

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 078**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2013 PCT/EP2013/070994**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14056955**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2013 E 13774174 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2906566**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos de tienopirimidina**

30 Prioridad:

10.10.2012 US 201261711900 P

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

15.12.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BABU, SRINIVASAN;

CHENG, ZHIGANG;

GOSELIN, FRANCIS;

HIDBER, PIRMIN;

HOFFMANN, URSULA;

HUMPHRIES, THERESA;

REENTS, REINHARD;

TIAN, QINGPING y

YAJIMA, HERBERT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 594 078 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 preparar compuestos de tienopirimidina

5 Campo de la invención

La invención se refiere a métodos para preparar un compuesto inhibidor de PI3K GDC-0980.

Antecedentes de la invención

10 Las fosfoinositida 3-quinasas (PI3K) son lípido quinazas que fosforilan lípidos en el resto 3-hidroxilo de un anillo de inositol (Whitman *et al.* (1988) *Nature*, 332:664). Los fosfolípidos 3-fosforilados (PIP3) generados por PI3-quinazas actúan como segundos mensajeros que reclutan quinazas con dominios de unión a lípidos (incluyendo las regiones de homología pleckstrina (PH)), tales como Akt y quinasa 1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La unión de Akt a los PIP3 de membrana causa la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo en contacto Akt con PDK1, que es responsable de la activación de Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila PIP3 y por lo tanto actúa como regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-quinazas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de numerosos procesos celulares incluyendo regulación del ciclo celular, proliferación, supervivencia, apoptosis y motilidad y son componentes importantes de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como

15 cáncer, diabetes e inflamación inmune (Vivanco *et al.* (2002) *Nature Rev. Cancer* 2:489; Phillips *et al.* (1998) *Cancer* 83:41).

La isoforma principal de PI3-quinasa en el cáncer es la PI3-quinasa de Clase I, p110 α (alfa) (documentos de Patente US 5824492; US 5846824; US 6274327). Otras isoformas están implicadas en enfermedades cardiovasculares e inmunoinflamatorias (Workman P (2004) *Biochem Soc Trans* 32:393-396; Patel *et al.* (2004) *Proceedings of the American Association of Cancer Research (Abstract LB-247) 95^o Reunión Anual*, 27-31 de marzo, Orlando, Florida, USA; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) *Encyclopedia of Biological Chemistry* (Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press). La ruta PI3 quinasa/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos para el cáncer dado que se podría esperar que tales agentes moduladores o inhibidores inhibieran la proliferación, invirtieran la supresión de apoptosis y vencieran la resistencia a agentes citotóxicos en células cancerosas (Folkes *et al.* (2008) *J. Med. Chem.* 51:5522-5532; Yaguchi *et al.* (2006) *Jour. of the Nat. Cancer Inst.* 98(8):545-556). La ruta de señalización PI3K-PTEN-AKT se desregula en una amplia diversidad de cánceres (Samuels Y, Wang Z, Bardellil A *et al.* High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. (2004) *Science*; 304 (5670):554; Carpten J, Faber AL, Horn C. "A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer" (2007) *Nature*; 448:439-444).

25

30

35

GDC-0980 (Genentech, Inc., Roche, RG-7422) demuestra una amplia actividad en modelos preclínicos de cáncer de xenoinjerto; mama, ovario, pulmón, y próstata, y se está desarrollando para el tratamiento oral potencial de cáncer incluyendo tumores sólidos y linfoma no Hodgkin (Wagner AJ ; Burris III HA; de Bono JS *et al.* 21^o Congreso internacional AACR-NCI-EORTC (2009).: 17 de noviembre (Abs B137) "Pharmacokinetics and Pharmacodynamic biomarkers for the dual PI3K/mTOR inhibitor GDC-0980: initial phase I evaluation"; documentos de Patente US 7888352; US 2009/0098135; US 2010/0233164). En marzo de 2009, se inició un ensayo clínico de fase I en pacientes con tumores sólidos o NHL; en abril del 2009, comenzó un segundo ensayo clínico de fase I; estos ensayos clínicos se encontraban en curso en abril del 2010. En diciembre 2010, se inició un ensayo clínico de combinación de fase Ib en cáncer de mama metastásico. En julio de 2010, se planeó un ensayo clínico de fase II en cáncer de mama metastásico para la primera mitad de 2011; los pacientes recibirían GDC-0980 combinado con terapia hormonal. Los resultados clínicos hasta la fecha sugieren que GDC-0980 puede beneficiar a pacientes con tumores sólidos o tumores malignos hematológicos (Sutherland DP, Belvin M, Bao L *et al.*, American Association for Cancer Research (2011) 102^a Reunión Anual: 4 de abril (Abs 2787)).

40

45

50

GDC-0980 es un potente inhibidor oral selectivo de PI3K de Clase I y mTOR quinasa con los siguientes valores de CI_{50} bioquímicos *in vitro* frente a las isoformas de Clase I de PI3K p110 α (alfa) 4,8 nM; p110 β (beta) 26,8 nM; p110 (gamma) 13,8 nM; p110 δ (delta) 6,7 nM; K_i mTOR 17,3 nM. GDC-0980 fue selectivo para PI3K frente a un gran grupo de quinazas (> 145), incluyendo otros miembros de la familia de fosfatidilinositol quinasa. En líneas celulares PC3 y MCF7-neo/HER2 el compuesto demostró valores de CI_{50} de 307 y 320 nM, respectivamente. GDC-0980 fue estable en microsomas y hepatocitos humanos, exhibió baja actividad frente a hERG CI_{50} > 100 μ M (microM) y no provocó respuestas significativas en un ensayo de análisis sistemático de receptor ($n = 68$; GDC-0980 = 10 microM). Se observó un aclaramiento de moderado a elevado en roedores (60 ml/min/kg) y perros (12 ml/min/kg). La semivida terminal del compuesto fue de 6 a 18 h, con aumentos proporcionales a la dosis en los valores de AUC y C_{max} después de una dosis oral individual. GDC-0980 (25 a 150 mg/kg qd po) fue eficaz en múltiples modelos de xenoinjerto, incluyendo modelos de xenoinjerto en ratón de próstata PC3 PTEN y mama MCF7.1 E545K. En un modelo de xenoinjerto de cáncer de mama MDA-MB-361.1, GDC-0980 produjo una inhibición de crecimiento significativa con una dosis mínima de 1,0 mg/kg QD.

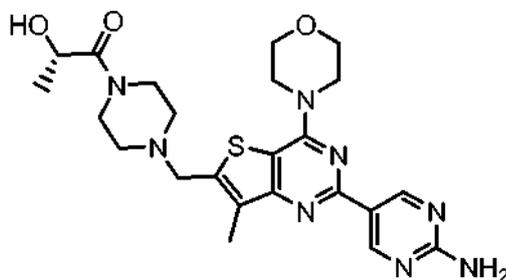
55

60

65

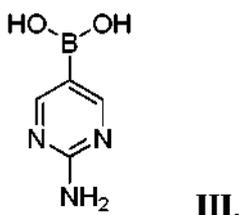
Sumario de la invención

La invención se refiere a métodos de preparación del inhibidor doble de mTOR/PI3K GDC-0980, nombrado como (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona, que tiene la estructura:

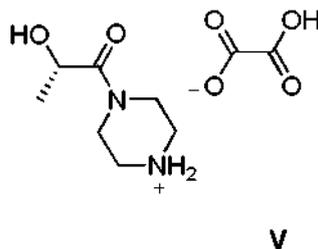


y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Otro aspecto de la invención es métodos de preparación de un compuesto intermedio, ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III, útil para preparar GDC-0980, y que tiene la estructura:



Otro aspecto de la invención es el nuevo compuesto intermedio, la sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V, útil para preparar GDC-0980, y que tiene la estructura:



Definiciones

El término "quiral" se refiere moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad con la pareja imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su pareja imagen especular.

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

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas que se usan en el presente documento siguen generalmente 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 pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitadas a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Numerosos 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, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para indicar el signo de la rotación de la luz plana polarizada por parte del compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, y se puede producir cuando no existe ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. La expresión "mezcla racémica" y el término "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Algunas sales a modo de ejemplo 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, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato o "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga del compuesto precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

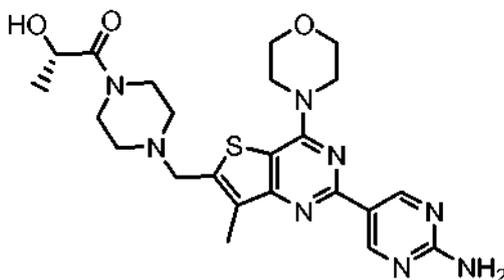
Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similar, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxiaácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, 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 similar.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Algunos ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, 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, cinc, aluminio y litio.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Algunos 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 en el que la molécula de disolvente es agua.

PREPARACIÓN DE GDC-0980

La presente invención incluye procesos, métodos, reactivos, y compuestos intermedios para la síntesis de GDC-0980, un inhibidor de molécula pequeña de PI3K y mTOR, (n.º de Reg. CAS 1032754-93-0), que tiene la estructura:



5 y que se puede nombrar: (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona (documentos de Patente US 7888352; US 2009/0098135; US 2010/0233164). Como se usa en el presente documento, GDC-0980 incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos aquirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos tales como mezclas de racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. En las estructuras que se muestran en el presente documento, cuando no se especifique la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea punteada que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y se define de este modo.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención incluya las formas tanto solvatadas como sin solvatar.

