

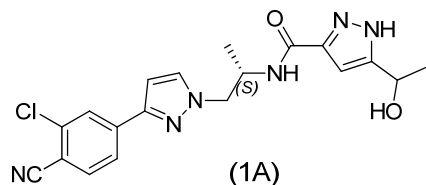
PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
ANDRÓGENO E INTERMEDIARIOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

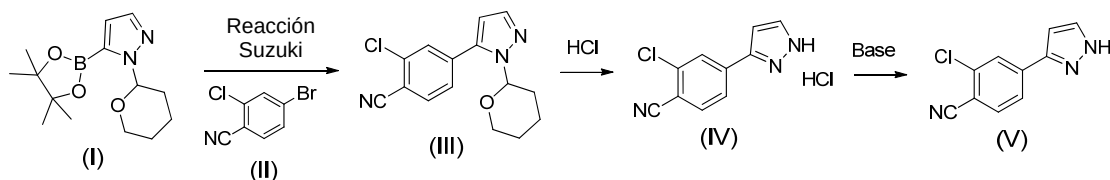
5 La invención actual se refiere a un proceso mejorado para la preparación de antagonistas del receptor andrógeno estructurados con carboxamida tales como N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida (1A) e intermediarios
10 clave de los mismos tales como 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (V).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-
15 il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxamida de la fórmula (1A) y derivados de los mismos se han descrito en W0 2011/051540. El compuesto de la fórmula (1A) y sus derivados son antagonistas del receptor andrógeno (AR) potentes que son útiles en el tratamiento de cáncer,
20 particularmente cáncer de próstata y otras enfermedades donde se desea antagonismo AR.



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



ESQUEMA DE REACCIÓN

Este proceso comprende hacer reaccionar éster pinacol del ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-borónico (I) con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (II) en una reacción Suzuki para obtener 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de la fórmula (III). La reacción Suzuki se lleva a cabo en presencia de catalizador de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y base de carbonato sódico en solvente THF-agua. Después de que la reacción se ha completado, los solventes se destilaron hasta casi secarse y se agrega agua para precipitar el compuesto de la fórmula (III). El compuesto aislado de la fórmula (III) se trata posteriormente con HCl al 10 % en etanol para obtener sal de clorhidrato de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de la fórmula (IV) que se aísla. Finalmente, se obtiene 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de la fórmula (V) al tratar el compuesto de la fórmula (IV) con hidróxido sódico en solvente

agua-metanol.

Un proceso similar para preparar el compuesto de la fórmula (V) se describe en la WO 2012/143599. La reacción Suzuki se lleva a cabo en solvente THF-tolueno-agua y también
5 se usa un catalizador de transferencia de fase (TBAB). El aislado del compuesto de la fórmula (III) se lleva a cabo al agregar agua y al destilar la fase orgánica aislada cerca del secado seguido por agregar etanol y filtrado del producto cristalino. El compuesto aislado de la fórmula (III) se trata
10 con HCl al 10 % en etanol para obtener el compuesto de la fórmula (IV). Este compuesto se disuelve en metanol para tratamiento con carbono activado y celite. La parte del metanol se destila completamente y se agrega agua y NaOH al 50 %. Después de que la reacción se completa, se destila
15 completamente el metanol y se agrega agua para precipitación del compuesto de la fórmula (V). El rendimiento total de las tres etapas es 84.5 %.

El proceso antes mencionado tiene varias desventajas. La cantidad del catalizador de cloruro de bis(trifenil-
20 fosfina)paladio(II) costoso necesario para llevar a cabo la reacción Suzuki efectivamente es alto, alrededor de 5 mol-%. El uso de HCl etanólico no es práctico y el trabajo del proceso es muy complejo debido a muchas destilaciones hasta secarse que es una operación difícil de manejar a gran escala. Por otro lado, varios aislados hacen al proceso

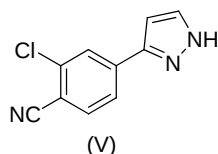
engorroso y más bajo el rendimiento.

