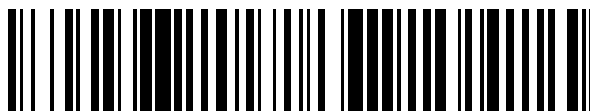


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 638**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 239/28 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2013** **PCT/EP2013/071996**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014** **WO14064058**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2013** **E 13779841 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2912030**

54 Título: **Proceso Mejorado para fabricar 5-(2,6-di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina**

30 Prioridad:

23.10.2012 US 201261717237 P
02.07.2013 US 201361842101 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

FLUBACHER, DIETMAR;
BIERI, NICOLE;
ACEMOGLU, MURAT;
MICHEL, PASCAL;
MOSE, RASMUS;
STETTLER, HANS;
TESTA, MARIA CATERINA;
BROZIO, JÖRG y
SCHAEFER, FRANK

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 605 638 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

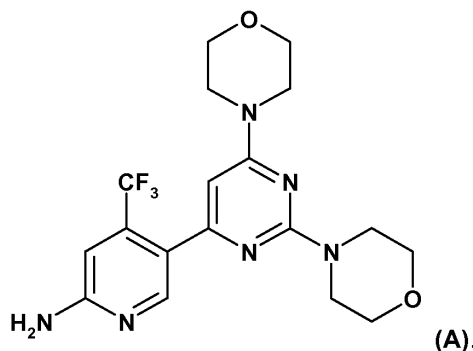
Proceso Mejorado para fabricar 5-(2,6-di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas etapas mejoradas en los procesos de fabricación de derivados de pirimidina, a intermedios de los mismos y a la fabricación de intermedios. La presente invención se dirige a procesos mejorados para la fabricación de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Compuesto A, véase más abajo), la sal de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina e intermedios de los mismos.

Antecedentes de la invención

El documento WO 2007/084786 (fecha de prioridad: 20 de enero, 2006) describe ciertos derivados de pirimidina que tienen propiedades que inhiben la fosfatidilinositol 3-quinasa (en lo sucesivo en el presente documento denominada "PI3K"), su uso como productos farmacéuticos y procesos de fabricación de los mismos. Un derivado pirimidina descrito en el documento WO 2007/084786 es el compuesto inhibidor selectivo de la fosfatidilinositol 3-quinasa 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina, denominado en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto A" o "el compuesto de Fórmula A".



El Compuesto A se describe en el documento WO 2007/084786 en forma libre y como la sal de ácido clorhídrico. El proceso de fabricación para preparar el Compuesto A se describe en el Ejemplo 10 de este documento. Los procesos de fabricación descritos en el mismo, aunque adecuados para la producción a pequeña escala, se consideran desventajosos para producción comercial.

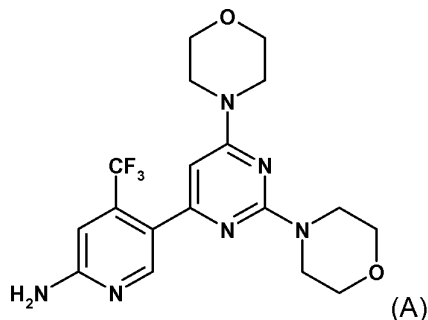
La Solicitud Internacional de Patente WO PCT/US2011/053808 describe un proceso para la fabricación de compuestos de pirimidina, incluyendo el compuesto A, y sus sales y polimorfos correspondientes. El proceso de preparación del compuesto A y la sal de monoclóhidrato se resume en la Figura 1. La segunda etapa del proceso que da lugar al ácido borónico o éster borónico es complicada, con rendimientos que varían del 30-60 %. La elección de la base requerida para reaccionar con el protón ácido de la amida es crítica y requiere 5 equivalentes de amida de litio además de 2,5 equivalentes de butil litio a baja temperatura para la reacción de intercambio Li/Br. Surgen complicaciones adicionales a partir de la precipitación del anión. Además, el ácido borónico es inestable a un pH alto (>9) y a un pH bajo (<1). La etapa de acoplamiento de Suzuki también se complica por el catalizador de Pd requerido y la retirada del catalizador de Pd durante el tratamiento. La etapa de formación de la sal también es complicada, ya que la adición de más de 1 equivalente de HCl da como resultado la formación de la sal de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina junto con cantidades de la sal de diclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina, limitando la última sal la pureza de la sal de monoclóhidrato.

Hay una necesidad de métodos de fabricación mejorados de tales compuestos, especialmente donde la pureza de los compuestos intermedios mejore la pureza del ingrediente activo del producto, el Compuesto A y sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, existe una necesidad de proporcionar procesos que cumplan uno o más de los siguientes criterios: escalable, más seguro; mayor pureza general; mayor rendimiento y más económico, en comparación con el proceso descrito.

Sumario de la Invención

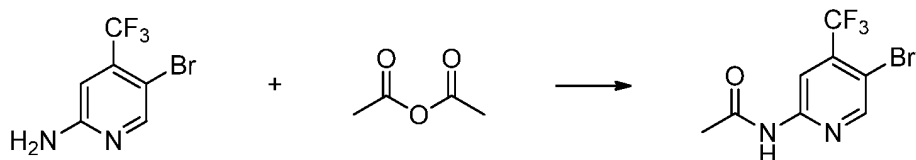
En consecuencia, la invención proporciona de esta manera métodos mejorados para la fabricación del Compuesto A, que se resume en las Figuras 2-5.

En consecuencia, la invención proporciona un proceso para la fabricación de un compuesto de la Fórmula A



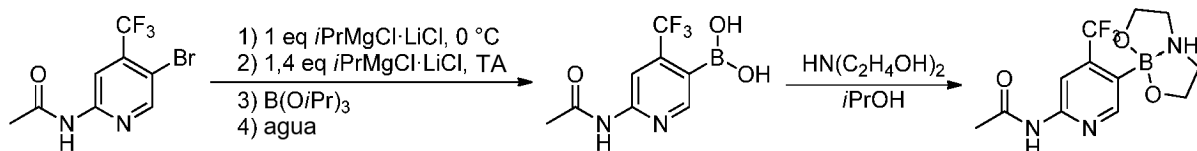
que comprende las etapas de:

- (a) acilar 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina para formar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



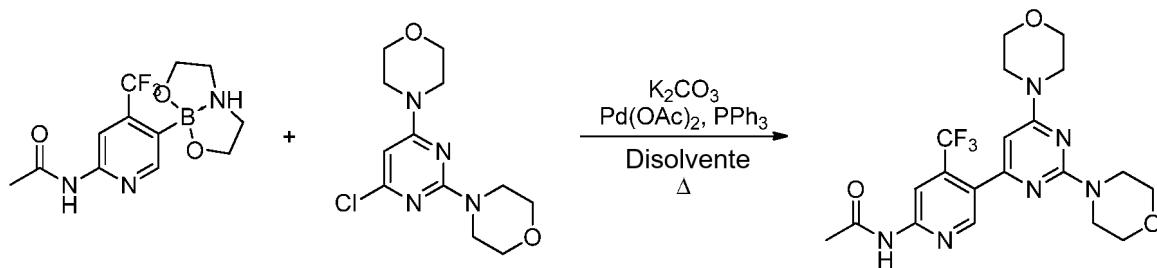
5 ;

- (b) hacer reaccionar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida con un reactivo de alquilo de Grignard seguido de un trialquilborato y 2,2'-azanodiildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



;

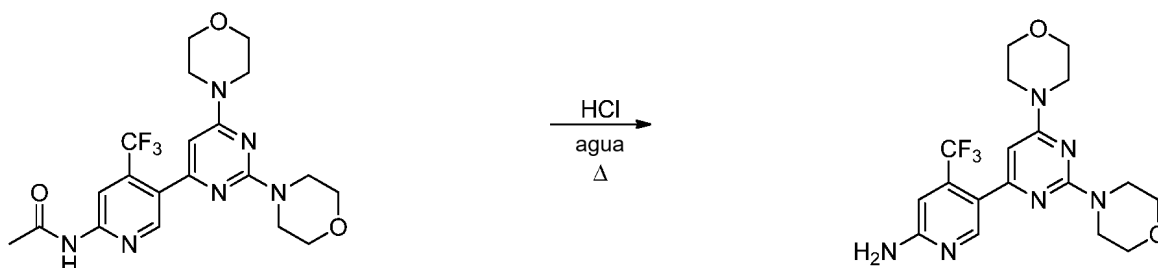
- 10 (c) acoplar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida con 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de una reacción de Suzuki catalizada con paladio para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



;

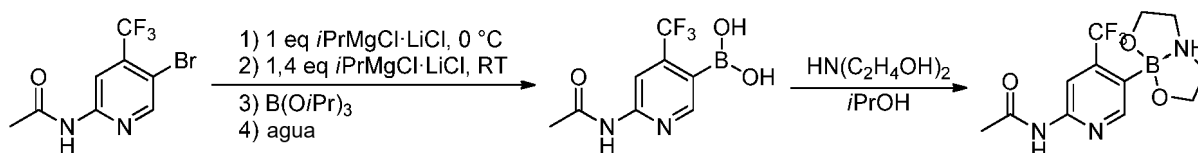
y

- 15 (d) hidrolizar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida en condiciones ácidas para formar el compuesto de Fórmula A

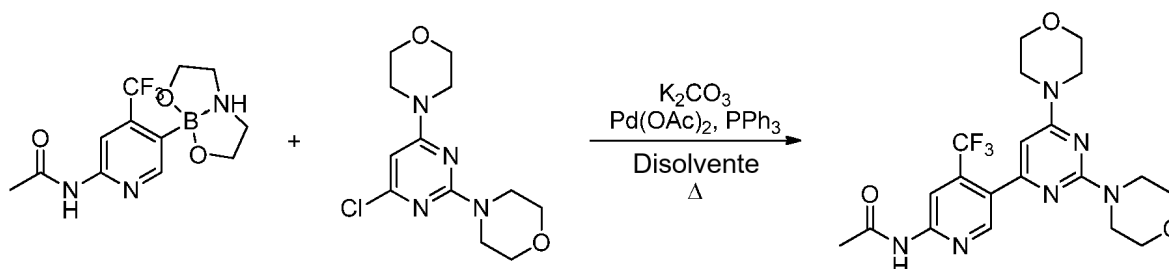


La invención también proporciona un proceso para la fabricación de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida que comprende las etapas de:

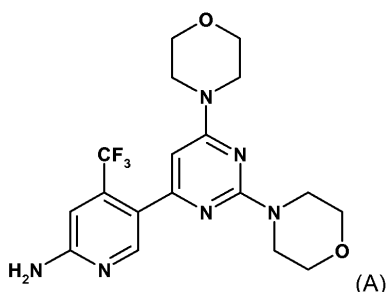
- 5 (a) hacer reaccionar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida con isopropilo de magnesio y cloro, cloruro de litio en tetrahidrofurano
- (b) añadir tris(isopropilborato); y
- (c) añadir además 2,2'-azanodiildietanol



- 10 La invención también proporciona un proceso para la fabricación de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida que comprende la etapa de acoplamiento de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida y 4,4'-(6-cloro-pirimidina-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki en donde un catalizador de paladio se genera *in-situ* utilizando una mezcla de acetato de paladio (II), trifenilfosfina y una base acuosa

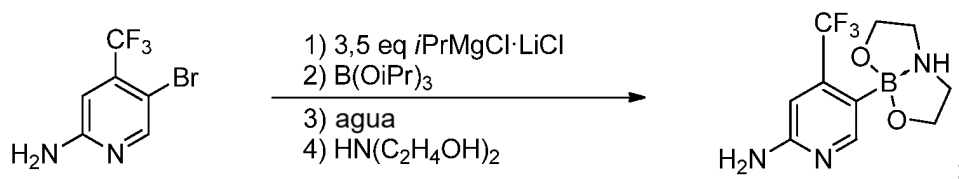


- 15 La invención también proporciona un proceso para la fabricación de un compuesto de Fórmula A

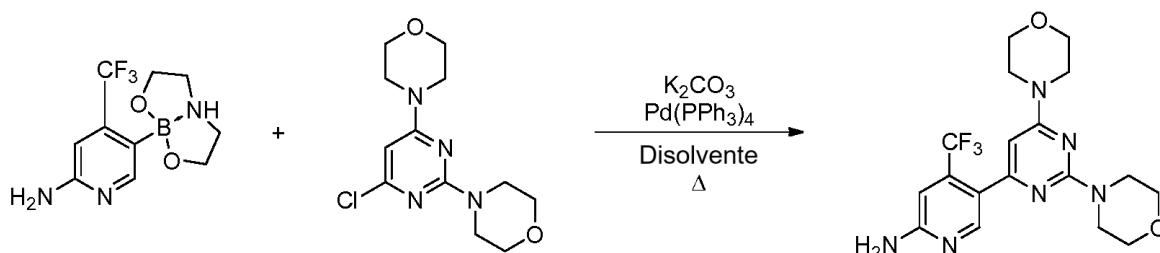


que comprende las etapas de:

- (a) hacer reaccionar un trianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina con un trialquilborato seguido de 2,2'-azanodiildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina

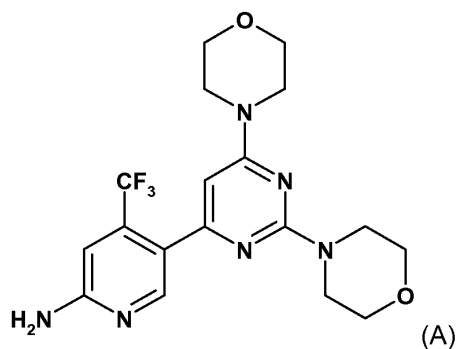


(b) acoplar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina con 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada con paladio para formar el compuesto de la Fórmula A



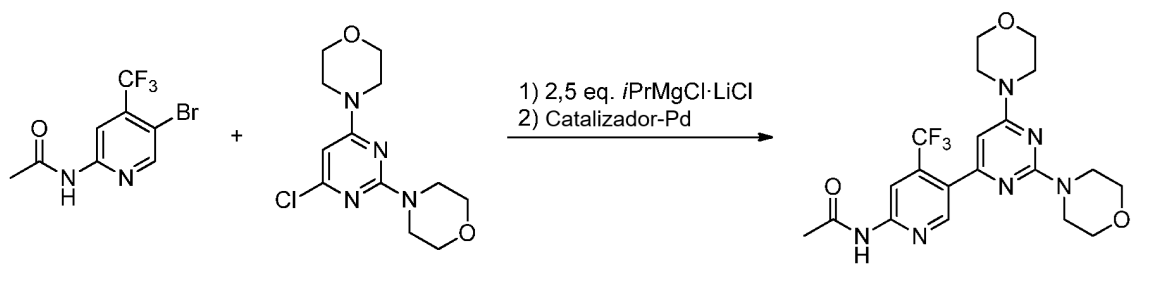
5

La invención también proporciona un proceso para la fabricación de un compuesto de Fórmula A



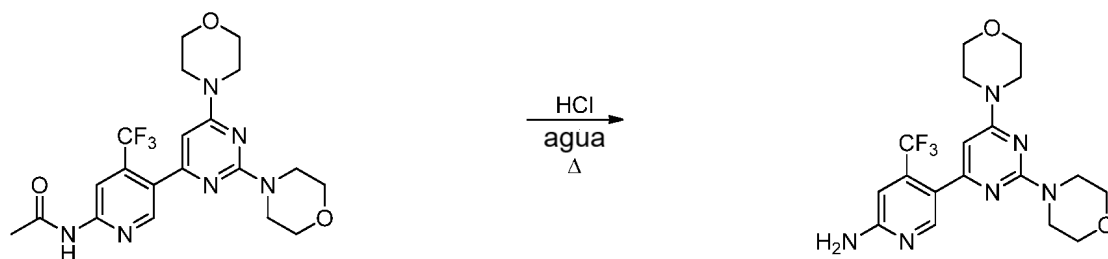
que comprende las etapas de:

10 (a) acoplar un reactivo Grignard preparado a partir del dianión N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida y 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Kumada catalizada con metal para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

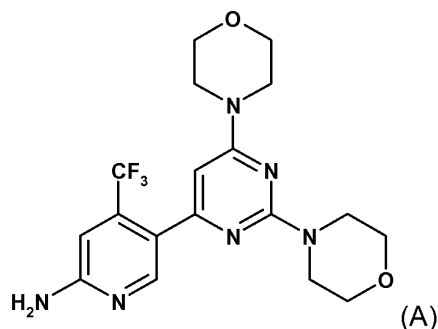


y

15 (b) hidrolizar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida en condiciones ácidas para formar el compuesto de Fórmula A

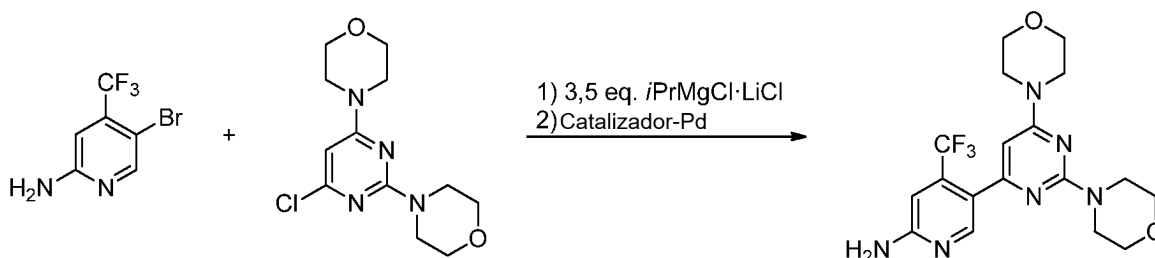


La invención también proporciona un proceso para la fabricación de un compuesto de Fórmula A

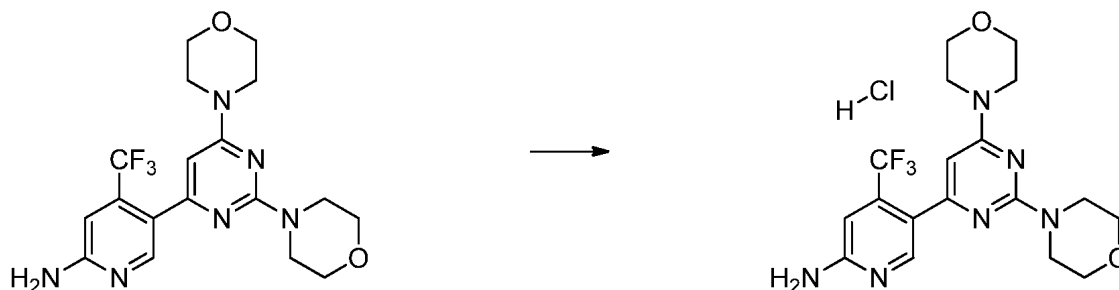


que comprende la etapa de:

- 5 acoplar un reactivo Grignard preparado a partir del trianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina y 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Kumada catalizada con metal para formar el compuesto de la Fórmula A



- 10 La invención también proporciona un procedimiento mejorado para la fabricación de la sal de monoclóhidrato 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina que comprende la etapa de hacer reaccionar 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina en una solución de isopropanol, agua y piridina con ácido clorhídrico acuoso en isopropanol a 60 °C



- 15 Se descubrió que los procesos de fabricación mejorados descritos en el presente documento, incluyendo la etapa particular del proceso de formación de sales, satisfacen uno o más de los siguientes criterios: más seguro; mayor pureza general; mayor rendimiento y más económico en comparación con los procesos conocidos para la fabricación de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma. Además, los procesos de fabricación descritos en el presente documento son escalables, lo cual los hace adecuados para la producción comercial.

Breve descripción de los dibujos

Los aspectos anteriores y muchas de las ventajas asociadas a la presente invención serán más fácilmente apreciadas ya que los mismos se comprenderán mejor con referencia a la siguiente descripción detallada, cuando se toman en conjunción con los dibujos que acompañan, en los que:

- 5 La FIGURA 1 señala un proceso para la fabricación de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina resumido en el documento PCT/US2011/053808.

La FIGURA 2 resume un proceso mejorado para la fabricación de 5-(2,6-Di-4-morfolinilo-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

- 10 La FIGURA 3 resume un proceso alternativo mejorado para la fabricación de 5-(2,6-Di-4-morfolinilo-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

La FIGURA 4 resume un proceso alternativo mejorado para la fabricación de 5-(2,6-Di-4-morfolinilo-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

La FIGURA 5 resume un proceso alternativo mejorado para la fabricación de 5-(2,6-Di-4-morfolinilo-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

- 15 Descripción detallada

El compuesto 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina se conoce por tener propiedades de inhibición de PI3K. En consecuencia, el compuesto es valioso para el tratamiento de diversas enfermedades, en particular para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades proliferativas. De esta manera, hay una gran necesidad de proporcionar métodos de fabricación mejorados para 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La invención se comprenderá mejor y los objetos diferentes de los indicados anteriormente se volverán evidentes cuando se consideran en la siguiente descripción detallada de los mismos, que incluye el siguiente glosario de términos, los ejemplos finales y las figuras. Las siguientes definiciones generales se aplican en la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario:

- 25 El término "protegido" con respecto a los grupos hidroxilo, grupos amina y grupos sulfhidrilo se refiere a formas de estas funcionalidades que están protegidas contra la reacción indeseable con un grupo protector conocido por los expertos en la materia tales como los expuestos en *Protective Groups in Organic Síntesis*, Greene, TW; Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Nueva Jersey, (4a edición, 2007) que pueden añadirse o retirarse utilizando los procedimientos establecidos en el mismo. Los ejemplos de grupos hidroxilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, éteres de sililo tales como los obtenidos por reacción de un grupo hidroxilo con un reactivo tal como, pero no limitado a, *t*-butildimetil-clorosilano, trimetilclorosilano, triisopropilclorosilano, trietilclorosilano; éteres de metilo y etilo sustituidos tales como, pero no limitado a éter metoximetílico, éter metitiometílico, éter benciloximetílico, éter *t*-butoximetílico, éter 2-metoxietoximetílico, éteres de tetrahidropiranilo, éter 1-etoxietílico, éter alílico, éter bencílico; ésteres tales como, pero no limitado a, benzoilformiato, formiato, acetato, tricloroacetato y trifluoroacetato. Los ejemplos de grupos amina protegidos incluyen, pero no se limitan a, amidas tales como, formamida, acetamida, trifluoroacetamida y benzamida; imidas, tales como ftalimida y ditiosuccinimida; y otros. Los ejemplos de grupos sulfhidrilo protegidos incluyen, pero no se limitan a, tioéteres tales como tioéter S-bencílico, y tioéter S-4-picolílico; derivados de S-metilo sustituidos como hemitio, ditio y acetales de aminotio; y otros.

- 40 "Grupo protector carboxi" se refiere a un grupo carbonilo que se ha esterificado con uno de los grupos éster protectores de ácido carboxílico comúnmente usados empleados para bloquear o proteger la función ácido carboxílico mientras que las reacciones que implican otros sitios funcionales del compuesto se llevan a cabo. Además, un grupo protector carboxilo puede estar unido a un soporte sólido mediante el cual el compuesto permanece conectado al soporte sólido como el carboxilato hasta que se escinde por métodos hidrolíticos para liberar el ácido libre correspondiente. Los grupos protectores carboxilo representativos incluyen, por ejemplo, ésteres de alquilo, amidas secundarias y similares.

- Como se usa en el presente documento, la frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales ácidas no tóxicas o de metales alcalinotérreos de los compuestos de pirimidina de la invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de pirimidina, o haciendo reaccionar por separado las funciones básicas o ácidas con un ácido o una base orgánica o inorgánica adecuada, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato,

clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p- toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, y cloruro de butilo, bromuros y yoduros; sulfatos de dialquilo como de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga tales como decilo, laurilo, miristilo y cloruros de estearilo, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Los productos solubles o dispersables en agua o aceite se obtienen de esta manera.

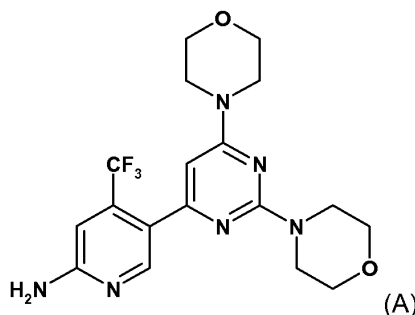
Cuando se usa la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), esto incluye el singular (por ejemplo, un único compuesto, una única sal). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de fórmula A (o una sal del mismo) esté presente.

Cuando se usa la forma singular (por ejemplo, disolvente, base), esto incluye la forma plural (por ejemplo, disolventes, bases). "Un disolvente", "el disolvente", "una base" o "la base" no excluyen que (por ejemplo, en una mezcla de reacción) más de un disolvente o base estén presentes.

