

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 705**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/535** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2008 E 08841784 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2214675**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos de tienopirimidina**

30 Prioridad:

**25.10.2007 US 982562 P**

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

**24.01.2014**

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (100.0%)  
1 DNA Way  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**BABU, SRINIVASAN;  
CHENG, ZHIGANG;  
REYNOLDS, MARK E.;  
SAVAGE, SCOTT J.;  
TIAN, QINGPING y  
YAJIMA, HERBERT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 439 705 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de compuestos de tienopirimidina

**Campo de la Invención**

5 La invención se refiere de manera general a procesos para la preparación y purificación de compuestos de tienopirimidina con actividad anti-cáncer y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad de la PI3 quinasa.

**Antecedentes de la invención**

10 El fosfatidilinositol (más adelante abreviado como "PI" del Inglés "Phosphatidylinositol") es uno de un número de fosfolípidos encontrados en las membranas celulares. En los últimos años ha llegado a estar claro que el PI juega un importante papel en la transducción de la señal intracelular. La señalización celular vía fosfoinosítidos 3'-fosforilados ha estado implicada en una diversidad de procesos celulares, por ejemplo, transformación maligna, señalización del factor de crecimiento, inflamación e inmunidad (Rameh et al. (1999) J. Biol. Chem., 274:8.347-8.350). La enzima responsable de la generación de estos productos de señalización fosforilados, fosfatidilinositol 3-quinasa (también referida como PI 3-quinasa o PI3K), originalmente se identificó como una actividad asociada con oncoproteínas víricas y receptores tirosina quinasas de factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el 3-hidroxilo del anillo inositol (Panayotou et al. (1992) Trends Cell Biol. 2:358-60).

15 Fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K, del Inglés "Phosphoinositide 3-kinases") son quinasas lipídicas que fosforilan lípidos en el residuo 3-hidroxilo de un anillo inositol (Whitman et al. (1988) Nature, 332:664). Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP3s) generados mediante las PI3-quinasas actúan como segundos mensajeros reclutando quinasas con dominios de unión a lípido (incluyendo regiones de homología a pleckstrina (PH, del Inglés "Pleckstrin Homology")), tal como Akt y quinasa-1 dependiente de fosfoinosítido (PDK1, del Inglés "Phosphoinositide-dependent kinase 1"). La unión de Akt a PIP3s de membrana causa la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo en contacto Akt con PDK1, el cual es responsable de la activación de Akt. La fosfatasa supresora de tumor, PTEN, desfosforila PIP3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-quinasas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares incluyendo la regulación del ciclo celular, la proliferación, la supervivencia, la apoptosis y la movilidad y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como cáncer, diabetes e inflamación inmune (Vivanco et al. (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al. (1998) Cancer 83:41).

20 La principal isoforma de PI3-quinasa en cáncer es la PI3-quinasa de Clase I, p110  $\alpha$  (alfa) (documentos US 5824492; US 5846824; US 6274327). Otras isoformas están implicadas en enfermedad cardiovascular e inmune-inflamatoria (Workman P. (2004) Biochem Soc. Trans. 32:393-396; Patel et al. (2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research (Resumen LB-247) 95th Annual Meeting, 27-31 de Marzo, Orlando, Florida, USA; Ahmadi K. y Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz WJ, Lane MD eds.) Elsevier/Academic Press).

25 La ruta PI3 quinasa/Akt/PTEN es un objetivo atractivo para el desarrollo del fármaco para el cáncer puesto que tales agentes se esperaría que inhibieran la proliferación, inviertan la represión de la apoptosis y superaran la resistencia a agentes citotóxicos en las células cancerígenas. Se ha informado de inhibidores de PI3 quinasa (Yaguchi et al. (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; documentos US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; US 6703414; WO 97/15658; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070).

30 Los compuestos de tienopirimidina, que incluyen la Fórmula I, tienen actividad de unión a p110 alfa, inhibidora de PI3 quinasa e inhiben el crecimiento de las células cancerígenas (documentos WO 2006/046031; US 2008/0039459; US 2008/0076768; US 2008/0076758; WO 2008/070740; WO 2008/073785).

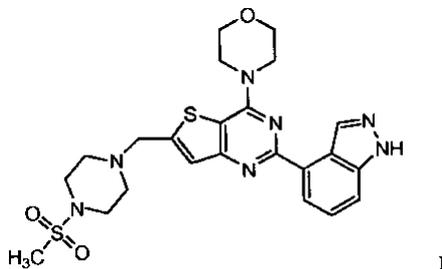
35 El compuesto de Fórmula I, GDC-0941 (Genentech Inc.), es un inhibidor de PI3K oralmente biodisponible selectivo con propiedades farmacocinéticas y farmacéuticas prometedoras (Folkes et al. (2008) Jour. Med. Chem. 51:5.522-5.532; Belvin et al., American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 99th: 15 de Abril, Resumen 4004; Folkes et al., American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 99th: 14 de Abril, Resumen LB-146; Friedman et al., American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008, 99th: 14 de Abril, Resumen LB-110).

40 Las combinaciones terapéuticas de Fórmula I y ciertos agentes quimioterapéuticos están descritos en "Combinations of Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitor Compounds and Chemotherapeutic Agents, and Methods of Use" Belvin et al., fecha de presentación 10 de Septiembre de 2008; documento US Ser. N° 12/208,227.

55

**Compendio de la Invención**

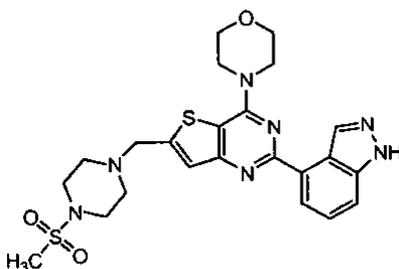
La presente invención se refiere a la preparación del compuesto de fórmula I, el cual se llama 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina y tiene la estructura:



I

5 El compuesto de Fórmula I incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, metabolitos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El compuesto de Fórmula I es un inhibidor potente de PI3K con propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas similares al fármaco. El compuesto de Fórmula I presenta selectividad para PI3Ks de clase **1a** por encima de la clase **1b**, en particular para el subtipo P110 alfa (documentos US 2008/0039459; US 2008/0076768; US 2008/0076758).

10 Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para preparar 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina de Fórmula I:

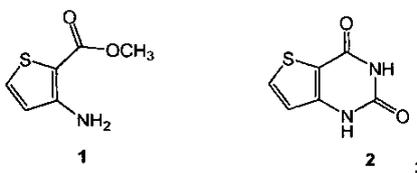


I

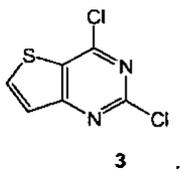
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

dicho proceso comprende:

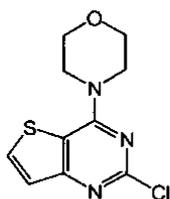
15 (a) hacer reaccionar 3-aminotieno-2-carboxilato de metilo **1** y cianato de potasio para producir tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2**



(b) hacer reaccionar **2**, tricloruro de fosforilo, y N,N-dimetilanilina para producir 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina **3**

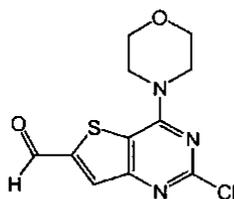


(c) hacer reaccionar **3** y morfolina para producir 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **4**



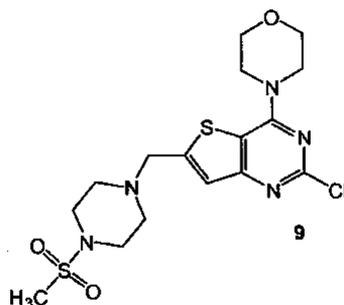
4 ;

(d) hacer reaccionar **4** con n-butillitio y a continuación dimetilformamida para producir 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehido **5**



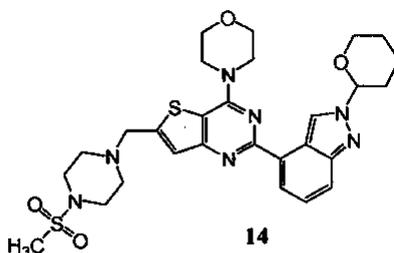
5 .