De esta manera, hay una necesidad para un proceso más práctico y económico que sea apropiado para la fabricación de intermediarios tales como el compuesto de la fórmula (V) a gran escala.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que el compuesto de la fórmula (V) puede prepararse usando un proceso que es más práctico y económico y apropiado para uso a gran escala. En particular, la cantidad de catalizador de paladio costoso puede reducirse sustancialmente y los pasos de destilación engorrosos así como el uso de HCl etanólico se evitan. Por otro lado, el número de pasos de aislado se reducen, lo que lleva a un rendimiento más alto. Los niveles de residuos de paladio encontrados en el producto final también se reducen sustancialmente.

De esta manera, la invención actual proporciona un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de la fórmula (V)

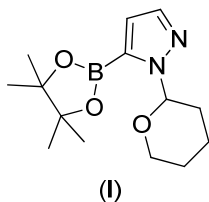


que comprende los pasos de

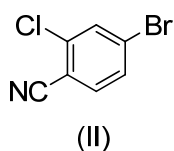
a) hacer reaccionar 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de la fórmula (I)

5

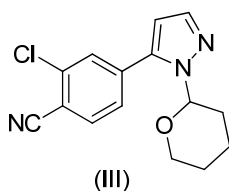


con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de la fórmula (II)



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

15



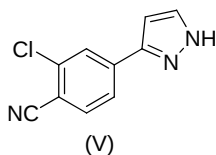
b) tratar el compuesto de la fórmula (III) con una cantidad catalítica de HCl en un solvente de metanol;

c) agregar una base para neutralizar la mezcla; y

20

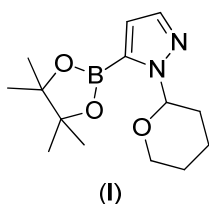
d) aislar el compuesto de la fórmula (V).

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

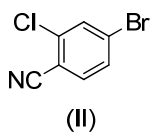


que comprende los pasos de

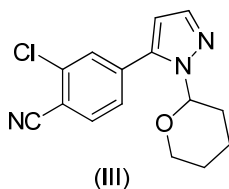
- 5 a) hacer reaccionar 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de la fórmula (I)



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



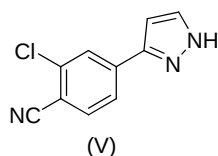
- 15 a) a una temperatura elevada en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,
trifenilfosfina y una base en un solvente acetonitrilo-agua;
- b) aislar la fase de acetonitrilo;
- c) agregar agua a la fase de acetonitrilo enfriada;
- d) aislar el 2-cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo precipitado de la fórmula (III)



- 20 e) tratar el compuesto de la fórmula (III) con una cantidad catalítica de HCl en un solvente de metanol;

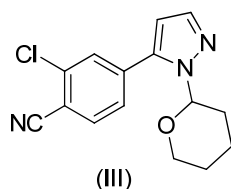
- f) agregar una base para neutralizar la mezcla;
- g) agregar agua a la mezcla; y
- h) aislar el compuesto precipitado de la fórmula (V).

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



10 que comprende los pasos de

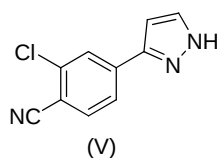
- a) tratar 2-cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de la fórmula (III)



15 con una cantidad catalítica de HCl en un solvente de metanol;

- b) agregar una base para neutralizar la mezcla;
- c) aislar el compuesto precipitado de la fórmula (V).

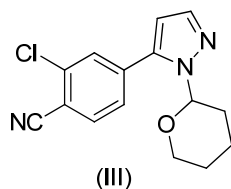
20 Todavía en otro aspecto, la invención actual proporciona un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de la fórmula (V)



que comprende los pasos de

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

5



con una cantidad catalítica de HCl en un solvente de metanol;

b) agregar una base para neutralizar la mezcla;

c) agregar agua a la mezcla; y

10

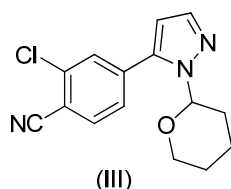
d) aislar el compuesto precipitado de la fórmula (V).

