó a 50°C durante 20 h. El lote se enfrió a temperatura ambiente y se cargó iPrOAc (162 ml). La solución resultante se vertió en agua (324 ml) a 15-30°C, y el lote se agitó durante 1 h. El lote se filtró y se lavó con agua (324 ml) e iPrOAc (162 ml). Los sólidos se secaron en horno a 50° C para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color tostado (39,6 g, 94% de rendimiento). HPLC (método 3): RT 15,57 min, 97,6%. Pureza <sup>1</sup>H NMR >95%.

45

50

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.01 (brs, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.05 (brs, 2H), 2.13-1.88 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

En la Figura 5 se muestra el patrón de difracción XRPD del producto y en la Tabla 5 siguiente se muestra una lista de picos XRPD.

55

Tabla 5

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
4.1954	569.49	0.0768	21.06200	7.12
5.3479	308.77	0.2558	16.52527	3.86

60

65

(continuación)

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
5	8.4656	363.88	0.1279	10.44499	4.55
	8.7877	2144.83	0.1023	10.06290	26.83
	9.4696	1383.59	0.1023	9.33971	17.31
	11.7687	161.36	0.1279	7.51981	2.02
	12.5013	2436.64	0.1023	7.08073	30.48
10	13.6052	1343.68	0.1279	6.50862	16.81
	14.0353	243.89	0.1279	6.31012	3.05
	14.9385	642.13	0.1279	5.93054	8.03
	15.4436	3595.84	0.1279	5.73771	44.98
15	16.3066	7993.52	0.1279	5.43594	100.00
	17.1845	911.03	0.1279	5.16015	11.40
	17.7188	818.95	0.1023	5.00576	10.25
	17.9227	471.10	0.0768	4.94926	5.89
	18.1445	351.66	0.0768	4.88926	4.40
20	18.5853	1311.37	0.1279	4.77428	16.41
	19.7149	578.53	0.1279	4.50319	7.24
	20.2896	95.06	0.1535	4.37693	1.19
	21.3211	567.64	0.1535	4.16744	7.10
25	22.0264	2078.15	0.1279	4.03558	26.00
	22.3775	1697.27	0.1535	3.97304	21.23
	23.3408	330.06	0.1279	3.81121	4.13
	23.5470	528.13	0.1023	3.77831	6.61
	23.7850	396.22	0.1023	3.74103	4.96
30	24.1442	509.60	0.1279	3.68618	6.38
	24.9050	295.74	0.1023	3.57528	3.70
	25.6568	660.72	0.1279	3.47219	8.27
	25.8774	678.62	0.1535	3.44308	8.49
35	26.8002	260.78	0.1535	3.32659	3.26
	27.5412	451.11	0.1535	3.23876	5.64
	28.9481	108.84	0.1535	3.08447	1.36
	29.3280	100.05	0.1535	3.04538	1.25
40	30.3511	235.36	0.1279	2.94501	2.94
	31.3973	62.73	0.5117	2.84923	0.78
	32.5428	164.39	0.1279	2.75150	2.06
	34.4863	17.53	0.2558	2.60076	0.22

45 Paso 6A: 5-[3-[4-(4-fluoro-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-5-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo

En un matraz bajo nitrógeno se cargó 4-[4-[5-[(5-cianopirazin-2-il)amino]-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-fenil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,03 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml). El lote se calentó a 80-85°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. Al material bruto se le añadió EtOAc (30 ml) y el lote se calentó a 60°C. Se cargó ácido benzenosulfónico (801 mg, 5,08 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 26 h. El lote se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se lavaron con EtOAc (10 ml) y se secaron en horno a 50° C para proporcionar el compuesto del título como su sal de besilato como un sólido marrón claro (1,15 g, 84%). HPLC (método 3): RT 9,09 min, 97,9%. <sup>1</sup>H NMR: BSA 41%, 0,8% EtOAc, 58% compuesto del título.

55 En la Figura 6 se muestra el patrón de difracción XRPD del producto y en la Tabla 6 siguiente se muestra una lista de picos XRPD.

Tabla 6

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
60	4.2512	8202.52	0.1279	20.78537	100.00
	5.4758	110.94	0.4093	16.13946	1.35
	6.5407	5574.71	0.1279	13.51398	67.96

65

(continuación)

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
5	8.6054	3916.84	0.1279	10.27559	47.75
	8.9584	1846.09	0.1279	9.87150	22.51
	10.1438	613.00	0.1279	8.72042	7.47
	11.2947	167.75	0.1791	7.83431	2.05
	12.4583	383.33	0.1279	7.10507	4.67
10	12.9796	700.07	0.1791	6.82084	8.53
	14.5882	1324.20	0.1279	6.07217	16.14
	15.2029	2717.18	0.2814	5.82799	33.13
	16.2645	656.33	0.1279	5.44991	8.00
15	16.6296	534.95	0.1535	5.33109	6.52
	17.0081	631.25	0.1279	5.21329	7.70
	17.4344	246.19	0.1535	5.08675	3.00
	18.2303	299.90	0.1791	4.86644	3.66
20	18.8886	1329.06	0.2558	4.69829	16.20
	19.6313	441.99	0.1535	4.52220	5.39
	19.8707	686.74	0.1023	4.46825	8.37
	20.4588	2148.08	0.2303	4.34112	26.19
25	21.0567	337.15	0.2047	4.21919	4.11
	21.7739	1025.60	0.1791	4.08180	12.50
	22.2106	1157.29	0.2047	4.00252	14.11
	22.6825	592.56	0.2047	3.92031	7.22
30	23.4872	498.04	0.2303	3.78779	6.07
	24.4366	1367.64	0.2303	3.64273	16.67
	25.5187	1290.15	0.2047	3.49066	15.73
35	26.7626	252.40	0.2047	3.33119	3.08
	27.3332	764.66	0.2558	3.26293	9.32
	29.1449	145.36	0.2558	3.06409	1.77
	29.5113	139.30	0.2558	3.02688	1.70
40	30.2736	39.41	0.3070	2.95237	0.48
	31.2593	222.46	0.2047	2.86148	2.71
	33.5239	148.11	0.1791	2.67319	1.81

45 Paso 6B: 5-[[3-[4-(4-fluoro-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-5-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo

Como alternativa al paso 6A anterior, también se preparó 5-[[3-[4-(4-fluoro-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-5-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo de acuerdo con el siguiente método.