5 (e) hacer reaccionar **5** y cloruro de 4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo **8** para producir 4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo)morfolina **9**



9 ;

10 (f) hacer reaccionar **9**, 2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-2H-indazol **10**, y un catalizador de paladio para producir 4-(6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo)metil)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)-2H-indazol-4-ilo)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo)morfolina **14** y;



14

(g) hacer reaccionar **14** con un ácido para producir la Fórmula I.

#### Descripción detallada de realizaciones ejemplares

15 Ahora, la referencia se hará en detalle para ciertas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales están ilustrados en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no tiene la intención de limitar la invención a aquellas realizaciones. La invención tiene la intención de cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, los cuales se podrían usar en la práctica de la presente invención.

20

## Definiciones

Las palabras “comprender”, “que comprende”, “incluir”, “que incluye” e “incluye” cuando se usa en esta memoria y en las siguientes reivindicaciones tienen la intención de especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas señaladas, pero no descartan la presencia o adición de uno u otros más características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

- 5 El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no capacidad de superponer del compañero imagen espejo, mientras el término “aquiral” se refiere a moléculas que son superponibles sobre su compañero imagen espejo.

El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen idéntica constitución química, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

- 10 “Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes espejo la una de la otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

- 15 “Enantiómeros” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes espejo no-superponibles la una de la otra.

- Las definiciones y convenciones estereoquímicas se usan en la presente memoria generalmente siguiendo S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se intenta que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tal como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos “D” y “L”, o “R” y “S”, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos “d” y “l” o (+) y (-) se emplean para designar la señal de rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, con (-) o “l” que significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o “d” es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes espejo el uno del otro. Un estereoisómero específico también puede referirse como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros con frecuencia se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, el cual puede darse donde ha habido no estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos “mezcla racémica” y “racemato” se refiere como una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

- 35 El término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de energías diferentes que son interconvertibles vía una barrera de baja energía. Por ejemplo, tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones vía migración de un protón, tales como isomerizaciones ceno-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de unión.

- 40 La frase “sal farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en la presente memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato “mesilato”, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión de acetato, un ión de succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga sobre el compuesto origen. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Ejemplos donde los átomos cargados múltiples son parte de la sal farmacéuticamente aceptables pueden tener múltiples contraiones. Por consiguiente, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraión.

- 55 Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un piranosidil ácido, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxil ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un amino ácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalino terroso, o similares. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y a un compuesto de la invención. Ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua.

### Preparación de compuestos de Fórmula I y II

El compuesto de Fórmula I puede contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Todas las formas estereoisoméricas del compuesto de la invención, que incluyen pero no se limitan a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas pueden estar formadas como parte de la presente invención. Están incluidos todos los isómeros geométricos y posicionales. A continuación, en las estructuras mostradas en la presente memoria, donde no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, están contemplados e incluidos todos los estereoisómeros como compuestos producidos de acuerdo con la invención. Si la estereoquímica está especificada mediante una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero es así especificado y definido.

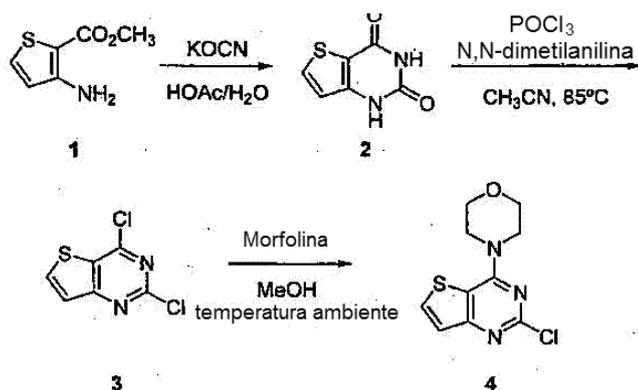
Los compuestos producidos de acuerdo con la presente invención pueden existir en formas de no solvato así como de solvato con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se intenta que la invención abarque tanto las formas de solvato como de no solvato.

Los compuestos producidos de acuerdo con la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas dichas formas son abarcadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles vía una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones vía migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos electrones de unión.

La presente invención también abarca la preparación de compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a aquellos enumerados en la presente memoria, pero para el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa normalmente encontrado en la naturaleza. Todos los isotipos de cualquier átomo o elemento particular como los especificados están contemplados dentro del alcance de la invención. Los isotipos ejemplares que se pueden incorporar dentro de los compuestos de la invención incluyen isotipos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tal como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ . Ciertos compuestos isotópicamente marcados (por ejemplo, aquellos marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en los ensayos de distribución en tejido de compuesto y/o sustrato. Los isotipos tritados ( $^3\text{H}$ ) y de carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isotipos más pesados tal como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semi vida in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos) y por consiguiente se puede preferir en algunas circunstancias. Los isotipos que emiten positrón tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrón (PET, del Inglés "Positron Emission Tomography") para examinar la ocupación sustrato receptor. Los compuestos isotópicamente marcados generalmente se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos en la presente memoria a continuación, mediante sustitución de un reactivo isotópicamente marcado para un reactivo no isotópicamente marcado.

Los materiales de inicio y reactivos para la preparación del compuesto de Fórmula I generalmente están disponibles de las fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemical (Milwaukee, WI) o son fácilmente preparados usando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por métodos generalmente descritos en Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también disponibles vía la base de datos online Beilstein).

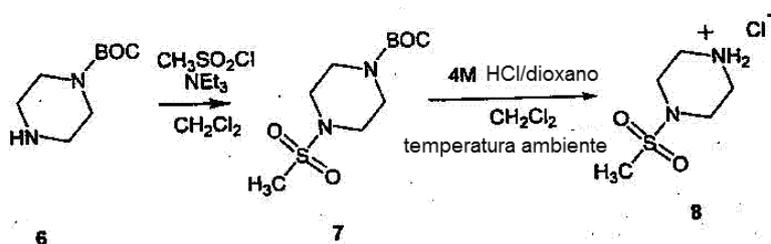
Los siguientes Esquemas 1-8 ilustran la síntesis del compuesto de Fórmula I y ciertos intermediarios y reactivos.