20 Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y se incluye la totalidad tales formas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que se pueden interconvertir mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

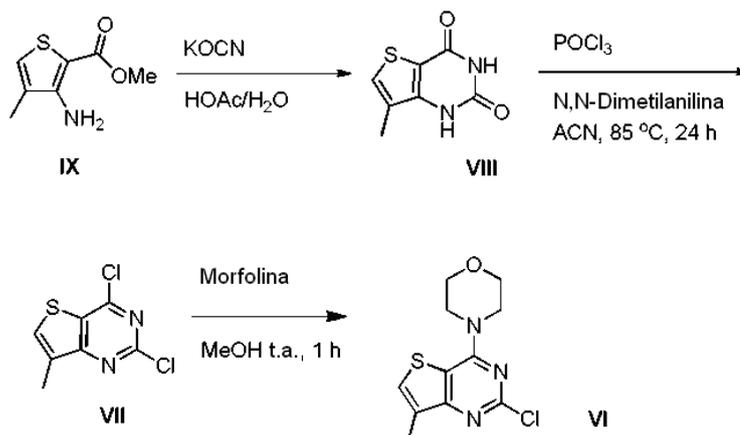
25 Los compuestos de la invención también incluyen compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los indicados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular que se especifique se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Algunos isótopos a modo de ejemplo que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (^3H) y de carbono-14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de un sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los que se desvelan posteriormente en los Ejemplos del presente documento, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

30 Los materiales de partida y los reactivos para la preparación de GDC-0980 están disponibles generalmente en fuentes comerciales tales como Sigma-Aldrich Chemical (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, se preparan mediante los métodos que se describen en términos generales en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Syntheses, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein).

Los siguientes Esquemas 1-8 ilustran las reacciones químicas, procesos, y metodología para la síntesis de GDC-0980, Fórmula I, y ciertos compuestos intermedios y reactivos. Se ha de entender que se pueden emplear otros reactivos, disolventes, y condiciones de reacción distintos de los ilustrados en los Esquemas 1-8 para conseguir las mismas transformaciones.

5

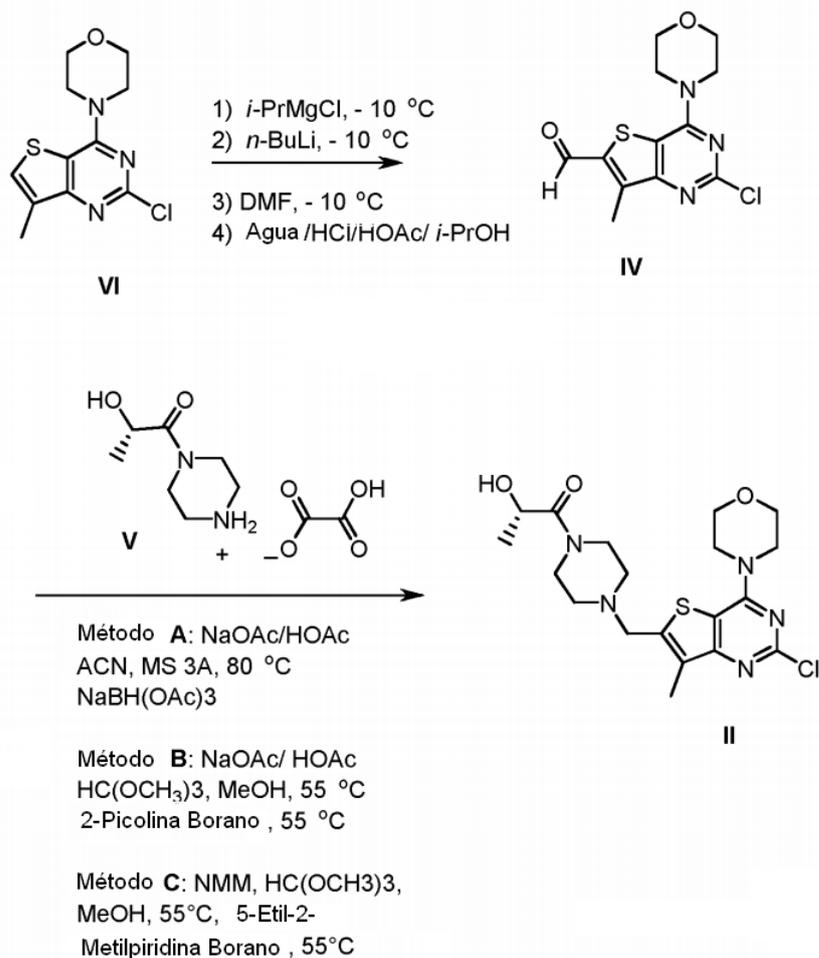
Esquema 1:



10

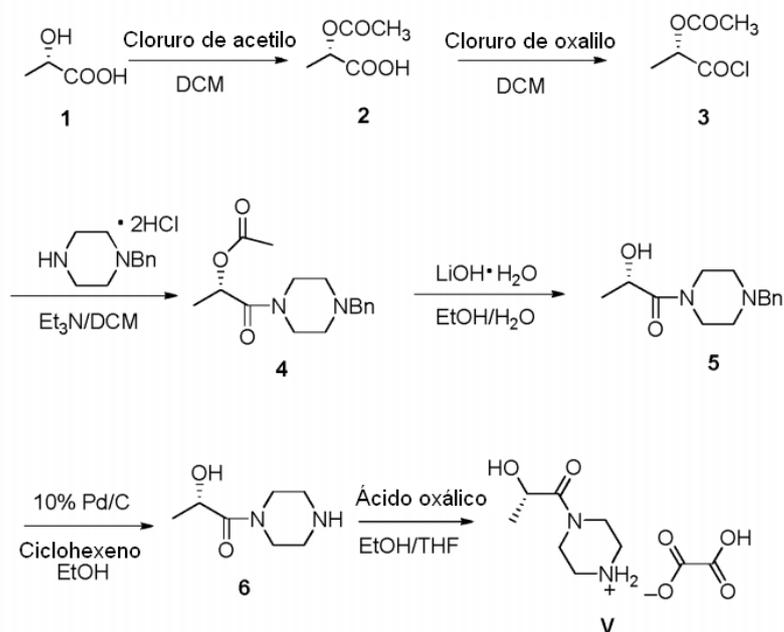
El Esquema 1 muestra la síntesis del compuesto intermedio 4-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina VI a partir de 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo IX. La ciclación de IX con cianato potásico en ácido acético y agua dio 7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona VIII (Ejemplo 1). La cloración de VIII con oxiclورو de fósforo y *N,N*-dimetilanilina en acetonitrilo (ACN) dio 2,4-dicloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina VII (Ejemplo 2). La sustitución del grupo 4-cloro de VII con morfolina en metanol dio VI (Ejemplo 3).

Esquema 2:



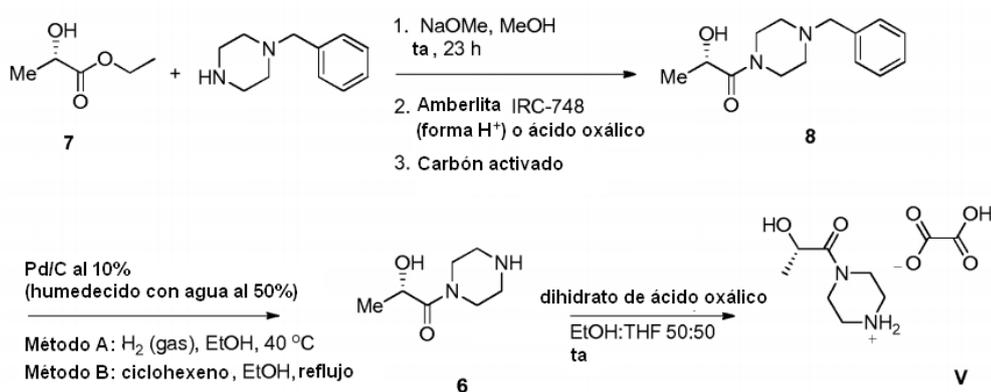
El Esquema 2 muestra la síntesis del compuesto intermedio (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II a partir de 4-(2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona V seguido de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico (Método A), 2-picolina borano (Método B) o 5-etil-2-metilpiridina borano (Método C) para dar II que se cristalizó en tolueno/heptano (Ejemplo 5) o Me-THF/heptano.

Esquema 3:

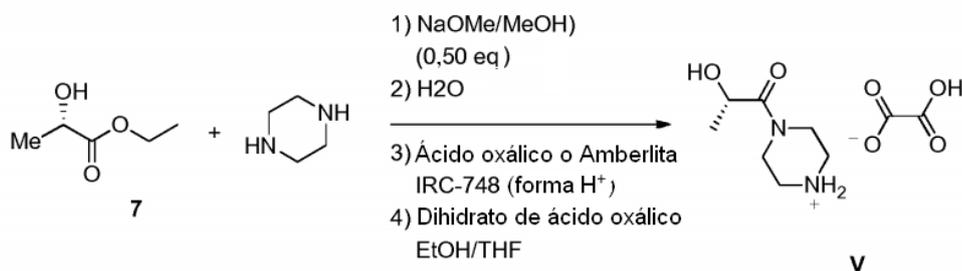


El Esquema 3 muestra la síntesis del compuesto intermedio, sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V a partir de ácido (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona 1. La acetilación de 1 dio ácido (S)-2-acetoxipropanoico 2, seguido de tratamiento con un agente de cloración, tal como cloruro de oxalilo, para dar el cloruro de ácido, acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (Ejemplo 6). La reacción de 3 con la sal de diclorhidrato de 1-bencilpiperazina en diclorometano en presencia de trietilamina dio acetato de (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilo 4 (Ejemplo 7). La hidrólisis del acetato de con hidróxido de litio dio (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-1-ona 5 (Ejemplo 8), seguido de hidrogenación para retirar el grupo N-bencilo para dar (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona 6 (Ejemplo 9). La sal de oxalato se formó a partir de 6 con ácido oxálico en etanol y tetrahidrofurano para dar V (Ejemplo 9).