15

Todavía en otro aspecto, la invención actual proporciona el uso del compuesto de la fórmula (V) en la preparación del compuesto de la fórmula (1A), en donde el compuesto de la fórmula (V) se prepara de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

20

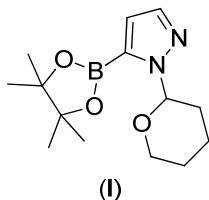
Todavía en otro aspecto, la invención actual proporciona un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de la fórmula (III)



que comprende los pasos de

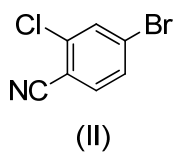
a) hacer reaccionar 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de la

fórmula (I)



5

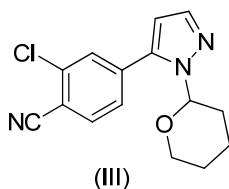
con 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de la fórmula (II)



10 a una temperatura elevada en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,
trifenilfosfina y una base en un solvente acetonitrilo-agua.

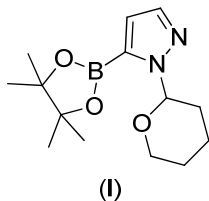
Todavía en otro aspecto, la invención actual proporciona un proceso para la preparación de 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzonitrilo de la fórmula (III)

15

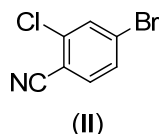


que comprende los pasos de

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



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



5 a una temperatura elevada en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,
trifenilfosfina y una base en un solvente de acetonitrilo-
agua;

- b) aislar la fase de acetonitrilo;
- c) agregar agua a la fase de acetonitrilo enfriada;
- 10 d) aislar el compuesto precipitado de la fórmula (III).

Todavía en otro aspecto, la invención actual proporciona
el uso del compuesto de la fórmula (III) en la preparación
del compuesto de la fórmula (1A), en donde el compuesto de la
fórmula (III) se prepara de acuerdo con cualquiera de los
métodos descritos anteriormente.

15

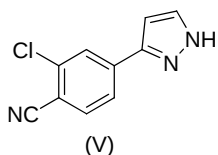
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término "mol-% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ", como se usa en la
presente, se refiere al porcentaje de la cantidad de
catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (en moles) usada en el paso de reacción
20 en relación a la cantidad de compuesto de partida (en moles).
Por ejemplo, si se usa 0.005 mol de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ por 1 mol de
bromo-2-clorobenzonitrilo en el paso de reacción a), el mol-%
de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ usado en el paso a) es $(0.005/1) * 100 \text{ mol-\%} = 0.5$
mol-%.

Tautomerismo: Ya que el átomo de hidrógeno del anillo

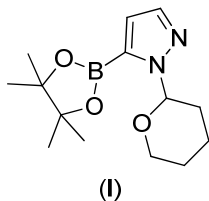
pirazol puede existir en equilibrio tautomérico entre la posición 1 y 2, se reconoce por la persona experta que las fórmulas y nombres químicos descritos en la presente que comprenden un átomo de hidrógeno en el anillo pirazol
 5 incluyen el tautómero del compuesto en cuestión. Por ejemplo, el nombre químico como "2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo" y la fórmula correspondiente (V) incluye el tautómero del compuesto, especialmente "2-cloro-4-(1H-pirazol-5-il)benzonitrilo".

10 De acuerdo con la invención actual el 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de la fórmula (V)



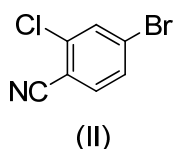
15 se prepara al

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



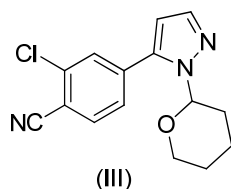
20

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



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

5



b) tratar el compuesto de la fórmula (III) con una
cantidad catalítica de HCl en un solvente de metanol;

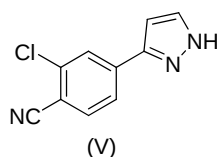
10

c) agregar una base para neutralizar la mezcla; y

d) aislar el compuesto de la fórmula (V).