Las sales de los compuestos de fórmula A son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables; tales sales se conocen en el campo.

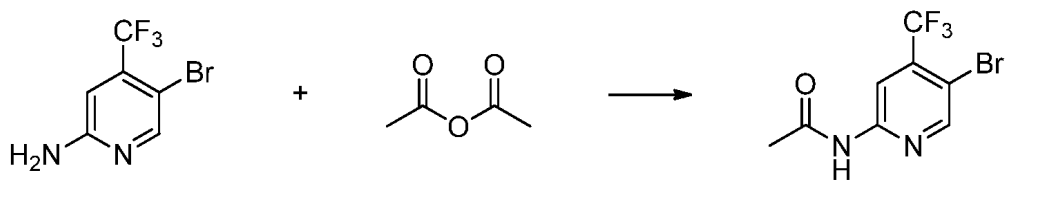
Síntesis de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Compuesto A)

En consecuencia, una realización de la invención proporciona un proceso mejorado, como se resume en la Figura 2, para la fabricación de un compuesto de Fórmula A

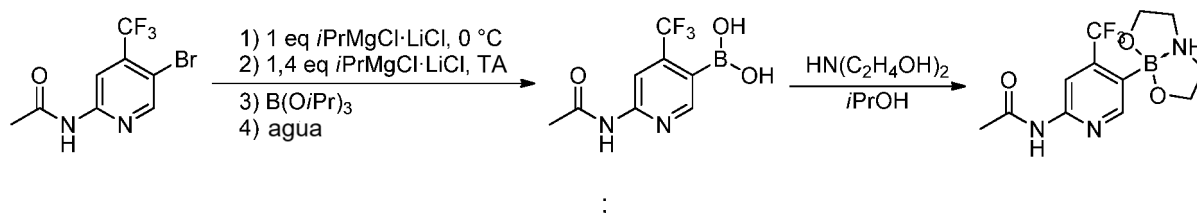


que comprende las etapas de:

(a) acilar 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina para formar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

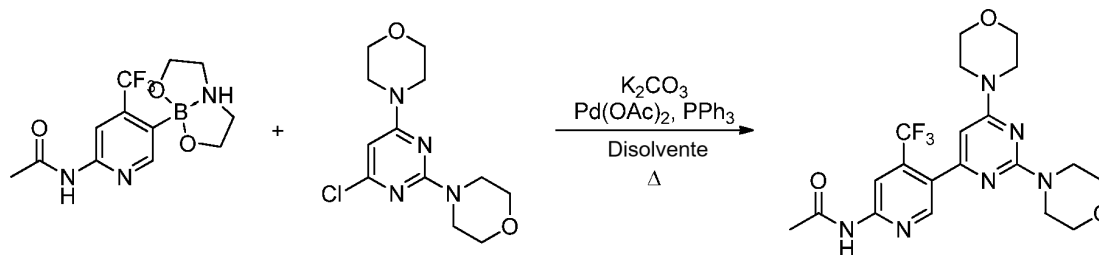


(b) hacer reaccionar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida con un reactivo de alquilo de Grignard seguido de un trialquilborato y 2,2'-azanodiildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



(c) acoplar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida con 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada con paladio para formar N-(5-(2,6-

dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida; y



y

(d) hidrolizar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida en condiciones ácidas para formar el compuesto de Fórmula A.

Etapas (a)

En una realización ejemplar, se acila 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina para formar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida en una mezcla de reacción que comprende uno o más disolventes y un anhídrido de ácido de Fórmula (R⁵C=O)₂O, tal que R⁵ es alquilo C₁₋₆ y fenilo. El uno o más disolventes se seleccionan de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes apróticos polares, disolventes de éster y disolventes etéreos. En una realización, el uno o más disolventes de la etapa (a) comprenden acetato de etilo y heptano y el anhídrido de ácido es anhídrido acético. Los tiempos de reacción típicos están en el intervalo de 4 a 8 horas. Las temperaturas de reacción típicas están en el intervalo de 70 °C a 90 °C en condiciones de reflujo. En una realización, el anhídrido acético se añadió continuamente dentro de un período de tiempo de 3 horas y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. El uno o más disolventes se retiraron al vacío y el producto se precipitó añadiendo heptano adicional y por enfriamiento. El producto N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida se recogió por filtración, se secó al vacío y se utilizó en la etapa (b). Las ventajas del proceso mejorado son que el disolvente dimetilaminopiridina (DMAP), utilizado anteriormente como un disolvente en la etapa (a) de la Solicitud de Patente Internacional WO PCT/US2011/053808 se elimina y que la pureza del producto es consistentemente alta (> 99 %), junto con rendimientos del producto del 94-96 %.

Etapas (b)

En una realización ejemplar, se hace reaccionar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida con un reactivo de alquilo de Grignard, seguido de la adición de un trialquilborato y aún más mediante la adición de 2,2'-azanodiisodietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida en una mezcla de reacción que comprende uno o más disolventes. El uno o más disolventes se seleccionan de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos y disolventes etéreos. Los reactivos de alquilo de Grignard típicos se seleccionan de MgX C₁₋₆ (X es Cl, Br, I). Los reactivos de Grignard típicos son aquellos que pueden usarse para realizar metalaciones selectivas, es decir, un reactivo de Grignard, complejo de sal. En una realización, el reactivo de Grignard de alquilo es isopropilo de magnesio y cloruro, complejo de cloruro de litio y el uno o más disolventes es tetrahidrofurano y el trialquilborato es triisopropilborato.

En una realización, el proceso de la etapa (b) para la fabricación de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida comprende además las etapas de:

(i) hacer reaccionar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida con isopropilo de magnesio y cloruro, cloruro de litio en tetrahidrofurano;

(ii) añadir triisopropilborato en uno o más disolventes; y

(iii) añadir además 2,2'-azanodiisodietanol en uno o más disolventes.

Las temperaturas de reacción típicas para la etapa (i) están en el intervalo de 0 °C a 10 °C. Las ventajas de usar un reactivo de alquilo de Grignard es que funciona como una base selectiva durante la desprotonación y produce un di-anión estable a través de la reacción de transmetalación. El proceso tiene una ventaja adicional sobre la desprotonación/transmetalación usando butil-litio a bajas temperaturas en que el mono-anión no precipita y se emplean menos equivalentes del reactivo de Grignard alquilo en comparación con el reactivo de organolitio para el intercambio de bromuro/metal. Las temperaturas de reacción típicas para la etapa (ii) están en el intervalo de 10 °C

a 30 °C. En una realización, después de que la adición de triisopropilborato se complete, el disolvente de tetrahidrofurano se reemplaza por 2-metiltetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción típicas para la etapa (iii) están en el intervalo de 0 °C a 30 °C. En una realización, el uno o más disolventes son 2-metiltetrahidrofurano e isopropanol. El producto éster borónico, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

5

Etapas (c)

En una realización ejemplar, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida se acopla con 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de Suzuki catalizada por paladio que comprende

10

un catalizador, una base y uno o más disolventes para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

La reacción de Suzuki, que se utiliza en muchas de las reacciones descritas anteriormente, es, en principio, una reacción conocida en química orgánica y denota el acoplamiento catalizado por paladio de dos reactivos, en el que uno de los reactivos contiene un resto haluro reactivo y el otro reactivo contiene un éster borónico reactivo o un resto de ácido borónico. Las condiciones adecuadas para esta reacción ("condiciones de Suzuki") se conocen por los expertos en la materia y se refieren en particular a la elección del catalizador, del diluyente, de ayudas de reacción adicionales, de los tiempos de reacción y de las temperaturas de reacción. Esta reacción aún no se aplicó utilizando los materiales de inicio particulares como se describe en el presente documento, donde se forma así un proceso nuevo e inventivo. En una realización particular del proceso, el catalizador de Pd es Pd(PPh₃)₄ generado *in-situ*.

15

En una realización, el disolvente de la etapa (c) comprende uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes apróticos polares, disolventes de éster, disolventes etéreos y agua. En otra realización, el disolvente de la etapa (c) comprende uno o más disolventes seleccionados de dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano y agua. En una realización particular, el disolvente de la etapa (c) comprende dimetoxietano y agua. En una realización particular adicional, el disolvente de la etapa (c) comprende tetrahidrofurano y agua. La base de la etapa (c) se selecciona de acetatos, fosfatos y carbonatos. En una realización particular, la base de la etapa (c) es carbonato potásico. El catalizador de la etapa (c) comprende paladio. En ciertas realización, el catalizador se selecciona de tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) y dicloruro bis(trifenilfosfina)paladio (II). En otras realizaciones, el catalizador de paladio de la etapa (c) se forma mediante la combinación de Pd(OAc)₂ con un ligando de fosfina. Los ligandos de fosfina adecuados se conocen por los expertos en la materia; los ejemplos no limitantes incluyen trifenilfosfina y tris(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfina. En una realización particular, el catalizador de la etapa (c) es tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0). Las cantidades adecuadas del catalizador están en el intervalo de 0,1 a 20 % en moles a preferentemente 1 a 10 % en moles. Los tiempos de reacción típicos están en el intervalo de 1 min a 2 días, preferentemente 10 min a 10 h, en particular preferentemente de 1 a 3 horas. Las temperaturas de reacción típicas están en el intervalo de 20 °C a condiciones de reflujo, preferentemente 30 °C a 90 °C en particular preferentemente 40-60 °C.

20

25

30

35

En una realización ventajosa adicional, la invención se refiere a un proceso de acuerdo con la etapa (c) en el que el tratamiento de la mezcla de reacción obtenida inicialmente comprende las etapas de i) separar el material insoluble (por ejemplo, mediante la filtración de los insolubles, preferentemente por filtración utilizando una ayuda de filtración tal como una almohadilla de celite), ii) separar la fase orgánica, y opcionalmente reemplazar el disolvente por otro disolvente (tal como acetato de isopropilo) iii) retirar el paladio residual, y iv) cristalizar el producto (preferentemente después de la extracción acuosa de ácido y la precipitación controlada por pH).

40

Las ventajas de la invención son que el catalizador de Suzuki puede generarse *in situ* y que la purificación del producto y la retirada del catalizador de paladio se lleva a cabo mediante la extracción, sin manipulación de sólidos. Las ventajas adicionales son que las etapas (c) y (d) pueden combinarse como una única etapa del proceso.

Etapas (d):

En una realización ejemplar, N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida se hidroliza en uno o más disolventes en condiciones ácidas para formar el compuesto de Fórmula A.

45

En una realización, el disolvente de la etapa (d) comprende uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes apróticos polares, disolventes de éster, disolventes etéreos y agua. En una realización particular, el uno o más disolventes de la etapa (d) es agua. En otra realización particular, el uno o más disolventes de la etapa (d) es agua e isopropilacetato.

50

En la etapa (d), la retirada del resto acetilo también implica el reemplazamiento de este resto por un átomo de hidrógeno. La retirada del resto acetilo puede realizarse por métodos conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes de tales métodos incluyen reacciones mediadas por ácidos, bases y metales. Un ejemplo

particular de tales métodos es la hidrólisis mediada por ácido. En una realización de la etapa (d), el reactivo para la retirada del resto acetilo se selecciona de ácidos, bases y catalizadores metálicos. En una realización particular de la etapa (d), el reactivo para la retirada del resto acetilo es ácido clorhídrico.

En ciertas realizaciones, las etapas (a)-(d) comprenden independientemente etapas o procedimientos adicionales (por ejemplo, para retirar los subproductos de reacción, o para elaborar, aislar o purificar los productos de reacción) como se detalla en los ejemplos en el presente documento.

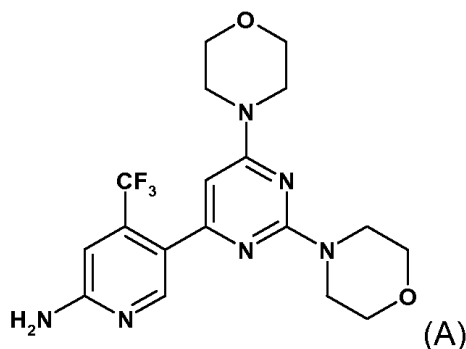
En ciertas realizaciones, las etapas (a)-(d) se siguen de la formación de sales.

El experto en la materia reconocerá varios parámetros de los procesos anteriores que pueden variarse ventajosamente para obtener un resultado deseable. Estos parámetros incluyen, por ejemplo, los métodos y medios de purificación de componentes y disolventes de reacción; el orden de adición de dichos componentes y disolventes de reacción a la mezcla de reacción; la duración de reacción de dichos componentes y disolventes de reacción; y la temperatura y tasa de agitación o mezcla de los componentes y disolventes de reacción durante dicha reacción.