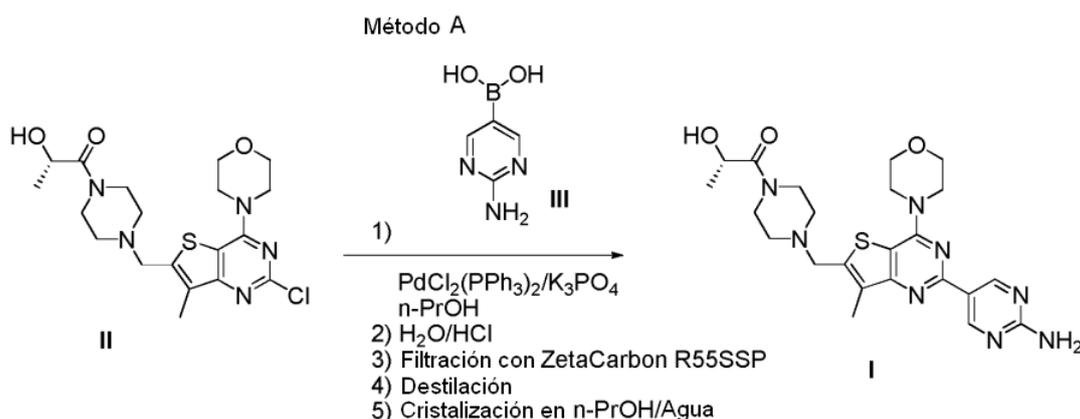
Esquema 4:



El Esquema 4 muestra la síntesis del compuesto intermedio (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V a partir de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propanoato de etilo 7. Se hicieron reaccionar 1-bencilpiperazina y 7 en metóxido sódico y metanol para dar (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-1-ona 8, aislada con una resina AMBERLITE® IRC-748 o ácido oxálico, seguido del tratamiento con carbón activado (Ejemplo 10). La retirada por escisión reductora del grupo bencilo de 8 se efectuó mediante catálisis con paladio con hidrógeno gaseoso (Método A) o ciclohexeno (Método B) para dar el compuesto intermedio (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona 6 (Ejemplo 11). La sal de oxalato se formó a partir de 6 con ácido oxálico en etanol y tetrahidrofurano para dar V (Ejemplo 11).

Esquema 5:

5 El Esquema 5 muestra una síntesis alternativa en una etapa de la sal de oxalato intermedia de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V a partir de (S)-2-hidroxiopropanoato de etilo 7. Se hacen reaccionar 7 sin proteger y piperazina para formar la amida V con metóxido sódico en metanol, seguido de tratamiento con ácido oxálico o resina AMBERLITE® IRC-748 para retirar impurezas, y formación de la sal de oxalato (Ejemplo 12).

Esquema 6:

Método B

- 1) Ácido 2-aminopirimidina-5-ilborónico III, PdCl₂(PPh₃)₂/KHPO₄, n-PrOH, agua
- 2) Filtración con ZetaCarbon R55SP
- 4) Destilación
- 5) Cristalización en n-PrOH/Agua

10 El Esquema 6 muestra la síntesis de (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona, GDC-0980, Fórmula I a partir del compuesto intermedio (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura de II y ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III con un catalizador de paladio da I en bruto (Ejemplo 13). Se añadió agua para inactivar la mezcla de reacción seguido de filtración con recirculación a través de carbón activado para retirar el paladio. Las sustancias volátiles se retiraron al vacío y I se cristalizó en n-propanol y agua para dar la base libre, GDC-0980, Fórmula I. En el método B la reacción se lleva a cabo usando KHPO₄ como base en n-propanol/agua como disolvente.

20 Se puede usar una diversidad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki-Miyaura para formar el compuesto I. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura es una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio de un haluro de arilo, tal como II, con un ácido borónico tal como III. Se pueden usar catalizadores de paladio Pd(II) y Pd(II) de baja valencia para preparar I, incluyendo PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, PdCl₂ dppfCH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, Cl₂Pd[(Pet₃)₂], Pd(DIPHOS)₂, Cl₂Pd(Bipy), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)₂], Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃, Pd₂(dba)₃/P(furil)₃, Cl₂Pd[P(furil)₃]₂, Cl₂Pd(PMePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd[P(C₆F₆)₃]₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, y los catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (documento de Patente US 2004/0254066).

Se puede usar una diversidad de secuestradores de paladio de adsorbente sólido para retirar el paladio después de la etapa de acoplamiento de Suzuki-Miyaura para formar el compuesto I. Algunas realizaciones a modo de ejemplo de secuestradores de paladio incluyen FLORISIL®, SILIABOND® Tiol, y SILIABOND® Tiourea. Otros secuestradores de paladio incluyen gel de sílice, vidrio de poro controlado (Toso-Haas), y poliestireno de baja reticulación derivatizado QUADRAPURE™ AEA, QUADRAPURE™ IMDAZ, QUADRAPURE™ MPA, QUADRAPURE™ TU (Reaxa Ltd., Sigma-Aldrich Chemical Co.).

La reacción del haluro de arilo, tal como II, y un ácido borónico tal como III, para formar el compuesto I también se puede llevar a cabo en condiciones de catalizador de paladio de Buchwald con los reactivos de paladaciclo precatalizador de Buchwald y de ligando de la Tabla 1 y como se describe en: Biscoe *et al.* (2008) J. Am. Chem. Soc. 130:6686-6687; Kinzel *et al.* (2010) J. Am. Chem. Soc. 132:14073-14075; Molander *et al.* (2012) J. Am. Chem. Soc. 134:11667-11673; Walker *et al.* (2004) Angew. Chem. Int. Ed. 43:1871; Billingsley *et al.* (2007) Angew. Chem. Int. Ed. 46:5359-5363; documentos de Patente US 6946560; US 7026498; US 7247731; US 7560582; US 6307087; US 6395916; US 7223879; US 7858784, que se incorporan por referencia. Tales reactivos están disponibles en el mercado (Johnson Matthey Inc., Wayne, PA; Sigma Aldrich Fine Chemical, St. Louis, MO; Strem Chemicals, Inc., Newburyport, MA).

Tabla 1

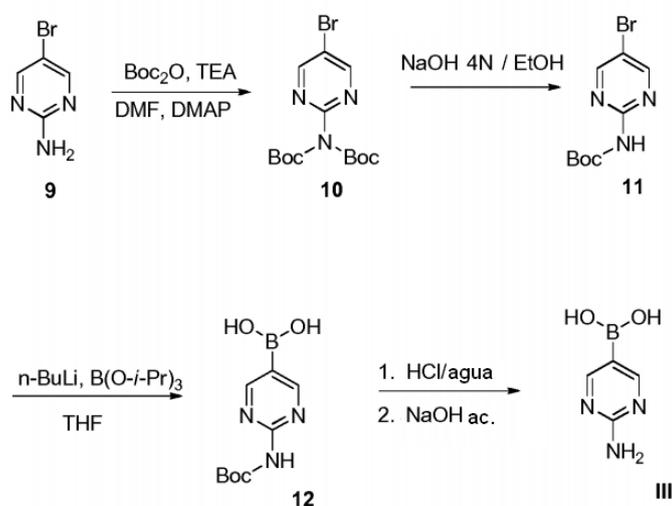
| Catalizadores de Buchwald y ligandos | Nombre | N.º de Reg. CAS |
|---|--------------------------|-----------------|
| 2-Diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo | DavePhos | 213697-53-1 |
| 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo | XPhos | 564483-18-7 |
| 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo | SPhos | 657408-07-6 |
| 2-Di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo | tBuXPhos | 564483-19-8 |
| (2-Bifenil)diciclohexilfosfina | CyJohnPhos | 247940-06-3 |
| (2-Bifenil)di- <i>tert</i> -butilfosfina | JohnPhos | 224311-51-7 |
| Hidrato de 2'-diciclohexilfosfino-2,6 dimetoxi-1,1'-bifenil-3-sulfonato sódico | SPhos [soluble en agua] | 1049726-96-6 |
| 2-Di- <i>tert</i> -butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo | Tetrametil tBuXPhos | 857356-94-6 |
| 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo | RuPhos | 787618-22-8 |
| 2'-(Difenilfosfino)-N,N'-dimetil-(1,1'-bifenil)-2-amina, 2-Difenilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo | PhDave-Phos | 240417-00-9 |
| 2'-(Di- <i>tert</i> -butilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina | t-BuDavePhos | 224311-49-3 |
| 2-Diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-Metil-2'-diciclohexilfosfinobifenilo | MePhos | 251320-86-2 |
| 2-Di- <i>tert</i> -butilfosfino-2'-metilbifenilo | tBuMePhos | 255837-19-5 |
| Au(MeCN)SbF ₆ | JohnPhos | 866641-66-9 |
| Cloruro de (2-bifenil)di- <i>tert</i> -butilfosfina oro(I), cloruro de 2-(di- <i>tert</i> -butilfosfino)bifenilo oro(I) | JohnPhos AuCl | 854045-93-5 |
| Cloruro de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil oro(I) | XPhos AuCl | 854045-94-6 |
| 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil oro(I) bis(trifluorometanosulfonil)imida | XPhos AuNTf ₂ | 934506-10-2 |
| 2-(Diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo | BrettPhos | 1070663-78-3 |
| Aducto de RuPhos Pd G1 metil- <i>t</i> -butil éter | | |
| Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) | XPhos Paladaciclo | 1028206-56-5 |
| Aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II) - metil- <i>t</i> -butil éter | SPhos Paladaciclo | |
| Cloruro de <i>t</i> -BuXPhos paladio(II) fenetilamina | tBuXPhos Pd G1 | 1142811-12-8 |
| 2-{Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino} - 3,6-dimetoxi -2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo | JackiePhos | 1160861-60-8 |