50 Al 4-[4-[5-[(5-cianopirazin-2-il)amino]-1H-pirazol-3-il]-3-metoxi-fenil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,03 mmol) se le añadió MeCN (10 ml) seguido de yodotrimetilsilano (577 µl, 4,06 mmol) a 0-20°C. Después de 30 min se cargó carbonato potásico acuoso al 10% (5 ml, 3,62 mmol) (se observó desgasificación) y el lote se agitó durante 30 min. A continuación se filtraron los sólidos y se lavaron con una mezcla de MeCN (2 ml) y agua (2 ml). Los sólidos se secaron en horno a 50°C para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (766 mg, 96%). HPLC (método 3): RT 9,09 min, 98,8%. Pureza <sup>1</sup>H NMR >95%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.65 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (brs, 1H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.08-1.82 (m, 4H).

60 En la Figura 7 se muestra el patrón de difracción XRPD del producto y en la Tabla 7 siguiente se muestra una lista de picos XRPD.

65

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	espaciado-d [Å]	Rel. Int. [%]
5.4686	133.02	0.3070	16.16070	23.89
7.2285	87.91	0.2047	12.22954	15.78
9.5118	475.92	0.1535	9.29834	85.46
10.2059	482.92	0.1279	8.66747	86.71
14.6692	481.13	0.2047	6.03884	86.39
15.6196	556.90	0.1279	5.67344	100.00
16.7239	82.50	0.5117	5.30122	14.81
18.1495	75.78	0.1535	4.88791	13.61
19.0095	84.49	0.4093	4.66868	15.17
20.0050	137.18	0.2303	4.43855	24.63
21.9383	205.92	0.1023	4.05158	36.98
22.6163	255.58	0.1279	3.93164	45.89
23.4429	70.03	0.2558	3.79484	12.58
24.0880	91.80	0.3070	3.69466	16.48
26.2023	373.13	0.6140	3.40113	67.00
26.9223	294.89	0.3070	3.31178	52.95
31.6514	54.38	0.4093	2.82693	9.76
34.1306	47.75	0.4093	2.62705	8.57

25 Paso 7: 5-[[3-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-5-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo

30 Al 5-[[3-[4-(4-fluoro-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-5-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo (60,79 g activos, 155 mmol) se le cargó EtOH (608 ml). El lote se agitó a RT y se cargó formalina al 37% (22,5 ml, 278 mmol). Se cargó triacetoxiborohidruro sódico (58,95 g, 278 mmol) en cuatro porciones a lo largo de 30 min a 15-25°C. Después de 2 h, se cargó una solución de hidróxido de amonio al 8,5% (608 ml) durante 20 min a <25° C. El lote se enfrió a 0-5°C y se filtró, lavando la torta con agua (2 x 304 ml). El material húmedo se devolvió al recipiente con agua (608 ml) y se agitó a RT durante 30 minutos. El lote se filtró y se lavó con agua (304 ml). Los sólidos se secaron en horno a 50°C para proporcionar el compuesto del título (51,4 g, 82% rendimiento de activo (100% menos agua y etanol)).

35 HPLC (Método 3) RT 10.20 min, 97,0%. Pureza <sup>1</sup>H NMR >95%.

1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.64 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.72-2.49 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H).

40 Equivalentes

45 Los ejemplos anteriores se presentan con el propósito de ilustrar la invención y no debe interpretarse que imponen ninguna limitación al alcance de la invención. Será evidente que en las realizaciones específicas de la invención descritas anteriormente e ilustradas en los ejemplos pueden realizarse numerosas modificaciones y alteraciones sin apartarse del alcance de las reivindicaciones. Se pretende que todas estas modificaciones y alteraciones estén abarcadas por la presente invención.

50

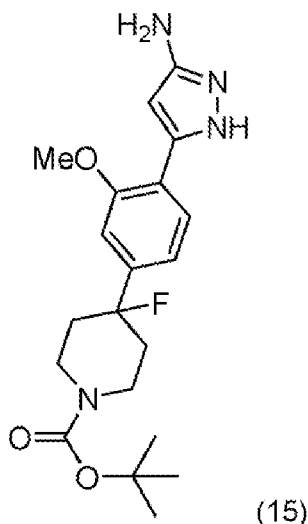
55

60

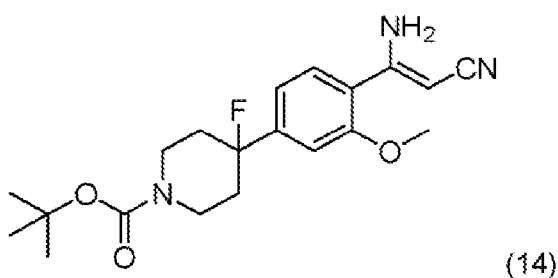
65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (15):



proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (14):



con hidracina (NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente polar prótico, opcionalmente en donde el solvente polar prótico es un alcohol C<sub>1-4</sub>, como etanol (EtOH).

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido acético glacial.

4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 70° C a 80° C, por ejemplo a una temperatura de 75° C.

5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la reacción se lleva a cabo durante un período de tiempo de 4 horas o menos, por ejemplo durante un periodo de tiempo de 1 hora a 3 horas.