De acuerdo con la invención actual, en particular, el 2-
cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo de la fórmula (V)

15

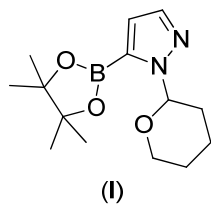


se prepara al

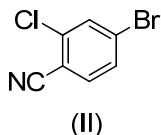
a) hacer reaccionar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-
(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de la

20

fórmula (I)



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

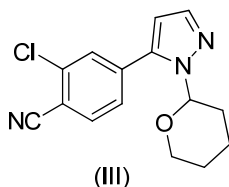


a) a una temperatura elevada en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$,
trifenilfosfina y una base en un solvente de acetonitrilo-
5 agua;

b) aislar la fase de acetonitrilo;

c) agregar agua a la fase de acetonitrilo enfriada;

d) aislar el 2-cloro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-
pirazol-5-il)benzonitrilo precipitado de la fórmula (III)



e) tratar el compuesto de la fórmula (III) con una
15 cantidad catalítica de HCl en un solvente de metanol;

f) agregar una base para neutralizar la mezcla;

g) agregar agua a la mezcla; y

h) aislar el compuesto precipitado de la fórmula (V).

Se ha encontrado que al cambiar el solvente en el paso

20 a) a mezcla acetonitrilo-agua y el catalizador a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y
trifenilfosfina, la cantidad del catalizador Pd costoso puede
reducirse sustancialmente. En particular, la cantidad de
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ por cantidad de 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de la
fórmula (II) necesaria para llevar a cabo la reacción Suzuki
es efectivamente tan baja como desde alrededor de 0.5 hasta
alrededor de 2 mol-%, preferiblemente desde alrededor de 0.6

hasta alrededor de 0.8 mol-%. Por otro lado, después de completar la reacción Suzuki el solvente acetonitrilo-agua forma dos fases líquidas separadas y el aislado del compuesto de la fórmula (III) de la fase de acetonitrilo es fácil sin
5 la necesidad de ningún paso de destilación.

Los compuestos de la fórmula (I) y (II) están comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Para llevar a cabo la reacción Suzuki, la mezcla de
10 acetonitrilo, agua, la base y 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de la fórmula (II) puede primero ponerse a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por alrededor de 15 hasta 60 min, por ejemplo alrededor de 30 min. La reacción preferiblemente se lleva a cabo bajo flujo de nitrógeno. De esta manera, se
15 remueve el aire, por ejemplo, al poner a reflujo y se reemplaza por nitrógeno. En el solvente acetonitrilo-agua la relación de acetonitrilo a agua generalmente es desde alrededor de 25:75 hasta alrededor de 75:25, preferiblemente desde alrededor de 35:65 hasta alrededor de 65:35, más
20 preferiblemente desde alrededor de 40:60 hasta alrededor de 60:40, por ejemplo 50:50, por volumen. La base de manera apropiada es una base inorgánica, preferiblemente carbonato de potasio.

La mezcla se enfría entonces de manera apropiada hasta 60-70°C y se agregan $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y trifenilfosfina. La relación