ES 2 594 078 T3

| Catalizadores de Buchwald y ligandos | Nombre | N.º de Reg. CAS |
|--|------------------|-----------------|
| 2-(Di- <i>terc</i> -butilfosfino)-2',4',6'- triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo | tBuBrettPhos | 1160861-53-9 |
| Diciclohexil(2',4',6'-trimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)-fosfina | | 1000171-05-0 |
| Aducto de BrettPhos Pd G1 metil-t-butil éter | | |
| Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | Xphos Pd G2 | 1310584-14-5 |
| Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | SPhos Pd G2 | 1375325-64-6 |
| Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | RuPhos Pd G2 | 1375325-68-0 |
| Cloro[(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(<i>N,N</i> -dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | CPhos-Pd-G2 | |
| Metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(<i>N,N</i> -dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | CPhos-Pd-G3 | |
| Metanosulfonato de [(2-di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) | tBuXPhos-Pd-G3 | |
| Metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | RuPhos-Pd-G3 | |
| Metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | XPhos-Pd-G3 | |
| Metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | BrettPhos-Pd-G3 | |
| Metanosulfonato de [(2-{bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina}-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | JackiePhos-Pd-G3 | |
| Me ₄ - <i>terc</i> -butil XPhos-AuMeCN SbF ₆ | | 1334547-72-6 |
| tBuXPhos Au(MeCN)SbF ₆ | | 1140531-94-7 |
| RuPhos Au(MeCN)SbF ₆ | | |
| SPhos Au(MeCN)SbF ₆ | | 1236160-37-4 |
| XPhos Au(MeCN)SbF ₆ | | 1215877-64-7 |
| Me ₄ - <i>terc</i> -butil XPhos-AuCl | | 1140907-91-0 |
| tBuXPhos AuCl | | |
| RuPhos AuCl | | 1261452-57-6 |
| SPhos AuCl | | 854045-95-7 |
| CyJohnPhos AuCl | | 854045-92-4 |
| BrettPhos AuCl | | 1334547-75-9 |
| JohnPhos AuNTf ₂ | | 1036000-94-8 |
| Me ₄ - <i>terc</i> -butil XPhos-AuNTf ₂ | | |
| tBuXphos AuNTf ₂ | | 1190991-33-3 |
| SPhos AuNTf ₂ | | 1121960-90-4 |
| CyJohnPhos AuNTf ₂ | | 1016161-75-3 |
| CPhos AuNTf ₂ | | |
| RuPhos AuNTf ₂ | | |
| BrettPhos AuNTf ₂ | | 1296269-97-0 |
| DavePhos AuNTf ₂ | | 1188507-66-5 |

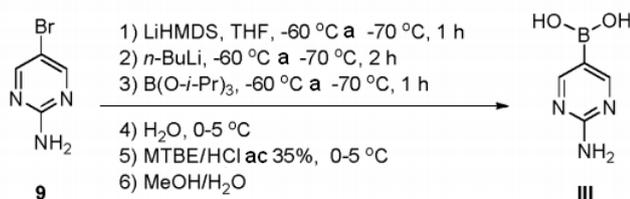
| Catalizadores de Buchwald y ligandos | Nombre | N.º de Reg. CAS |
|--|--------|-----------------|
| CPhos | | 1160556-64-8 |
| Cloro(sodium-2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil-3-sulfonato)[2-(2-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) | | |
| Di-Ad-BrettPhos | | 1160861-59-5 |
| Diciclohexil(2-(2-metoxinaftalen-1-il)fenil)fosfina | | 1309570-98-6 |
| <i>tert</i> -BuBrettPhos-Pd-G3 | | |
| di-Ad-Johnphos-G3 | | |

Esquema 7:



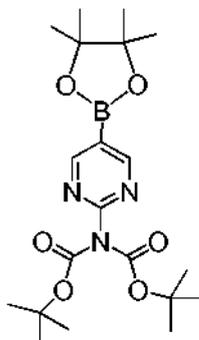
- El Esquema 7 muestra la síntesis de ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III a partir de 5-bromopirimidin-2-amina 9. La protección del grupo 2-amino con un reactivo protector Boc tal como dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O) transcurrió a través del compuesto intermedio bis-Boc-protegido, 5-bromopirimidin-2-il-dicarbamato de bis-*tert*-butilo 10 (Ejemplo 14) seguido de hidrólisis básica de un grupo Boc para dar el compuesto mono-Boc protegido, 5-bromopirimidin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo 11 (Ejemplo 15). La hidrólisis básica se puede llevar a cabo con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio. La metalación de 11 con un reactivo de alquil litio, tal como *n*-butil litio, y boración con un reactivo de borato de trialquilo, tal como borato de triisopropilo, da ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-ilborónico 12 (Ejemplo 16). La desprotección mediante hidrólisis ácida acuosa y basificación o neutralización dio III (Ejemplo 17).

Esquema 8:



- El Esquema 8 muestra una síntesis alternativa del ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III a partir de 5-bromopirimidin-2-amina 9. La metalación del bromo de 9 sin proteger con *n*-butil litio y la boración con borato de triisopropilo dio III (Ejemplo 17).
- Otra síntesis alternativa del ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III se puede llevar a cabo por reacción de 5-bromopirimidin-2-il-dicarbamato de bis-*tert*-butilo 10 y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano),

también conocido como: bis(pinacolato)diboro, B_2Pin_2 , pinacol diborano, en condiciones de catálisis de Buchwald con paladio con los reactivos de paladaciclo precatalizador de Buchwald y de ligando de la Tabla 1 (Ejemplo 18) para dar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ildicarbamato de bis-terc-butilo 13.



13

5

La hidrólisis ácida de ambos grupos Boc y el grupo pinacol da ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III.

FORMULACIONES

10

GDC-0980 se puede formular de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional para su uso en una combinación terapéutica para tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de trastornos hiperproliferativos en mamíferos incluyendo seres humanos. La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende GDC-0980 junto con uno o más vehículos, sustancias de deslizamiento, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

Algunos vehículos, diluyentes, sustancias de deslizamiento, y excipientes adecuados son los bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares.

20

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. El compuesto de la presente invención se formula por lo general en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.

25

La composición farmacéutica (o formulación) se pueden basar de una diversidad de formas dependiendo del método usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en el mismo una formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos en la materia conocen bien los contenedores adecuados e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobrecitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos, y similares. El recipiente también puede incluir un montaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene depositado en el mismo una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta también puede incluir precauciones apropiadas.

30

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar para diversas rutas y tipos de administración con diluyentes, vehículos, excipientes, sustancias de deslizamiento o estabilizantes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1995) 18ª edición, Mack Publ. Co., Easton, PA), en forma de un a formulación liofilizada, polvo molido, o una solución acuosa. La formulación se puede llevar a cabo por mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8.

40

La formulación farmacéutica es preferentemente estéril. En particular, las formulaciones que se usan para administración in vivo deben ser estériles. Tal esterilización se consigue fácilmente por filtración a través de membranas de filtración estériles.

45

La formulación farmacéutica se puede almacenar habitualmente en forma de una composición sólida, un comprimido, una píldora, una cápsula, una formulación liofilizada o en forma de una solución acuosa.

50

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se dosificarán y administran de una forma, es decir, en cantidades, concentraciones, programaciones, curso, vehículos y ruta de administración, consistentes con la buena práctica médica. Algunos factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se va a tratar, la afección

clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los practicantes médicos.

5 Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores en 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 butílico, etanol, o alcohol bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos);
 10 proteínas, tales como alúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos u otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, incluyendo Tween 80, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG), incluyendo PEG400. Los ingredientes farmacéuticos activos también se pueden atrapar en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de suministro de fármaco coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se desvelan en Remington's Pharmaceutical Sciences 18ª edición, (1995) Mack Publ. Co., Easton, PA. Se pueden encontrar otros ejemplos de formulaciones de fármacos en Liberman, H. A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Vol. 3, 2ª Ed., Nueva York, NY.

25 Las sustancias de deslizamiento farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar entre dióxido de silicio, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, estearatos metálicos, aluminosilicato sódico, benzoato sódico, carbonato de calcio, silicato de calcio, almidón de maíz, carbonato de magnesio, talco exento de asbesto, Stearowet C, almidón, almidón 1500, lauril sulfato de magnesio, óxido de magnesio, y las combinaciones de las mismas.

30 Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para las rutas de administración detalladas en el presente documento. Las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Generalmente, se pueden encontrar técnicas y formulaciones en Remington's Pharmaceutical Sciences 18ª Ed. (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, a continuación, si fuera necesario, conformando el producto.