6. Un proceso para la preparación de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxifenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, que comprende:

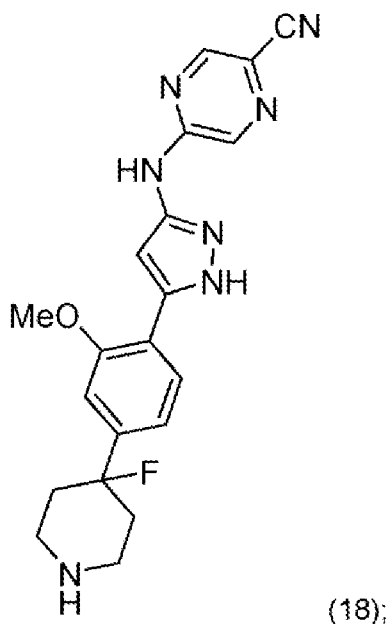
- i) un proceso de acuerdo con la reivindicación 1; y
- ii) interconvertir un producto obtenido del paso i) en 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo; y
- iii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo.

7. Un proceso para la preparación de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxifenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, que comprende:

- i) un proceso de acuerdo con la reivindicación 1;

ii) interconvertir un producto obtenido del paso i) en un compuesto de fórmula (18);

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



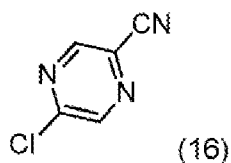
iii) interconvertir un producto obtenido del paso ii) en 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, y

iv) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo.

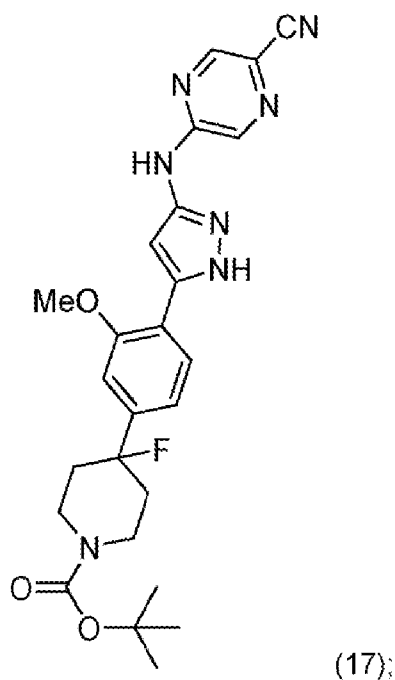
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde el producto obtenido del paso ii) se interconvierte en 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (18) con un agente metilante (como HCHO en presencia de un agente reductor como (AcO<sub>3</sub>)BH).

9. Un proceso para la preparación de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxifenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, que comprende:

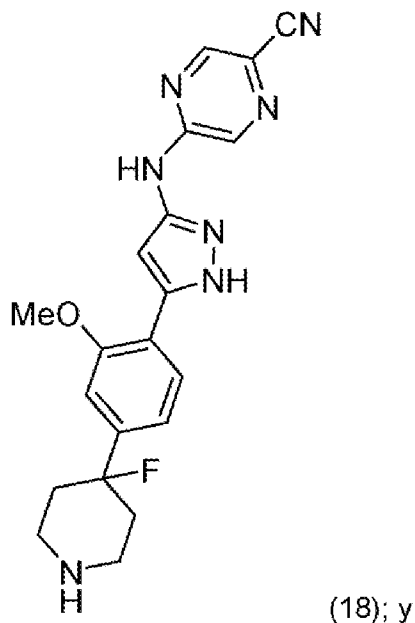
- i) un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (15) de acuerdo con la reivindicación 1;
- ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (15) con un compuesto de fórmula (16):



para formar un compuesto de fórmula (17):



ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (17) con un haluro de alquilsililo o un ácido sulfónico para formar un compuesto de fórmula (18):

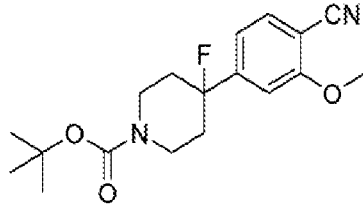


ii) interconvertir el compuesto de fórmula 18 obtenido del paso i) en 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo, por ejemplo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (18) con un agente metilante (como HCHO en presencia de un agente reductor como (AcO<sub>3</sub>)BH); y

iii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable de 5-[[5-[4-(4-fluoro-1-metil-4-piperidil)-2-metoxi-fenil]-1H-pirazol-3-il]amino]pirazina-2-carbonitrilo.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el proceso comprende además preparar el compuesto de fórmula (14) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (13):

5



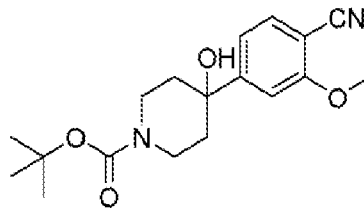
(13)

con acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) en presencia de una base.

10

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el proceso comprende además preparar el compuesto de fórmula (13) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (12):

15



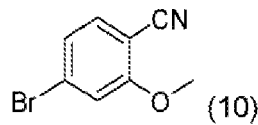
(12)

con un reactivo de desoxifluoración.

25

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el proceso comprende además preparar el compuesto de fórmula (12) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (10):

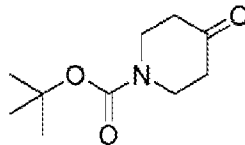
30



(10)

con un compuesto de fórmula (11):

35



40

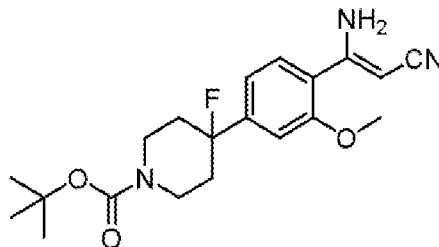
en presencia de un agente metalizante, como un reactivo de Grignard.