molar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a trifenilfosfina a usarse en el proceso de manera apropiada es alrededor de 1:3. La cantidad de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ por cantidad de 4-bromo-2-clorobenzonitrilo de la fórmula (II) generalmente es desde alrededor de 0.5 hasta alrededor de 2 mol-%, preferiblemente desde alrededor de 0.6 hasta alrededor de 0.8 mol-%. El compuesto de la fórmula (I) puede disolverse en acetonitrilo y agregarse lentamente, por ejemplo durante 0.5 h, a la mezcla. La mezcla de reacción se agita entonces a un temperatura desde alrededor de 60 hasta alrededor de 75°C, preferiblemente a $70 \pm 3^\circ\text{C}$, por un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, típicamente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 5 h, por ejemplo 2 h. El agua se separa y se forman las fases de acetonitrilo y la fase de agua puede descartarse de la mezcla de manera apropiada a la temperatura de 65-70°C. Una base, tal como amoniaco acuoso (25 %), puede agregarse a la fase de acetonitrilo aislada en esta etapa con objeto de prevenir un posible desprendimiento del anillo tetrahidropiraniolo del compuesto de la fórmula (III). El compuesto de la fórmula (III) puede entonces precipitarse al enfriar la mezcla, por ejemplo hasta $20 \pm 5^\circ\text{C}$, y al agregar gradualmente agua a la mezcla enfriada. La cantidad de agua a agregarse de manera apropiada es alrededor de 80 - 120 %, por ejemplo alrededor de 100 %, por volumen del solvente de acetonitrilo. La mezcla puede agitarse a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ por un periodo para completar la

precipitación del compuesto de la fórmula (III), por ejemplo por alrededor de 6 hasta 24 h. El producto precipitado puede aislarse, por ejemplo al filtrar, y lavar con acetonitrilo-agua y secar por ejemplo a presión reducida a alrededor de 5 50-60°C.

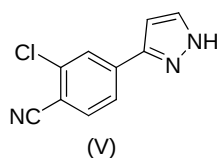
Por otro lado, se ha encontrado que la conversión del compuesto de la fórmula (III) al compuesto de la fórmula (V) puede llevarse a cabo en un proceso de un sólo paso sin aislado del compuesto de la fórmula (IV). No son necesarios 10 pasos de destilación y el proceso puede llevarse a cabo usando sólo una cantidad catalítica de HCl acuoso al 30%, lo que es mucho más práctico que el uso de HCl etanólico. El aislado del compuesto de la fórmula (V) es fácil y el proceso como un todo proporciona rendimiento mejorado.

15 La conversión del compuesto de la fórmula (III) al compuesto de la fórmula (V) puede llevarse a cabo al mezclar el compuesto de la fórmula (III), metanol y una cantidad pequeña de HCl al 30% (acuoso) de manera apropiada a temperatura reducida, tal como 0 - 15°C, por ejemplo 10 ± 20 3°C. La cantidad de HCl puede ser desde alrededor de 0.05 hasta alrededor de 0.1, por ejemplo 0.08, equivalentes mol por un mol del compuesto de la fórmula (III). La mezcla se agita a la temperatura anterior por un periodo de tiempo necesario para que se presente la separación del anillo tetrahidropiraniolo, tal como 0.5 a 5 h, por ejemplo 2 h. Una

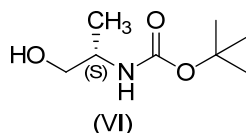
base, por ejemplo amoniaco acuoso (25 %), se agrega entonces a la mezcla a la temperatura anterior. Posteriormente, se agrega agua gradualmente, por ejemplo a 10-20°C, y la mezcla se agita, por ejemplo por un periodo de 6 a 24 h. La cantidad
5 de agua a agregarse de manera apropiada es alrededor de 30 - 50 %, por ejemplo 35 - 40 %, por volumen del solvente de metanol. El compuesto de la fórmula (V) puede precipitarse al enfriar la mezcla, por ejemplo hasta alrededor de 0 - 5°C, y se agita a esta temperatura por un periodo de tiempo
10 suficiente para completar la precipitación, de manera apropiada desde alrededor de 1 hasta alrededor de 8 h, por ejemplo desde alrededor de 3 hasta alrededor de 5 h. El producto precipitado puede aislarse, por ejemplo al filtrar, y lavar con mezcla de agua:metanol fría 3:1 y secar por
15 ejemplo a presión reducida a alrededor de 50-60°C.