40 Las composiciones farmacéuticas 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 los agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser una solución o una suspensión en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o se puede preparar a partir de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar asimismo ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

50 Ejemplos

Ejemplo 1 7-Metiltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona VIII

Se agitaron 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo IX (100 g, 0,584 mol) y ácido acético (750 ml, 13,1 mol) durante 5 min para obtener una solución transparente. Se añadió lentamente una solución de cianato potásico (56,8 g, 0,70 mol) en agua (120 ml) durante 20 min, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió lentamente una cantidad adicional de cianato potásico (56,8 g, 0,70 mol) en agua (120 ml) durante 20 min y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua (600 ml) y la mezcla se enfrió a 10 °C y se agitó durante 2 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua fría (250 ml). El sólido se agitó a continuación durante 12 h en una solución de hidróxido sódico (79,4 g, 1,99 mol) en agua (1,4 l). El pH se ajustó a 6-7 por adición lenta de solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (35 % en peso, 110 ml) y a continuación se agitó durante 5 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 250 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C durante 24 h para proporcionar 7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona VIII en forma de un sólido de color blanquecino (89,6 g, 84 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 (s, 1H), 2,20 (s, 3H); LCMS (ESI pos) *m/z* [M+H] 183.

65

Ejemplo 2 2,4-Dicloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina VII

A una mezcla de 7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona VIII (89,4 g, 0,491 mol) y *N,N*-dimetilnilina (44,6 g, 0,368 mol) en acetonitrilo (450 ml) se añadió oxocloruro de fósforo (312 g, 2,04 mol) durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 24 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se transfirió lentamente a una mezcla de hielo (900 g) y agua (300 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (450 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C durante 24 h para proporcionar 2,4-dicloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina VII en forma de un sólido de color blanquecino (97,0 g, 90 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 2,50 (s, 3H); LCMS (ESI pos) *m/z* [M+H] 220.

Ejemplo 3 4-(2-Cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina VI

Una mezcla de 2,4-dicloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina VII (90 g, 0,411 mol) y metanol (900 ml) se enfrió a 10 °C. Se añadió morfolina (89,5 g, 1,03 mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y a continuación se enfrió a 5 °C y se agitó durante un período adicional de 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (450 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C durante 24 h para proporcionar 4-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina VI en forma de un sólido de color blanco (105 g, 95 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 3,95-3,86 (m, 4H), 3,80-3,71 (m, 4H), 2,9 (s, 3H); LCMS (ESI pos) *m/z* [M+H] 270.

Ejemplo 4 2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído IV

Se cargó 4-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina VI (27,0 g, 100 mmol) en un reactor de tamaño adecuado y se añadió tetrahidrofurano (anhidro, 270 ml). La mezcla de reacción se enfrió por debajo de -10 °C, y se añadió lentamente una solución al 20 % en peso de *i*-PrMgCl en tetrahidrofurano (25,7 g, 50,0 mmol), seguido de la adición lenta de una solución al 25 % en peso de *n*-BuLi en heptano (30,0 g, 117 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -10 °C. La mezcla se mantuvo en agitación por debajo de -10 °C durante 2 h. Se añadió lentamente *N,N*-dimetilformamida anhidra (14,6 g, 200 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 h, se transfirió a una mezcla de ácido acético al 80 %, ácido clorhídrico acuoso al 37 %, isopropanol y agua. La suspensión resultante se calentó a 50-55 °C y se agitó durante 1-3 h. La suspensión se concentró a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano. La suspensión se enfrió a continuación a ta, se filtró y se aclaró con agua. La torta se secó a presión reducida a 40-60 °C para proporcionar 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído IV en forma de un sólido de color amarillo (29,2 g, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 4,03-4,05 (m, 4H), 3,85-3,87 (m, 4H), 2,76 (s, 3H)

Ejemplo 5 (S)-1-(4-((2-Cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II

Método A: se cargó 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído IV (68,9 g, 231 mmol) en un reactor de tamaño adecuado, seguido de acetonitrilo (870 ml), oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona (V) (86,2 g, 347 mmol), acetato sódico (57,0 g, 695 mmol) y ácido acético glacial (6,90 g, 115 mmol). Se añadieron tamices moleculares de 3 Å en polvo (75 g) al reactor, y la suspensión se calentó a 80 °C y se agitó durante un mínimo de 2 h. La mezcla se enfrió a 40 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (59,0 g, 278 mmol). Después de agitarse durante 2 h, se añadieron lentamente agua (690 ml) y CELITE® (35 g) y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h, se filtró y se aclaró con acetonitrilo (210 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para retirar el acetonitrilo. Se añadió tolueno (689 ml) y el pH se ajustó a 7,5-8,0 con solución acuosa de carbonato sódico al 10 %. La fase orgánica se separó, y se extrajo con una mezcla de agua y ácido sulfúrico. La fase acuosa se separó y se añadió tolueno (483 ml). El pH se ajustó a 7,5-8,0 con solución acuosa de carbonato sódico al 10 %. La mezcla se calentó a 20 °C y la fase orgánica se separó, se concentró a presión reducida para retirar el acetonitrilo, se lavó abundantemente con tolueno y la mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C. Se añadió lentamente *n*-heptano (344 ml) y la suspensión resultante se filtró y se aclaró con una mezcla de tolueno y *n*-heptano. La torta se secó a presión reducida para proporcionar (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II (76,3 g, 75 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,84 (d, *J* = 6,80 Hz, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H), 3,79-3,97 (m, 4H), 3,65-3,78 (m, 4H) 3,35-3,64 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,33-2,64 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,80 Hz, 3H).

Método B: se cargó 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído IV (14,9 g, 50,0 mmol) en un reactor de tamaño adecuado, seguido de metanol (298 ml), oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V (18,6 g, 74,9 mmol), acetato sódico (12,3 g, 150 mmol), ácido acético glacial (3,0 g, 50,0 mmol) y ortoformiato de trimetil (53,1 g, 500 mmol). La suspensión se calentó a 55-60 °C y se agitó durante 4 h. Se añadió lentamente una solución al 30 % de 2-picolina-borano en THF (21,4 g, 60,0 mmol) y la suspensión se agitó durante 1-2 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida. Se añadió tolueno (230 ml) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (114 ml) y la mezcla de reacción se concentró de nuevo parcialmente a presión reducida. Al residuo se añadió tolueno (218 ml) y la mezcla se enfrió a 20-30 °C. Se añadió agua (431 ml) y el pH se ajustó a 7,5-8,5 con solución acuosa de

carbonato sódico al 10 % (162 ml). La fase orgánica se separó, se enfrió a 0-5 °C y se extrajo con una mezcla de agua (180 ml) y ácido sulfúrico al 96 % (6,1 g). La fase acuosa se separó y se añadió tolueno (118 ml). El pH se ajustó a 7,5-8,5 con solución acuosa de carbonato sódico al 10 % (110 ml) a 0-5 °C. La mezcla se calentó a 20 °C y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se diluyó con tolueno (100 ml) y se concentró a presión reducida hasta su volumen original (aproximadamente 150 ml). La solución se calentó a 53-57 °C, y se añadió *n*-heptano (26 ml). La solución se pipeteó con (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II y la suspensión se agitó a 53-57 °C durante 30 min. Se añadió lentamente heptano (82 ml) y la suspensión resultante se enfrió a 0-5 °C, se filtró y se lavó con una mezcla de tolueno y *n*-heptano y posteriormente con *n*-heptano. La torta se secó a 30-45 °C a presión reducida para proporcionar (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II (18,6 g, 84 % de rendimiento).

Método C: se cargó 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidina-6-carbaldehído IV (15,0 g, 50 mmol) en un reactor de tamaño adecuado, seguido de metanol (306 ml), oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V (18,8 g, 75 mmol), N-metilmorfolina (10,2 g, 100 mmol) y ortoformiato de trimetilo (53,1 g, 500 mmol). La suspensión se calentó a 55-60 °C y se agitó durante 4 h. Se añadió lentamente 5-etil-2-metilpiridina borano (8,7 g, 60,0 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente a presión reducida. Se añadió Me-THF (350 ml) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen final de 300 ml. La mezcla se enfrió a 5 °C. Se añadió ácido sulfúrico al 3,3 % en agua (401 g) y se alcanzó pH 1,6. La fase orgánica se retiró. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7,9 con solución acuosa de carbonato sódico al 10 % (300 g) a 0-5 °C. La mezcla se calentó a 25 °C y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se concentró a presión reducida hasta 75 ml. La solución se calentó a 35 °C y se sembró con 41 mg de (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II. La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió *n*-heptano (200 g). La suspensión resultante se dejó envejecer a -5 °C, se filtró y se lavó con *n*-heptano. La torta se secó a 70 °C a presión reducida para proporcionar (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II (17,8 g, 81 % de rendimiento).

Ejemplo 6 Acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo 3

Una solución de ácido (S)-2-hidroxiopropanoico (ácido L-láctico) 1 (35,0 kg, 388 mol) en diclorometano (50,0 kg) se enfrió a 5-10 °C y se añadió cloruro de acetilo (75,0 kg, 955 mol) mientras se mantenía a temperatura de reacción a 10-20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10-20 °C durante 4 h. Se añadió diclorometano (240 kg) seguido de cloruro de oxalilo (139 kg, 1095 mol) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción a 0-15 °C. La mezcla de reacción se dejó envejecer a 10-20 °C durante 10 h y la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que contenía acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo 3.

Ejemplo 7 Acetato de (S)-1-(4-Bencilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilo 4

En un vaso, se cargó diclorometano (260 kg) seguido de la adición de trietilamina (65,0 kg, 642 mol). La mezcla se enfrió a 0 - 10 °C y se añadió diclorhidrato de 4-bencilpiperazina (31,8 kg, 128 mol). Se añadió a la mezcla el acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo 3 del Ejemplo 6 mientras se mantenía a temperatura de reacción a 5 - 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10 - 20 °C durante 10 h. Se añadió hielo-agua (50 kg) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 kg). Las fases orgánicas se combinaron y se enfriaron a 5 - 10 °C. Se añadió lentamente solución acuosa de HCl (4 N) para ajustar el pH a 6 - 7. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 kg). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que contenía acetato de (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilo 4.