Esquema 1

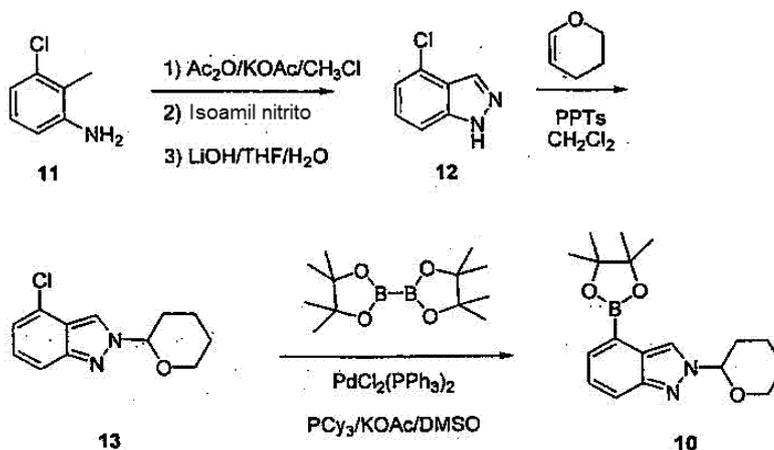
El esquema 1 muestra la síntesis de 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **4** que comienza por la ciclización de 3-amino-tiofenocarboxilato de metilo **1** y cianato de potasio en ácido acético y agua a temperatura ambiente para dar tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2**. Esto es un mejoramiento sobre la ciclización de **1** con urea lo cual requiere alta temperatura y evolución de gas de amoníaco. El tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2** se convirtió en 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina **3** con oxiclorigo de fósforo y una cantidad catalítica de N,N-dimetilanilina (0,75 equiv.) en acetonitrilo. La sustitución selectiva en la posición 4 con morfolina da **4**.

La ciclización de 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo **1** a tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2**, y 2-aminotiofeno-3-carboxilato de metilo **15** a tieno[2,3-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **16** ha sido conducida previamente con urea, requiriendo alta temperatura e incremento de presión mediante la evolución del gas de amoníaco (Robba, et al. (1975) Bulletin de la Societe Chimique de France (3-4, Pt. 2) 587-91). La presente invención reemplaza la urea con cianato de potasio para someter a ciclización **1** a **2** (Ejemplo 1), e isocianato de clorosulfonilo para someter a ciclización **15** a **16** (Esquema 6, Ejemplo 12).



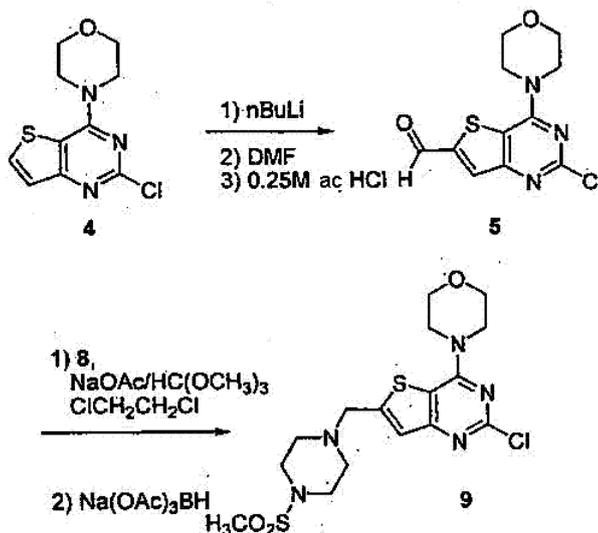
Esquema 2

El esquema 2 muestra la síntesis de cloruro de 4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo **8** que comienza con N-sulfonilación de 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina **6** (BOC-piperazina) con cloruro de metanosulfonyl para dar terc-butil 4-(metilsulfonyl)piperazina-1-carboxilato **7** el cual se trató con disolución acuosa de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano para dar **8**.



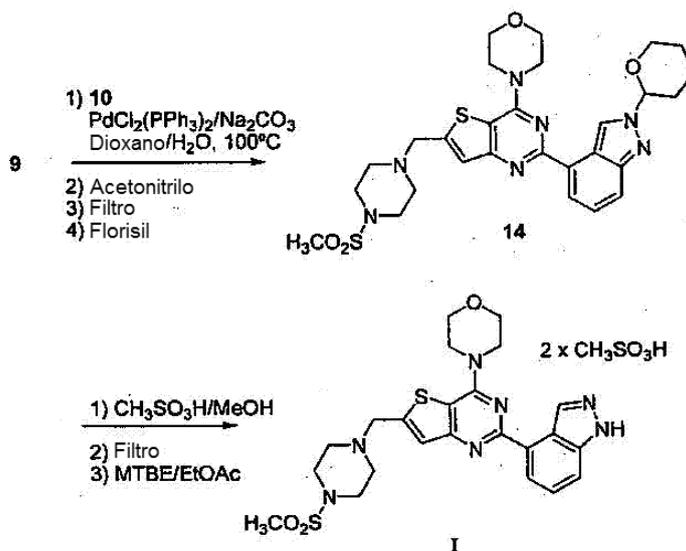
Esquema 3

El esquema 3 muestra la síntesis de 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol **10** que comienza por la ciclización de 3-cloro-2-metilánilina **11** con acetato de potasio, anhídrido acético y nitrato de isoamilo para producir 4-cloro-1H-indazol **12**. El nitrógeno de indazol de 4-cloro-1H-indazol **12** se protegió como tetrahidropiraniilo (THP) con 3,4-dihidro-2H-piran, y p-toluenosulfonato de piridinio en diclorometano para producir 4-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol **13** y una cantidad menor (aproximadamente el 10%) del regioisómero THP, 4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. Se hizo reaccionar la mezcla con PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, triciclohexilfosfina, bis(pinacolato)diboron y acetato de potasio en DMSO y se calentó a 130°C durante 16 horas para dar **10**, que contiene una cantidad menor (aproximadamente el 10%) del regioisómero THP, 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol.



Esquema 4

El esquema 4 muestra la síntesis de 4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **9** que comienza con la formilación en la posición 7 de 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **4** (1,0 equiv.) en THF con n-BuLi en hexanos para dar 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **5** después de la acidificación. Se efectuó la aminación reductiva del aldehído **5** con cloruro de 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo **8** y acetato de sodio (polvo anhidro) en 1,2-dicloroetano. Se añadió ortoformato de trimetilo y se agitó durante 6 horas, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio para dar **9**.



Esquema 5

El esquema 5 muestra la síntesis de sal de bis mesilato de 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **I** mediante acoplamiento de Suzuki de 4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **9** en 1,4-dioxano con 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol **10**, y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en carbonato de sodio acuoso. La mezcla que contiene el intermediario protegido por THP crudo **14**, junto con una cantidad menor de regioisómero THP **14A**, se concentró, se añadió acetonitrilo, y se filtró el slurry. La torta resultante se secó para proporcionar **14** como un sólido marrón-amarillo con el contenido Pd residual de 2.000 ppm. La torta se disolvió en cloruro de metileno y a continuación se añadió FLORISIL®(60-100 malla, Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc) como un capturador ("scavenger") de paladio. FLORISIL® (U.S. Silica Company) es un silicato de magnesio, absorbente altamente selectivo.

El slurry se agitó a temperatura ambiente durante un mínimo de 5 horas, a continuación se añadió SILIABOUND®Thiol (Silicycle Inc). Después de un mínimo de 12 horas de agitación, la mezcla se filtró y aclaró con cloruro de metileno y acetato de etilo. El filtrado y el aclarado se concentraron para dar **14** como un sólido blanquecino con contenido Pd de menos de 20 ppm.

4-(6-((4-(Metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **14** se disolvió en una mezcla de metanol y agua. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico y se agitó el slurry a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se calentó a 65°C y se agitó durante 16 horas para proporcionar **I** como sal de bis mesilato. A continuación, se recristalizó la sal en una mezcla de agua y metanol en presencia de ácido metanosulfónico adicional.

Se puede usar una variedad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki para formar el compuesto **14**. El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediado por paladio de un arilhaluro, tal como el **9**, con un ácido borónico tal como el **10**. Baja valencia ("Low valent"), se puede usar los catalizadores Pd(II) y Pd(0) para preparar **14**, incluyendo PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(t-Bu)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub> dppf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)/PPh<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[(Pet<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], Pd(DIPHOS)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(Bipy), [PdCl(Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], Cl<sub>2</sub>Pd[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-tol)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(furil)<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(furil)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(PMePh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-F-Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> y catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30 y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (documentos US 2004/0254066).

Se pueden usar una variedad de capturadores de paladio absorbentes sólidos para extraer el paladio después de la etapa de acoplamiento de Suzuki para formar el compuesto **14**. Realizaciones ejemplares de capturadores de paladio descritas en la presente memoria (Ejemplo 10) incluyen FLORISIL®, SILIABOUND®Thiol y SILIABOND® Thiourea. Otros capturadores de paladio incluyen gel de sílice, vidrio de poro controlado (TosoHaas) y poliestireno entrecruzado bajo sometido a derivatización QuadraPure™ AEA, QuadraPure™ IMDAZ, QuadraPure™ MPA, QuadraPure™ TU (Reaxa Ltd., Sigma-Aldrich Chemical Co.).

### Métodos de separación

En los métodos de preparación del compuesto de fórmula **I**, puede ser ventajoso separar los productos de reacción unos de otros y/o de los materiales de inicio. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (más adelante se separan) al grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Generalmente tales separaciones implican extracción multifase, cristalización a partir de un disolvente o mezcla de disolvente, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho de movimiento simulado (SMB, del Inglés "Simulated Moving Bed") y cromatografía de capa fina o gruesa preparativa, así como técnicas de cromatografía flash y de capa fina a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse a o de lo contrario separarse de un producto deseado, material de inicio no reaccionado, reacción por producto, o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activado, cribas moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similares.

La selección de los métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en cromatografía, la estabilidad de materiales en medios ácidos y básicos en extracción multifase, y similares. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más idóneas para alcanzar la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físico-químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y

se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quirál.

Un estereoisómero sencillo, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante la resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C.H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccional u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros y conversión a los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

Bajo el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas mediante la reacción de bases quirales enantioméricamente puras tal como brucina, quinina, efedrina, strichnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina), y lo mismo con compuestos asimétricos que aguantan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas se puede inducir para separarse mediante cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido camforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico pueden dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato a ser sometido a resolución se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quirál para formar un par diastereomérico (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Se pueden formar compuestos diastereoméricos mediante la reacción de los compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de metilo, seguido de la separación de los diastereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un método de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como metil éster, por ejemplo, (-) cloroformato de mentilo en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4.165), de la mezcla racémica, y analizando el espectro  $^1\text{H}$  NMR para la presencia de los dos enantiómeros atropisoméricos o diastereómeros. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa siguiendo los métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Mediante el método (3), se puede separar una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía usando una fase estacionaria quirál ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Se pueden distinguir enantiómeros enriquecidos o purificados mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

### Formulaciones farmacéuticas

Para usar un compuesto de Fórmula I para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Una formulación típica se prepara mezclando el compuesto y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, agua soluble y/o polímeros hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y el propósito para el cual se aplica el compuesto. Los disolventes generalmente se seleccionan en base a los disolventes identificados por personas expertas en la técnica como seguro (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, deslizantes, ayudantes del procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de Fórmula I o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos del presente compuesto se pueden preparar por diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que tiene el grado deseado de pureza se puede mezclar opcionalmente con diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una disolución acuosa. La formulación puede ser conducida mezclando a temperatura ambiente al pH

apropiado, y al grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que son no tóxicos a los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede oscilar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada. El compuesto para usar en la presente memoria preferiblemente es estéril. En particular, las formulaciones a usarse para la administración *in vivo* deben ser estériles. Dicha esterilización fácilmente se consigue mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. Generalmente el compuesto se puede almacenar como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una disolución acuosa.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizadores aceptables son no tóxicos a los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol de butilo o bencilo; alquil parabenos tales como metil o propil paraben; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden estar atrapados en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de liberación de fármaco coloidal (por ejemplo, liposomas, microsferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas están descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de compuestos de Fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, dichas matrices están en forma de artículos con forma, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(vinil alcohol), polilacturos (documento US 3773919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etilvinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microsferas inyectables compuestas de copolímero ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D(-)-3-hidroxi-butírico.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración detalladas en la presente memoria. Las formulaciones convenientemente pueden estar presentadas en forma de dosificación única y pueden estar preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mark Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo el cual constituye uno o más ingredientes de accesorio. En general, las formulaciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con los vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, dando forma el producto.

Las formulaciones de un compuesto de Fórmula I adecuados para la administración oral se pueden preparar como unidades separadas tal como píldoras, cápsulas, sellos o tabletas conteniendo cada una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula I.

Las tabletas comprimidas se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo de superficie o de dispersión. Las tabletas moldeadas se pueden preparar mediante el moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente se pueden revestir o marcar y opcionalmente se formulan para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de la misma.

Se pueden preparar tabletas, pastillas "troches", pastillas, suspensiones acuosas o en aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o suaves, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires para el uso oral. Las formulaciones de compuestos de Fórmula I o II previstas para el uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido para la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación comible. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que es adecuado para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de unión, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes,

tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no revestidas o pueden ser revestidas mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo sólo o con una cera.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de Fórmula I contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes de dispersión o humectantes tales como un fosfatido que se da de manera natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoacetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhídrido (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitan). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión los cuales se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butanodiol o preparado como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente se pueden emplear aceites fijados estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oléico en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedante tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en tiempo prevista para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1.000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo el cual puede variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar fácilmente cantidades medibles para la administración. Por ejemplo, una disolución acuosa prevista para la infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 3 y 500 µg del ingrediente activo por mililitro de disolución para que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a un índice de aproximadamente 30 ml/h.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que dan la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración local al ojo también incluyen gotas de ojo donde el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo preferiblemente está presente en tales formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20% p/p, por ejemplo aproximadamente 0,5 a 10 % p/p, por ejemplo aproximadamente 1,5 p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración local en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones pueden estar empaquetadas en recipientes de dosis única o multi dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición de secado por congelación (liofilizado) que solamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente anterior al uso. Las disoluciones y suspensiones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles de la clase previamente descrita. Las formulaciones de dosificación única preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis diaria única, tal como las anteriormente enumeradas en la presente memoria, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

### Ejemplos

Para ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos.

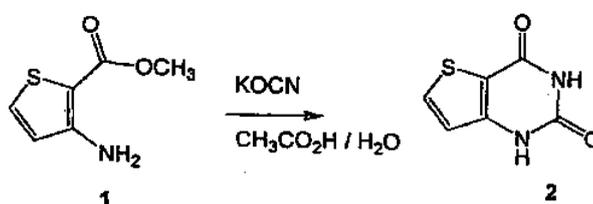
En los ejemplos descritos a continuación, al menos que se indique lo contrario todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C). Los reactivos se adquirieron de suministradores comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemical Company, y se usaron sin purificación adicional al menos que se indique lo contrario.

- 5 Las reacciones mostradas a continuación se hicieron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (al menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon con tapa de caucho para la introducción de sustratos y reactivos vía jeringuilla. Los objetos de vidrio se secaron en horno y/o se secaron por calor.

- 10 La cromatografía de columna se condujo sobre un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o sobre un cartucho SEP PAK® de sílice (Waters). Se obtuvieron espectros  $^1\text{H}$  NMR en disoluciones de  $\text{CDCl}_3$  deuterado,  $d_6$ -DMSO,  $\text{CH}_3\text{OD}$  o  $d_6$ -acetona (presentados en ppm), usando cloroformo como el estándar de referencia (7,25 ppm). Cuando se presentan múltiples picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doblete), t (tripleto), m (multiple), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Constantes de acoplamiento, cuando se dan, se presentan en Hercios (Hz).

## Ejemplo 1

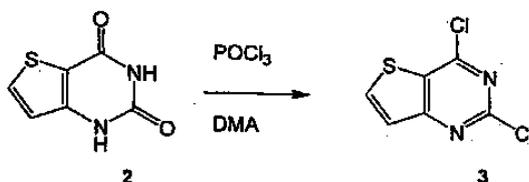
- 15 Tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2**



- 20 A una mezcla de 3-amino-tiofenocarboxilato de metilo **1** (850 g, 5,41 mol, 1,0 equiv.), ácido acético (6 L) y agua (5 L), se añadió lentamente una disolución de cianato de potasio (KOCN, 1.316 g, 16,22 mol, 3,0 equiv.) en agua (3,2 L) durante un periodo de 1 hora. La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas, se filtró y se aclaró con agua (4 L). La torta se cargó a un reactor de tamaño adecuado y se añadió disolución de hidróxido de sodio acuoso 2M (14 L). El slurry se agitó durante 2 horas y LCMS confirmó la formación del producto deseado. La mezcla se enfrió a 10°C y se añadió ácido hidrocórico acuoso 3M (~11 L) hasta pH=5,0-6,0 (mediante papel de pH). El slurry se filtró, se aclaró con agua (6 L), se secó en horno de vacío a 50°C durante 24 horas para proporcionar tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2** como un sólido blanquecino (834 g, 92%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,90(d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 5,40-5,55 (br s, 2H). LCMS (ESI pos) m/e 169 (M+1).
- 25

## Ejemplo 2

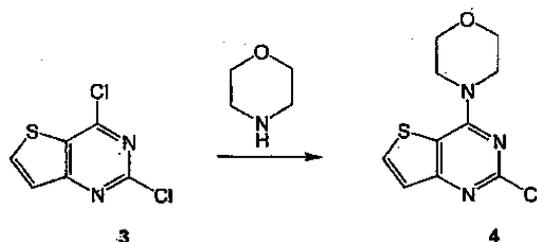
- 2,4-Diclorotieno[3,2-d]pirimidina **3**



- 30 A una disolución fría de tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2** (110 g, 0,654 mol, 1,0 equiv.) y N,N-dimetilanilina (62 ml, 0,491 mol, 0,75 equiv.) en acetonitrilo (550 ml) se añadió lentamente oxiclórico de fósforo (299 ml, 3,27 mol, 5,0 equiv.) mientras que se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. A continuación, se calentó la mezcla a 80-85°C y se agitó durante 24 horas. LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a 15°C, y a continuación se echó lentamente sobre una mezcla de hielo y agua fría (1,0 L). El slurry resultante se filtró, se aclaró con agua fría (300 ml). La torta se secó en horno de vacío a 40°C durante 24 horas para proporcionar 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina **3** como un sólido blanquecino (93,4 g, 67% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,56 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 8,76 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H). LCMS (ESI pos) m/e 205 (M+1).
- 35

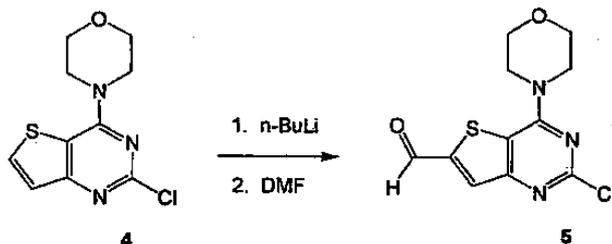
## Ejemplo 3

- 4-(2-Clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **4**



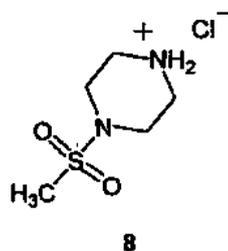
5 A una disolución de 2,4-dicloro-tieno[3,2-d]pirimidina **3** (93,4 g, 0,456 mol, 1,0 equiv.) se añadió morfolina (87 ml, 1,00 mol, 2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el slurry resultante se filtró, se aclaró con agua (500 ml). La torta se secó en un horno de vacío a 40°C durante 24 horas para dar 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **4** como un sólido blanquecino (109 g, 94% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,74 (t, J=4,9 Hz, 4H), 3,90 (t, J=4,9 Hz, 4H), 7,40 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,6 Hz, 1H). LCMS (ESI pos) m/e 257 (M+1).

## Ejemplo 4

2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **5**

10 A una suspensión de 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **4** (50 g, 195 mmol, 1,0 equiv.) en THF (anhidro, 800 ml) a -78°C se añadió lentamente disolución 2,5 M de n-BuLi en hexanos (93,9 ml, 234,6 mmol, 1,2 equiv.). El slurry resultante se permitió calentarse hasta -60°C y se observó una disolución marrón claro. A continuación, se enfrió la disolución a -78°C y se añadió lentamente DMF (anhidro, 22,7 ml, 293 mmol, 1,5 equiv.). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 0,5 horas, a continuación se calentó lentamente a 0°C durante un periodo de 1-1,5 horas. A continuación se echó lentamente la disolución a una mezcla de ácido hidrocórico ac. 0,25 M (1,65 L) y agua helada (800 ml). La mezcla resultante se agitó a 0-10°C durante 0,5 horas, se filtró y se aclaró con agua fría (200 ml). La torta se secó en horno de vacío a 40°C durante 24 horas para proporcionar 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **5** como un sólido amarillo claro (54,9 g, 99% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,76 (t, J=4,9 Hz, 1H), 3,95 (t, J=4,9 Hz, 4H), 8,28 (s, 1H), 10,20 (s, 1H). LCMS (ESI pos) m/e 285 (M+1).

## Ejemplo 5

Cloruro de 4-(metilsulfonil)piperazin-1-ilo **8**

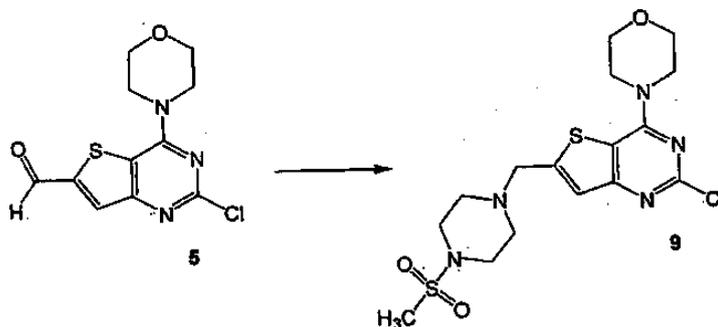
25 A una disolución de 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina **6** (BOC-piperazina, 75 g, 403 mmol, 1,0 equiv.) y trietilamina (67,4 ml, 483 mmol, 1,2 equiv.) en cloruro de metileno (750 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (34,38 ml, 443 mmol, 1,1 equiv.) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20°C. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 24 horas. Se echó la disolución sobre una mezcla de hielo y agua (1,5 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (800 ml x2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar terc-butil 4-(metilsulfonil)piperazina-1-ilo **8**.

carboxilato **7** como un sólido blanquecino (105 g).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 2,75 (s, 3H), 3,15 (m, 4H), 3,50 (m, 4H).

A una disolución fría de terc-butil 4-(metilsulfonyl)piperazina-1-carboxilato **7** (105 g) en cloruro de metileno (1,1 L) se añadió lentamente una disolución de cloruro de hidrógeno 4M (1,2 L) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de  $20^\circ\text{C}$ . Se agitó la disolución durante 20 horas y el  $^1\text{H NMR}$  indicó que la reacción estaba completa. El slurry resultante se filtró y se aclaró con cloruro de metileno (300 ml). La torta se secó en un horno de vacío a  $50^\circ\text{C}$  durante 20 horas para proporcionar cloruro de 4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo **8** como un sólido blanco (78,4 g, rendimiento del 97% durante 2 etapas).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,00 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 9,45 (br s, 2H).

## 10 Ejemplo 6

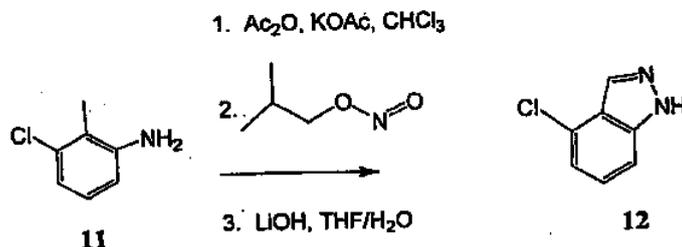
4-(2-Cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo)morfolina **9**



A una suspensión de 2-cloro-4-mofolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído **5** (20,6 g, 72,6 mmol, 1,0 equiv.), cloruro de 4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo **8** (18,9 g, 94,4 mmol, 1,30 equiv.) y acetato de sodio (polvo anhidro, 7,74 g, 94,4 mmol, 1,30 equiv.) en 1,2-dicloroetano (anhidro, 412 ml) se añadió ortoformato de trimetilo (79,5 ml, 726 mmol, 10 equiv.). El slurry se agitó a temperatura ambiente durante al menos 6 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (ensayo >90%, 20,5 g, 87,1 mmol, 1,2 equiv.) y la reacción se agitó durante 24 horas. LC/MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió con agua (1,0 L) y cloruro de metileno (1,0 L). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo (35 g). A continuación se agitó el sólido crudo en acetato de etilo (500 ml) a  $80^\circ\text{C}$  durante 2 horas. El slurry se enfrió a  $30-40^\circ\text{C}$ , se filtró y se aclaró con acetato de etilo (50 ml). La torta se secó en horno de vacío a  $45^\circ\text{C}$  para dar 4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo)morfolina **9** como un sólido blanquecino (24 g, 75% de rendimiento).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,53-2,60 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,09-3,19 (m, 4H), 3,73 (t,  $J=4$  Hz, 4H), 3,89 (t,  $J=4$  Hz, 4H), 3,91 (s, 2H), 7,31 (s, 1H). LCMS (ESI pos) m/e 432 (M+1).

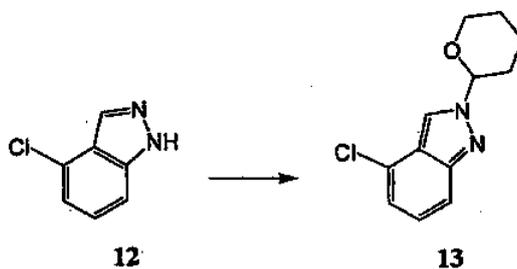
## 25 Ejemplo 7

4-Cloro-1H-indazol **12**



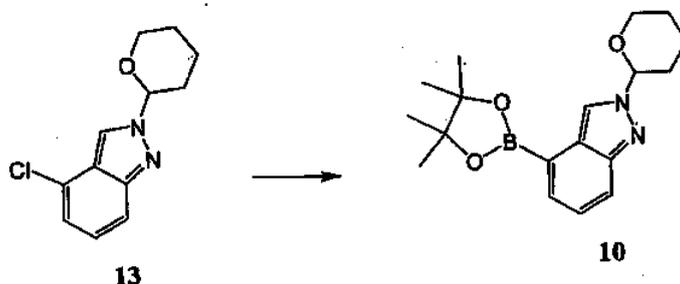
A un matraz de 250 ml con barra agitadora se añadió 3-cloro-2-metilaniлина **11** (8,4 ml, 9,95 g, 70,6 mmol), acetato de potasio (8,3 g, 84,7 mmol) y cloroformo (120 ml). Esta mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  con agitación. A la mezcla enfriada se añadió anhídrido acético (20,0 ml, 212 mmol) gota a gota durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a  $25^\circ\text{C}$  y se agitó durante 1 hora. A este punto, la reacción se calentó a  $60^\circ\text{C}$ . Se añadió nitrato de isoamilo (18,9 ml, 141 mmol) y se agitó la reacción durante toda la noche a  $60^\circ\text{C}$ . Una vez completo, se añadió agua (75 ml) y THF (150 ml) y la reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió hidróxido de litio (LiOH, 20,7 g, 494 mmol) y se agitó la reacción a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Se añadió agua (200 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (300 ml, 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para producir 4-cloro-1H-indazol **12** como un sólido naranja (11,07 g (100%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (d,  $J=1$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J=8$  Hz 1H), 7,31 (t,  $J=7$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J=7$  Hz, 1H 1H). LCMS (ESI pos) m/e 153 (M+1).