El compuesto de la fórmula (1A) puede prepararse a partir del compuesto de la fórmula (V), por ejemplo, usando los métodos descritos en WO 2011/051540 y WO 2012/143599. Por ejemplo, de acuerdo con una modalidad, el proceso para la
20 preparación del compuesto de la fórmula (1A) comprende los pasos de

i) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (V)

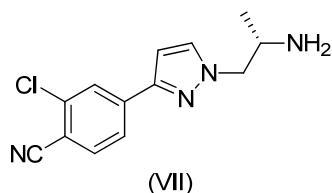


con el compuesto de la fórmula (VI)



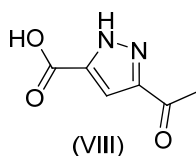
para producir el compuesto de la fórmula (VII);

5



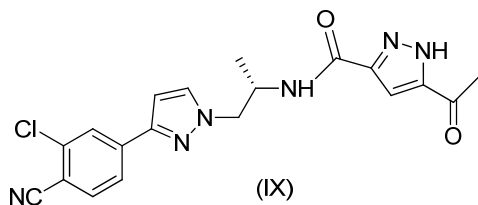
j) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con el compuesto de la fórmula (VIII)

10



para producir el compuesto de la fórmula (IX); y

15



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

20

La reacción del paso i) puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando las condiciones de la reacción Mitsunobu, por ejemplo a temperatura ambiente en presencia de trifenilfosfina y DIAD (diisopropilazodicarboxilato) en un solvente apropiado, por ejemplo THF o EtOAc, seguido por desprotección Boc por tratamiento con HCl y finalmente con

una base tal como NaOH.

El paso de reacción j) puede llevarse a cabo a temperatura ambiente en presencia de un sistema de agente de activación y de acoplamiento apropiado tales como una
5 combinación de DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y HOBt anhidro (1-hidroxibenzotriazol) en un solvente apropiado, por ejemplo DCM. Como una alternativa a HOBt, puede usarse HBTU (O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-
10 hexafluorofosfato). Alternativamente, puede usarse una combinación de DIPEA y T3P (anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico) como un sistema de agente de activación y de acoplamiento.

El paso de reacción k) puede llevarse a cabo a
15 temperatura ambiente al tratar el compuesto de la fórmula (IX) con un agente de reducción, por ejemplo borohidruro sódico, en un solvente apropiado, por ejemplo etanol, seguido por tratar la mezcla con HCl acuoso.

La invención se ilustra además por los siguientes
20 ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. Preparación de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de la fórmula (I)

El 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (5 kg), THF (7.0 l) y tolueno (28 l) se mezclaron a temperatura ambiente

(TA) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 0°C, n-BuLi (17.9 kg, 1.42 M en hexanos) se agregó gota a gota a 0-5°C durante un periodo de 2-3 h y la mezcla se agitó a 0-5°C durante 1 h. El borato de triisopropilo (6.8 kg) se
5 agregó gota a gota a 0-5°C durante un periodo de 45 min. La mezcla se llevó hasta TA y se agita durante 1-2 h. El pinacol (3.88 kg) se agregó en porciones a la mezcla a TA durante un periodo de 20-30 min seguido por agitación durante 45 min. La mezcla se enfrió hasta 0°C y el ácido acético (3.9 kg) se
10 agregó gota a gota durante un periodo de 30 min a 0-5°C. La mezcla se llevó hasta TA y se mantiene durante 12-14 h. La mezcla se enfrió entonces hasta 0°C y el agua (20) se agregó gota a gota a 0-5°C durante un periodo de 30 min. La mezcla se llevó hasta TA y se agita durante 30 min. La capa acuosa
15 se separó y extrajo con tolueno (20 l). La capa orgánica combinada se lavó con solución al 10 % de NaHCO₃ (22 l) seguido por agua (20 l). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida debajo de 60°C. El compuesto crudo obtenido se co-destiló entonces con heptano (7 l). Al residuo obtenido
20 se le agregó heptano (5 l) y la mezcla se agitó a 0-5°C durante 1-2 h. El sólido se filtró entonces, se lava con heptano frío (5 l) y seca a 25-30°C durante 2-3 h. Rendimiento 6.2 kg (67.8%), pureza HPLC 99.8.