Ejemplo 8 (S)-1-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona 5

Se añadió metanol (300 kg) al residuo del Ejemplo 7 que contenía acetato de (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilo 4 y la mezcla se enfrió a 0-10 °C. Se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (13,6 kg, 324 mol) en agua (100 kg) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción a 0-15 °C. Después de dejar envejecer durante 2 h, el pH se ajustó a 7 a 5-15 °C con ácido acético (4,5 kg, 75 mol). La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió diclorometano (150 kg) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 kg). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (31 kg) al residuo, seguido de la adición lenta de ciclohexano (183 kg). La mezcla se calentó a 40 - 50 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 - 10 °C y se dejó envejecer durante 8 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con ciclohexano frío y se secó a presión reducida a 50 °C durante 12 h para proporcionar (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona 5 (46 kg, 71 % de rendimiento, 98 % de pureza por HPLC). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,20 (m, 5H), 4,43 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,84 (s ancho, 1H), 3,76 - 3,55 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 2,46 (s, 4H), 1,32 (dd, J = 6,6, 3,9 Hz, 3H).

Ejemplo 9 Sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V

Se cargaron etanol (350 kg), paladio (al 10 % sobre carbono activado) (8,40 kg, 7,89 mol) y (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona 5 (70,0 kg, 282 mol) en un reactor y la mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo. Se añadió lentamente ciclohexeno (70,0 kg, 852 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® y la torta se lavó con etanol (20 kg). El filtrado se enfrió a 10-15 °C y se añadió lentamente una solución de dihidrato de ácido oxálico (36,0 kg, 286 mol) en tetrahidrofurano (156 kg) a una velocidad para mantener la temperatura de reacción a 10-20 °C. Después de dejar envejecer durante 2 h, el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol (100 kg) y se secó a presión reducida a 50-55 °C para proporcionar sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V (58,2 kg, 83 %). RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 4,73-4,51 (m, 1H), 3,93-3,59 (m, 4H), 3,26 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 4H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 10 (S)-1-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona 8

Un matraz cargado con 1-bencilpiperazina (5,0 g, 28,40 mmol, 1,00 eq) se enfrió a 10 °C. Se añadió (2S)-2-hidroxiopropanoato de etilo 7 (10,1 g, 85,1 mmol, 3,00 eq) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 20 °C. Se añadió metóxido sódico (al 25 % en peso en MeOH) (4,9 ml, 21,3 mmol, 0,75 eq) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. El baño de agua fría se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó envejecer durante 16 h. La mezcla se diluyó con etanol (25 ml) y se trató con resina AMBERLITE® IRC-748 (Dow Chemical Co., forma Na⁺ 31,6 g, 1,8 meq/g, 2 eq, preacondicionada para la forma H⁺ usando HCl ac. al 5 %). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La resina se retiró por filtración a través de una fase de CELITE® (3,5 g) y la capa se lavó con etanol (2 x 33,8 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida hasta 50 ml. A la solución se añadió carbón activado (DARCO® KB-WJ, Norit Inc., 50 % en peso basado en un rendimiento del 100 % teórico de producto, 3,52 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión se filtró a través de una capa de CELITE® (7 g) y la capa se lavó con EtOH (2 x 33,6 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo que contenía (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona 8.

Ejemplo 11 Sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V

Método A: hidrogenólisis con hidrógeno gaseoso - Al residuo que contenía (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona 8 del Ejemplo 10 se añadieron etanol (22,5 ml) y paladio (10 % sobre carbono activado, humedecido al 56,14 % con agua) (2,07 g, 0,85 mmol, 0,03 eq). La mezcla se purgó con argón y el vaso se cargó con hidrógeno hasta 50 psi (345 kPa). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante 21 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® (7 g) y se lavó con etanol (33 ml). El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que contenía (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona 6 en bruto en forma de un aceite. La (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona 6 en bruto se disolvió en una mezcla 50:50 (v/v) de etanol/tetrahidrofurano (17,5 ml cada uno) y se enfrió a 10 °C. Se añadió lentamente una solución de dihidrato de ácido oxálico (7,17 g, 56,8 mmol, 2 eq) en una mezcla 50:50 (v/v) de etanol:tetrahidrofurano (14 ml cada uno). La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó envejecer durante 18 h. La suspensión se enfrió a 10 °C y el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol frío (2 x 27,5 ml), y se secó a presión reducida a 40 °C durante 24 h para proporcionar la sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V en forma de un sólido de color blanco (5,24 g, 74 %).

Método B: hidrogenólisis de transferencia - El residuo que contenía (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona 8 del Ejemplo 10 se diluyó con etanol (22,5 ml) y la solución se desgasificó tres veces a través de un ciclo de nitrógeno y vacío. Se añadió paladio (al 10 % sobre carbono activado, humedecido al 56,14 % con agua) (2,07 g, 0,85 mmol, 0,03 eq) y la mezcla se desgasificó cinco veces a través de un ciclo de nitrógeno y vacío. La mezcla se calentó a 55 °C y se añadió lentamente ciclohexeno (11,6 g, 142 mmol, 5,00 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una fase de CELITE® (14 g), se lavó con etanol (33 ml). El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que contenía (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona 6 en forma de un aceite que se disolvió en una mezcla 50:50 (v/v) de etanol:tetrahidrofurano (35 ml cada uno) y se enfrió a 10 °C. Se añadió lentamente una solución de dihidrato de ácido oxálico (7,17 g, 56,8 mmol, 2 eq.) en una mezcla 50:50 (v/v) de etanol:tetrahidrofurano (14 ml cada uno). La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó envejecer durante 18 h. La suspensión se enfrió a 10 °C y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con etanol frío (2 x 27,5 ml) y se secó al vacío a 40 °C durante 24 h para proporcionar la sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V en forma de un sólido de color blanco (4,16 g, 59 %). RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 4,73 - 4,51 (m, 1H), 3,93 - 3,59 (m, 4H), 3,26 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 4H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 12 Sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V

Un matraz cargado con piperazina (10,0 g, 116 mmol) y (S)-2-hidroxiopropanoato de etilo 7 (17,84 g, 151 mmol, 1,30

eq) se enfrió a 10 °C. Se añadió lentamente metóxido sódico (al 25 % en peso en MeOH) (12,55 g, 58,1 mmol, 0,50 eq) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C. El baño de agua fría se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó envejecer durante 19 h. Se añadió agua (6,23 g, 346 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se dejó envejecer durante 16 h. La mezcla se diluyó con etanol (40 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con etanol (40 ml) y se trató con una solución de dihidrato de ácido oxálico (6,58 g, 52,2 mmol) en etanol (30 ml) para ajustar el pH a 7,5. La suspensión se enfrió a < 10 °C, se filtró a través de una capa de CELITE® y se lavó con etanol (2 3 60 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron hasta 50 ml. La solución se enfrió a 10 °C y se añadió lentamente una solución de dihidrato de ácido oxálico (16,1 g, 128 mmol) en etanol (60 ml). La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La suspensión se enfrió a 10 °C y el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol frío (2 3 18 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C durante 24 h para proporcionar la sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V en forma de un sólido de color blanco (15,2 g, 53 %). RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ 4,73-4,51 (m, 1H), 3,93-3,59 (m, 4H), 3,26 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 4H), 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 13 (S)-1-(4-((2-(2-Aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona, GDC-0980, Fórmula I

Método A:

Se cargó (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II (22,0 g, 50,0 mmol) en un reactor de tamaño adecuado, seguido de *n*-propanol (198 ml), ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III (8,30 g, 59,7 mmol) y fosfato potásico (21,3 g, 100 mmol). La mezcla resultante se desgasificó mediante purga de vacío/argón tres veces. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,053 g, 0,076 mmol) y la suspensión se desgasificó de nuevo por purga de vacío/argón tres veces. La mezcla se calentó en 2 h a 85 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se añadió agua (200 ml) y el pH se ajustó a 6,0-8,0 con solución acusa al 37 % en peso de ácido clorhídrico (6,92 ml). La mezcla bifásica se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 h. La fase orgánica se separó y se filtró lentamente sobre un filtro de presión calentado previamente cargado con una capa de ZETACARBON® R55SP (Cuno Inc., 3M Company, Meriden CT). La unidad del filtro se lavó con una mezcla caliente (80 °C) de *n*-propanol (45 ml) y agua (24 ml). El filtrado se concentró a presión reducida mientras se mantenía el volumen constante mediante la adición de agua (150 ml). La suspensión resultante se enfrió a 26-36 °C, se filtró y se aclaró con una mezcla de *n*-propanol (15 ml) y agua (108 ml). La torta se secó a presión reducida a 45 °C para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco amarillento (20,7 g). El producto en bruto se cargó en un reactor de tamaño adecuado, seguido de *n*-propanol (116 ml) y agua (62 ml). La suspensión se calentó a 85 °C y se agitó para proporcionar una solución transparente. La solución se filtró sobre una unidad de filtro pulida calentada previamente y se aclaró con una mezcla de *n*-propanol (23 ml) y agua (12 ml). El filtrado se enfrió a -10 °C, se dejó envejecer durante 1 h y se filtró. La torta de filtro se lavó con *n*-propanol (77 ml) y se secó a presión reducida a 60-70 °C para proporcionar (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona, GDC-0980, Fórmula I en forma de un sólido de color blanco amarillento a blanco (18,9 g, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 4,84 (d, J = 6,98 Hz, 1H), 4,35-4,48 (m, 1H), 3,89-4,00 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,67-3,78 (m, 4H), 3,36-3,64 (m, 4H), 2,38-2,60 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,53 Hz, 3H).