Se descubrió que el proceso incorporado por las etapas (a)-(d) (incluyendo también las etapas de proceso particulares) cumple uno o más de los siguientes criterios: más seguro; más simple; mayor rendimiento y más económico en comparación con procesos conocidos para la fabricación del compuesto de Fórmula A. Además, el proceso como se describe en el presente documento se considera escalable, haciéndolo adecuado para la producción comercial.

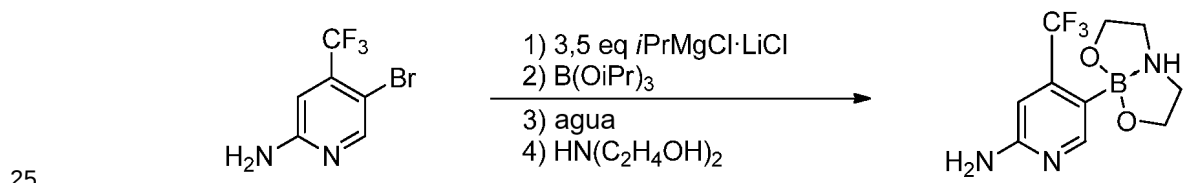
Síntesis alternativa de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Compuesto A)

La invención también proporciona un proceso alternativo (Figura 3) para la fabricación de un compuesto de Fórmula A

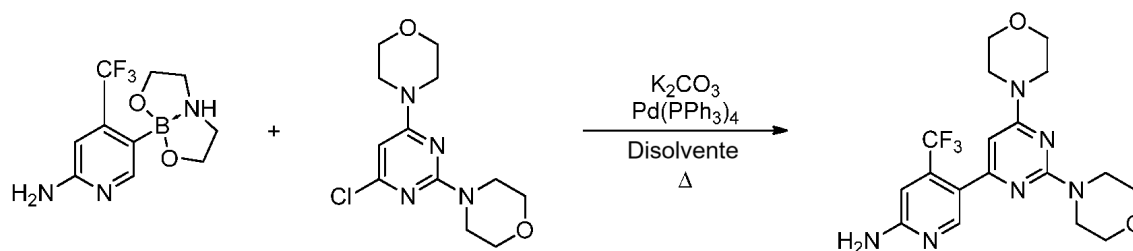


que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina con un reactivo de Grignard alquilo seguido de un trialquilborato y 2,2'-azanodiildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina



(b) acoplar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il) amina con 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada con paladio para formar el compuesto de Fórmula A



Etapa (a)

En una realización ejemplar, se hace reaccionar 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina con 3,5 equivalentes de un reactivo de Grignard alquilo, seguido de la adición de un trialquilborato y además añadiendo 2,2'-azanodiildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina en una mezcla de reacción que comprende uno o más disolventes. El uno o más disolventes se seleccionan de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos y disolventes etéreos. Los reactivos de alquilo de Grignard típicos se seleccionan de MgX C_{1-6} (X es Cl, Br, I). Los reactivos de Grignard típicos son aquellos que pueden utilizarse para realizar metalaciones selectivas, es decir, un reactivo de Grignard, complejo de sal. En una realización, el reactivo de Grignard de alquilo es isopropilo de magnesio y cloruro, complejo de cloruro de litio y el uno o más disolventes es tetrahidrofurano y el trialquilborato es triisopropilborato.

Etapa (b)

En una realización ejemplar, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amida se acopla con 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de Suzuki catalizada por paladio que comprende un catalizador, una base y uno o más disolventes para formar 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Compuesto A).

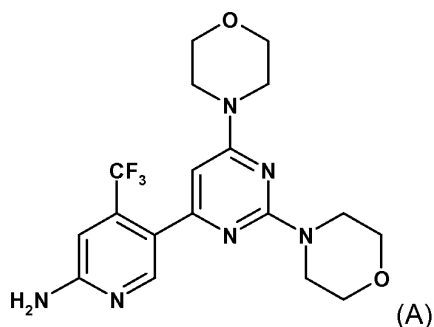
La reacción de Suzuki, que se utiliza en muchas de las reacciones descritas anteriormente, es, en principio, una reacción conocida en química orgánica y denota el acoplamiento catalizado por paladio de dos reactivos, en el que uno de los reactivos contiene un resto haluro reactivo y el otro reactivo contiene un éster borónico reactivo o un resto ácido borónico. Las condiciones adecuadas para esta reacción ("condiciones de Suzuki") se conocen por los expertos en la materia y se refieren en particular a la elección del catalizador, del diluyente, de ayudas de reacción adicionales, de los tiempos de reacción y de las temperaturas de reacción. Esta reacción aún no se aplicó utilizando los materiales de inicio particulares como se describe en el presente documento, donde se forma así un proceso nuevo e inventivo. En una realización del proceso, el catalizador de Pd es $\text{Pd(PPh}_3)_4$. En otra realización del proceso, el catalizador de Pd es $\text{Pd(PPh}_3)_4$ generado in-situ.

En una realización, el disolvente de la etapa (b) comprende uno o más disolventes seleccionados de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos, disolventes halogenados, disolventes apróticos polares, disolventes de éster, disolventes etéreos y agua. En otra realización, el disolvente de la etapa (b) comprende uno o más disolventes seleccionados de dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano y agua. La base de la etapa (b) se selecciona de acetatos, fosfatos y carbonatos. En una realización particular, la base de la etapa (b) es carbonato potásico. El catalizador de la etapa (b) comprende paladio. En ciertas realizaciones, el catalizador se selecciona de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y dicloruro bis (trifenilfosfina) paladio (II). En otras realizaciones, el catalizador de paladio de la etapa (b) se forma mediante la combinación de Pd(OAc)_2 con un ligando de fosfina. Los ligandos de fosfina adecuados se conocen por los expertos en la materia; los ejemplos no limitantes incluyen trifenilfosfina y tris(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)fosfina. En una realización particular, el catalizador de la etapa (b) es tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0). Las cantidades adecuadas del catalizador están en el intervalo del 0,1 a 20 % en moles a preferentemente el 1 al 10 % en moles. Los tiempos de reacción típicos están en el intervalo de 1 min a 2 días, preferiblemente 10 min a 10 h, en particular preferentemente de 1 a 3 horas. Las temperaturas de reacción típicas están en el intervalo de 20 °C a condiciones de reflujo, preferentemente de 30 °C a 90 °C en particular preferentemente 40-60 °C.

En una realización, las etapas (a) y (b) pueden combinarse como una única etapa.

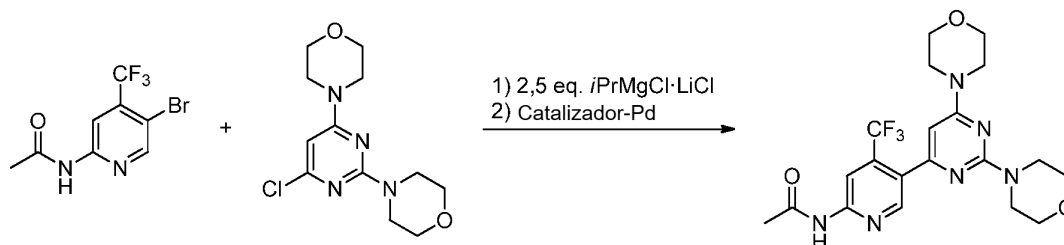
Síntesis alternativa de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Compuesto A)

La invención también proporciona un proceso alternativo (Figura 4) para la fabricación de un compuesto de Fórmula A



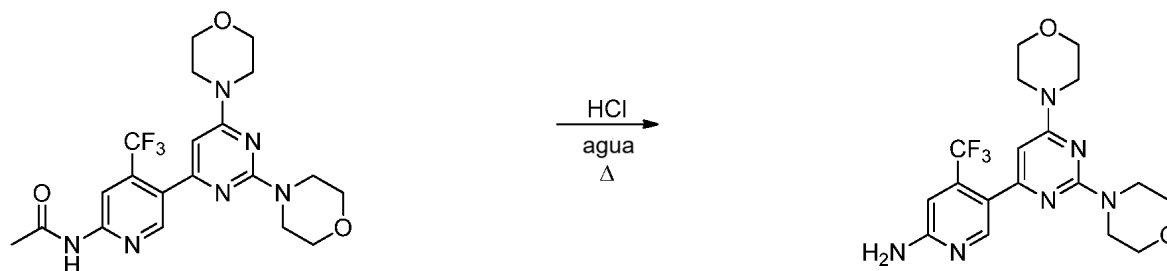
que comprende las etapas de:

(a) acoplar un dianión N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida y 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Kumada catalizada con paladio para formar N-(5-(2,6-



y

(b) hidrolizar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida en condiciones ácidas para formar el compuesto de Fórmula A



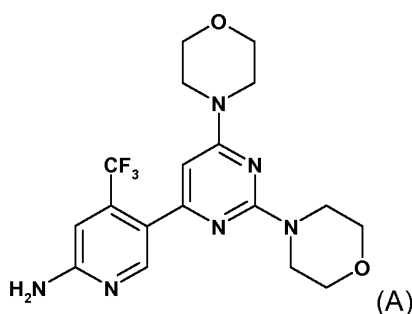
Etapas (a)

En una realización ejemplar, N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida se hace reaccionar con 2,5 equivalentes de un reactivo de Grignard alquilo en una mezcla de reacción que comprende uno o más disolventes para formar el reactivo de Grignard que es el dianión de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida. El uno o más disolventes se seleccionan de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos y disolventes etéreos. Los reactivos de alquilo de Grignard típicos se seleccionan de $MgX C_{1-6}$ (X es Cl, Br, I). Los reactivos de Grignard típicos son aquellos que pueden utilizarse para realizar metalaciones selectivas, es decir, un reactivo de Grignard, complejo de sal. En una realización, el reactivo de Grignard alquilo es isopropilmagnesiocloruro, complejo de cloruro de litio y el uno o más disolventes es tetrahidrofurano. La reacción de Kumada, que se utiliza en muchas de las reacciones descritas anteriormente, es, en principio, una reacción conocida en química orgánica y denota el acoplamiento carbono-carbono catalizado por paladio o níquel de dos reactivos, en el que uno de los reactivos contiene un resto haluro reactivo y el otro reactivo contiene un reactivo de Grignard reactivo. Las condiciones adecuadas para esta reacción ("condiciones de Kumada") se conocen por los expertos en la materia y se refieren particularmente a la elección del catalizador, del diluyente, de ayudas de reacción adicionales, de los tiempos de reacción y de las temperaturas de reacción. Esta reacción aún no se aplicó utilizando los materiales de inicio particulares como se describe en el presente documento, donde se forma así un proceso nuevo e inventivo. En una realización del proceso, el catalizador de Pd es $Pd(acetato)_2$ y 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno. En otra realización del proceso, el catalizador de Pd es $NiCl_2(dppf)$.

En una realización, el disolvente de la etapa (a) comprende uno o más disolventes seleccionados de disolventes etéreos y agua. En otra realización, el disolvente de la etapa (a) comprende uno o más disolventes seleccionados de dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano y agua. En otras realizaciones, el catalizador de paladio de la etapa (a) se forma combinando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con un ligando de fosfina. Los ligandos de fosfina adecuados se conocen por los expertos en la materia; los ejemplos no limitantes incluyen trifenilfosfina y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno. Las cantidades adecuadas del catalizador están en el intervalo del 0,1 al 20 % en moles a preferentemente el 1 al 10 % en moles. Los tiempos de reacción típicos están en el intervalo de 1 min a 2 días, preferentemente 10 min a 10 h, en particular preferentemente de 1 a 3 horas. Las temperaturas de reacción típicas están en el intervalo de 20 °C a condiciones de reflujo, preferentemente 30 °C a 90 °C en particular preferentemente 40-60 °C.

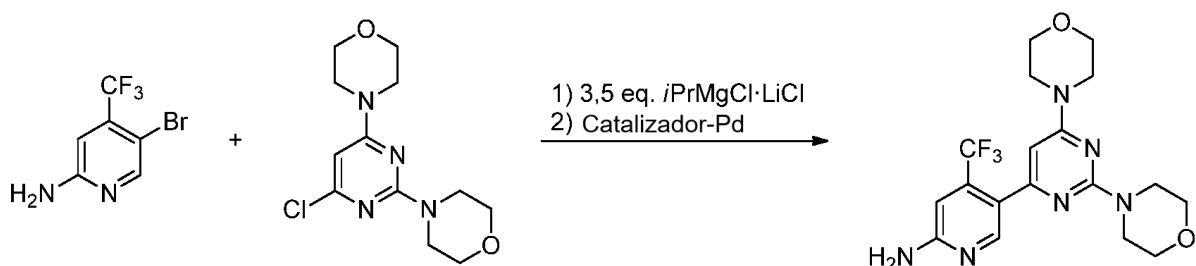
Síntesis alternativa de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Compuesto A)

La invención también proporciona un proceso alternativo (Figura 5) para la fabricación de un compuesto de Fórmula A



que comprende la etapa de:

acoplar un trianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina con 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Kumada catalizada con paladio para formar el compuesto de Fórmula A



En una realización ejemplar, se hace reaccionar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amida con 3,5 equivalentes de un reactivo de Grignard alquilo en una mezcla de reacción que comprende uno o más disolventes para formar un reactivo de Grignard que es el trianión de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida. El uno o más disolventes se seleccionan de disolventes aromáticos, disolventes alifáticos y disolventes etéreos. Los reactivos de alquilo de Grignard típicos se seleccionan de MgX C_{1-6} (X es Cl, Br, I).

Los reactivos de Grignard típicos son aquellos que pueden utilizarse para realizar metalaciones selectivas, es decir, un reactivo de Grignard, complejo de sal. En una realización, el reactivo de Grignard alquilo es isopropilmagnesiocloruro, complejo de cloruro de litio y el uno o más disolventes es tetrahidrofurano. La reacción de Kumada, que se utiliza en muchas de las reacciones descritas anteriormente, es, en principio, una reacción conocida en química orgánica y denota el acoplamiento carbono-carbono catalizado por paladio o níquel de dos reactivos, en el que uno de los reactivos contiene una fracción de haluro reactivo y el otro reactivo contiene un reactivo de Grignard reactivo. Las condiciones adecuadas para esta reacción ("condiciones de Kumada") son conocidas por los expertos en la materia y se refieren en particular a la elección del catalizador, del diluyente, de ayudas de reacción adicionales, de los tiempos de reacción y de las temperaturas de reacción. Esta reacción aún no se aplicó utilizando los materiales de inicio particulares como se describe en el presente documento, donde se forma así un proceso nuevo e inventivo. En una realización del proceso, el catalizador de Pd es $\text{Pd}(\text{acetato})_2$ y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno. En otra realización del proceso, el catalizador de Pd es $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$.

En una realización, el disolvente de la etapa (a) comprende uno o más disolventes seleccionados de disolventes

etéreos y agua. En otra realización, el disolvente de la etapa (a) comprende uno o más disolventes seleccionados de dimetoxietano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano y agua. En otras realizaciones, el catalizador de paladio de la etapa (a) se forma mediante la combinación de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con un ligando de fosfina. Los ligandos de fosfina adecuados se conocen por los expertos en la materia; los ejemplos no limitantes incluyen trifenilfosfina y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno. Las cantidades adecuadas del catalizador están en el intervalo del 0,1 al 20 % en moles a preferentemente el 1 al 10 % en moles. Los tiempos de reacción típicos están en el intervalo de 1 min a 2 días, preferentemente 10 min a 10 h, en particular preferentemente de 1 a 3 horas. Las temperaturas de reacción típicas están en el intervalo de 20 °C a condiciones de reflujo, preferentemente 30 °C a 90 °C en particular preferentemente 40-60 °C.

10 Proceso mejorado para la fabricación de Sal de Monoclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina

Se descubrió un proceso mejorado para la formación de la sal de monoclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina como la forma cristalina A. El ácido clorhídrico acuoso (en cantidades de menos de uno, por ejemplo, 0,94 a más de un equivalente, por ejemplo, 1,1 equivalentes) en solución alcohólica en presencia de piridina a temperatura elevada cuando se añade a 1 equivalente de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina proporciona la sal de monoclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina como forma cristalina A, en alta pureza, sin impurezas de la sal de diclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina. La piridina funciona para tamponar las cantidades de HCl más de un equivalente de modo que se forma una sal de monoclorhidrato. La sal ácida de clorhidrato de piridina (menos de 1 equivalente a 2 equivalentes, por ejemplo, 1,1 equivalentes) en un disolvente o disolventes alcohólicos/acuosos también puede emplearse para formar la sal de monoclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina como la forma cristalina A. Las temperaturas elevadas típicas varían de 25-80 °C. Los disolventes típicos incluyen, por ejemplo, etanol, isopropanol y mezclas acuosas de los mismos. Las concentraciones típicas de HCl utilizadas están en el intervalo de 0,1 N a 6 N de HCl, incluyendo 2,25 N y 4,5 N de HCl.

En una realización ejemplar, se descubrió un proceso mejorado para la formación de la sal de monoclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina como forma cristalina A, que comprende la adición de piridina y 1,11 equivalentes de 4,5 N de HCl en una solución de isopropanol a 1 equivalente de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina en solución de isopropanol a 60 °C. La forma cristalina A de la sal de monoclorhidrato se confirmó por XRD, la XRD como se describe en el documento WO PCT/US2011/053808. Una de las ventajas del proceso mejorado es que se evita la formación de la sal de di-clorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina, que actúa como una impureza para la sal de monoclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

Los materiales de partida, ayudas de reacción utilizadas en esta etapa del proceso se conocen o pueden obtenerse en analogía a procesos conocidos. Ventajosamente, los materiales de partida se obtienen como se describe en el presente documento.

Se ha descubierto que las formas sólidas del compuesto de Fórmula A y sus sales, sorprendentemente poseen propiedades farmacocinéticas particularmente beneficiosas que las hacen particularmente adecuadas para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula A y las sales del mismo. Las distintas formas cristalinas tienen diferentes propiedades físicas, tales como puntos de fusión, higroscópicos, solubilidades, propiedades de flujo o estabildades termodinámicas, y, por tanto, distintas formas cristalinas permiten la elección de la forma más adecuada para un uso o aspecto determinado, por ejemplo, el uso como un intermedio en el proceso de fabricación de fármacos o en formas de administración distintas como comprimidos, cápsulas, ungüentos o soluciones.

El Compuesto A se describió originalmente en el documento WO2007/084786, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento como referencia. El Compuesto A es un inhibidor de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa) y modula la fosforilación de AKT en bioquímica, así como ensayos celulares. En consecuencia, el Compuesto A y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable, pueden usarse para la prevención, la mejora o el tratamiento de enfermedades dependientes de PI3K. Como se describe en el presente documento, la base libre del Compuesto A puede ser una forma sólida que existe como una o más formas polimorfas, que incluyen anhidros e hidratos. La sal de monoclorhidrato del Compuesto A puede ser una forma sólida que existe como una o más formas polimorfas, que incluyen anhidro, hidratos y solvatos. Estas formas polimorfas (alternativamente conocidas en la técnica como formas polimórficas o formas cristalinas) difieren con respecto a sus patrones de difracción en polvo de rayos X, propiedades espectroscópicas, fisicoquímicas y farmacocinéticas, así como también su estabilidad termodinámica.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que bajo ciertas condiciones pueden encontrarse nuevas formas sólidas particulares del compuesto A, sus hidratos, sus sales y los hidratos o solvatos de sus sales, que se describen más adelante, y que tienen utilidades y propiedades ventajosas.

Las formas sólidas, preferentemente cristalinas, del compuesto de Fórmula A, sus hidratos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales pueden utilizarse preferentemente en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como tumores y/o crecimiento de células cancerosas mediado por PI3K. En particular, los compuestos de Fórmula A, sus hidratos, sus sales e hidratos o solvatos de sus sales son útiles en el tratamiento de cánceres humanos o de animal (por ejemplo, murinos), incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón y de bronquios; de próstata; de mama; de páncreas; de colon y recto; de tiroides; de hígado y de vías biliares intrahepáticas; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; de riñón y pelvis renal; de vejiga urinaria; de cuerpo uterino; de cuello uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; de cerebro; de cavidad oral y de faringe; de laringe; de intestino delgado; linfoma no de Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosos de colon.

En una realización, la invención se refiere al uso de la Forma polimorfa A de monoclóhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina en el tratamiento del cáncer.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar el alcance de la misma. Se entiende que la invención no se limita a las realizaciones divulgadas en el presente documento, sino que abarca todas las formas de las mismas que estén dentro del alcance de la divulgación.

Ejemplo 1: Preparación de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

Un reactor se cargó con 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (50 g, 207,462 mmol). Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió heptano (100 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió anhídrido acético (27,404 ml, 290,446 mmol) continuamente dentro de un período de tiempo de 3 horas. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. El disolvente se retiró por destilación (80 °C, 75-55 KPa (750-550 mbar)) hasta que se obtuvo un volumen residual de 60 ml. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió heptano (200 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. El producto se recolectó por filtración. El residuo se lavó con heptano (25 ml) y se secó en un secador de bandejas durante 16 horas a 40 °C, <2,0 KPa (<20 mbar) para proporcionar 55,2 g (94,6 %) de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida como un sólido de color ligeramente marrón.

Ejemplo 2: Preparación de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

Un reactor se cargó con N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (70,000 g, 247,310 mmol) y tetrahidrofurano (480,261 ml, 5861,254 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 2 °C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (197,848 ml, 247,310 mmol) continuamente dentro de un período de tiempo de 2 horas. La mezcla se calentó a 22 °C durante 30 minutos. Una segunda adición de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (257,203 ml, 321,503 mmol) se añadió continuamente dentro de un período de tiempo de 2 horas. La mezcla se agitó a 22 °C durante 30 minutos después de que la adición del reactivo de Grignard se completara. Se añadió borato de triisopropilo (116,280 g, 618,276 mmol) a la mezcla agitada durante una hora. El disolvente se retiró por destilación (20 °C, 43-8 KPa (430-80 mbar)) hasta que se obtuvo un volumen residual de 550 ml. El disolvente 2-metiltetrahidrofurano (500 ml) se añadió a 20 °C y la mezcla se agitó. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida hasta que se obtuvo un volumen residual de 550 ml. Una cantidad adicional del disolvente 2-metiltetrahidrofurano (200 ml) se añadió a 20 °C y la mezcla se agitó. La mezcla se decantó y se añadió gota a gota a un segundo reactor cargado con 70,0 g de HCl concentrado (ac), 280 ml de salmuera y 300 g de agua. La mezcla se enfrió a 7 °C y el pH de la mezcla se ajustó a 2,97 mediante la adición de 148,1 g de 1 N NaOH (acuoso) y se calentó a 20 °C y la mezcla se agitó. El pH se ajustó a 3 con la adición de otros 10,8 g de 1 N NaOH (acuoso). La fase orgánica se separó de la fase acuosa y se añadieron 500 ml de 2-metiltetrahidrofurano a la fase orgánica. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida hasta que se obtuvo un volumen residual de 750 ml. La destilación azeotrópica de la fase orgánica se realizó dos veces adicionales con 2 x 500 ml de 2-metiltetrahidrofurano agregado a la fase orgánica. La mezcla de 750 ml se filtró y se añadió continuamente a un tercer reactor cargado con 2,2'-azanodiidietanol (26,001 g, 247,310 mmol) y 900 ml de iPrOH durante 1 hora a 23 °C y la mezcla se agitó. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida hasta que se obtuvo un volumen residual de 300 ml. Una cantidad adicional de isopropanol (900 ml) se añadió a 20 °C y la mezcla se agitó. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida hasta que se obtuvo un volumen residual de 300 ml. La mezcla se enfrió a -10 °C y los sólidos suspendidos se recogieron por filtración, se lavaron con 100 ml de isopropanol a esta temperatura para proporcionar 57,5 g (73,3 %) de producto, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

Ejemplo 3: Preparación de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

Se disolvió N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (25 g, 78,846 mmol) en una mezcla de dimetoxietano (200 ml) y agua (100 ml) a 2-7 °C y la solución se transfirió a un embudo de decantación

con camisa pre-enfriado con una temperatura de camisa de 3 °C. La temperatura del embudo de decantación se mantuvo a 3 °C. El compuesto 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-diilo)dimorfolina (22,45 g, 78,843 mmol) y K₂CO₃ (21,8 g, 157,7 mmol) se colocaron en un reactor inertizado de 1 l y se añadió 1,2-dimetoxietano (200 ml), seguido de la adición de agua (25 ml). El reactor se evacuó a 10 kPa (100 mbar) y se purgó con nitrógeno dos veces. La suspensión se calentó a 74-78 °C. Se formó una solución bifásica. La solución se agitó durante 10 minutos adicionales a reflujo y se añadió una solución de trifenilfosfina (0,822 g) en dimetoxietano (15 ml, 3,134 mmol). La agitación a reflujo se continuó durante 10 minutos adicionales, tiempo después del cual se añadió una solución de acetato de paladio (0,176 g, 0,784 mmol) en dimetoxietano (15 ml) a la mezcla de reacción a reflujo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales a reflujo. A esta mezcla en agitación intensa, se añadió la solución de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida a través de un embudo de decantación durante 4,5 horas, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo y la temperatura del embudo de decantación a 3 °C. Se continuó la agitación intensa durante 15 minutos adicionales a reflujo y la temperatura se enfrió a 45-60 °C. Parte del disolvente (270 ml) se destiló a 45-60 °C/12,5 kPa (125 mbar) y se añadió agua (200 ml) en paralelo. Se destiló el disolvente adicional (100 ml) a presión reducida y se agregó agua (100 ml) en paralelo. La suspensión se enfrió a 25 °C, se agitó durante 30 minutos a esta temperatura y el precipitado se aisló por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (2x100 ml) y el producto se secó durante la noche a 0,2 kPa (2 mbar)/25 °C para obtener 37,3 g (rendimiento cuantitativo) de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida. El producto se utilizó tal cual para la siguiente etapa.

En un procedimiento alternativo, se disolvió N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (25 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (200 ml) y agua (100 ml) a 2-5 °C y la solución se transfirió a un embudo de decantación con camisa pre-enfriado con una temperatura de camisa de 3 °C. La temperatura del embudo de decantación se mantuvo a aproximadamente 3 °C.

Se colocó 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)dimorfolina; 22,45g) y K₂CO₃ (21,8 g) en un reactor inertizado de 1 l y se añadió tetrahidrofurano (100 ml), seguido de la adición de agua (25 ml). La mezcla bifásica se agitó y se calentó a reflujo a 80 °C (temperatura de camisa) en agitación. La solución obtenida de esta manera se agitó durante 10 minutos adicionales a reflujo y se añadió una solución de trifenilfosfina (1,241 g) en tetrahidrofurano (15 ml, 3,134 mmol). La agitación a reflujo se continuó durante 10 minutos adicionales, tiempo después del cual se añadió una solución de acetato de paladio (0,266 g) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción a reflujo. La agitación se continuó durante 10 min adicionales a 80 °C (temperatura de la camisa) a reflujo. A esta mezcla en agitación intensa, se añadió la solución de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida a través del embudo de decantación durante 6 horas aproximadamente, manteniendo la mezcla de reacción a reflujo y la temperatura del embudo de decantación a 3 °C aproximadamente. Se continuó la agitación intensa durante 15 minutos adicionales a reflujo y la temperatura se enfrió a 65-70 °C (temperatura de camisa). Se añadió isopropanol (60 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de agua (100 ml). Se destiló parte del solvente (170 ml aproximadamente) a 70 °C (temperatura de la camisa) a presión reducida a partir de 80 kPa (800 mbar) hasta 40 kPa (400 mbar) aproximadamente. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla y otra porción de disolvente (100 ml aproximadamente) se destiló a 70 °C (temperatura de camisa) a presión reducida hasta 40 kPa (400 mbar) aproximadamente. La suspensión obtenida de esta manera se enfrió a 25 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. El producto se aisló mediante filtración y la torta de filtro se lavó con agua (100 ml). El producto se secó durante la noche a 50 °C y 3 kPa (30 mbar) para obtener N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il) acetamida (34,39 g; rendimiento bruto 96,4 %). El producto bruto se utilizó tal cual para la siguiente etapa.

Ejemplo 4: Preparación de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4(trifluorometil)piridin-2-amina (Compuesto A)

Se suspendió N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (36,1 g, 76,52 mmol) en agua desmineralizada (180 ml). La suspensión se trató con HCl 2 N acuoso (180 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C-75 °C. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfrió luego a 25 °C y luego se filtró a claridad. La torta de filtrado se lavó con agua (2x50 ml). Se añadió acetato de isopropilo (IPA, 100 ml) al filtrado y el pH de la solución bifásica se ajustó a 1,75 mediante la adición lenta de NaOH 2 N acuoso (105 g) en agitación intensa. La agitación se continuó durante 15 minutos adicionales a 20-25 °C y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con IPA adicional (2x50 ml) y las fases se separaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a 9,1 mediante la adición lenta de NaOH 2 N (114 g). Se formó una suspensión. Se añadió acetato de isopropilo (400 ml) a la suspensión y la mezcla se calentó a 40 °C en agitación para obtener una solución bifásica. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de isopropilo (50 ml). Se combinaron las fases orgánicas. Se añadió una solución acuosa de N-acetil-L-cisteína (140 ml) a la fase orgánica y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Las fases se separaron. La fase orgánica se trató de nuevo con una solución acuosa de N-acetil-L-cisteína (140 ml) durante 1 hora adicional a 60 °C y se separaron las fases. Por último, la fase orgánica se lavó con agua desmineralizada (70 ml) y la temperatura se enfrió a 20 °C. Se añadió lentamente solución acuosa de HCl 1 N (200 ml) a la fase orgánica, manteniendo la temperatura a 20-25 °C. La mezcla se agitó intensamente durante 10 minutos y se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo de nuevo con solución acuosa de HCl 1 N (50 ml) y con agua (50 ml). El HCl acuoso y las fases acuosas se filtraron a claridad y se combinaron. El pH de la fase acuosa combinada se ajustó a 7,1 mediante la adición lenta de una solución de 2 N

NaOH acuosa (123 g) y la suspensión formada se agitó durante al menos 3 horas a 20-25 °C. El producto se aisló por filtración y la torta de filtrado se lavó con agua desmineralizada (3x100 ml). El producto se secó al vacío a 50 °C durante la noche para obtener 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (> 99,5 % de pureza determinada por HPLC) y 85 % de rendimiento general.

5 Preparación de la solución de N-acetil-L-cisteína:

Se disolvió N-acetil-L-cisteína (30,6 g) en agua desmineralizada (300 ml) y se añadió gota a gota solución acuosa de NaOH 4 N (46,8 g) hasta que se alcanzó un pH de 7,0. Se diluyeron 70 ml de esta solución con 210 ml de agua desmineralizada y la solución se utilizó para las extracciones descritas anteriormente.

Ejemplo 5: Monoclorhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinilo-4-pirimidinil)-4-(Trifluorometil)piridin-2-amina

- 10 En un reactor de 3 l purgado con nitrógeno equipado con un agitador superior, condensador, entrada/salida de nitrógeno y embudo de adición de 500 ml, se suspendieron 10,5 g (25,59 mmol, 1 eq.) de 5-(2,6-Di-4-morfolinilo-4-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil)piridin-2-amina en una mezcla de isopropanol (79,0 g) agua y piridina (0,2 g) (97:2,5:0,3 w/w/w) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 70 °C y se obtuvo una solución ligeramente turbia.
- 15 La solución turbia se filtró a 70 °C. La solución transparente se enfrió a 60 °C y se añadió una primera porción (1,03 ml, 4,39 mmol, 0,2 eq.) de HCl 4,5 N en isopropanol. La solución todavía transparente se enfrió a 55 °C, se sembró con 0,19 g de la Forma A de la sal de monoclorhidrato del compuesto A suspendido en una mezcla isopropanol:agua (97:2,5 p/p) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió muy lentamente una segunda porción (4,67 ml, 19,94 mmol, 0,91 eq.) de HCl 4,5 N en isopropanol. La suspensión se agitó durante 60 minutos y se enfrió a -10 °C durante 16 horas y se agitó durante otros 60 min a -10 °C. El producto sólido se aisló por filtración y se lavó tres veces con isopropanol pre-enfriado (3 x 18 g). El producto sólido se secó a 90 °C al vacío durante al menos 24 horas para proporcionar 8,64 g (rendimiento del 88,2 %) de monoclorhidrato de 5-(4-pirimidinil-2,6-Di-4-morfolinil)-4-(trifluorometil)piridina-2-amina como la forma A del polimorfo, amarilla, cristalina y sólida.
- 20

Otros experimentos de formación de sales de monoclorhidrato que producen la sal de monoclorhidrato de forma A cristalina se resumen a continuación:

25 Experimentos con clorhidrato de piridina

Disolventes	Composición del disolvente	Intervalo de clorhidrato de piridina
Etanol:isopropanol:agua	65:32:2 (m:m:m)	1,1 -1,15 eq
Acetato de Etilo		2 eq

Experimentos con Piridina

Disolventes	Composición del disolvente	Piridina	HCl en isopropanol
Etanol:isopropanol:agua	68:32:2 (m:m:m)	0,23eq 0,08-1,15eq 0,11 eq	0,95 1,11 eq 1,54eq
Isopropanol:Agua	75:2 (m:m)	0,115-0,37eq	0,94-1,28eq
Isopropanol:Agua	75:2 (m:m)	0,115-0,37eq	0,94-1,28eq
isopropanol	64,3:2,5 (m:m)	0,115	1,11eq

Ejemplo 6: Preparación de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amida

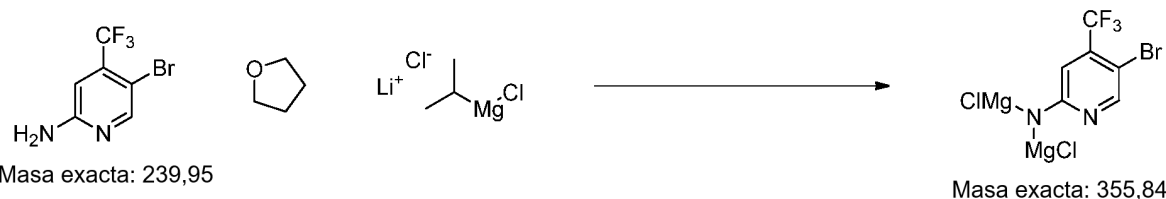
- 30 Se cargó un reactor con 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (10,000 g, 41,49 mmol) y tetrahydrofurano (44 ml). La mezcla se agitó. La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadieron continuamente cuatro equivalentes de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (121,4g, 165,97 mmol) dentro de un período de tiempo de 45 min manteniendo la temperatura a <10 °C. La mezcla se calentó a 44 °C después de completar la adición del reactivo Grignard y se agitó durante 4,5 h a esta temperatura. Se añadió borato de triisopropilo (31,85 g, 165,97 mmol) en tetrahydrofurano (32 ml) a la mezcla agitada en 15 min y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a 44 °C.
- 35 La mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla se añadió gota a gota HCl 5 N (30,18 ml; 165,97 mmol) en isopropanol. La mezcla se calentó a 22 °C, y se agitó durante la noche. El sólido formado se retiró por filtración, la torta de filtro se lavó con 50 ml de tetrahydrofurano y se descartó. Al filtrado se añadió lentamente durante 45 min una solución de dietanolamina (13,22 g) en tetrahydrofurano (95 ml). La suspensión formada se agitó 30 min y el sólido se retiró por filtración. La torta de filtro se lavó con tetrahydrofurano (50 ml) y se descartó. El filtrado se diluyó con isopropilacetato
- 40

(100 ml) y el disolvente se evaporó parcialmente a un volumen final de 80 ml aproximadamente. La solución se diluyó con isopropilacetato adicional (20 ml) y se añadió NaCl saturado acuoso (100 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 5-6 con HCl 2 M y se añadió agua (25 ml) a la mezcla bifásica. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó de nuevo con solución de NaCl acuosa saturada. Las fases acuosas se extrajeron otra vez con isopropilacetato (100 ml) y se combinaron las fases orgánicas. Se añadió a la fase orgánica una solución de dietanolamina (4,4 g) en tetrahidrofurano (44 ml) dentro de 30 min. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida a 35-40 °C a un volumen final de 100 ml aproximadamente. La suspensión formada se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y el producto se aisló mediante filtración. La torta de filtro se lavó con isopropilacetato (50 ml) y se secó al vacío a temperatura ambiente para obtener 8,73 g (76,5 %) del producto, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina.

Ejemplo 7: Preparación de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (Compuesto A)

Se colocó el compuesto 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)dimorfolina (2,85 g, 9,99 mmol) y K₂CO₃ (2,76g, 19,97 mmol) en un reactor inertizado de 1 l y se añadió 1,2-dimetoxietano (100 ml), seguido de la adición de agua (25 ml). El reactor se evacuó a 10 kPa (100 mbar) y se purgó dos veces con nitrógeno. La suspensión se calentó a 60 °C. Se añadió una solución de 0,1 g tetraquitrifenilfosfinapaladio en 2 ml de dimetoxietano (0,100g, 0,087 mmol). La suspensión se calentó a 78 °C y se agitó durante tres horas. Se disolvió N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina (2,75 g, 9,99 mmol) en una mezcla de dimetoxietano (20 ml) y 200 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales a reflujo a 95 °C. La suspensión se enfrió a 25 °C y se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. El producto se aisló mediante filtración y la torta de filtro se lavó con agua desmineralizada (3x100 ml). El producto es 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, como se determinó por HPLC.

Ejemplo 8: Preparación del trianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina usando 3,5 equivalentes de un complejo de cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de litio.



Se cargó un reactor con 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,000 g, 4,149 mmol) y tetrahidrofurano (7,72 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (6,383 ml, 8,298 mmol) continuamente dentro de un periodo de tiempo de 1,5 horas a 0 °C. Se añadieron continuamente 1,5 equivalentes adicionales de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (4,788 ml, 6,224 mmol) en un periodo de tiempo de 1,5 horas a 0 °C. Unos 0,5 equivalentes adicionales de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (1,596 ml, 2,075 mmol) se añadieron continuamente en un periodo de tiempo de 1 hora a 0 °C. El producto fue el trianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, tal como se determina por HPLC y LCMS.

Ejemplo 9: Preparación de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (Compuesto A)

Se colocaron el compuesto 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)dimorfolina (0,40 g, 1,405 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0,040 g, 0,070 mmol) y acetato de paladio (0,016 g, 0,070 mmol) y 2 ml de tetrahidrofurano en un reactor inertizado. El reactor se evacuó a 10 kPa (100 mbar) y se purgó con nitrógeno dos veces. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (1,405 mmol) a 30 °C seguido por una cantidad equivalente del trianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,405 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 horas. El producto es 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, como se determinó por HPLC y LCMS.

Ejemplo 10: Preparación del Dianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida utilizando 2,5 Equivalentes de complejo cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de litio

Un reactor se cargó con N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (1,405 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C durante 30 minutos. Se añadieron continuamente Cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (6,383 ml, 1,405 mmol) en un periodo de tiempo de 1 hora a 0 °C. Se añadieron continuamente 1,5 equivalentes adicionales de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (4,788 ml, 2,107 mmol) dentro de un periodo de tiempo de 1,5 horas a 0 °C. El producto era el

dianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida, tal como se determina por HPLC y LCMS.

Ejemplo 11: Preparación de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

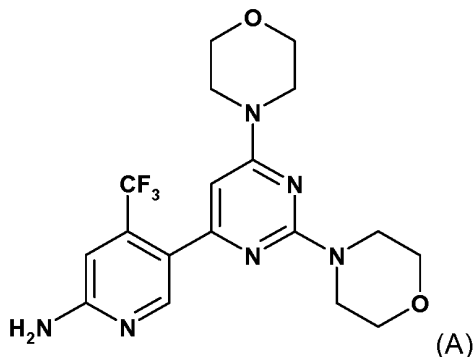
5 Se colocaron el compuesto 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)dimorfolina (0,40 g, 1,405 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0,040 g, 0,070 mmol) y acetato de paladio (0,016 g, 0,070 mmol) y 2 ml de tetrahidrofurano en un reactor inertizado. El reactor se evacuó a 10 kPa (100 mbar) y se purgó con nitrógeno dos veces. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3M en THF (1,405 mmol) a 30 °C seguido de una cantidad equivalente del dianión de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (1,405 mmol) y 1-yodoadamantano (0,413g, 1,405 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 horas. El producto fue N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida, como se determinó por HPLC y LCMS.

10 **Ejemplo 12: Preparación de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida**

15 Se colocaron el compuesto 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)dimorfolina (0,40 g, 1,405 mmol), NiCl₂(dppf) 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0,048 g, 0,070 mmol) y 2 ml de tetrahidrofurano en un reactor inertizado. El reactor se evacuó a 10 kPa (100 mbar) y se purgó con nitrógeno dos veces. Se añadió cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio 1,3 M en THF (1,405 mmol) a 30 °C seguido de una cantidad equivalente del dianión de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (1,405 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 horas. El producto fue N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida, como se determinó por HPLC y LCMS.

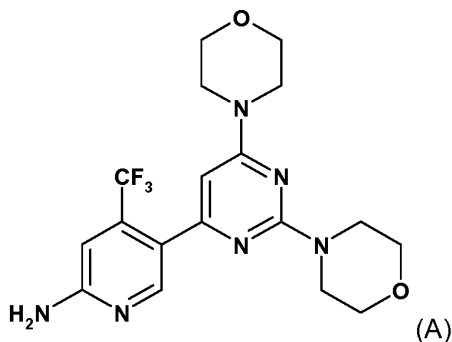
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para fabricar un compuesto de fórmula A



que comprende las etapas de:

- 5 (a) acilar 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina para formar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida;
- (b) hacer reaccionar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida con un reactivo de Grignard alquilo seguido de un trialquilborato y 2,2'-azanodiildietanol en un disolvente orgánico para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida;
- 10 (c) acoplar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida con 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada con paladio para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida; y
- (d) hidrolizar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il) acetamida en condiciones ácidas para formar el compuesto de Fórmula A.
- 15 2. El proceso de la reivindicación 1 en el que el reactivo de Grignard alquilo de la etapa (b) es de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en tetrahidrofurano y el trialquilborato es triisopropilborato.
3. El proceso de la reivindicación 2 en el que el acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio de la etapa (c) comprende generar el catalizador de paladio *in-situ* a partir de acetato de paladio y trifenilfosfina en un disolvente orgánico.
- 20 4. El proceso de la reivindicación 3 en el que la N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida hidrolizada se trata con N-acetil-L-cisteína.
5. Un compuesto que es N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.
6. Un compuesto que es N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina.
7. Un proceso para fabricar un compuesto de fórmula A



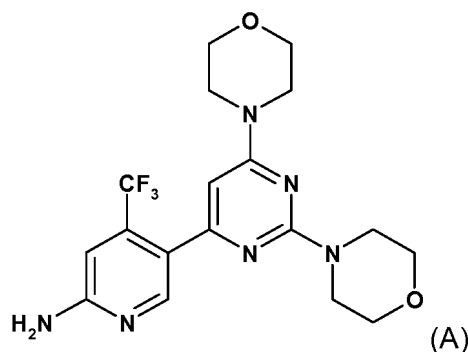
25 que comprende las etapas de:

(a) Hacer reaccionar 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina con un reactivo de Grignard alquilo seguido de un trialquilborato y 2,2'-azanodiisodietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina; y

5 (b) acoplar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina con 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada con paladio para formar el compuesto de Fórmula A

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el reactivo de Grignard alquilo es cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de litio en tetrahidrofurano y el catalizador de paladio de la etapa (b) es (tetraquistrifenilfosfina)paladio con una base acuosa en un disolvente orgánico.

10 9. Un proceso para fabricar un compuesto de fórmula A



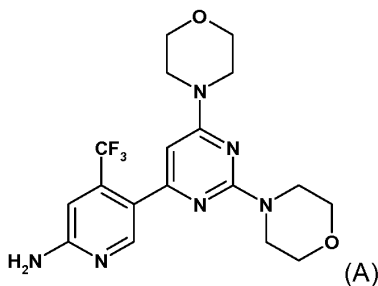
que comprende las etapas de:

15 (a) acoplar un reactivo Grignard preparado a partir del dianión N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida y 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Kumada catalizada con metal para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida; y

(b) hidrolizar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida en condiciones ácidas para formar el compuesto de Fórmula A.

20 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el dianión N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida en la etapa (a) se forma usando 2,5 equivalentes de cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de litio en tetrahidrofurano y la reacción de acoplamiento de Kumada se cataliza usando un catalizador de metal seleccionado de acetato de paladio y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno o $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$.

11. Un proceso para fabricar un compuesto de fórmula A

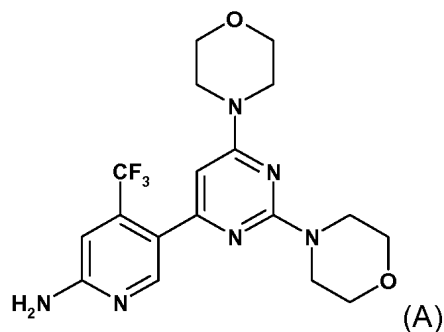


que comprende la etapa de:

25 acoplar un trianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina y 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)di[morfolina] a través de una reacción de acoplamiento de Kumada catalizada con paladio para formar el compuesto de Fórmula A.

30 12. El proceso de la reivindicación 11 en el que el trianión de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amida se forma usando 3,5 equivalentes de cloruro de isopropilmagnesio, cloruro de litio en producto de tetrahidrofurano y la reacción de acoplamiento de Kumada se cataliza usando un catalizador metálico seleccionado de acetato de paladio y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno o $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$.

13. Un proceso para fabricar una sal de monoclórhidrato de un compuesto de Fórmula A



que comprende la etapa de:

5 hacer reaccionar un equivalente de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina con menos de un equivalente a más de un equivalente de ácido clorhídrico acuoso y piridina en un disolvente alcohólico, preferentemente isopropanol, a una temperatura elevada.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la sal de monoclórhidrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina es la forma cristalina A.

10 15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que se añaden 1,2 equivalentes de ácido clorhídrico acuoso y 0,1 equivalentes de piridina a un equivalente de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina a 60 °C.

Figura 1

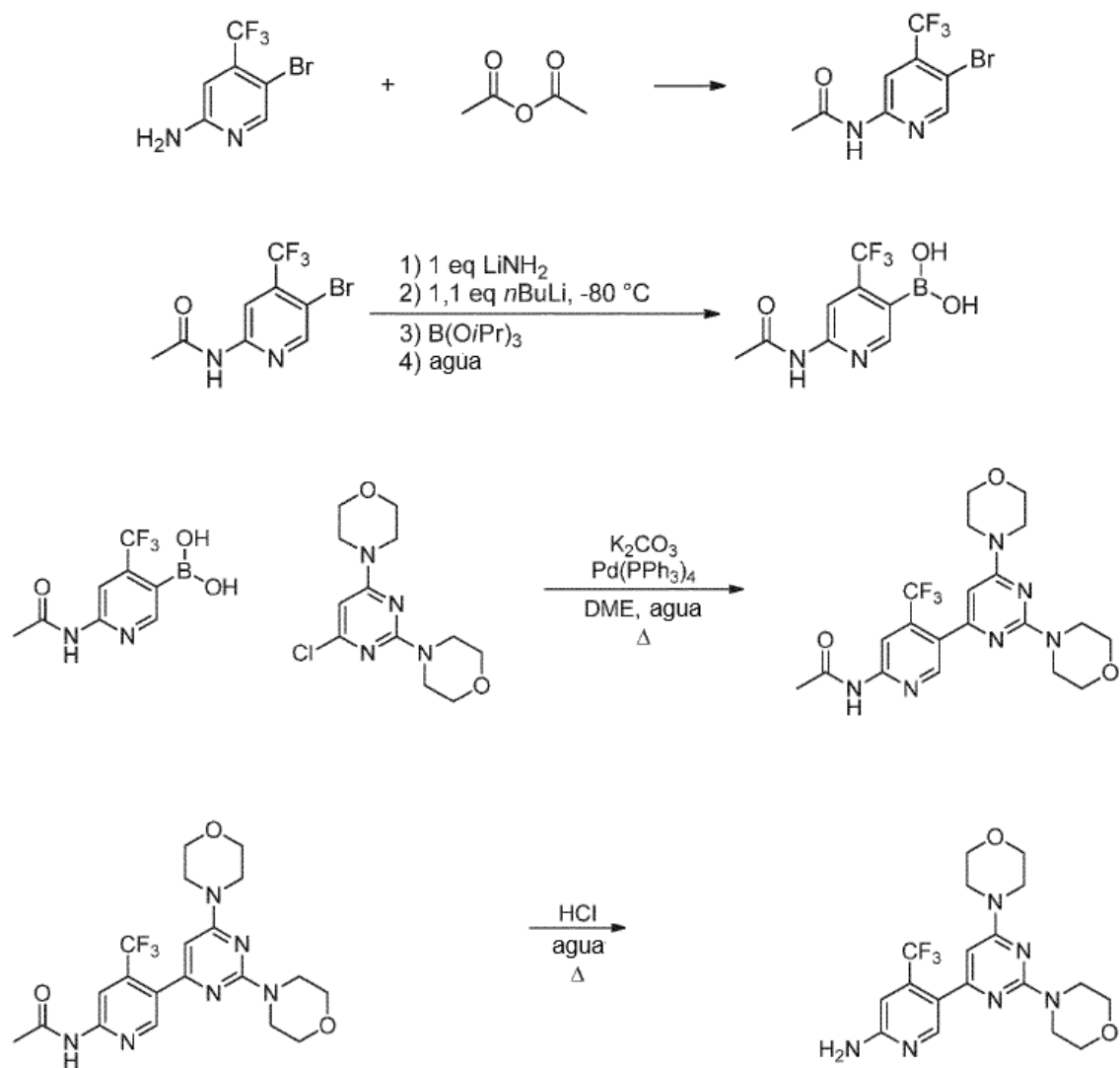


Figura 2

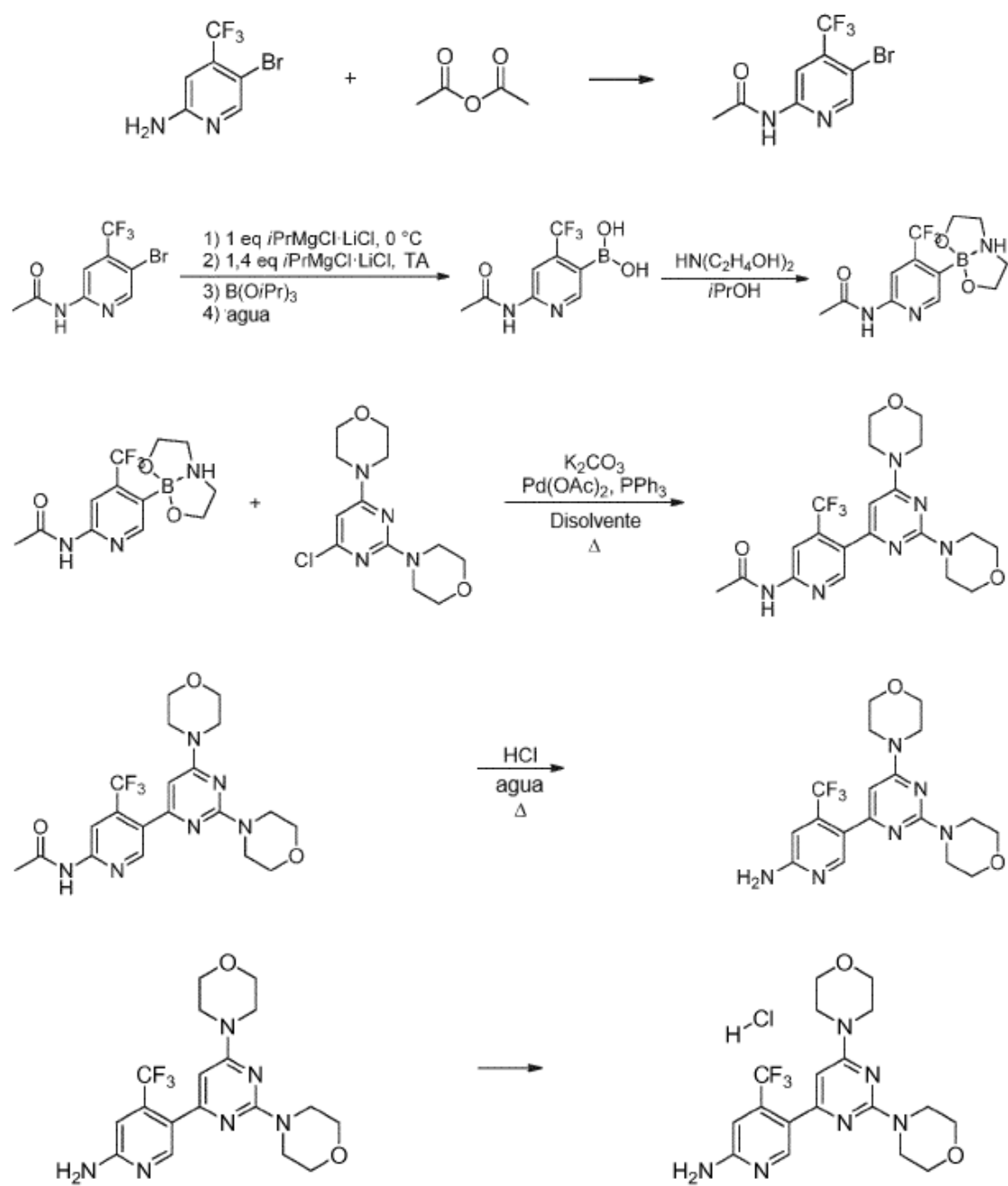


Figura 3

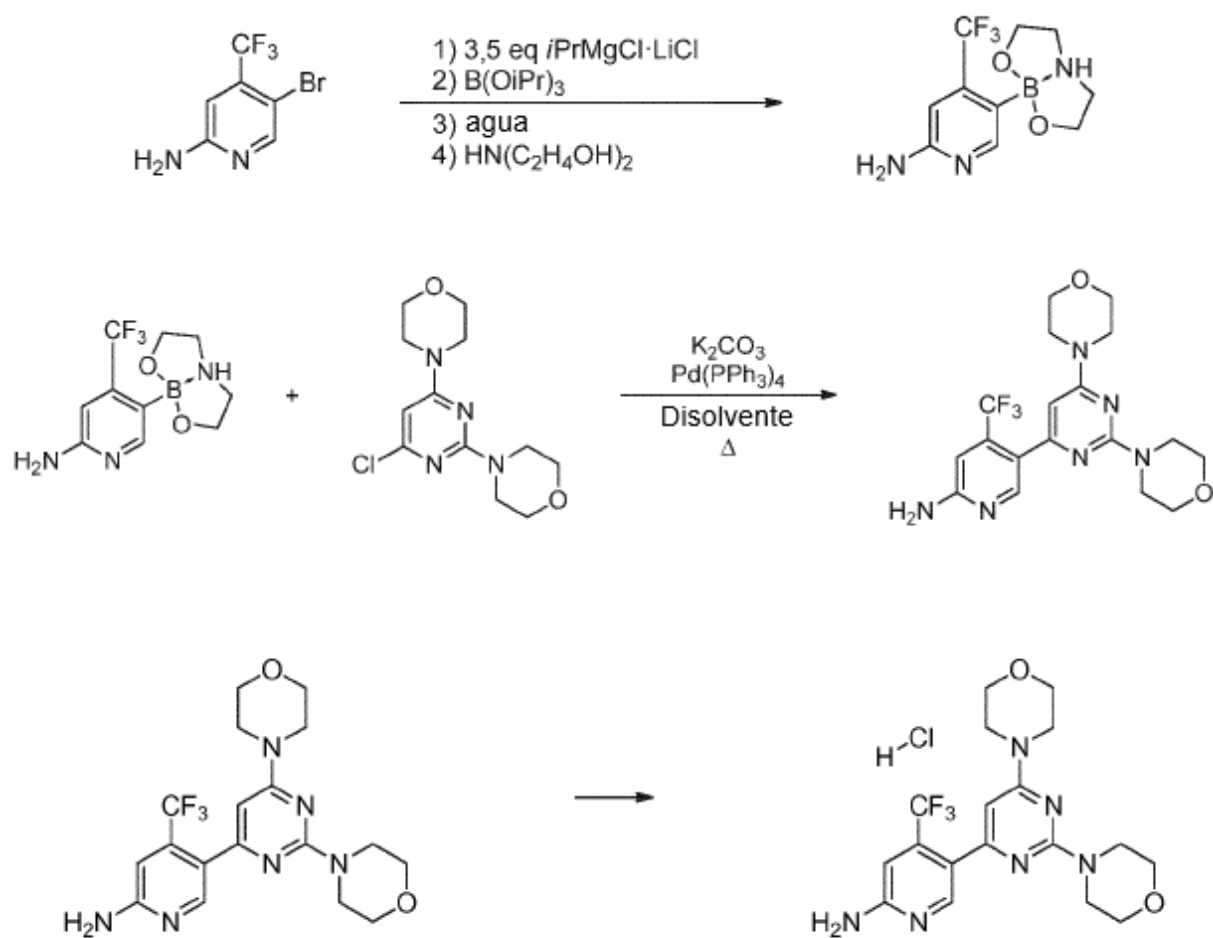


Figura 4

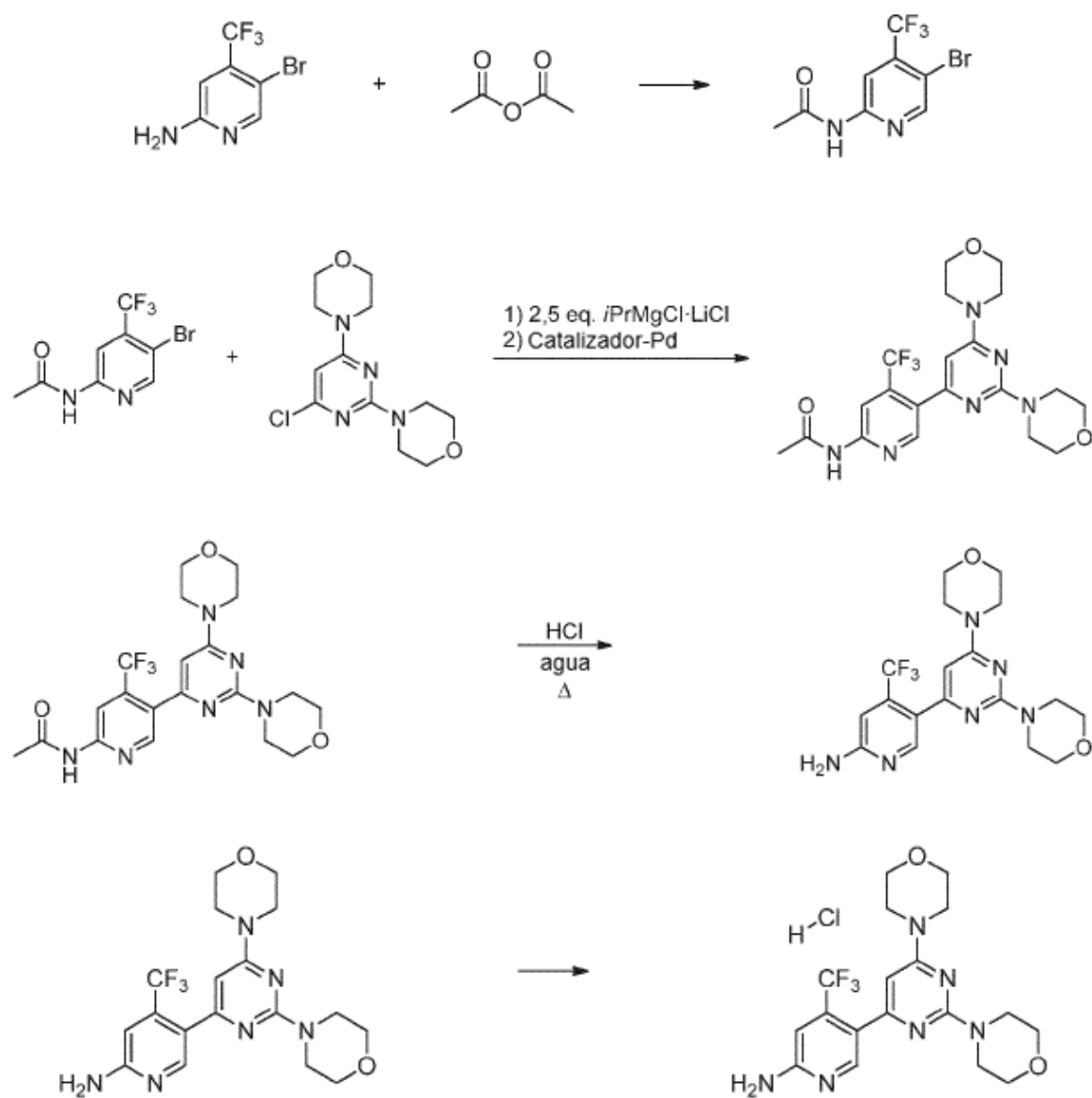


Figura 5