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

El acetonitrilo (50 ml), agua (50 ml), carbonato de potasio * H₂O (21.7 g, 2.07 eqv.) y 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (II) (14.0 g, 1.00 eqv.) se cargaron. La mezcla se puso a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por
 5 alrededor de 0.5 h. La mezcla se enfrió hasta 60-70°C bajo protección de nitrógeno. El acetato de paladio(II) Pd(OAc)₂ (0.10 g, 0.007 eqv.) y trifenilfosfina (0.40 g, 0.024 eqv.) se agregaron bajo protección de nitrógeno. El 1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-
 10 1H-pirazol (I) (21.0 g, 1.17 eqv.) se disolvió en acetonitrilo (30 ml). Se removió el aire por vacío y se reemplaza por nitrógeno. Esta solución se agregó a la mezcla de reacción en alrededor de 0.5 h a 70 ± 3°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70 ± 3°C. La fase acuosa se
 15 separó completamente y removió de la mezcla de reacción a 65-70°C. Se agregó 2 ml de amoníaco acuoso (25 %) a la mezcla de reacción la cual se enfrió entonces hasta 20 ± 5°C. El agua (80 ml) se agregó gradualmente a 20 ± 5°C. La mezcla se agitó durante la noche a 20 ± 5°C. El producto cristalino se filtró
 20 y lavó dos veces con acetonitrilo:agua 1:1 (20 ml). El producto se secó bajo presión reducida a 50-60°C. Rendimiento 17.18 g (92.3 %). Pureza HPLC 99.8 %.

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

El 2-cloro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-pirazol-5-

il)benzonitrilo (III) (10.0 g, 1.00 eqv.) y metanol (40 ml) se cargaron. Se agregó HCl al 30% (0.3 ml, 0.08 eqv.) a $10 \pm 3^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó durante 2 h a $10 \pm 3^\circ\text{C}$. Se agregó amoníaco acuoso (25 %) (3.0 ml, 1.1 eqv.) a $10 \pm 5^\circ\text{C}$. Se
 5 agregó agua (15 ml) gradualmente a $10\text{-}20^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó durante la noche a $20 \pm 5^\circ\text{C}$. La mezcla se enfrió entonces hasta $0\text{-}5^\circ\text{C}$ y se agita durante 4 h a $0\text{-}5^\circ\text{C}$. El producto cristalino se filtró y lavó con mezcla de agua:metanol fría 3:1 (30 ml) y secar a $50\text{-}60^\circ\text{C}$. Rendimiento
 10 6.78 g (95.8 %). pureza HPLC 99.7 %.

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

Se colocaron 15 g (73.7 mmol) de 2-cloro-4-(1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (V), 26.5 g (151 mmol) de (S)-*tert*-butil-1-
 15 hidroxipropan-2-ilcarbamato (VI), trifenilfosfina (39,6 g, 151 mmol) y 84 ml de EtOAc en el recipiente de reacción bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta $10 \pm 5^\circ\text{C}$. DIAD (29,7 ml, 151 mmol) se agregó uniformemente durante 4 h bajo agitación mientras se mantiene la temperatura a $10 \pm$
 20 10°C . La mezcla se entibió hasta $20 \pm 5^\circ\text{C}$ y agita durante la noche. Se agregó HCl concentrado (31.1 ml, 295 mmol) gota a gota durante 10 - 30 min bajo agitación mientras se mantiene la temperatura a $30 \pm 5^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a $45 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta que la reacción se completó. Se agregó agua (82.5 ml) y la temperatura se ajustó hasta $35 \pm 5^\circ\text{C}$. Se agregó entonces

DCM (105 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente por al menos 1 min y las capas se dejaron separar por 10 min. La capa orgánica se aisló y se lavó con 60 ml de agua tibia. Las fases acuosas se combinaron y lavaron con 75 ml de DCM.