## Ejemplo 8

4-Cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol **13**

A un matraz de 1 L con agitador mecánico se añadió 4-cloro-1H-indazol **12** (75,0 g, 0,492 mol), p-toluenosulfonato de piridinio (1,24 g, 4,92 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y 3,4-dihidro-2H-piran (98,6 ml, 1,08 mol). Con agitación, esta mezcla se calentó a 45°C durante 16 horas. El análisis de la mezcla de reacción muestra producción de ambos isómeros del producto. La reacción se enfrió a 25°C y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Se lavó la disolución con agua (300 ml) y se saturó NaHCO<sub>3</sub> (250 ml). Se secó los compuestos orgánicos con MgSO<sub>4</sub> y se concentró hasta sequedad. Se purificó el producto crudo disolviendo en EtOAc/Hexanos (4:6, 1 L) y añadiendo SiO<sub>2</sub> (1,2 L). La mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOAc/Hexanos (4:6, 2 L). Los compuestos orgánicos se concentraron para producir 4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol **13** como un sólido naranja (110,2 g, 95%) y una cantidad menor (aproximadamente 10%) del regioisómero THP, 4-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. Isómero 1: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (d, J=1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=9 Hz, 1 Hz 1H), 7,29 (dd, J=9Hz, 8 Hz 1H), 7,15 (dd, J=8Hz, 1Hz 1H) 5,71 (dd, J=9 Hz, 3Hz 1H) 4,02 (m, 1H) 3,55 (m, 1H) 2,51 (m, 1H) 2,02 (m, 2H) 1,55 (m, 3H). LCMS (ESI pos) m/e 237 (M+1); Isómero 2: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (d, J=1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=9 Hz, 1 Hz 1H), 7,20 (dd, J=9 Hz, 8 Hz 1H), 7,06 (dd, J=8 Hz, 1 Hz 1H) 5,69 (dd, J=9 Hz, 3 Hz 1H) 4,15 (m, 1H) 3,80 (m, 1H) 2,22 (m, 2H) 2,05 (m, 1H) 1,75 (m, 3H). LCMS (ESI pos) m/e 237 (M+1).

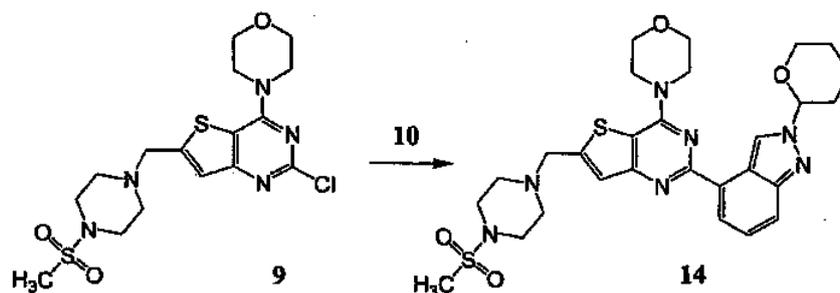
## Ejemplo 9

2-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol **10**

A un matraz de 500 ml con barra agitadora se añadió 4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol **13** (10,0 g, 42,2 mmol), DMSO (176 ml), PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,2 g, 8,86 mmol), triciclohexilfosfina (0,47 g, 1,69 mmol), bis(pinacolato)diboron (16,1 g, 63,4 mmol) y acetato de potasio (12,4 g, 0,127 mol). Con agitación, la mezcla se calentó a 130°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a 25°C y se añadió EtOAc (600 ml) y se lavó con agua (2x250 ml). Los compuestos orgánicos se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto crudo mediante plug de SiO<sub>2</sub> (120 g), eluyendo con EtOAc 10%/Hexanos (1L) y EtOAc 30%/Hexanos (1L). Se concentró el filtrado para dar 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol **10** (13,9 g, 100%) como una disolución al 20% (p/p) en acetato de etilo. <sup>1</sup>H NMR muestra la presencia de aproximadamente bis(pinacolato)diboron al 20% (p/p), y una cantidad menor (aproximadamente 10%) del regioisómero THP, 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,62 (dd, J=14 Hz, 2 Hz 1H), 7,60 (dd, J=7 Hz, 1 Hz 1H), 7,31 (dd, J=8 Hz, 7 Hz 1H) 5,65 (dd, J=9 Hz, 3 Hz 1H) 4,05 (m, 1H) 3,75 (m, 1H) 2,59 (m, 1H) 2,15 (m, 1H) 2,05 (m, 1H) 1,75 (m, 3H) 1,34 (s, 12H). LCMS (ESI pos) m/e 245 (M+1).

## Ejemplo 10

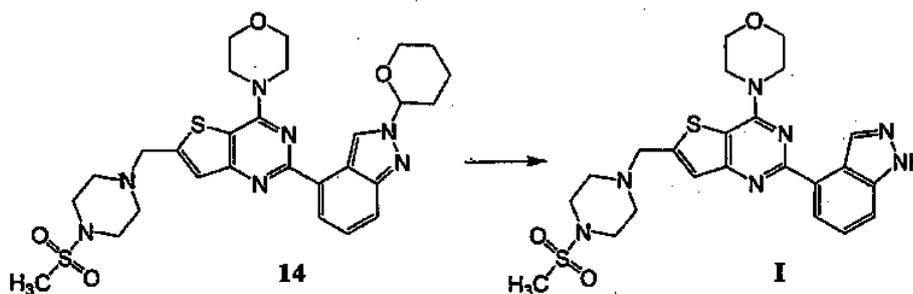
4-(6-((4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **14**



A una disolución de 4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **9** (96,5 g, 223 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (1,75 L) se añadió agua (772 ml), carbonato de sodio (47,4 g, 447 mmol, 2,0 equiv.) y 2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol **10** (73% p/p 150,7 g, 325 mmol, 1,5 equiv.). Se quitó el gas a la mezcla por tres veces. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,28 g, 9,94 mmol, 0,04 equiv.) y se quitó el gas al slurry resultante por 4 veces. La mezcla se calentó a 88°C y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 50°C, se concentró bajo vacío a mitad del volumen total y se enfrió a 15°C y se añadió acetonitrilo (900 ml). Después de 2 horas de agitación, el slurry resultante se enfrió a -5°C, se filtró y se aclaró con acetonitrilo (40 ml), agua (90 ml) y acetonitrilo (40 ml). La torta se secó en un horno de vacío a 50°C durante 24 horas para producir un sólido marrón amarillo (140 g, el contenido Pd: 2.000 ppm). La torta se disolvió en cloruro de metileno (1.930 ml) y a continuación se añadió FLORISIL® (60-100 malla, 193 g, adquirido de Aldrich Chemical Company, Inc). El slurry se agitó a la temperatura ambiente durante un mínimo de 5 horas y se añadió SILIABOUND®Thiol (28 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un mínimo de 12 horas, se filtró y se aclaró con cloruro de metileno (2L), seguido de una mezcla de cloruro de metileno (2 L) y acetato de etilo (2 L). Todo el filtrado y el aclarado se combinaron y se concentraron para dar 4-(6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **14** como un sólido blanquecino (93 g) con contenido Pd de menos de 20 ppm, y que contenía una cantidad menor de regioisómero THP **14A**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20-4,30 (br, 8H), 2,61-2,64 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 3,23-3,26 (m, 4H), 3,83-3,86 (m, 6H), 3,99-4,02 (m, J=4,15 Hz, 4H), 5,66-5,70 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,32-7,37 (dd, 8,6 Hz, 7,1 Hz, 1H), 7,77-7,80 (d, 8,6 Hz, 1H), 8,22-8,25 (d, 6,99 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H). LCMS (ESI pos) m/e 598 (M+1).

## Ejemplo 11

## 4-(2-(1H-Indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina I



Se cargó 4-(6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **14** (200 g, 0,3346 mol) a un reactor de tamaño adecuado bajo nitrógeno, seguido de metanol (3,0 L) y agua (0,16 L). Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (160,8 g, 1,673 mol, 5,00 equiv.) al reactor (se observó una exotérmica suave). El slurry se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se calentó a 65°C y se agitó durante 16 horas. Se tomó una muestra del reactor y se sometió al análisis por HPLC. La HPLC indicó que el contenido del material de inicio residual era de 0,5% (especificación <1%). La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C y se agitó durante >3 horas, se filtró y se aclaró con metanol frío (0,5°C, 600 ml). La torta se transfirió a un reactor bastante grande, seguido de acetato de etilo (1 L) y metil-terc-butil éter (2 L). El slurry resultante se agitó a temperatura ambiente durante >4 horas, se filtró y se aclaró con metil-terc-butil éter (200 ml). La torta se secó en un horno de vacío a 55°C durante al menos 12 horas para producir sal de bis mesilato de 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina I como un sólido blanquecino (224 g).

El sólido se transfirió a un reactor de tamaño adecuado seguido de la adición de agua (1,34 L). La mezcla resultante se calentó a 30°C para obtener una disolución clara. A continuación, se filtró la disolución a través de filtros dobles en línea (1 micra y 0,45 micras) para extraer cualquier material extraño. El filtrado se concentró a 55°C bajo vacío hasta que se extrajo aproximadamente el 80% del agua. Se añadió metanol (3,36 L al reactor a través de un filtro en línea (0,45 micras) y la mezcla resultante se enfrió a 5°C y se añadió lentamente ácido metanosulfónico (60,5 g). Después se agitó a 5°C durante 30 minutos, la mezcla se calentó a 55°C y se agitó durante un mínimo de 16 horas.

5 XRPD en proceso (de las siglas en Inglés "X-Ray Powder diffraction", "difracción en polvo de rayos X") y DSC (siglas del Inglés "Differential Scanning Calorimetry", "calorimetría de barrido diferencial") confirmaron la forma cristalina deseada y el slurry se enfrió a 0° a 5°C y se agitó durante un mínimo de 3 horas, se filtró y se aclaró con metanol frío (0°C a 5°C, 0,47 L). La torta se transfirió a un reactor de tamaño adecuado, seguido de la adición de acetato de etilo (1,0 L) y terc-butilmetil éter (2,0 L). El slurry resultante se agitó a temperatura ambiente durante un mínimo de 4 horas, se filtró y se aclaró con terc-butilmetil éter (1,50 peso). La torta se secó en un horno de vacío a 55°C durante un mínimo de 12 horas para producir sal de bis mesilato de 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)tiemo[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina I como un sólido blanquecino (204 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,40 (s, 6H), 3,02(s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,00-3,87 (br, 8H), 3,88-3,89 (m, 4H), 4,10-4,12 (m, 4H), 4,77 (br, 2H), 7,52-7,57 (t, 7,8 Hz, 1H), 7,77-7,83 (t, 8,7 Hz, 2H), 8,14-8,16 (d, 7,17 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H). LCMS (ESI pos) m/e 514 (M+1).

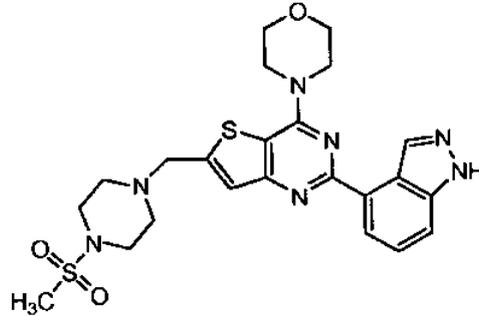
10

El producto bis mesilato de I se molió a través de un molinillo de chorro usando nitrógeno como gas de proceso. Las condiciones de molido fueron las que siguen: presión de Venturi: 689,48 KPa (100 psi), presión de molido: 241,32 a 344,74 KPa (35 a 50 psi); e índice de alimentación: 3,6 a 4,4 kg/hora. La recuperación típica es del 93% al 97%.

15

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 4-(2-(1H-indazol-4-il)-6-((4-(metilsufonil)piperazin-1-il)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina de Fórmula I:

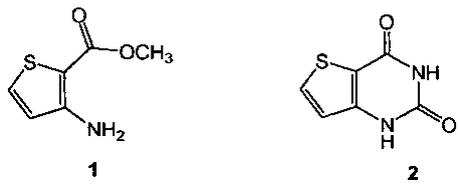


I

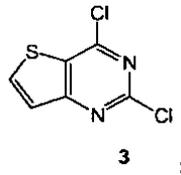
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

dicho proceso comprende:

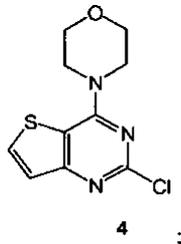
(a) hacer reaccionar 3-aminotieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **1** y cianato de potasio para producir tieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona **2**



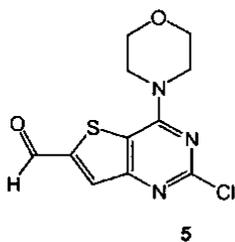
10 (b) hacer reaccionar **2**, tricloruro de fosforo y N,N-dimetilanilina para producir 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina **3**



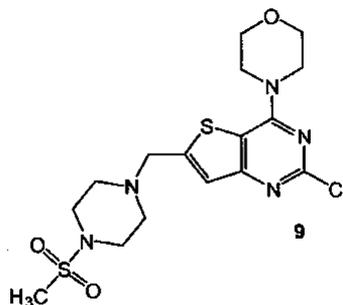
(c) hacer reaccionar **3** y morfolina para producir 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina **4**



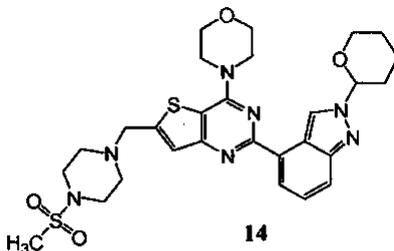
15 (d) hacer reaccionar **4** con n-butillitio y luego dimetilformamida para producir 2-cloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehido **5**



(e) hacer reaccionar **5** y cloruro de 4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo **8** para producir 4-(2-cloro-6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo)metil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo)morfolina **9**



5 (f) hacer reaccionar **9**, 2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-2H-indazol **10**, y un catalizador de paladio para producir 4-(6-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-ilo)metil)-2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)-2H-indazol-4-ilo)tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo)morfolina **14**



(g) hacer reaccionar **14** con un ácido para producir Fórmula I.

10 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador de paladio se selecciona entre PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>), Pd(t-Bu)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub> dppf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)/PPh<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[(Pet<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], Pd(DIPHOS)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(Bipy), [PdCl(Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], Cl<sub>2</sub>Pd[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-tol)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(furil)<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(furil)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(PMePh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-F-Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> y Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.

15 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo además el tratamiento de la mezcla de reacción que contiene **14** o **21** con capturador ("scavenger") de paladio por lo cual se extrae el paladio residual y **14** o **21**, respectivamente, se aíslan con menos de 20 ppm de paladio.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3 en el que el capturador de paladio es FLORISIL®, SILIABOUND®Thiol, o SILIABOND® Thiourea.

20 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo además la formación de la sal de dimesilato de Fórmula I con ácido metanosulfónico en un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, butanol e isobutanol.