Método B:

Se cargó (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II (33,0 g, 75 mmol) en un reactor de tamaño adecuado, seguido de *n*-propanol (337 g), agua (450 g), ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III (12,5 g, 90 mmol) e hidrogenofosfato dipotásico (39,2 g, 225 mmol). La mezcla resultante se desgasificó mediante purga de vacío/argón tres veces. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,079 g, 0,112 mmol) y la suspensión se desgasificó de nuevo por purga de vacío/argón tres veces. La mezcla se calentó en 2 h hasta 65 °C y se agitó durante 10 horas. La fase orgánica se separó y se filtró lentamente sobre un filtro de presión calentado previamente cargado con una capa de ZETACARBON® R55SP (Cuno Inc., 3M Company, Meriden CT). La unidad del filtro se lavó con una mezcla caliente (80 °C) de *n*-propanol (45 ml). Se añadió agua (750 ml) al filtrado y la suspensión resultante se enfrió a 10 °C, se dejó envejecer durante 1 h y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (150 g) y se secó a presión reducida a 45 °C para proporcionar (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona, GDC-0980, Fórmula I en forma de un sólido de color blanco (30,1 g, 79 %).

Ejemplo 14 5-Bromopirimidin-2-il-dicarbamato de bis-*terc*-butilo 10

A una mezcla de 5-bromopirimidina-2-amina 9 (80,0 kg, 460 mol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc₂O) (250 kg, 1140 mol) y trietilamina (139 kg, 1370 mol) en dimetilformamida (DMF) (319 l) se añadió lentamente 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (5,70 kg, 46,6 mol). La mezcla de reacción se calentó a 70-90 °C y se agitó durante 3 h. Después de enfriarse a 15-40 °C, la mezcla se inactivó lentamente con hielo-agua (6000 kg) y la suspensión se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se agitó con agua (200 kg) durante 1 h. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío a 50 °C durante 10 h para proporcionar 5-bromopirimidin-2-il-dicarbamato de bis-*terc*-butilo 10 (216 kg, > 97A % por HPLC, rendimiento cuantitativo). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 2H),

1,40 (s, 18H); LCMS (ESI) m/z [M-H] 373.

Ejemplo 15 5-Bromopirimidin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo 11

5 A una solución de 2-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-bromopirimidina 10 (216 kg en bruto, 460 mol, suponiendo
rendimiento cuantitativo en la etapa previa) en etanol anhidro (1692 l) se añadió lentamente una solución de
hidróxido sódico (55,2 kg, 1380 mol) en agua (344 l) mientras se mantenía la temperatura a 0-20 °C. La mezcla se
agitó a esa temperatura hasta que el contenido de 2-[bis(*terc*-butoxicarbonil)-amino]-5-bromopirimidina (10) fue ≤
10 0,5 % por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C y el pH se ajustó a 7 mediante la adición de ácido oxálico
(86,0 kg, 955 mol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se destinó a continuación al
vacío hasta un volumen de 500-600 l mientras se controlaba la temperatura por debajo de 50 °C. Se añadió agua
(800 kg) y la mezcla se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se agitó con agua (2 x 500 l). El sólido
15 resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida a 50 °C para proporcionar 5-bromopirimidin-2-
ilcarbamato de *terc*-butilo 11 (107 kg, 85 % de rendimiento en dos etapas). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 2H),
8,12 (s, 1H), 1,55 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z [M+H-Boc] 176

Ejemplo 16 Ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-ilborónico 12

20 A una mezcla de (5-bromopirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo 11 (45,0 kg, 164 mol) en tetrahidrofurano (910 l) se
añadió lentamente borato de triisopropilo (Sigma-Aldrich, número CAS 5419-55-6, 77,4 kg, 412 mol) y la mezcla se
enfrió a 70 °C (menos setenta grados Celsius). Se añadió *n*-butil litio (solución 2,5 M en hexanos, 264 l, 660 mol)
mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65 °C y la mezcla de reacción se agitó hasta que el contenido
de (5-bromopirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo 11 fue ≤ 0,5 % por HPLC. Se añadió agua purificada (5 kg)
25 mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla se enfrió a 5 °C y el pH se ajustó a 7 mediante
la adición de hidrogenosulfato sódico acuoso al 25 % (270 kg). La mezcla se calentó a 50 °C y los disolventes
orgánicos se retiraron a presión reducida. Se añadió agua (600 kg) y la mezcla se enfrió a < 5 °C, y el pH se ajustó a
3,5 mediante la adición de hidrogenosulfato sódico acuoso al 25 % (60 kg). El sólido se recogió por filtración y se
agitó con agua (240 kg) durante 30 min. El sólido resultante se recogió por filtración y se resuspendió con agua
(550 kg), y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se añadió solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico mientras se mantenía
30 la temperatura por debajo de 10 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. La fase acuosa se extrajo con éter de petróleo
(2 x 40 kg). El pH de la fase acuosa se ajustó a continuación a 3,5 mediante la adición de solución acuosa al 25 %
de hidrogenosulfato sódico mientras se mantenía la temperatura a 0-10 °C. La suspensión se filtró y el sólido se
resuspendió en agua (400 kg) durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se secó en el filtro para proporcionar
ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-ilborónico 12, protegido con Boc (40 Kg húmedo, 49 % en peso por
35 HPLC, 50 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,42 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 17 Ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III

40 A una mezcla de ácido [2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pirimidin-5-il]borónico 12 (40,0 kg, 49 % en peso por HPLC,
82,0 mol) en agua (245 kg) se añadió ácido clorhídrico concentrado (39,6 l) mientras se mantenía la temperatura por
debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h y a continuación se enfrió a 10 °C. El pH de la mezcla
se ajustó a 6,5 mediante la adición de solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico mientras se mantenía la
temperatura por debajo de 15 °C y la mezcla se agitó a continuación durante 1 h. Se añadió agua (69,0 kg) y la
mezcla se dejó envejecer durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y la torta se secó al vacío a 50 °C para
45 proporcionar ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III (10,2 kg, 90 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ
8,50 (s, 2H), 7,97 (s, 2H), 6,74 (s, 2H).

Mediante la ruta sintética alternativa del Esquema 8, en un matraz de 3 l en atmósfera de nitrógeno se cargó
tetrahidrofurano (1055 ml), seguido de 5-bromopirimidina-2-amina 9 (70,0 g, 0,40 mol). La mezcla se enfrió a una
50 temperatura entre -60 °C y -70 °C y se cargó bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) (1 M en tetrahidrofurano, 483 ml,
0,483 mol) durante 30 min mientras se mantenía la temperatura entre -60 °C y -70 °C. La mezcla se agitó a -60 °C a
-70 °C durante 1 h. Se cargó *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 515 ml, 1,29 mol) durante 1 h mientras se mantenía la
temperatura entre -60 °C y -70 °C, y a continuación la mezcla de reacción se dejó envejecer durante 2 h. Se cargó
una cantidad adicional de *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 48 ml, 0,12 mol) durante 15 min mientras se mantenía la
55 temperatura entre -60 °C y -70 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió a la mezcla borato de
triisopropilo (91,0 g, 0,48 mol) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura entre -60 °C y -70 °C, y la mezcla de
reacción se agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla se dejó calentar hasta 0-5 °C y se añadió agua (700 ml)
durante 1 h. Después de dejar envejecer a 0-5 °C durante 30 min, se separaron las fases resultantes. A la fase
acuosa se añadió agua (420 ml) durante 30 min, seguido de la adición de *terc*-butil metil éter (822 ml). La mezcla se
60 dejó calentar hasta 20-25 °C y se agitó durante 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con *terc*-
butil metil éter (5 x 700 ml). La fase acuosa se enfrió a 0-5 °C, y se añadió solución acuosa al 35 % de ácido
clorhídrico (137 ml) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura entre 0-5 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C
durante 1,5 h, se filtró, se lavó con agua (14 ml) y la torta se secó al vacío a 45-50 °C para proporcionar el producto
en bruto (26,7 g). El producto en bruto se cargó en un matraz de 5 l, seguido de la adición de metanol (908 ml), y la
65 mezcla se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 20 min. La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 1,5 h.
A la mezcla se añadió agua (2136 ml) durante 2 h y la suspensión se agitó durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a

20 °C y se agitó durante 14 h. El sólido se recogió por filtración y la torta de filtro se lavó con agua (13 ml), y se secó al vacío a 45-50 °C durante 12 h para proporcionar ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III (23,6 g, 42 % de rendimiento)

5 Ejemplo 18: Ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III

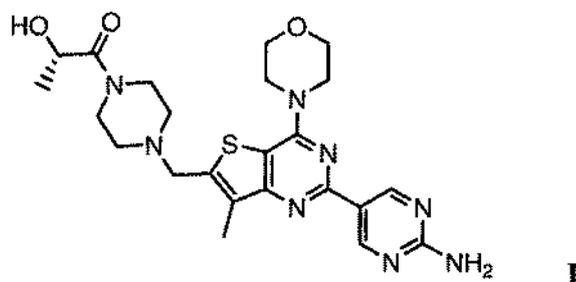
10 A una solución de 2-[bis(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-bromopirimidina 10 (10 g, 27 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (101 mg, 0,128 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), también conocido como: bis(pinacolato)diboro, B₂Pin₂, pinacol diborano (13,6 g, 53,4 mmol) y acetato sódico (7,9 g, 80 mmol) se añadieron 50 ml de tolueno. La mezcla se calentó a 85 °C durante 7 horas. Después de enfriar a 20 °C, se añadió NaOH 1 N en agua (90 ml). La mezcla bifásica se filtró sobre Celite y se descartó la fase orgánica. La fase orgánica se calentó a 80 °C y se añadió HCl al 37 % en agua (21,2 g). La solución se agitó durante 2 horas y se enfrió a 0 °C. Se añadió a la solución NaOH al 28 % en agua (23,7 g) hasta pH 7. La suspensión resultante se filtró y se aclaró con agua. El sólido de color blanquecino se secó al vacío a 50 °C durante 16 horas.