5 Posteriormente 75 ml de DCM y 19.3 ml (125 mmol) de solución de amonio al 25 % (NH_4OH) se agregó a la fase acuosa. El pH se ajustó hasta arriba de 9 por la adición de NaOH al 50 % y la mezcla se agitó a $40 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta que la reacción se completó. El pH se ajustó hasta arriba de 9 por la adición de

10 NaOH al 50 %. La solución se filtró a través del celite a 35°C , las capas se separaron y la fase orgánica se aisló. Se destiló el DCM a presión normal hasta que quedaron 25 ml de la solución. Se agregó 2-propanol (4.65 ml) y la temperatura se ajustó hasta alrededor de 50°C . Posteriormente se agregó

15 90 ml de N-heptano durante 1 h. La solución se sembró cuando alrededor de 22 ml de N-heptano se habían agregado. La mezcla se enfrió hasta $0 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 6 h y luego se agita durante la noche. El producto precipitado se aisló al filtrar, se lava con N-heptano (30 ml) y secar bajo vacío a 50°C .

20 Rendimiento 81.8 %.

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

El 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxilato (5 g, 29.7 mmol), agua (30 ml) e hidróxido sódico al 48 % (2.83 ml, 52.0 mmol) se agregaron cuidadosamente en el recipiente de reacción. La

mezcla se entibió hasta 60-65°C y se agita hasta que la reacción se completó. La mezcla se enfrió entonces hasta 50°C. Se agregó HCl al 30% (2.83 ml, 26.8 mmol) a 50°C durante 1 h y la mezcla se sembró al final de la adición de
5 HCl. La mezcla se agitó durante 2 h. Se agregó HCl adicional al 30% (2.451 ml, 23.19 mmol) a 50°C durante 3 h seguido por agitación a 50°C durante 30 min. El producto precipitado se aisló al filtrar, se lava con agua (5 ml) y luego con metanol (2.5 ml) y se seca bajo vacío a 60°C. Rendimiento 92.8 %.

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

Se colocaron 6.80 g (44.1 mmol) de ácido 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxílico (VIII), DCM (76 ml), 10.33 g (38.3
15 mmol) de (S)-4-(1-(2-aminopropil)-1H-pirazol-3-il)-2-clorobenzonitrilo (VII) y DIPEA (18.04 ml, 104 mmol) en el matraz de reacción bajo atmósfera de nitrógeno a alrededor de 20°C. La mezcla se enfrió hasta 5°C. Posteriormente 28.2 ml (49.9 mmol) de T3P (anhídrido cíclico del ácido 1-
20 propanfosfónico) en EtOAc (50 %) se agregó durante 2 h bajo agitación vigorosa a alrededor de 10°C. La mezcla se agitó a 10 ± 3°C durante la noche. Posteriormente se agregó etanol (30 ml) a la mezcla. Alrededor de 70 ml de DCM se destiló entonces a alrededor de 60°C y la mezcla se sembró a alrededor de 60°C seguido por agitación durante 30 min a esta

temperatura. Una mezcla de agua (40 ml), 0.75 ml de HCl al 30% en agua y etanol (10 ml) se agregó entonces durante alrededor de 2 h seguido por agitación a $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ por alrededor de 2 h. La mezcla se enfrió hasta $5-10^{\circ}\text{C}$ durante 4 h seguido por agitación a esta temperatura durante la noche. El producto precipitado se aisló al filtrar, se lava con 2 x 30 ml de agua y 1 x 20 ml de etanol, y seca bajo vacío a 60°C durante la noche. Rendimiento 87.5 %.

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

Se pusieron 100 mg (0.25 mmol) de (S)-5-acetil-N-(1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)propan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (IX) y 5ml de EtOH en un matraz de reacción y se agregó 19 mg (0.5 mmol) de borohidruro de sodio lentamente como una suspensión de EtOH. La reacción se agitó durante la noche hasta completarse. Se agregaron 0.5 ml de agua y 1ml de HCl 0.5 M gota a gota. La solución se evaporó hasta secarse y se agregó 20 ml de DCM. La mezcla se lavó con 10 ml de NaHCO_3 1 M y 10 ml de agua seguido con secado sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y evaporación, se obtuvo 76 mg del producto. Rendimiento 76 %.