45

13. Un compuesto seleccionado entre:

(a) un compuesto de fórmula (14):

50



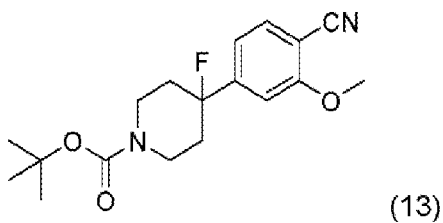
(14)

60

(b) un compuesto de la fórmula (13):

65

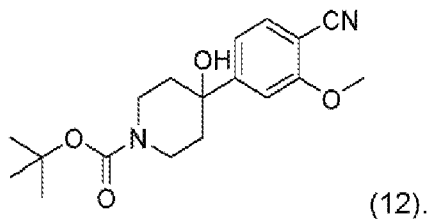
5



10

(c) un compuesto de la fórmula (12):

15



20

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en forma cristalina.

25

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto es de la fórmula (14) y tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por la presencia de picos principales en dos o más, por ejemplo tres o más, o cuatro o más, y en particular cinco ángulos de difracción ( $2\theta$ ) seleccionados entre  $7,8^\circ$ ,  $14,6^\circ$ ,  $15,4^\circ$ ,  $15,7^\circ$  y  $18,9^\circ$  ( $\pm 0,2^\circ$ ).

30

35

40

45

50

55

60

65

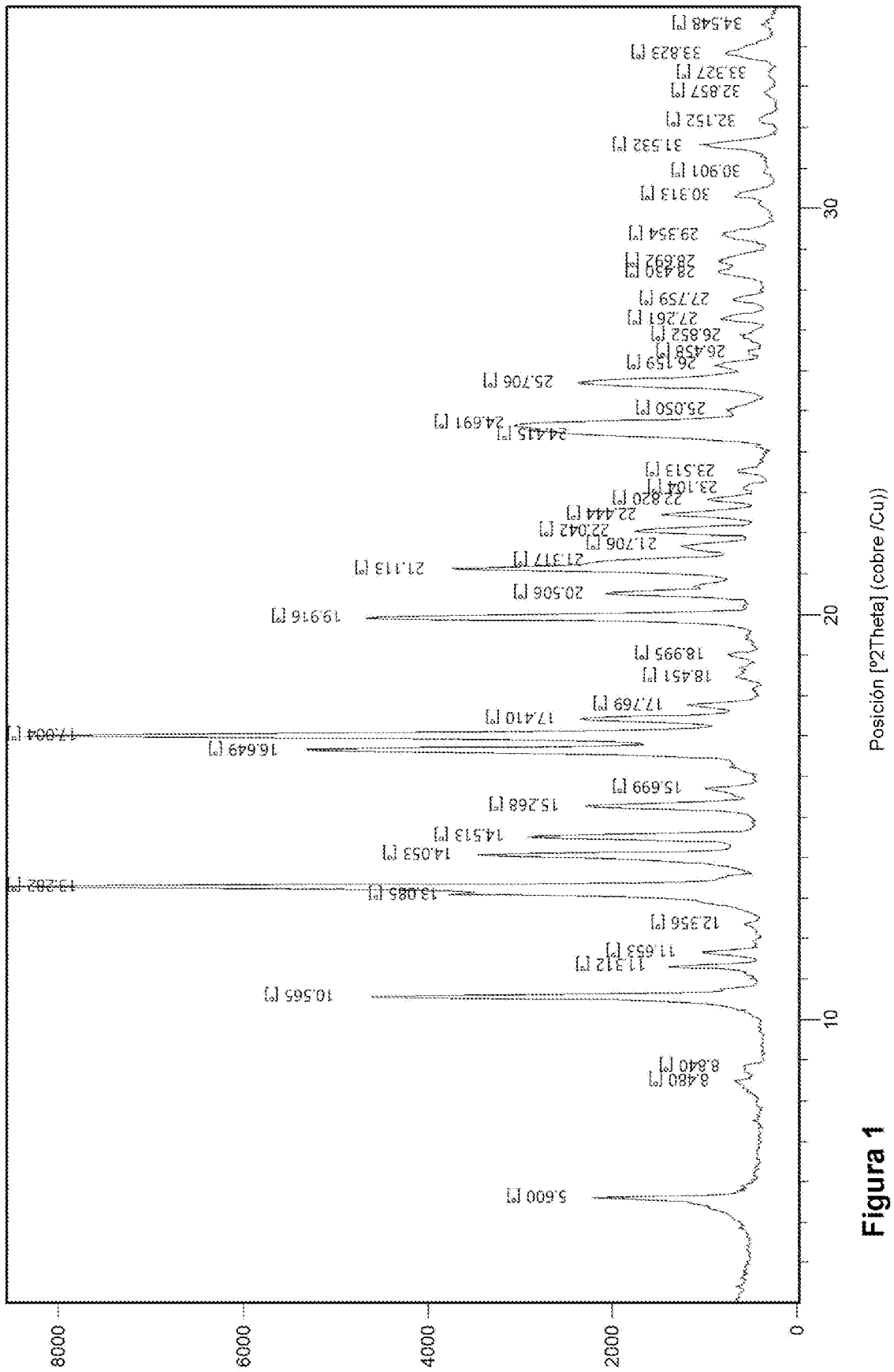


Figura 1

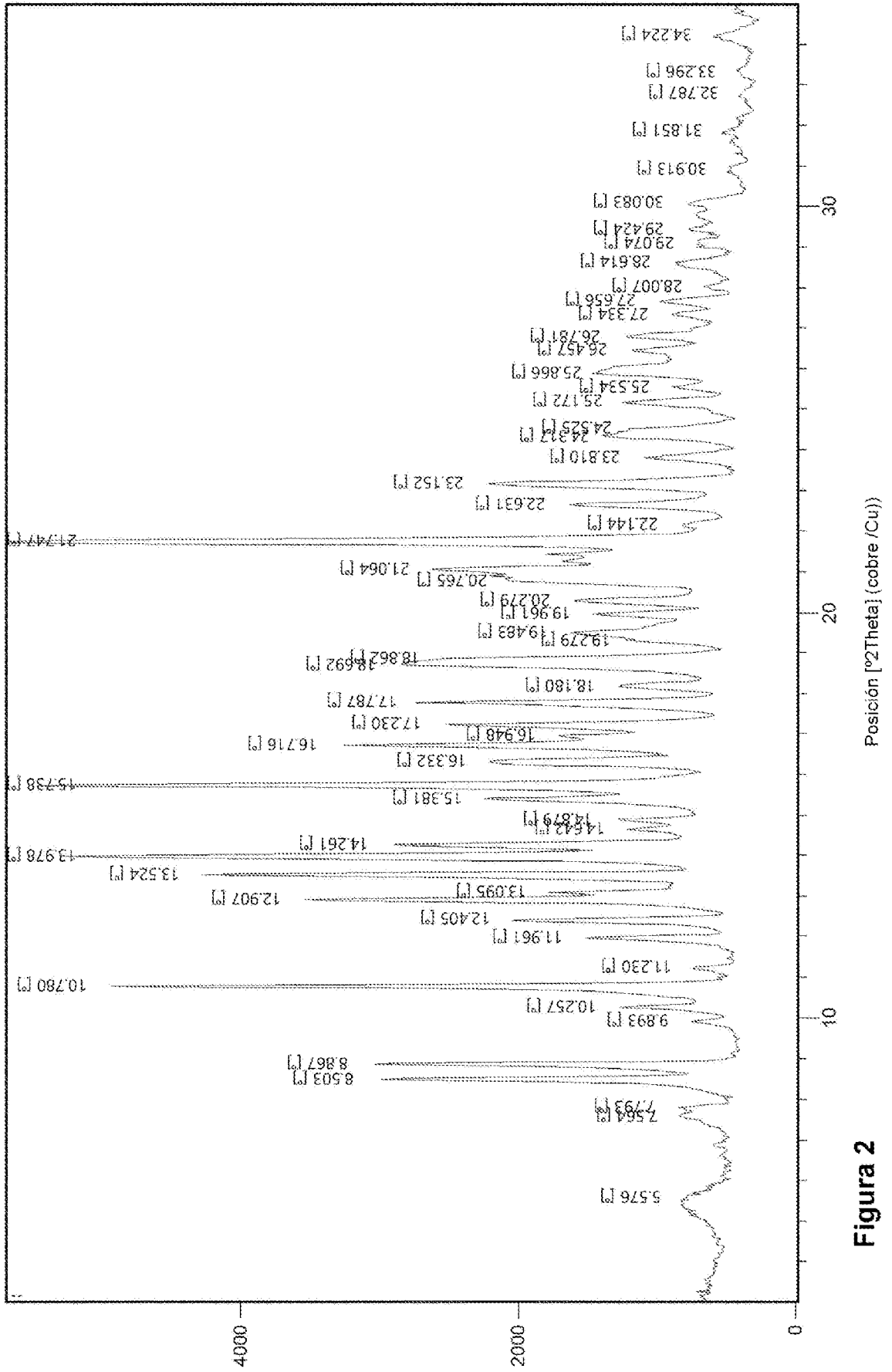


Figura 2

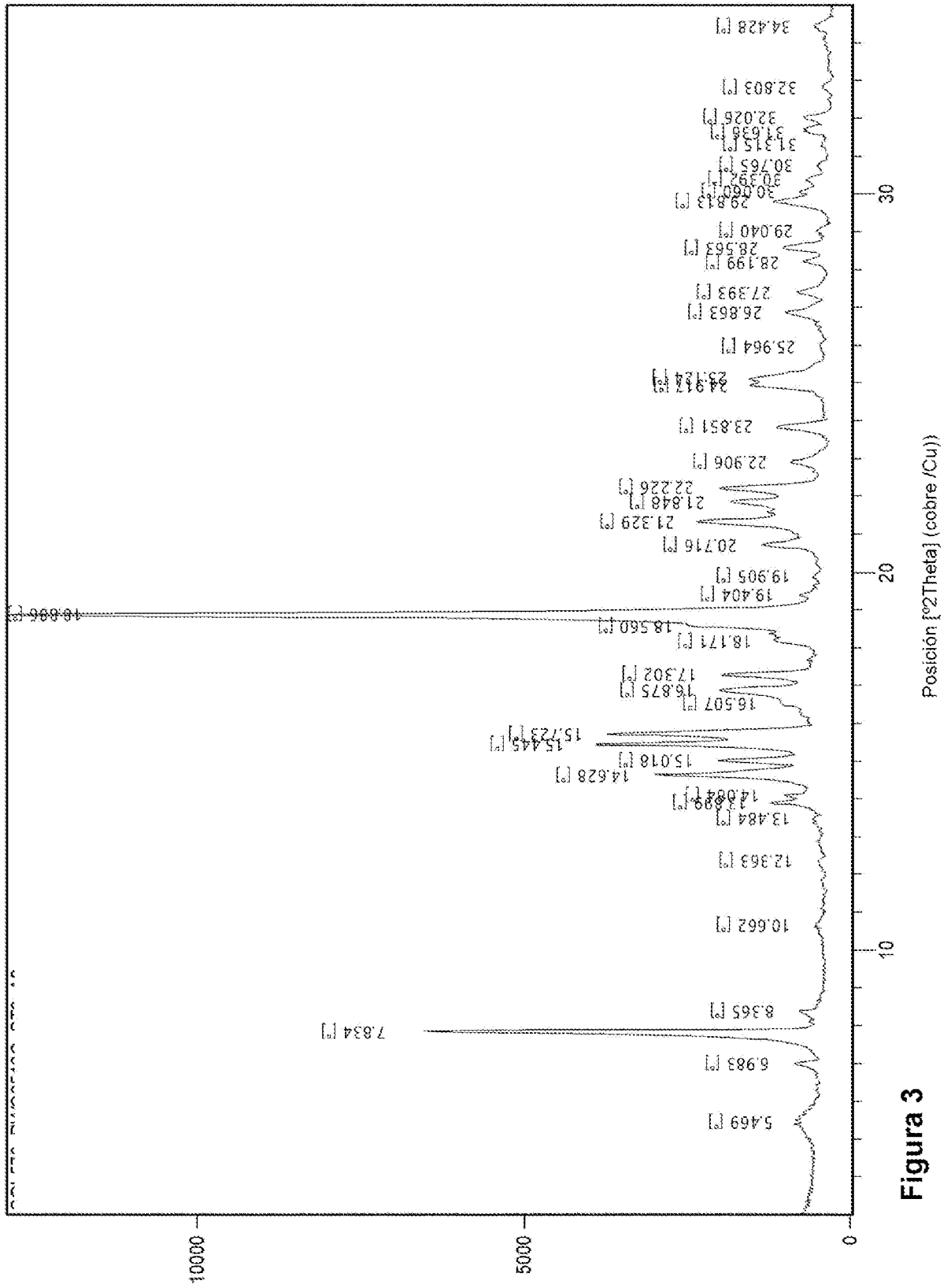


Figura 3

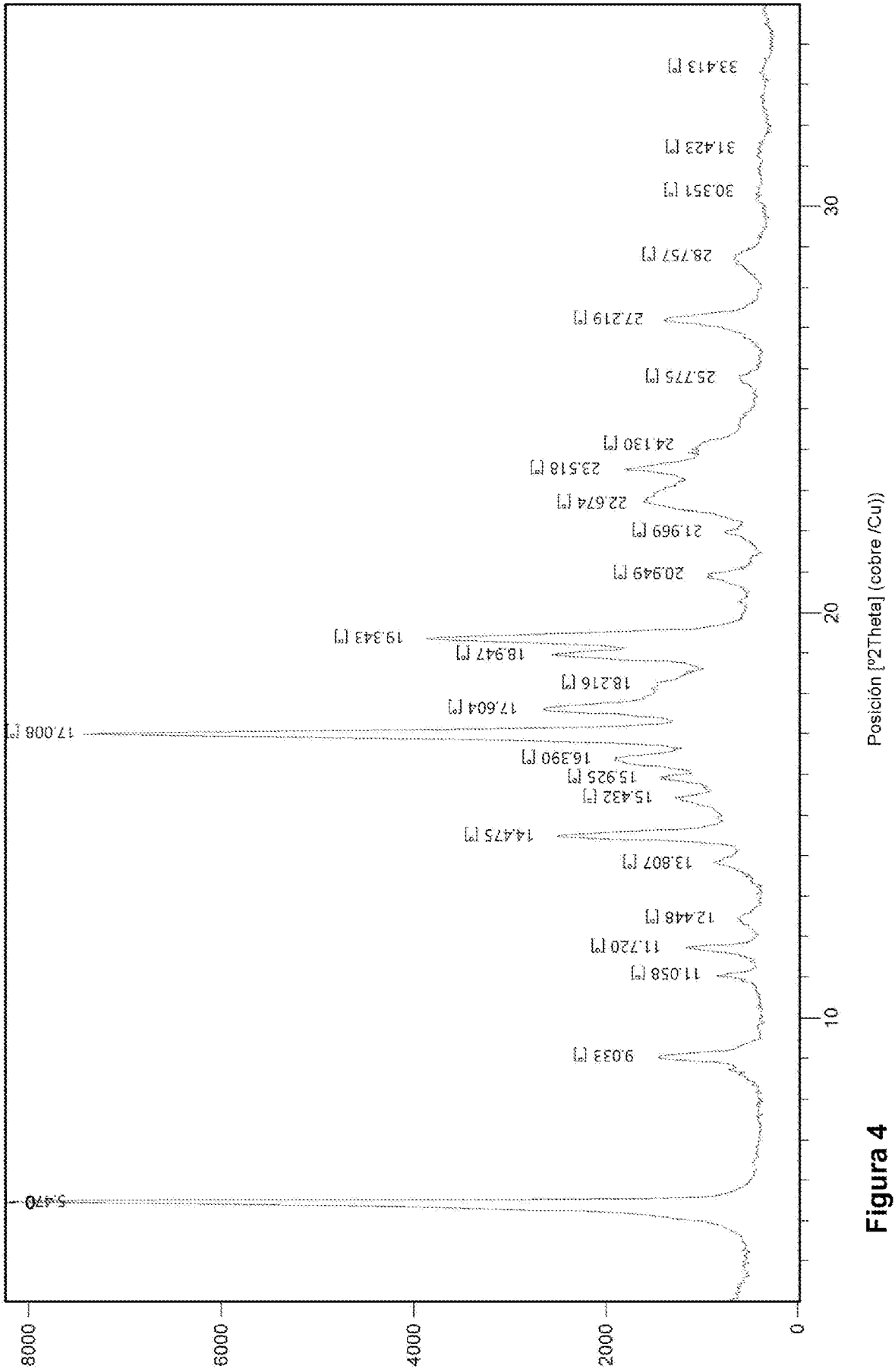


Figura 4

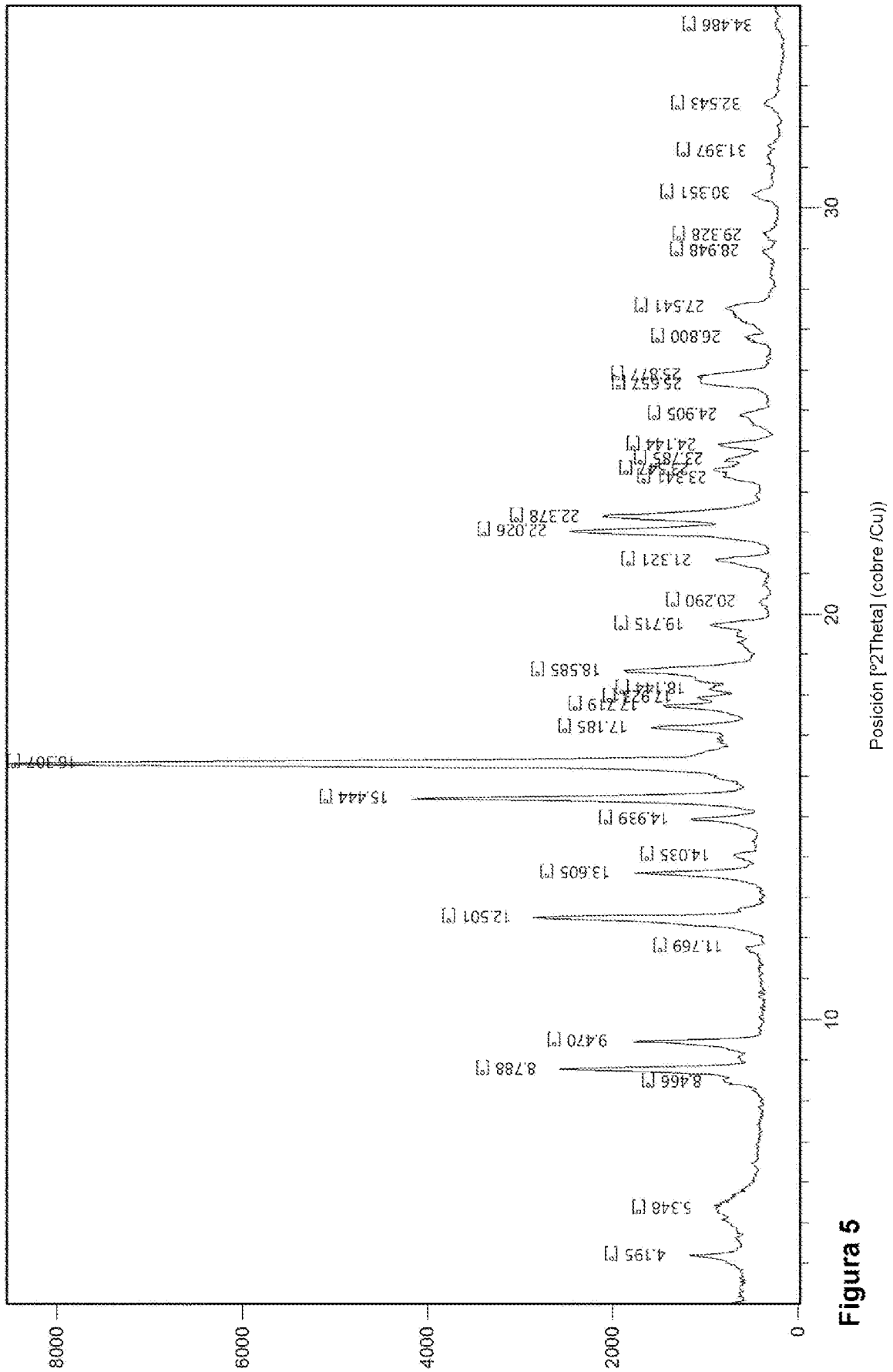


Figura 5

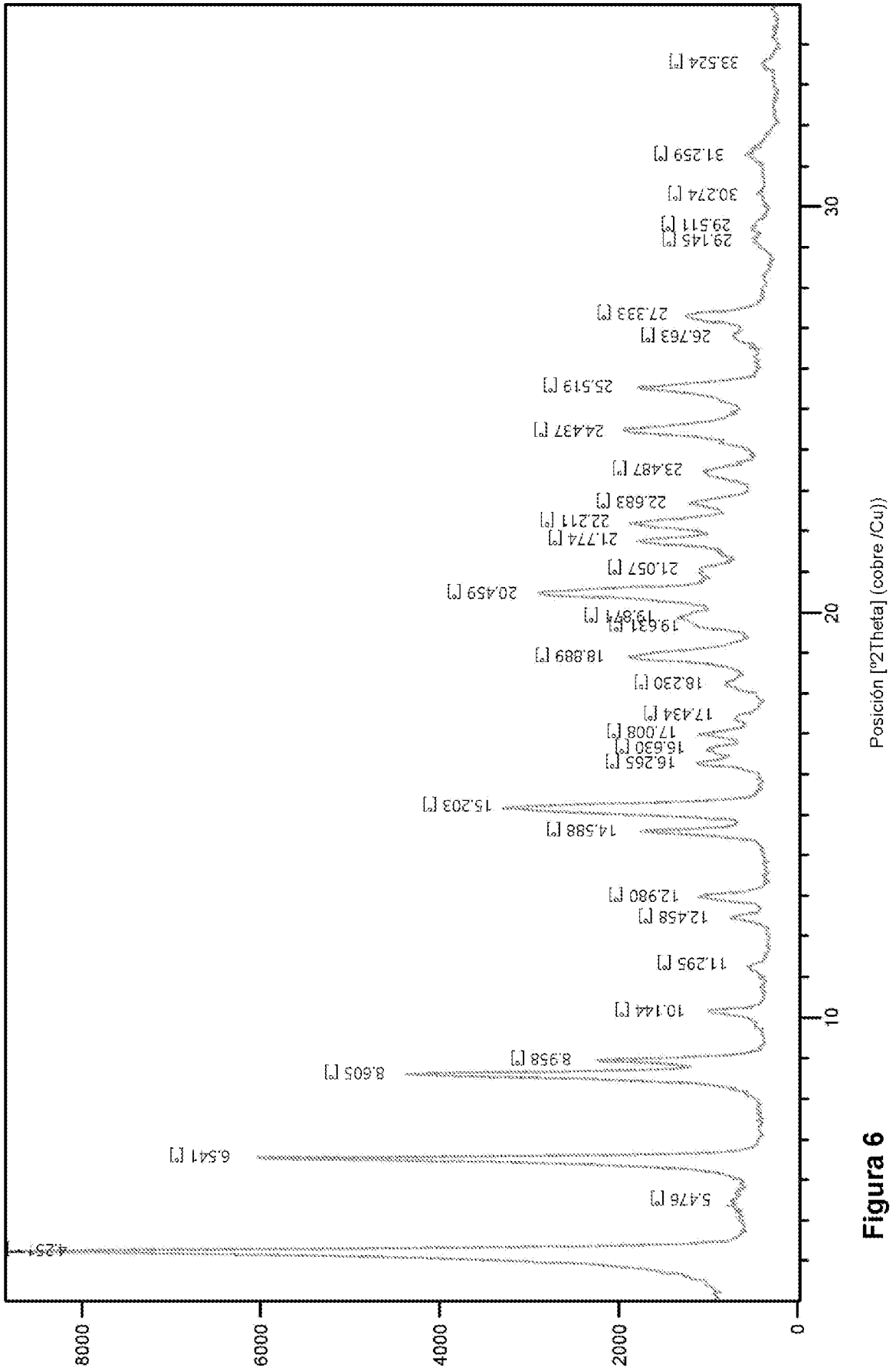


Figura 6

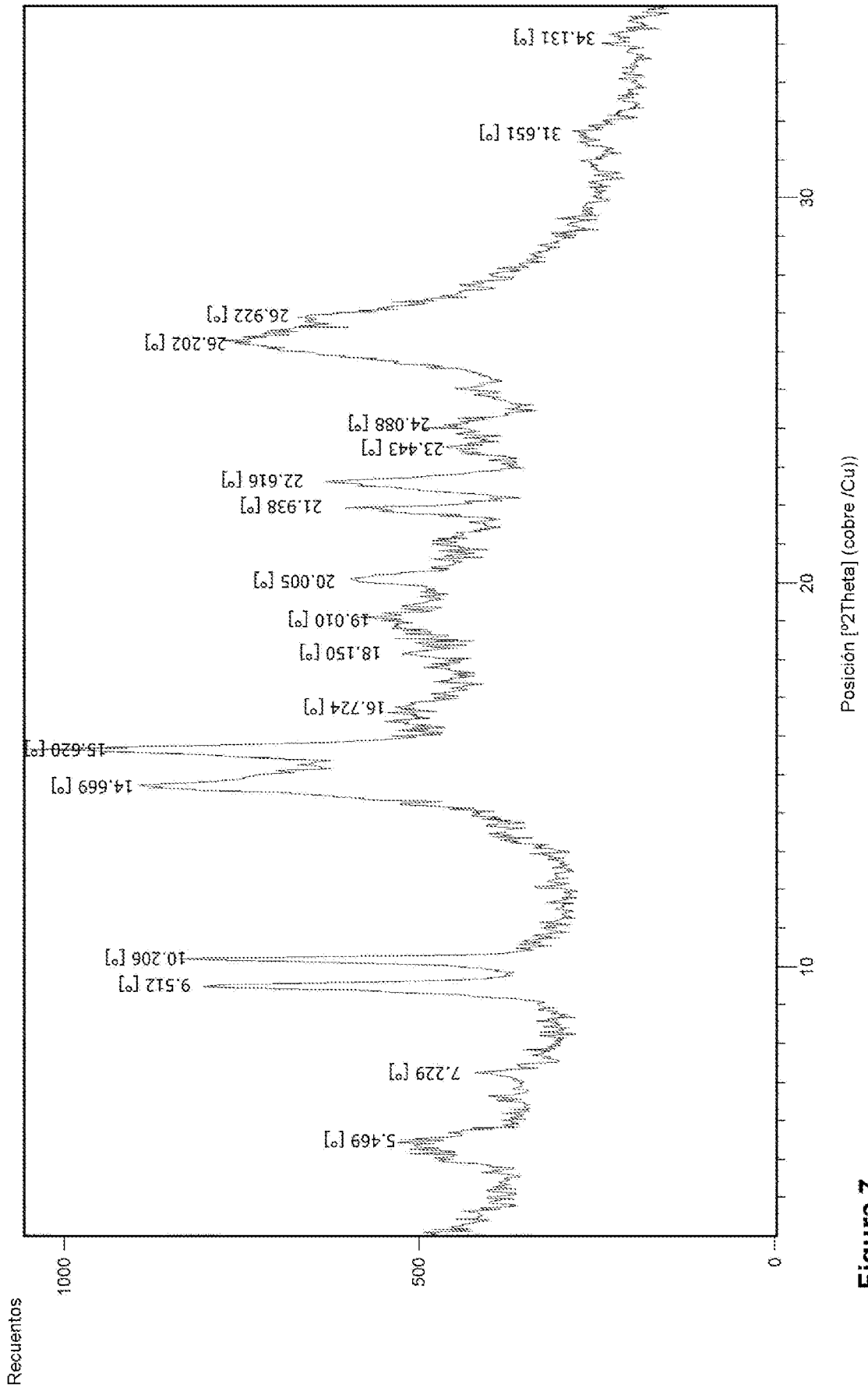


Figura 7