20 Los 4,5 g resultantes de ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III en bruto se suspendieron en 144 g de metanol y se calentaron a 65 °C. A esta temperatura, se añadió agua (73 g). La suspensión se enfría a 20 °C y se filtra. El sólido de color blanco se secó al vacío a 50 °C durante 16 horas para proporcionar ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III (1,9 g, 97 % (m/m) 49 % de rendimiento).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar (S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona I, que tiene la estructura:

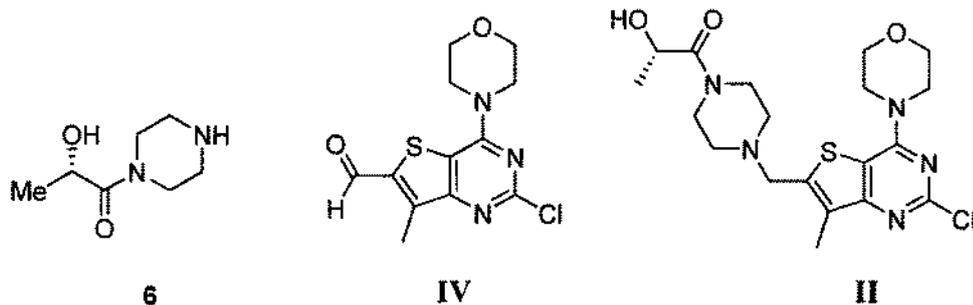
5



y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, que comprende:

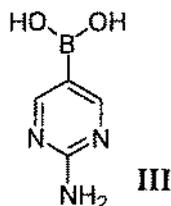
10

(a) hacer reaccionar una sal de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona 6 y 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído IV con un agente reductor para dar (S)-1-(4-((2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6-il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxiopropan-1-ona II



15

y
(b) hacer reaccionar II, un catalizador de paladio, y ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III que tiene la estructura:



20

para dar I.

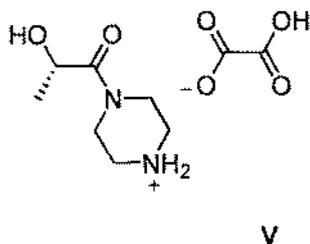
2. El proceso de la reivindicación 1 en el que la sal de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona 6 es la sal de oxalato.

25

3. El proceso de la reivindicación 2 en el que se prepara la sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona mediante un proceso que comprende hacer reaccionar (S)-2-hidroxiopropanoato de etilo con piperazina, seguido de ácido oxálico.

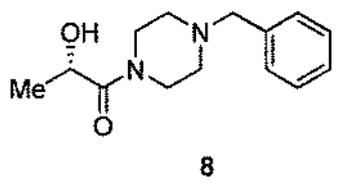
30

4. El proceso de la reivindicación 2 en el que se prepara la sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V que tiene la estructura:

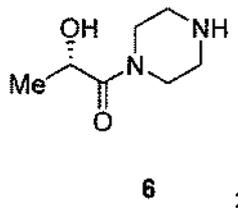


mediante un proceso que comprende:

- 5 (a) hacer reaccionar (S)-2-hidroxi-propanoato de etilo 7 con 1-bencilpiperazina para dar (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona 8 que tiene la estructura:



- 10 (b) reducir 8 con un catalizador de paladio para dar (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona 6 que tiene la estructura:



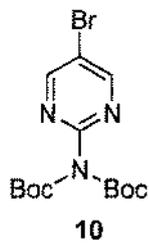
- 15 y
(c) hacer reaccionar (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona con ácido oxálico para dar V.

5. El proceso de la reivindicación 2 en el que se prepara la sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona V mediante un proceso que comprende:

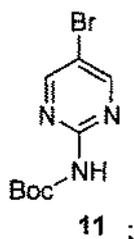
- 20 (a) acetilación de ácido (S)-2-hidroxi-propanoico (ácido L-láctico) 1 para dar ácido (S)-2-acetoxipropanoico;
 (b) hacer reaccionar ácido (S)-2-acetoxipropanoico con un reactivo de cloración para dar acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo;
 (c) hacer reaccionar acetato de (S)-1-cloro-1-oxopropan-2-ilo con 1-bencilpiperazina para dar acetato de (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilo;
 25 (d) hidrólisis del acetato de acetato de (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-oxopropan-2-ilo para dar (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona;
 (e) retirada reductora del grupo bencilo de (S)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-hidroxi-propan-1-ona con un catalizador de paladio para dar (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona; y
 30 (f) hacer reaccionar (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona con ácido oxálico para dar V.

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que se prepara ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III mediante un proceso que comprende:

- 35 (a) hacer reaccionar 5-bromopirimidin-2-amina con un reactivo protector de Boc para dar 5-bromopirimidin-2-il-dicarbamato de bis-*tert*-butilo 10 que tiene la estructura:



(b) hidrólisis básica de un grupo Boc para dar 5-bromopirimidin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo 11 que tiene la estructura:

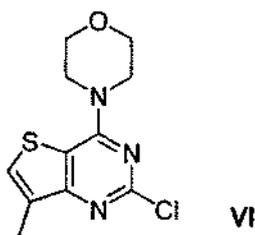


- 5
- (c) metalación de 11 con un reactivo de alquil litio y boración con un reactivo de borato de trialquilo para dar ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirimidin-5-ilborónico 12; y
- 10 (d) desprotección ácida del grupo Boc de 12 para dar III.

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que se prepara ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III mediante un proceso que comprende:

- 15 (a) hacer reaccionar 5-bromopirimidin-2-amina con bis(trimetilsilil)amida de litio y a continuación *n*-butil litio, seguido de un reactivo de borato de trialquilo; y
- (b) tratamiento de la mezcla con ácido acuoso para dar III.

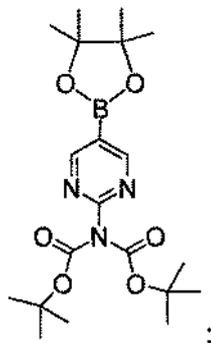
8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que se prepara 2-cloro-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidina-6-carbaldehído IV mediante un proceso que comprende hacer reaccionar 4-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina VI que tiene la estructura:



con un reactivo de Grignard, un reactivo de alquil litio, y dimetilformamida.

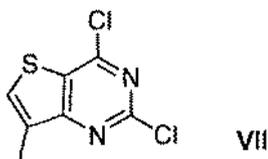
25 9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que se prepara ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III mediante un proceso que comprende:

- 30 (a) hacer reaccionar 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2)-dioxaborolano y 5-bromopirimidin-2-il-dicarbamato de bis-*tert*-butilo 10 en condiciones de catálisis de Buchwald con paladio para dar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-ildicarbamato de bis-*tert*-butilo que tiene la estructura:



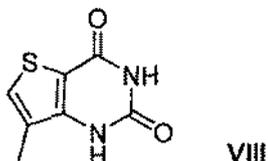
y
(b) hidrólisis ácida de los dos grupos Boc y el grupo pinacol para dar III.

- 5 10. El proceso de la reivindicación 8 en el que se prepara 4-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina VI mediante un proceso que comprende hacer reaccionar 2,4-dicloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina VII que tiene la estructura:



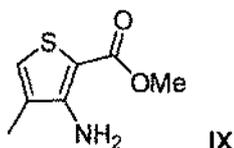
10 con morfolina.

- 15 11. El proceso de la reivindicación 10 en el que se prepara 2,4-dicloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina VII mediante un proceso que comprende hacer reaccionar 7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona VIII que tiene la estructura:



con oxiclورو de fósforo.

- 20 12. El proceso de la reivindicación 11 en el que se prepara 7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona VIII mediante un proceso que comprende hacer reaccionar 3-amino-4-metilfenol-2-carboxilato de metilo IX que tiene la estructura:



25 con cianato potásico.

- 30 13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en el que el catalizador de paladio se selecciona entre PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, PdCl₂dppfCH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, Cl₂Pd[(Pet₃)₂], Pd(DIPHOS)₂, Cl₂Pd(Bipy), [PdCl(PPh₂PCH₂PPh₂)₂], Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃, Pd₂(dba)₃/P(furil)₃, Cl₂Pd[P(furil)₃]₂, Cl₂Pd(PMePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd[P(C₆F₅)₃]₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, y Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂.

- 35 14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en el que el agente reductor es triacetoxiborohidruro sódico, 2-picolina borano, o 5-etil-2-metilpiridina borano.

15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 que comprende además filtrar la mezcla de reacción a través de carbón activado después de hacer reaccionar II, el catalizador de paladio, y el ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico III.

5 16. La sal de oxalato de (S)-2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona que tiene la estructura:

