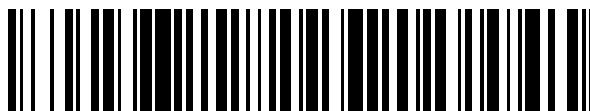


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 452**

51 Int. Cl.:

C07D 213/127 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 213/53 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2015 PCT/EP2015/058493**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15162084**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2015 E 15720631 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3134388**

54 Título: **Proceso de fabricación para derivados de triazina, pirimidina y piridina**

30 Prioridad:

22.04.2014 EP 14165418

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

21.05.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITÄT BASEL (50.0%)
Vizerektorat Forschung, Petersgraben 35
4003 Basel, CH y
PIQUR THERAPEUTICS AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HEBEISEN, PAUL;
BEAUFILS, FLORENT y
LANGLOIS, JEAN-BAPTISTE**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 713 452 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 de fabricación para derivados de triazina, pirimidina y piridina

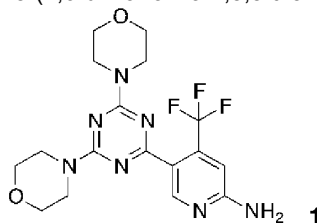
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos procesos de fabricación de derivados de triazina, pirimidina y piridina, a intermedios de los mismos y a la fabricación de intermedios.

10 Antecedentes de la invención

El documento WO 2010/052569 describe ciertos derivados de triazina, pirimidina y piridina que tienen propiedades inhibitoras de PI3K y mTOR, su uso como productos farmacéuticos y procesos de fabricación de los mismos. Los métodos de fabricación descritos son adecuados para producir los compuestos descritos de manera fiable, pero solo en tamaño de laboratorio.

Un compuesto de triazina particular divulgado en el documento WO 2010/052569 es el compuesto dual de fosfatidilinositol 3-cinasa/inhibidor de mTOR 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina **1**.



20

Sigue existiendo la necesidad de nuevas formas sólidas para el compuesto **1** adecuadas como principios activos para medicamentos, ya que este compuesto solo ha estado disponible hasta ahora como un aceite con baja pureza.

El documento WO 2012/109423 divulga la síntesis de 4-(Trifluorometil)-5-(2,6-dimorfolino-pirimidin-4-il)piridin-2-amina haciendo reaccionar 2,4-dimorfolino-6-cloropirimidina con 4-(trifluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina.

Las estructuras de biarilo, tales como el compuesto **1**, se preparan a menudo usando reacciones de acoplamiento cruzado. Entre ellas, la reacción de Suzuki es generalmente preferida debido a la disponibilidad y la estabilidad de los reactivos de organoboro. Sin embargo, los reactivos de organoboro que contienen aminas libres presentan un desafío particular para los acoplamientos cruzados, ya que son capaces de envenenar el catalizador a base de paladio y, por lo tanto, disminuir el rendimiento del producto deseado. Además, la presencia de una amina libre generalmente conduce a reactivos oleosos que no son fáciles de aislar en forma pura y, sobre todo, difíciles de manejar en síntesis a gran escala.

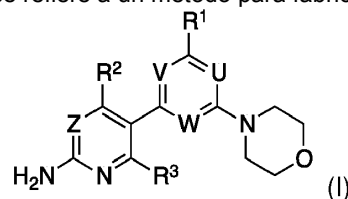
35

Resumen de la invención

La invención proporciona métodos mejorados como se definen de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas para la fabricación de triazinas, pirimidinas y piridinas de fórmula (I), nuevos intermedios útiles en dichos procesos y métodos para fabricar dichos intermedios.

40

Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un método para fabricar un compuesto de fórmula (I)



o un estereómero, tautómero o una sal del mismo, en la que,

45

U es CR^U o N, en la que R^U se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y

trifluorometilo;

V es CR^V o N, en la que R^V se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo;

5 W es CR^W o N, en la que R^W se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo;

con la condición de que al menos uno de U, V y W sea N;

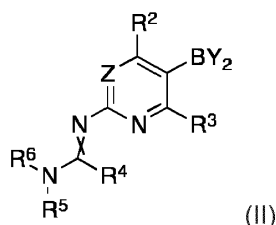
Z es CR^Z o N, en la que R^Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo;

10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -N(R^T)R^S, en la que R^T y R^S son hidrógeno o alquilo C₁-C₇, o en la que R^T y R^S junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico C₃-C₈ que contiene opcionalmente uno o más átomos anulares adicionales seleccionados de N, O o S, en la que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₇;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo; y

15 R³ es hidrógeno o halógeno,

caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



en la que

20

Y₂B representa un residuo de un ácido borónico acíclico, un éster borónico acíclico, o un éster borónico cíclico, y R² y R³ se definen como para el compuesto de fórmula (I);

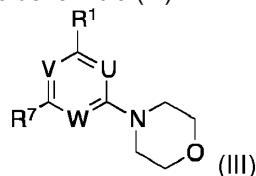
R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₅-C₇;

25

R⁵ y R⁶ son alquilo C₁-C₇, o R⁵ y R⁶ juntos representan cicloalquilo C₄-C₆;

y el doble enlace cruzado entre N y C(R⁴)N indica un doble enlace cis y/o trans;

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



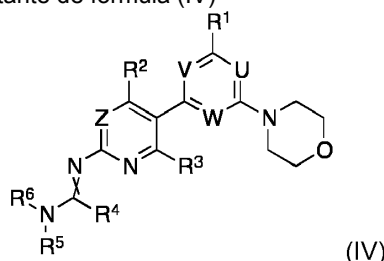
en la que los grupos U, V, W y R¹ se definen como anteriormente; y

R⁷ es halógeno;

30

en un disolvente orgánico acuoso o una mezcla de disolvente orgánico inmiscible - agua a temperaturas de 0°C al punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes en presencia de un catalizador de Pd(0) o Pd(II) fosfina y una base;

y la formamidina resultante de fórmula (IV)



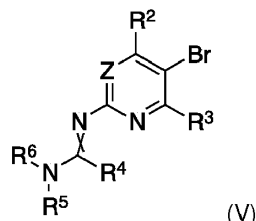
35

en la que los sustituyentes tienen los significados que se definen anteriormente, se hidroliza, *in situ* o después del aislamiento, en una solución acuosa ácida o básica.

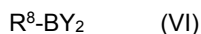
En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) como tales, en la que los sustituyentes tienen el

significado que se menciona anteriormente.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un método para fabricar un compuesto de fórmula (II), en la que los sustituyentes tienen el significado que se menciona anteriormente, caracterizado por que un compuesto de fórmula 5 (V)



en la que los grupos R² a R⁶ y el grupo Z se definen como anteriormente, se trata con un compuesto organometálico en un disolvente orgánico a temperaturas entre -80°C al punto de ebullición del disolvente y, después de la finalización de la reacción de intercambio bromo-metal, se hace reaccionar además con un reactivo de organoboro 10 de fórmula (VI)

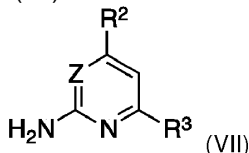


en la que R⁸ es un grupo saliente e Y es como se define anteriormente.

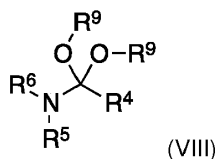
15

En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (V) como tales, en la que Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R² es trifluorometilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ y R⁶ son metilo.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un método para fabricar un compuesto de fórmula (V), en la que los sustituyentes tienen el significado que se menciona anteriormente, caracterizado por que un compuesto de fórmula (VII) 20

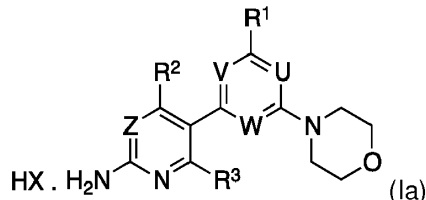


en la que los grupos R², R³ y Z se definen como anteriormente, se halogena por bromo, bromuro de cobre (II), bromoxona o una N-haloimida, en un disolvente orgánico inerte, se extrae con una base acuosa, y se hace 25 reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que R⁴, R⁵ y R⁶ en la fórmula (VIII) se definen como anteriormente, y R⁹ es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₅-C₇, preferiblemente metilo, etilo o t-butilo.

30 Se divulga además un método de fabricación de una sal de adición de ácidos de fórmula (Ia)

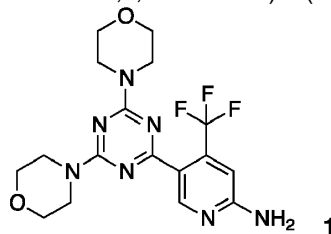


en la que

U, V, W, Z y R¹ a R³ son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y HX es un ácido protónico, caracterizado por que una base libre de fórmula (I) se trata con ácido protónico HX, opcionalmente en un disolvente adecuado, y la sal de adición de ácidos resultante se purifica por precipitación de un disolvente o 35

recristalización.

Se divulga además el compuesto 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina **1**



5 como un sólido altamente puro, preferiblemente cristalino, sus hidratos, sales e hidratos y solvatos de sus sales. Además, la invención se refiere a procesos para la formación de dichas formas sólidas específicas, preferiblemente cristalinas.

Breve descripción de las figuras

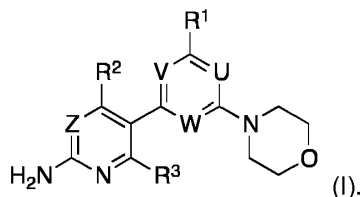
10

La Figura 1 representa los espectros de FT-Raman antes y después de la adsorción de vapor dinámica (DVS) de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina **1**.

Descripción detallada de la invención

15

La presente invención proporciona un método sustancialmente mejorado para la síntesis de compuestos de fórmula (I)



20 Cuando se compara con los métodos descritos en la técnica anterior, por ejemplo, en el documento WO 2010/052569, el presente método proporciona los compuestos con mayores rendimientos y mayor pureza, y no requiere productos químicos peligrosos. Además, el proceso descrito es susceptible de ampliación y fácil de operar. Por ejemplo, no se requiere una purificación extensa con métodos cromatográficos.

25 Un aspecto central de la presente invención es la protección de una función de amina libre en el reactivo de boro a usar en la reacción de Suzuki. El grupo amidina es una alternativa valiosa, que proporciona material cristalino estable y fácilmente disponible que puede emplearse con éxito en reacciones de Suzuki de alto rendimiento. El grupo protector de amidina puede eliminarse posteriormente mediante un simple tratamiento ácido o básico para obtener el aducto de amina libre deseado. Esta nueva estrategia permite la preparación de los compuestos
30 deseados con mayor rendimiento y mayor pureza. El compuesto **1**, por ejemplo, se puede preparar en una escala de kg, con excelente rendimiento y pureza.

En particular, la invención se refiere a un método de fabricación de un compuesto de fórmula (I), un estereómero, tautómero o una sal del mismo, en la que

35 U es CR^U o N, en la que R^U se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo, preferiblemente hidrógeno;

V es CR^V o N, en la que R^V se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo, preferiblemente hidrógeno;

40 W es CR^W o N, en la que R^W se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo, preferiblemente hidrógeno;

con la condición de que al menos uno de U, V y W sea N;

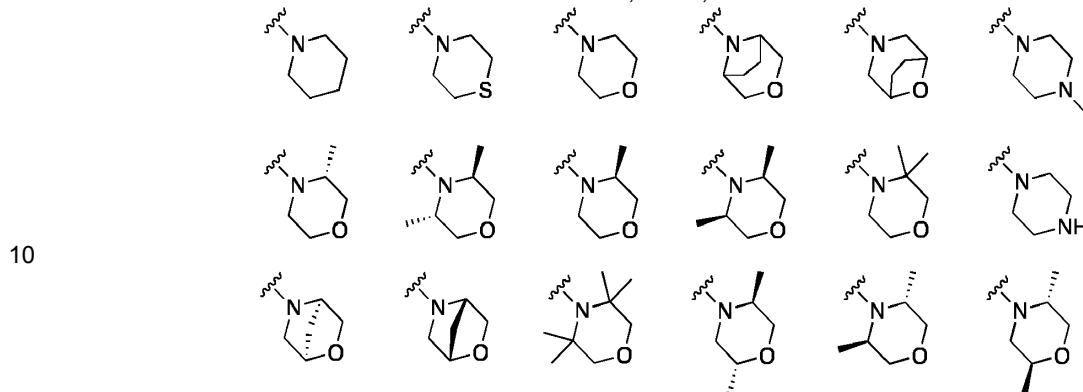
Z es CR^Z o N, en la que R^Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo, preferiblemente hidrógeno;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, preferiblemente cloro, y -N(R^T)R^S, en la que R^T y

45 R^S son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₇, preferiblemente metilo o etilo, o

en la que R^T y R^S junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico C_3-C_8 que contiene opcionalmente uno o más átomos anulares adicionales seleccionados de N, O o S, en la que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_3-C_7 , preferiblemente metilo;

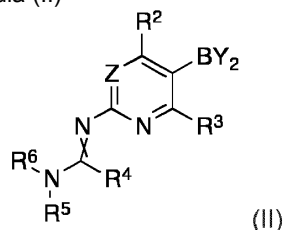
5 preferiblemente en la que R^T y R^S junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo C_4-C_6 -heterocíclico que contiene un átomo anular adicional seleccionado de O, N o S, tal como en



más preferiblemente en la que R^T y R^S junto con el nitrógeno al que están unidos forman morfolino;

15 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo, preferiblemente hidrógeno o trifluorometilo y más preferiblemente trifluorometilo; y R^3 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno;

caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



en la que

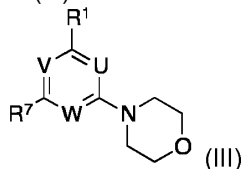
20 Y_2B representa un residuo de un ácido borónico, un éster borónico acíclico, o un éster borónico cíclico, preferiblemente un éster borónico cíclico, en particular un pinacolato boronato, y R^2 y R^3 se definen como para el compuesto de fórmula (I);

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o cicloalquilo C_5-C_7 , preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_7 , en particular hidrógeno;

25 R^5 y R^6 son alquilo C_1-C_7 , preferiblemente alquilo C_1-C_4 , en particular metilo, o R^5 y R^6 juntos representan alquileno C_4-C_6 , en particular butileno;

y el doble enlace cruzado entre N y $C(R^4)N$ indica un doble enlace cis y/o trans;

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



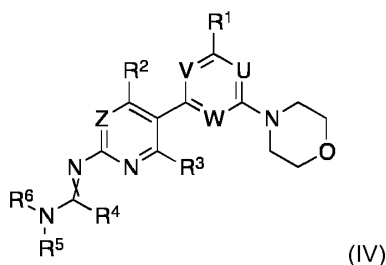
30

en la que los grupos U, V, W y R^1 se definen como anteriormente; y

R^7 es halógeno, preferiblemente bromo o cloro, en particular cloro;

35 en un disolvente orgánico acuoso o una mezcla de disolvente orgánico inmiscible - agua a temperaturas de 0°C al punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes en presencia de un catalizador de Pd(0) o Pd(II) fosfina y una base.

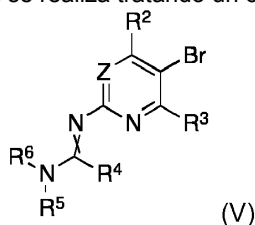
y la formamida resultante de fórmula (IV)



en la que los sustituyentes tienen los significados que se definen anteriormente, se hidroliza, *in situ* o después del aislamiento, en una solución acuosa ácida o básica.

5 Se ha encontrado ahora que se pueden lograr rendimientos sustancialmente mejores usando reactivos de organoboro protegidos con formamidino de fórmula (II), en comparación con un método conocido que usa aminas libres. Dichas aminas dan lugar a reacciones secundarias, en particular reacciones de sustitución nucleófila aromáticas que implican dicha función amina y, por lo tanto, conducen a mezclas de productos que reducen los rendimientos y requieren purificación cromatográfica. Además, la preparación de los reactivos de organoboro mencionados anteriormente con función amina no protegida, tal como los descritos en el documento WO 2007/084786, se acompaña de la formación de productos secundarios proto-desborilados difíciles de separar en los que el sustituyente boro se reemplaza por hidrógeno. La preparación de reactivos de organoboro protegidos con N-acetilo, tal como se describe en el documento WO 2012/044727, requiere etapas adicionales y requiere condiciones criogénicas (-78°C). En comparación, los reactivos de organoboro descritos en el presente documento pueden prepararse en forma pura y con buen rendimiento sin etapas adicionales y a temperaturas no inferiores a 0°C. Además, el aislamiento de los reactivos de organoboro descritos en el presente documento en forma sólida pura, aunque se logra fácilmente, no es un requisito previo para una reacción de Suzuki exitosa. Los reactivos de organoboro descritos en el presente documento pueden usarse *in situ*, ahorrando así etapas adicionales en la fabricación de compuestos de la fórmula (I).

20 Por lo tanto, en otra forma de realización del método de fabricación de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, dicho compuesto de fórmula (II) se genera *in situ* antes de dicha reacción con dicho compuesto de fórmula (III), en la que dicha generación *in situ* se realiza tratando un compuesto de fórmula (V)



25 en la que los grupos R² a R⁶ y los grupos Z se definen como se indica anteriormente, con un compuesto organometálico en un disolvente orgánico a temperaturas entre -80°C al punto de ebullición del disolvente y, después de la finalización de la reacción de intercambio bromo-metal, se hace reaccionar además con un reactivo de organoboro de fórmula (VI)

30 R^8-BY_2 (VI)

en la que R⁸ es un grupo saliente e Y se define como se indica anteriormente.

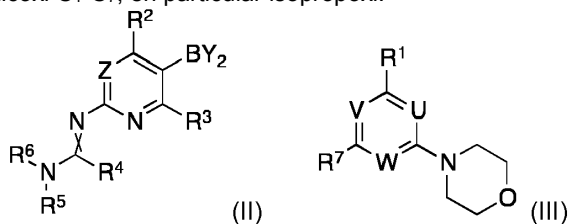
35 Este proceso y método, respectivamente, para fabricar un compuesto de fórmula (I) de la presente invención pueden ir seguidos opcionalmente por una o más reacciones de formación de sal usando el ácido protónico HX anteriormente y a continuación y como se describe en el presente documento.

40 Alquilo es, por ejemplo, alquilo C₁-C₇, tal como alquilo C₁-C₄, n-pentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo o n-heptilo, en particular alquilo C₁-C₄, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo, en particular metilo o etilo.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro, en particular cloro.

En un residuo -BY₂ de un éster borónico acíclico, los sustituyentes éster son, por ejemplo, alcoxi C₁-C₇, tales como

metoxi, etoxi, *i*-propoxi. En un residuo -BY₂ de un éster borónico cíclico preferido, el diol que forma el éster cíclico es preferiblemente un 1,2-glicol, por ejemplo, 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 2,3-butanodiol o, en particular, pinacol (2,3-dimetilbutano-2,3-diol). Se consideran además también ésteres cíclicos de un 1,3-glicol, por ejemplo, 1,3-propanodiol o 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, también ésteres cíclicos que contienen además nitrógeno, tales como ésteres cíclicos de dietanolamina opcionalmente sustituida, por ejemplo, N-fenil-dietanolamina (N,N-di(2-hidroxietil)anilina), o de ácido N-metilamina-diacético. Un grupo saliente R⁸ es preferiblemente un grupo adicional Y, por ejemplo, alcoxi C₁-C₇. En caso de un boronato cíclico, en el que dos grupos Y representan un diol, el grupo saliente puede ser, asimismo, alcoxi C₁-C₇, en particular isopropoxi.



10

En una forma de realización preferida de la presente invención, en la que en dicho compuesto de fórmula (I), U es CR^U o N, en la que R^U es hidrógeno; V es CR^V o N, en la que R^V es hidrógeno; W es CR^W o N, en la que R^W es hidrógeno; Z es CR^Z o N, en la que R^Z es hidrógeno; R¹ es morfolino; R² es trifluorometilo; y R³ es hidrógeno.

15 En una forma de realización preferida adicional de la presente invención, en la que en dicho compuesto de fórmula (II) Y₂B representa un éster borónico cíclico; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo.

Los disolventes a usar en la reacción del reactivo de organoboro (II) con el compuesto de fórmula (III) son, por ejemplo, tetrahidrofurano acuoso, dioxano acuoso o una mezcla de tolueno y agua. Si la base requerida se añade en una solución acuosa, entonces la mezcla de solventes resultante es homogénea (tetrahidrofurano, dioxano) o heterogénea (tolueno).

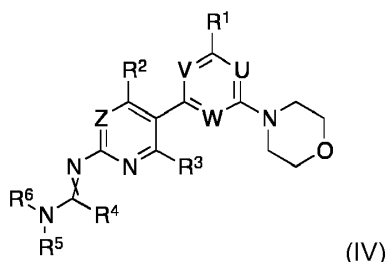
Los catalizadores de paladio (0) y paladio (II) considerados son tetraquisfenil-fosfino paladio (0), Pd(dppf)Cl₂, Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]-paladio (II), mezclas de una triarilfosfina, por ejemplo, trifenil-fosfina, tritolilfosfina o trifurilfosfina, o una dialquilarilfosfina, por ejemplo, 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y una sal de paladio, tal como acetato de paladio o dicloruro de paladio, en una relación de 1-5 : 1, preferiblemente en una relación de 3-5 : 1, en particular 3 : 1. En una forma de realización preferida, dicho catalizador de Pd(0) o Pd(II) fosfina usado en el método de la invención para fabricar dicho compuesto de fórmula (I) es una mezcla de trifenil-fosfina y acetato de paladio en una relación de 3 : 1.

El catalizador puede usarse en presencia de una base, por ejemplo, carbonato potásico, acetato potásico, o fosfato potásico tribásico, preferiblemente carbonato potásico, en particular carbonato potásico, preferiblemente en presencia de una base acuosa, por ejemplo, una solución de carbonato potásico en agua, acetato potásico, o fosfato potásico tribásico, preferiblemente soluciones de carbonato potásico en agua, en particular soluciones al 10% (p/v) de carbonato potásico en agua.

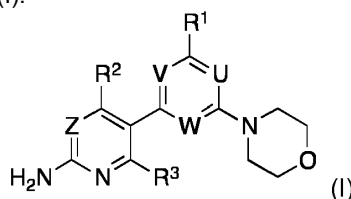
La reacción se realiza en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, dioxano o tolueno a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente durante 1 a 48 h, preferiblemente entre 20°C, y el punto de ebullición del disolvente durante 1 a 24 h, más preferiblemente entre 40°C y el punto de ebullición del disolvente durante 1 a 12 h, particularmente preferido en el punto de ebullición del disolvente durante 2 a 4 h.

En particular, la reacción puede realizarse en una mezcla de tetrahidrofurano y agua a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de disolventes durante 1 a 48 h, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de disolventes durante 1 a 24 h, más preferiblemente entre 20 y 65°C durante 1 a 12 h, particularmente preferido entre 55 y 60°C durante 2 a 4 h.

Como alternativa, la reacción puede realizarse en una mezcla de dioxano y agua a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de disolventes durante 1 a 48 h, preferiblemente entre 20°C y el punto de ebullición de la mezcla de disolventes durante 1 a 36 h, más preferiblemente entre 80 y 105°C durante 1 a 24 h, particularmente preferido entre 95 y 105°C durante 24 h.



El compuesto de fórmula (IV) obtenido en tal reacción se hace reaccionar *in situ* o después del aislamiento con una base adecuada, tal como hidróxido alcalino, preferiblemente hidróxido de sodio, o un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, a concentraciones de 1-10 M, preferiblemente 2-8 M, en particular 4-5 M para obtener, después de la neutralización, un compuesto de fórmula (I).



En otra forma de realización del método de fabricación de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV), cuando sea aplicable, U es CR^U o N, en la que R^U es hidrógeno; V es CR^V o N, en la que R^V es hidrógeno; W es CR^W o N, en la que R^W es hidrógeno; Z es CR^Z o N, en la que R^Z es hidrógeno; R¹ es halógeno, preferiblemente cloro; R² es trifluorometilo; y R³ es hidrógeno; y en el que además, dicha formamidina resultante de fórmula (IV) se hace reaccionar con morfolina antes de su hidrolización, en el que preferiblemente dicha formamidina de fórmula (IV) se aísla durante dicha reacción con dicha morfolina. Además, preferiblemente, en dicho compuesto de fórmula (II), Y₂B representa un éster borónico cíclico; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo.

En una forma de realización preferida del método de fabricación de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV), cuando sea aplicable, U es N; V es N; W es N; Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R¹ es halógeno, preferiblemente cloro o morfolino; R² es trifluorometilo; y R³ es hidrógeno.

En una forma de realización adicionalmente muy preferida del método de fabricación de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV), cuando sea aplicable, U es N; V es N; W es N; Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R¹ es morfolino; R² es trifluorometilo; y R³ es hidrógeno.

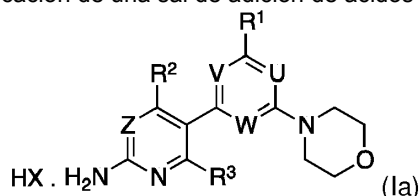
En una forma de realización adicionalmente muy preferida del método de fabricación de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV), cuando sea aplicable, U es N; V es N; W es N; Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R¹ es morfolino; R² es trifluorometilo; y R³ es hidrógeno, y en el que en dicho compuesto de fórmula (II), Y₂B representa un éster borónico cíclico; R⁴ es hidrógeno; y preferiblemente R⁵ y R⁶ son metilo. Preferiblemente, dicho R⁷ es cloro.

De nuevo, en una forma de realización adicionalmente muy preferida del método de fabricación de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV), cuando sea aplicable, U es N; V es N; W es N; Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R¹ es morfolino; R² es trifluorometilo; y R³ es hidrógeno, y en la que en dicho compuesto de fórmula (II), Y₂B representa un éster borónico cíclico, y preferiblemente un pinacolato boronato; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo. Preferiblemente, dicho R⁷ es cloro.

De nuevo, en una forma de realización adicionalmente muy preferida del método de fabricación de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV), cuando sea aplicable, U es N; V es N; W es N; Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R¹ es morfolino; R² es trifluorometilo; y R³ es hidrógeno, y en la que en dicho compuesto de fórmula (II), Y₂B representa un pinacolato

boronato; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo. Preferiblemente, dicho R⁷ es cloro.

Se divulga además un método de fabricación de una sal de adición de ácidos de fórmula (Ia)



5 en la que

U, V, W, Z y R¹ a R³ son como se definen para un compuesto de fórmula (I), y HX es un ácido protónico, caracterizado por que una base libre de fórmula (I) se trata con ácido protónico HX, opcionalmente en un disolvente adecuado, y la sal de adición de ácidos resultante se purifica por precipitación de un disolvente o recristalización.

10

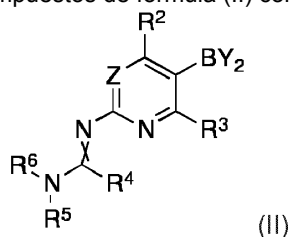
La conversión de compuestos libres en sus correspondientes sales es bien conocida en química orgánica. Los compuestos básicos, como en la presente invención, pueden convertirse en las sales respectivas mediante la adición de compuestos ácidos (HX), por ejemplo, disueltos en medio orgánico o acuoso, como gas o en sustancia. Esta reacción aún no se aplicó utilizando los materiales de partida particulares como se describe en el presente documento y, por lo tanto, forma un proceso nuevo e inventivo.

15

Esta etapa se usa preferiblemente para producir sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables a partir de un compuesto de fórmula (I). Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas se forman a partir de los siguientes ácidos protónicos HX: i) ácidos inorgánicos, en particular seleccionados del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, ii) ácidos orgánicos, en particular seleccionados del grupo que consiste en ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido málico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, y iii) aminoácidos ácidos, en particular seleccionados del grupo que consiste en ácido aspártico y ácido glutámico. Un ácido HX particularmente preferido es ácido clorhídrico. Un ácido HX preferido adicional es ácido metanosulfónico.

25

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) como tales,



30 en la que

Y₂B representa un residuo de un ácido borónico, un éster borónico acíclico, o un éster borónico cíclico, preferiblemente un éster borónico cíclico, en particular un pinacolato boronato;
R² es hidrógeno, ciano, halógeno, metilo o trifluorometilo, preferiblemente hidrógeno o trifluorometilo, en particular trifluorometilo;
R³ es hidrógeno o halógeno, preferiblemente hidrógeno;
R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₅-C₇, preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁-C₇, en particular hidrógeno;
R⁵ y R⁶ son alquilo C₁-C₇, preferiblemente alquilo C₁-C₄, en particular metilo, o R⁵ y R⁶ juntos representan alquilenos C₄-C₆, en particular butileno;
y el doble enlace cruzado entre N y C(R⁴)N indica un doble enlace cis y/o trans.

35

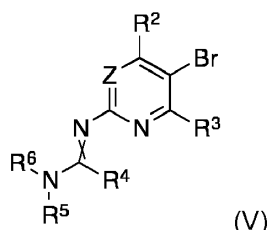
40

En una forma de realización muy preferida del compuesto de la presente invención de fórmula (II), dicha Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R³ es hidrógeno, Y₂B representa un éster borónico cíclico, y preferiblemente un pinacolato boronato; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo.

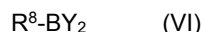
45

En una forma de realización muy preferida del compuesto de la presente invención de fórmula (II), dicha Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R³ es hidrógeno, Y₂B es un pinacolato boronato; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo.

- 5 En otro aspecto más, la invención se refiere a un método para fabricar un compuesto de fórmula (II), en la que los sustituyentes tienen el significado que se menciona anteriormente, caracterizado por que un compuesto de fórmula (V)



- 10 en la que los grupos R² a R⁶ y el grupo Z se definen como anteriormente, se trata con un compuesto organometálico en un disolvente orgánico a temperaturas entre -80°C al punto de ebullición del disolvente y, después de la finalización de la reacción de intercambio bromo-metal, se hace reaccionar además con un organoborato (VI)

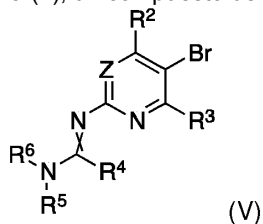


- 15 en la que R⁸ es un grupo saliente e Y es como se define anteriormente.

En una forma de realización muy preferida del método de fabricación de un compuesto de fórmula (II) de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (II), (V) y (VI), cuando sea aplicable, dicha Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R³ es hidrógeno, Y₂B representa un éster borónico cíclico, y preferiblemente un pinacolato boronato; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo.

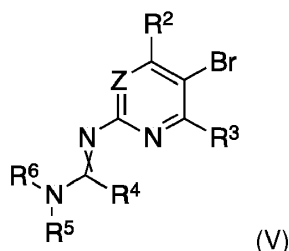
En una forma de realización adicionalmente muy preferida del método de fabricación de un compuesto de fórmula (II) de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (II), (V) y (VI), cuando sea aplicable, dicha Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R³ es hidrógeno, Y₂B representa un éster borónico cíclico, y preferiblemente un pinacolato boronato; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo.

En la fabricación de un compuesto de la fórmula (II), un compuesto de la fórmula (V)



- 30 se somete a intercambio bromo-metal mediante métodos conocidos en la técnica, tales como, reacción con compuestos organometálicos, preferiblemente compuestos de organolitio y organomagnesio, en particular cloruro de isopropilmagnesio, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o 2-metil-tetrahidrofurano a temperaturas entre -80°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente, en particular entre 0°C y 65°C. Después de la finalización del intercambio bromo-metal, el compuesto organometálico formado se hace reaccionar *in situ* con el reactivo de boro correspondiente R⁸-BY₂ de fórmula (VI),
- 35 en la que Y es como se define anteriormente y el grupo saliente R⁸ se selecciona de halógeno o alcoxi C₁-C₄, preferiblemente de metoxi o isopropoxi, mucho más preferiblemente isopropoxi, en particular con 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, para obtener el compuesto preferido de la fórmula (II). El compuesto de la fórmula (II) puede usarse adicionalmente *in situ* o aislarse de forma pura.

- 40 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (V)

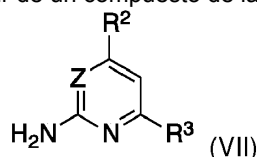


como tales, en la que Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R² es trifluorometilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo;

y el doble enlace cruzado entre N y C(R⁴)N indica un doble enlace cis y/o trans.

5

En aún otro aspecto, la invención se refiere a un método de fabricación de un compuesto de fórmula (V). Los compuestos de fórmula (V) se obtienen a partir de un compuesto de la fórmula (VII)

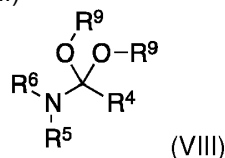


en la que los grupos R², R³ y Z se definen como anteriormente.

10

Los compuestos de la fórmula (VII) se halogenan con agentes de halogenación, tales como bromo, bromuro de cobre (II), bromoxona o N-haloimidias, preferiblemente N-halosuccinimidias, en particular N-bromosuccinimida, en un disolvente orgánico inerte, tal como un disolvente de éster, éter o nitrilo, preferiblemente ésteres del ácido alquilo C₁-C₄ acético, alquilo C₁-C₄ nitrilos o éteres cíclicos, en particular éster etílico del ácido acético, acetonitrilo, o 2-metiltetrahidrofurano. Después, la mezcla de reacción se extrae con una base acuosa adecuada, tal como carbonato de metal, preferiblemente carbonato de metal alcalino, en particular soluciones de carbonato sódico y potásico en agua. El intermedio halogenado obtenido se hace reaccionar, además, *in situ* o después del aislamiento del intermedio, con un compuesto de la fórmula (VIII)

15

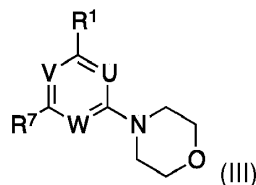


20 en la que R⁴, R⁵ y R⁶ en la fórmula (VIII) se definen como anteriormente, y R⁹ es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₅-C₇, preferiblemente alquilo C₁-C₄, en particular metilo, etilo o t-butilo.

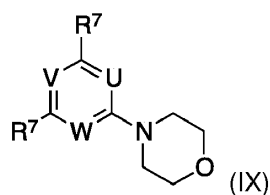
En una forma de realización muy preferida del método de fabricación de un compuesto de fórmula (V) de la presente invención, en dicho compuesto de fórmula (VII) y (VIII), cuando sea aplicable, dicha Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R² es trifluorometilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; y R⁵ y R⁶ son metilo.

25

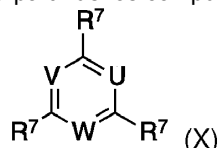
Los compuestos de fórmula (III)



30 en la que los grupos U, V, W y R¹ se definen como anteriormente, R⁷ es halógeno, preferiblemente bromo o cloro, en particular cloro, se obtienen a partir de los compuestos de fórmula (IX), en la que U, V, W y R⁷ se definen como anteriormente, mediante métodos para la sustitución nucleófila aromática conocida en la técnica.



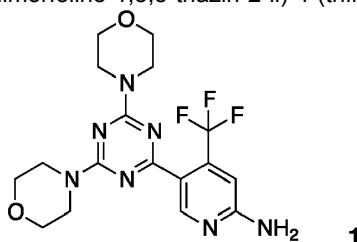
Los compuestos de la fórmula (IX) se obtienen a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (X)



5 en la que R⁷ es halógeno, por reacción con morfolina en disolventes orgánicos adecuados, tales como alcanos, haloalcanos, ésteres, éteres, nitrilos, preferiblemente haloalcanos, en particular diclorometano. En la situación particular en la que R¹ en el compuesto de fórmula (III) es morfolina, este compuesto se obtiene directamente a partir de un compuesto de la fórmula (X) por reacción con exceso de morfolina en los disolventes orgánicos adecuados mencionados, por ejemplo, diclorometano.

10

Se divulga además el compuesto 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina **1**



en forma sólida y altamente pura, preferiblemente de más del 99% de pureza, más preferiblemente de más del 99,5% de pureza, por ejemplo, del 99,7% de pureza, fusión a 219-220°C.

15

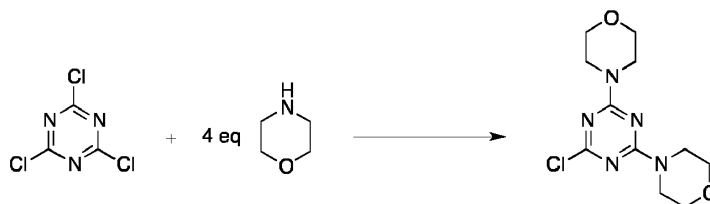
Ejemplos

equiv. = equivalentes

TLC = cromatografía de capa fina

20

Ejemplo 1a: Preparación de 4-(4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)morfolina



25 Una mezcla de morfolina (2,83 kg, 2,84 l, 32,5 mol, 4 equiv.), agua (6,75 l) y diclorometano (5 l) se enfrió a 5°C. A la mezcla bifásica resultante se le añadió una solución de cloruro cianúrico (1,50 kg, 8,13 mol, 1 equiv.) en diclorometano (4,5 l) a tal velocidad que la temperatura no excediera de 10°C (aprox. 3 h), y la agitación se continuó durante 15 min a 5°C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 x 15 l). El volumen de la fase orgánica se redujo a la mitad por evaporación a presión reducida (700 mbar) usando un evaporador rotatorio. El cambio de disolvente se realizó mediante la adición gradual de isómeros de heptano (15 l) y la evaporación de un total de 14,5 l de disolvente a presión reducida (150 mbar) usando un evaporador rotatorio. La suspensión de color blanco resultante se enfrió a 20°C y se agitó a esta temperatura durante 18 h. El producto se recogió por filtración, se lavó con isómeros de heptano (1,4 l) y se secó a 35°C a presión reducida (<50 mbar) a peso constante para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,297 kg, 7,97 mol, 98% de rendimiento).

30

35

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 3,78 (m, 8H), 3,70 (m, 8H).
 MS m/z : 287,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tabla 1: Rendimientos comparativos

	Esta invención	WO2010052569
Escala	2,3 kg	890 mg
Rendimiento	98%	56%

5

Ejemplo 1b: Preparación de 4-(4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)morfolina

La preparación descrita en el Ejemplo 1b se realizó de manera modificada en comparación con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a que conduce a una pureza mejorada adicionalmente.

10

A una solución de morfolina (9,21 kg, 9,20 l, 106 mol, 4 equiv.) en agua (21,9 l) se le añadió diclorometano (14,6 l) y la mezcla se enfrió a 0°C . A la mezcla bifásica resultante se le añadió una solución de cloruro cianúrico (4,87 kg, 26,4 mol, 1 equiv.) en diclorometano (34,1 l) a una velocidad constante durante 3 h (de manera que la temperatura no excedió 5°C) y la agitación se continuó durante 15 min a 5°C . Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó tres veces con agua (3 x 29,2 l) y se secó sobre sulfato sódico anhidro (3 kg). Los sólidos se eliminaron por filtración y la torta de filtro se lavó con diclorometano (9,7 l). A los filtrados combinados se les añadió heptano (39 l) y el volumen (102 l) se redujo en 68 l por evaporación a presión reducida (aprox. 700 mbar). A la mezcla resultante se le añadió heptano (14,6 l) y la suspensión de color blanco resultante se enfrió a 3°C durante 1,5 h. El producto se recogió por filtración, se lavó con heptano (2 x 14,6 l) y se secó a 40°C a presión reducida (<50 mbar) a un peso constante para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,35 kg, 25,72 mol, 97% de rendimiento no corregido, pureza del 97% a/a). En una segunda forma de realización, partiendo de 4,40 kg de cloruro cianúrico, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco mediante el mismo procedimiento (6,57 kg, 22,99 mol, 94% de rendimiento no corregido, pureza del 97% a/a). Los dos lotes del compuesto del título se suspendieron juntos en heptano (110 l) y se agitaron a 21°C durante 18 h. El sólido se recogió por filtración y la torta de filtro se lavó con heptano (10 l) y se secó a un peso constante a 40°C al vacío para producir 13,6 kg (98% de recuperación, pureza del 98,3% a/a). Este material se dividió en dos lotes iguales para su recristalización. A una solución agitada del compuesto del título obtenido anteriormente (6,8 kg) en diclorometano (20 l) a 40°C se le añadió heptano (60 l) durante 1,5 h a 40°C y la agitación se continuó durante 0,75 h. La suspensión resultante se enfrió a 0°C durante 8 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de heptano y diclorometano (99:1, 7 l) y se secó a peso constante al vacío a 40°C para producir 6,13 kg y 6,03 kg. Ambos lotes se combinaron para producir 12,16 kg (84% global, pureza del 99,9% a/a) del compuesto del título.

20

25

30

Ejemplo 2a: Preparación de N'-[5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]-N,N-dimetil-formamidina

35

A una solución de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,39 kg, 8,59 mol, 1 equiv.) en 2-metil-tetrahidrofurano (16,8 l) se le añadió N-bromosuccinimida (1,528 kg, 8,59 mol, 1 equiv.) en 10 porciones iguales durante 50 min a una temperatura de 0°C , y la agitación continuó a esta temperatura durante 2 h más. A la suspensión de color naranja resultante se le añadió una solución acuosa al 8% de carbonato sódico (14 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2,4 l). Las fases orgánicas combinadas se mezclaron con una solución acuosa al 5% de cloruro sódico (5,6 l) y las fases se separaron. La fase orgánica se destiló azeotrópicamente con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 9 l) y el volumen de la solución de color pardo se redujo a 18 l por evaporación a presión reducida usando un evaporador rotatorio. A la solución resultante se le añadió a 35°C 1,1-dimetoxi-N,N'-dimetilmetanamina (1,275 kg, 1,52 l, 10,7 mol, 1,25 equiv. y la mezcla se calentó a 60°C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se cambió a isómeros de heptano por destilación azeotrópica (4 veces) a presión reducida usando isómeros de heptano (4 x 9 l). Los isómeros de heptano se añadieron hasta alcanzar un volumen de 28 l. Un precipitado de color pardo oscuro se eliminó por filtración, las aguas madre de color pardo resultantes se lavaron dos veces con agua (2 x 14 l). El volumen de la fase orgánica se

40

45

redujo a 7 l por evaporación a presión reducida, por lo que se formó una suspensión. Esta suspensión se agitó a 20°C durante 1 h y después se enfrió a 0°C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con isómeros de heptano fríos (2 l) y se secó a un peso constante a presión reducida (<50 mbar) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (1,85 kg, 6,20 mol, 73% de rendimiento).

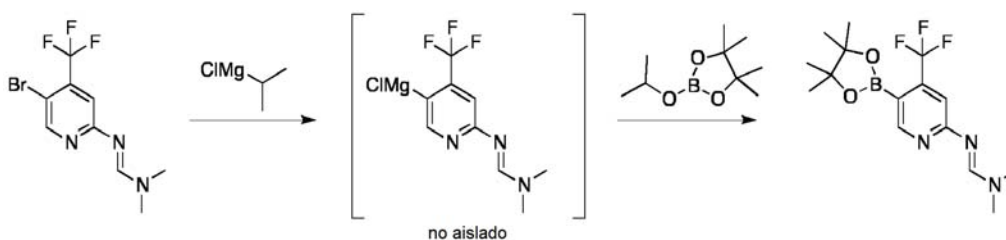
- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,47 (s, 1H, piridil-H), 8,40 (s, 1H, piridil-H), 7,20 (s, 1H, CH(N(Me)₂)), 3,12 (s, 3H, CH₃), 3,10 (s, 3H, CH₃);
¹⁹F RMN (100,6 MHz, CDCl₃, δ): -65,01.
 MS *m/z*: 296,0 [M(⁷⁹Br)+H]⁺, 298,0 [M(⁸¹Br)+H]⁺.

10 Ejemplo 2b: Preparación de N'-[5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]-N,N-dimetil-formamidina

La preparación descrita en el Ejemplo 2b se realizó de manera modificada en comparación con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a que conduce a una pureza mejorada adicionalmente.

- 15 A una solución de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (6,50 kg, 40,1 mol, 1 equiv.) en 2-metiltetrahidrofurano (78 l) se le añadió a 0°C en diez porciones iguales N-bromosuccinimida (7,49 kg, 42,1 mol, 1,05 equiv.) durante 50 min. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Los sólidos se eliminaron por filtración. La torta de filtro se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano (10 l). Los filtrados combinados se mezclaron con carbonato sódico acuoso al 4% (65 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 2 N (3 x 20 l y 3 x 10 l). Los extractos
 20 acuosos combinados se mezclaron con 2-metil-tetrahidrofurano (5 l), agua desionizada (3 l) y una solución acuosa de hidróxido sódico (30% p/v, 19 l) a tal velocidad que la temperatura no excediera de 20°C. El pH de la mezcla bifásica resultante se ajustó a 8 mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (8% p/v, 3,4 l). Las fases se separaron y la fase orgánica de color pardo ligeramente turbia se secó sobre sulfato sódico anhidro (3,2 kg). Los sólidos se eliminaron por filtración y la torta de filtro se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano (5 l). El
 25 disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite de color pardo resultante (8,35 kg) se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (94 l) a 60°C y se añadió 1,1-dimetoxi-N,N'-dimetilmetanamina (6,8 l, 51,2 mol, 1,28 equiv.) durante 10 min. La solución de color pardo resultante se agitó a 60°C durante 3 h, se enfrió a 20°C y se mezcló con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (8% p/v, 33 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa de cloruro sódico (5% p/v, 32 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato
 30 sódico anhidro (3,2 kg). Los sólidos se eliminaron por filtración y la torta de filtro se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano (11 l). Los filtrados combinados se mezclaron con heptano (39 l) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con heptano (39 l) y la mezcla se concentró a presión reducida, por lo que se formó una suspensión. La suspensión se agitó a 0°C. El sólido se recogió por filtración y se lavó con heptano (8 l) para producir el compuesto del título (8,20 kg, 27,7 mol, 69%, pureza del 98,0% a/a) en forma de un sólido de color amarillo-
 35 parduzco.

Ejemplo 3a: Preparación de (E)-N,N-dimetil-N'-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)formamidina



40

- A una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio (29,3 ml, 1,15 equiv.) en THF (60 ml) se le añadió lentamente a 0°C una solución de N'-[5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]-N,N-dimetil-formamidina (Ejemplo 2, 15,06 g, 50,9 mmol, 1 equiv.) en THF (50 ml) durante 5 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 min y a temperatura ambiente durante
 45 15 min. El control por TLC confirmó un intercambio bromo-magnesio completo. A la suspensión resultante se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (13,4 ml, 1,3 equiv.) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 h. La solución de color oscuro resultante se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa al 15% de NH₄Cl (210 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con THF (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y el disolvente se eliminó a
 50 presión reducida usando un evaporador rotatorio. Se añadió heptano (200 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y el volumen del disolvente se redujo a 100 ml usando un evaporador rotatorio. La solución de color naranja resultante

se enfrió a -20°C durante 18 h. Los cristales de color amarillo-naranja del compuesto del título (11,45 g, 66% de rendimiento) se recogieron por filtración. Las aguas madre se concentraron y se sometieron a una segunda recristalización en heptano para proporcionar más cristales de color amarillo-naranja del compuesto del título (1,18 g, 7% de rendimiento). El rendimiento combinado de la reacción fue del 73%.

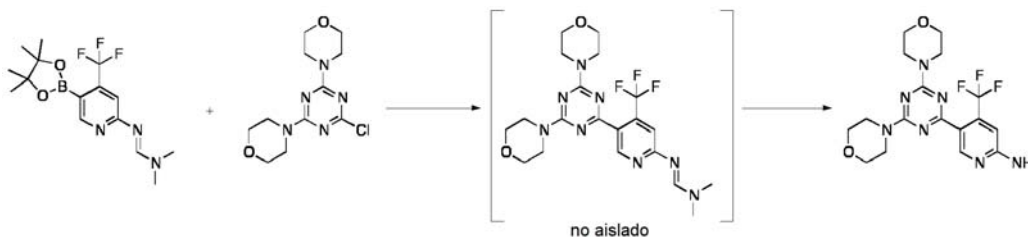
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 8,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).
 ^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz, δ): -62,7 (s, 3F).
 MS m/z : 344,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 3b: Preparación de (E)-N,N-dimetil-N'-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)formamidina

La preparación descrita en el Ejemplo 3b se realizó de manera modificada en comparación con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3a que conduce a una impureza mejorada adicionalmente.

- 15 Una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (17,46 kg, 33,8 mol, 1,25 equiv.) se añadió a tetrahidrofurano (32 l) a 0°C durante 50 min. A la solución resultante se le añadió una solución de N'-[5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]-N,N-dimetil-formamidina (8,0 kg, 27 mol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (28 l) durante 30 min a 0 a -4°C . La suspensión de color naranja resultante se agitó a 0°C durante 16 min y después se calentó a 20°C durante 35 min, temperatura a la cual la agitación continuó durante 18 min. A la suspensión de color naranja
 20 resultante se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,84 kg, 7,48 l, 36,7 mol, 1,36 equiv.) durante 8 min. La mezcla resultante se calentó a 55°C durante 50 min y se mantuvo la agitación a esta temperatura durante 4,5 h. La solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió una solución acuosa al 15% enfriada con hielo de cloruro de amonio (64 l) durante 17 min manteniendo la temperatura entre 1 a 8°C . La mezcla bifásica se agitó durante 36 min, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 3x con una solución acuosa de cloruro sódico
 25 (13% p/v, 3x 40 l). El disolvente se evaporó a presión reducida a 40°C . El residuo resultante se disolvió en heptano (102 l), se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (8% p/v, 55 l) y se secó sobre sulfato sódico anhidro (3,2 kg). Los sólidos se eliminaron por filtración y la torta de filtro se lavó con heptano (11 l). Los filtrados combinados se concentraron a un volumen de aprox. 32 l, por lo que se formó una suspensión de color amarillo parduzco. Esta suspensión se enfrió a -20°C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. El sólido se recogió por
 30 filtración y se lavó dos veces con heptano frío (2 x 6 l) y se secó a un peso constante a presión reducida a 40°C para producir el compuesto del título (6,01 kg, 17,5 mol, 65%, pureza del 99% a/a).

Ejemplo 4a: Preparación de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina



35

- Una mezcla de acetato de paladio (18 mg, 0,08 mmol, 0,04 equiv.) y trifenilfosfina (63 mg, 0,24 mmol, 0,12 equiv.) en tetrahidrofurano (6,25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución resultante se le añadió una solución de 4-(4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)morfolina (Ejemplo 1, 572 mg, 2 mmol, 1 equiv.) y (E)-N,N-dimetil-
 40 N'-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)formamidina (Ejemplo 3, 823 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) y una solución de carbonato potásico (828 mg, 6 mmol, 3 equiv.) en agua (2,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 55°C y se agitó a esta temperatura. La reacción se controló por TLC usando acetato de etilo como eluyente, y mostró una conversión completa después de 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió cuidadosamente una solución 5 M de HCl en dioxano (4 ml) (desprendimiento de
 45 CO_2). La mezcla se agitó a 55°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa 5 M de HCl (20 ml) y acetato de etilo (5 ml). Las fases se separaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7,0 mediante la adición de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida
 50 sobre gel de sílice (50 g) usando en primer lugar una mezcla 1:2 de acetato de etilo y ciclohexano, y después acetato de etilo puro como eluyente. Las fracciones de producto se agruparon y se evaporaron para producir el

compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (707 mg, 1,71 mmol, 86% de rendimiento).

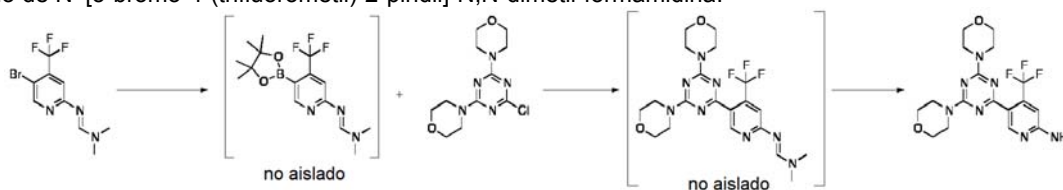
Ejemplo 4b: Preparación de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 1

- 5 La preparación descrita en el Ejemplo 4b se realizó de manera modificada en comparación con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4a haciendo posible evitar la purificación por cromatografía descrita en el mismo.

A una suspensión de Pd(OAc)₂ (0,131 kg, 0,58 mol, 0,04 equiv.) en tetrahidrofurano (35 l) se le añadió trifenilfosfina (0,452 kg, 1,72 mol, 0,12 equiv.) y la mezcla se agitó en condiciones inertes a 20°C durante 23 min para obtener la
 10 solución de catalizador. En paralelo, una mezcla bifásica hecha de una solución de carbonato potásico (6,047 kg, 43,57 mol, 3,2 equiv.) en agua (15 l) y N,N-dimetil-N'-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)-2-piridil]formamidina (5,00 kg, 14,6 mol, 1,07 equiv.) y 4-(4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)morfolina (3,916 kg, 13,7 mol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (30 l) se calentó a 44°C. A la mezcla resultante se le añadió la solución de catalizador durante 10 min y la mezcla resultante se calentó a 56°C durante 24 min, y se mantuvo la agitación a esta
 15 temperatura durante 2 h. La mezcla se enfrió a 24°C y las fases se separaron. A la fase orgánica se le añadió ácido clorhídrico acuoso 5 N (35 l) durante 16 min y la mezcla se calentó a 54°C durante 2 h y se mantuvo la agitación a esta temperatura durante 13 h. La mezcla se concentró en 30 l a través de evaporación a presión reducida a 55°C durante 1,75 h. A la mezcla restante se le añadieron 30 l de 2-metil-tetrahidrofurano y la mezcla se concentró de nuevo en 30 l a través de evaporación a presión reducida a 55°C durante 53 min. A la mezcla restante se le
 20 añadieron 30 l de 2-metil-tetrahidrofurano y la mezcla se concentró de nuevo en 30 l a través de evaporación a presión reducida a 55°C durante 49 min. La solución resultante se enfrió a 27°C durante 57 min y se diluyó con 2-metil-tetrahidrofurano (40 l) y agua (20 l) y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. Parte del material sólido se eliminó por filtración. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se mezcló con 2-metil-tetrahidrofurano (40 l). El pH de la mezcla resultante se ajustó a 8 mediante la adición de hidróxido sódico acuoso 4 M (35,7 kg) durante 50 min a
 25 20°C y el pH se estabilizó a 8,0 mediante la adición de una solución acuosa al 8% de bicarbonato sódico (12 kg) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Las fases se separaron. La fase orgánica se calentó a 60°C, se añadió Si-Tiol (Silicycle 0,59 kg) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y la torta de filtro se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano (5 l). A los filtrados combinados se les añadió Si-Tiol (Silicycle 0,59 kg) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y la torta de filtro se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano (5 l). A los filtrados combinados se les añadió Si-Tiol (Silicycle 0,59 kg) y la mezcla se agitó a 60°C
 30 durante 1 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y la torta de filtro se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano (5 l). Los filtrados combinados se concentraron en 40 l a través de evaporación a presión reducida. A la solución de color pardo oscuro resultante se le añadió heptano (35 l) a 54°C durante 20 min y la mezcla se concentró en 30 l a través de evaporación a presión reducida a 60°C y la mezcla se diluyó con heptano (35 l) y la mezcla se concentró de nuevo en 25 l a través de evaporación a presión reducida a 60°C. La suspensión espesa resultante se enfrió a 25°C y se agitó a esta temperatura durante 14 h. El sólido se recogió por filtración se lavó con heptano (15 l) y se secó a presión reducida a 60°C para producir el compuesto del título en bruto (5,096 kg 12,39 mol, 90%, pureza del 99,4% a/a). Una segunda forma de realización idéntica dio como resultado 5,287 kg (12,85 mol, 94%, pureza del 99,3% a/a) del compuesto del título en bruto. Una suspensión de 10,305 kg del producto en bruto en etanol (72 l) se calentó a 75°C durante 20 min. A la suspensión fina resultante se le añadió agua (72 l) en 5 porciones (10 l, 11 l, 11 l, 20 l, 20 l) (se obtuvo una solución transparente después de la adición de las dos primeras porciones). La mezcla se concentró por evaporación a presión reducida en un volumen de 56 L. La suspensión espesa resultante se enfrió a 20°C y se agitó a esta temperatura durante 15 h. El sólido se recogió por filtración se lavó dos veces con una mezcla 1 : 1 de etanol y agua (2 x 20 l) y se secó a un peso constante a presión reducida a 60°C durante 2 días para
 45 producir el compuesto del título (9,835 kg, 23,91 mol, 87% global, pureza del 99,9 % a/a) en forma de un sólido de color blanquecino con fusión a 220°C.

Ejemplo 5: Preparación alternativa de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 1

- 50 A diferencia de los ejemplos 3 y 4, la preparación del compuesto 1 se realiza sin aislamiento de los intermedios partiendo de N'-[5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]-N,N-dimetil-formamidina.



A una solución de N'-[5-bromo-4-(trifluorometil)-2-piridil]-N,N-dimetil-formamidina (Ejemplo 2, 3,40 kg, 11,49 mol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (24 l) se le añadió gota a gota durante 1,2 h una solución al 20% de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (2,95 l, 13,4 mol, 1,20 equiv.) a una temperatura de 0-4°C. La suspensión resultante se agitó a 2°C durante 20 min, después se calentó hasta 20°C durante un periodo de 40 min y se agitó a esta temperatura durante 7 min. A la suspensión resultante se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,78 kg, 3,00 l, 14,9 mol, 1,3 equiv.) durante 5 min a 20°C. Después, la suspensión se calentó hasta 54°C durante un periodo de 20 min y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. La solución de color pardo oscuro resultante se enfrió a 21°C durante 0,5 h y se añadió a una solución acuosa fría (5°C) al 15% de cloruro de amonio (20 l) durante 10 min a una temperatura que no excedía de 15°C. La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 13°C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 3 veces con una solución acuosa al 13% de cloruro sódico (3 x 34 l). El análisis cuantitativo por ¹H RMN de la fase orgánica reveló 7,3 mol (64% de rendimiento) de boronato en 27,3 kg de solución. Esta solución se almacenó durante 5 días antes de un acoplamiento de Suzuki sin ninguna degradación según se determinó por HPLC. Para propósitos de reducción de riesgo, la solución de boronato se dividió en dos formas de realización idénticas. A la solución de boronato (13,6 kg, 3,64 mol, 1 equiv.) se le añadieron 4-(4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)morfolina (Ejemplo 1, 1,064 kg, 3,73 mol, 1,02 equiv.) y tetrahidrofurano (3,5 l) y la mezcla se calentó hasta 40°C para obtener una solución homogénea. A esta solución se le añadió una solución obtenida mezclando acetato de paladio (0,051 kg, 0,23 mol, 0,04 equiv.), trifenilfosfina (0,178 kg, 0,69 mol, 0,12 equiv.) y tetrahidrofurano (10 l) a 20°C durante 30 min en condiciones inertes. A la mezcla resultante se le añadió una solución de carbonato potásico (2,38 kg, 27,22 mol, 3 equiv.) en agua (5,1 l) y tetrahidrofurano (0,5 l). La mezcla resultante se calentó a 55°C durante 20 min y se agitó a esta temperatura durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 24°C y las fases se separaron. A la fase orgánica se le añadió una solución acuosa al 16% de ácido clorhídrico (4,6 l), la mezcla se calentó a 55°C durante 1,3 h y se agitó a esta temperatura durante 14 h. Las dos formas de realización idénticas (28 l cada una) se combinaron para el siguiente procedimiento de tratamiento. La solución resultante se concentró por evaporación en un evaporador rotatorio a 55°C durante 1,5 h. A la solución resultante se le añadió dos veces 2-metil-tetrahidrofurano (21 l) seguido de nuevo de evaporación en un evaporador rotatorio a 55°C durante 0,75 h. La solución resultante se enfrió a 27°C, se mezcló con 2-metil-tetrahidrofurano (27 l) y agua altamente purificada (13 l). La mezcla resultante se pasó a través de un filtro de presión, por lo que se eliminó y se desechó una pequeña cantidad de sólido. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se mezcló con 2-metil-tetrahidrofurano (27 l). El pH de la mezcla resultante se ajustó a 8 mediante la adición gota a gota de una solución 4 M de hidróxido sódico en agua (10 kg) durante 1,3 h a 20°C. Las fases se separaron y la fase orgánica se calentó a 55°C, se mezcló con Si-Tiol (Silicycle producto N.º R51030B, 0,57 kg) y se agitó a 60°C durante 1 h. La suspensión caliente se filtró y los sólidos se lavaron con 2-metil-tetrahidrofurano (3,5 l). El filtrado se mezcló de nuevo con Si-Tiol fresco (0,57 kg) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 h más. La solución resultante se concentró por evaporación de 28 l de disolvente a presión reducida usando un evaporador rotatorio. A la solución de color pardo oscuro resultante se le añadieron isómeros de heptano (23 l). La suspensión resultante se concentró por evaporación de 23 l de disolvente a presión reducida usando un evaporador rotatorio a 60°C. A la suspensión más espesa resultantes se le añadieron de nuevo isómeros de heptano (23 l) y esta mezcla se concentró de nuevo por evaporación de 23 l de disolvente a presión reducida usando un evaporador rotatorio a 60°C. La suspensión espesa resultante se diluyó con isómeros de heptano (10 l), la mezcla se enfrió a 20°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con isómeros de heptano y se secó en el evaporador rotatorio a 60°C durante 1 h para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con el 98,4% de pureza (1,977 kg, 4,81 mol, 42%). Una suspensión de 1,95 kg de este material en etanol (20 l) se calentó a 71°C durante 0,5 h y se agitó a esta temperatura durante 20 min. A la suspensión resultante se le añadió agua altamente purificada durante un periodo de 20 min. La solución de color pardo resultante se concentró eliminando 14 l en el evaporador rotatorio a 75°C durante 2,5 h. La suspensión resultante se enfrió a 20°C y se agitó a esta temperatura durante 15 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó dos veces con una mezcla de etanol (3,4 l) y agua altamente purificada (3,4 l) y se secó en el evaporador rotatorio a 60°C durante 24 h para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino in 99,7% de pureza (1,683 kg, 4,09 mol, 36% de rendimiento) con fusión a 219-220°C.

Tabla 2: Asignaciones de posición de la banda principal por FT-IR para 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 1

Vibración/Grupo funcional	Número de onda (cm ⁻¹)
NH ₂ /H ₂ O	3444/3333
CH ₂	2905/2854
NH ₂	1636
CH ₂	1485/1385
C-N	1428

C-F	1259
C-O	1143
C-N	1106
Un CH aromático aislado	816

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,62 (s, 1H, o-piridil-H), 6,98 (s, 2H, NH₂), 6,83 (s, 1H, m-piridil-H), 3,76 (m, 8H, morfolina), 3,63 (m, 8H, morfolina).

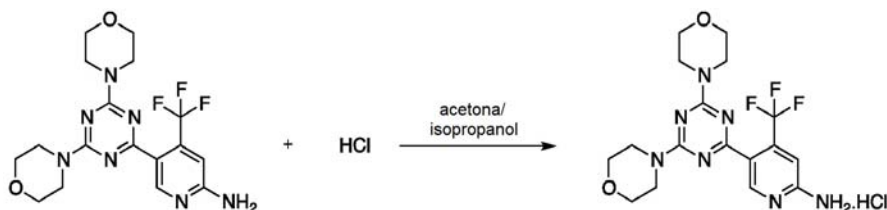
¹³C RMN (150 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 169,5 (s, triazina), 164,1 (s, triazina), 161,2 (s, o-piridina), 152,6 (s, o-piridina), 136,5, 136,2, 136,0, 135,8 (c, p-piridina), 125,8, 124,0, 122,2, 120,4 (c, CF₃), 118,7 (s, m-piridina), 104,8, 104,7, 104,7, 104,6 (c, m-piridina), 66,0 (s, morfolina), 43,2 (s, morfolina).

MS (ESI⁺) *m/z*: 412,2 [M+H]⁺. MS (ESI⁻) *m/z*: 410,4 [M-H]⁻ y 456,4 [M+HCOO]⁻. Espectros de FT-Raman antes y después de la adsorción de vapor dinámica (DVS) de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina **1** véase la Figura 1.

Tabla 3: Rendimientos comparativos y propiedades

	Esta invención	WO2010052569
Escala	1,7 kg/9,8 kg	No determinado
Rendimiento	36% (Ejemplo 5)	No determinado
Rendimiento	86% (Ejemplo 4a)	No determinado
Rendimiento	87% (Ejemplo 4b)	No determinado
Aspecto físico	Sólido de color blanquecino	Aceite incoloro
Técnica de purificación	Recristalización	Cromatografía

Ejemplo 6: Preparación de clorhidrato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (ejemplo de referencia)



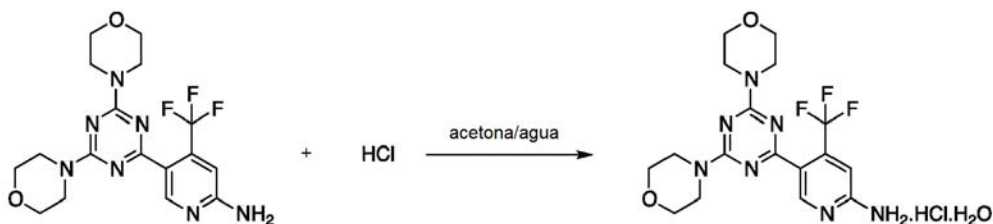
Se cargó 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina **1** (12 g, 29,2 mmol, 1 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 1 l y se disolvió en acetona (400 ml). Después, se añadió una solución 5 M de HCl en isopropanol (8,76 ml, 43,8 mmol, 1,5 equiv.) y se formó un precipitado de color blanco en pocos minutos. La mezcla de reacción heterogénea se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (11,5 g, 88%).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ): 8,60 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,74-3,76 (m, 8H), 3,61-3,64 (m, 8H).

¹⁹F RMN (DMSO-*d*₆, 376 MHz, δ): -59,3 (s, 3F).

Anal. Calc. para C₁₇H₂₁ClF₃N₇O₂: C, 45,59; H, 4,73; N, 21,89. Encontrado: C, 45,49; H, 4,83; N, 21,55.

Ejemplo 7a: Preparación de clorhidrato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina monohidrato (ejemplo de referencia)



Se cargó 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina **1** (12 g, 29,2 mmol, 1 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 1 l y se disolvió en acetona (400 ml). Después, se añadió una solución 12 M de HCl en

agua (3,65 ml, 43,8 mmol, 1,5 equiv.) y se formó un precipitado de color blanco en pocos minutos. La mezcla de reacción heterogénea se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (11,4 g, 88%).

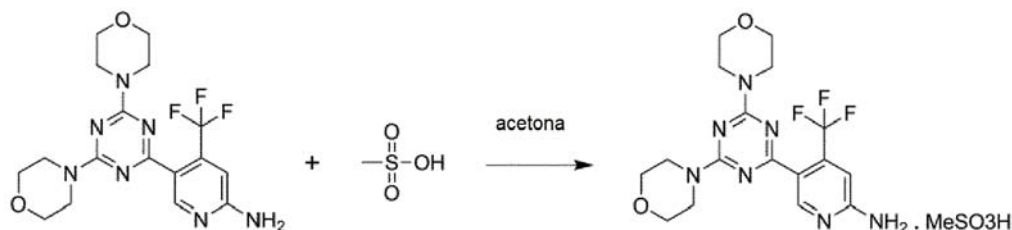
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ): 8,59 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,74-3,76 (m, 8H), 3,61-3,64 (m, 8H).

5 ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376 MHz, δ): -59,2 (s, 3F).

Anal. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_3$: C, 43,83; H, 4,98; N, 21,05. Encontrado: C, 43,89; H, 4,83; N, 21,24.

Ejemplo 7b: Preparación de metanosulfonato de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina
(ejemplo de referencia)

10



A una solución de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 1 (411 mg, 1 mmol, 1 equiv.) en acetona (13,7 ml) se le añadió una solución de ácido metanosulfónico (65 μl , 1 mmol, 1 equiv.) en acetona (0,65 ml).

15 Se formó un precipitado de color blanco en pocos minutos. La mezcla de reacción heterogénea se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con fusión a 265°C (460 mg, 91% de rendimiento, pureza del 99,2% a/a).

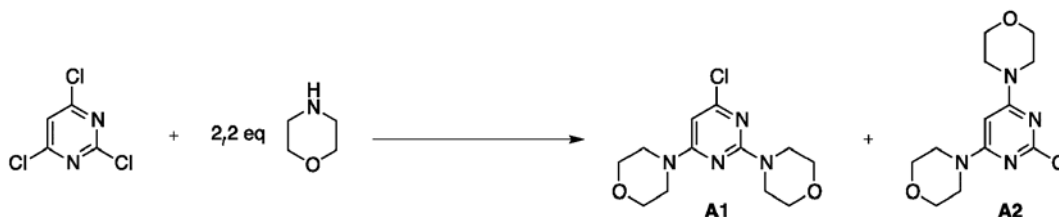
^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ): 8,58 (s, 1H), 8,50-7,90 (s a, 3H), 7,18 (s, 1H), 3,78-3,73 (m, 8H), 3,65-3,60 (m, 8H), 2,40 (s, 3H).

20 ^{19}F RMN (DMSO- d_6 , 376 MHz, δ): -59,3 (s, 3F).

Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$: C, 42,51; H, 5,03; N, 20,01. Encontrado: C, 42,60; H, 4,77; N, 19,32.

Ejemplo 8: Preparación de 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-diil)dimorfolina y 4,4'-(2-cloropirimidina-4,6-diil)dimorfolina
(ejemplo de referencia)

25



Se cargaron 2,4,6-tricloropirimidina (11,2 g, 61 mmol, 1 equiv.), N,N-diisopropiletilamina (23,3 ml, 134,2 mmol, 2,2 equiv.) y morfolina (11,7 ml, 134,2 mmol, 2,2 equiv.) en un matraz y se disolvieron en etanol (120 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se puso en un baño de aceite precalentado a 100°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a t.a. y los volátiles se eliminaron a presión reducida usando un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se disolvió en diclorometano (100 ml) y se lavó dos veces con una solución acuosa de NaHSO_4 (2 x 80 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida usando un evaporador rotatorio. Los

30 productos A1 y A2 se aislaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando primero una mezcla 3:1 de diclohexano y acetato de etilo y después una mezcla 1:1 de ciclohexano y acetato de etilo como eluyente. Las fracciones de producto se agruparon y se evaporaron para producir A1 en forma de un polvo de color blanco (13,8 g, 80%) y A2 en forma de un polvo de color blanco (2,2 g, 13% de rendimiento).

35

40 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-diil)dimorfolina A1:

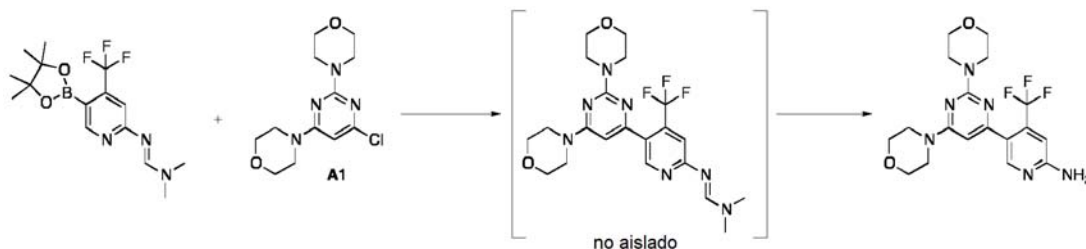
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 5,85 (s, 1H), 3,71-3,75 (m, 12H), 3,52-3,55 (m, 4H).

MS m/z : 285,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 4,4'-(2-cloropirimidina-4,6-diil)dimorfolina A2:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 5,38 (s, 1H), 3,73-3,76 (m, 8H), 3,52-3,54 (m, 8H).
MS m/z : 285,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

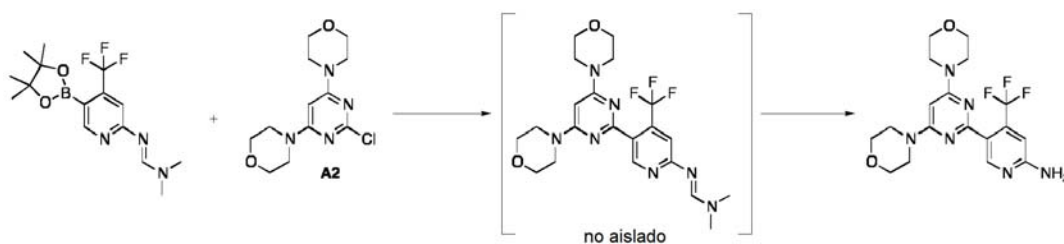
5 Ejemplo 9: Preparación de 5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 2



Una mezcla de acetato de paladio (2,2 mg, 0,001 mmol, 0,04 equiv.) y trifenilfosfina (7,6 mg, 0,03 mmol, 0,12 equiv.) en tetrahidrofurano (0,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se añadió en un matraz que contenía una solución de 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-diil)dimorfolina (Ejemplo 8, 69 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) y (E)-N,N-dimetil-N'-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-formamidina (Ejemplo 3, 100 mg, 0,29 mmol, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano (0,6 ml) y una solución de carbonato potásico (101 mg, 0,73 mmol, 3 equiv.) en agua (0,3 ml) y la mezcla resultante se calentó a 55°C. La reacción se controló por TLC usando acetato de etilo como eluyente, y mostró una conversión completa después de 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió cuidadosamente una solución 5 M de HCl en dioxano (0,5 ml) (desprendimiento de CO_2), y la mezcla se agitó a 55°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa 5 M de HCl (2 ml) y acetato de etilo (1 ml). Las fases se separaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7,0 mediante la adición de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5 g) usando en primer lugar una mezcla 1:2 de acetato de etilo y ciclohexano, y después acetato de etilo puro como eluyente. Las fracciones de producto se agruparon y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (82 mg, 0,2 mmol, 82% de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 8,27 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,77 (m, 8H), 3,60 (m, 8H).
 ^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz, δ): -59,7 (s, 3F).
MS m/z : 411,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 10: Preparación de 5-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 3



Una mezcla de acetato de paladio (9 mg, 0,04 mmol, 0,04 equiv.) y trifenilfosfina (31 mg, 0,12 mmol, 0,12 equiv.) en tetrahidrofurano (3,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se añadió a una solución de 4,4'-(2-cloropirimidina-4,6-diil)dimorfolina (Ejemplo 8, 285 mg, 1 mmol, 1 equiv.) y (E)-N,N-dimetil-N'-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-formamidina (Ejemplo 3, 411 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano (2,5 ml) y una solución de carbonato potásico (414 mg, 3 mmol, 3 equiv.) en agua (1,25 ml) y la mezcla resultante se calentó a 55°C. La reacción se controló por TLC usando acetato de etilo como eluyente, y mostró una conversión completa después de 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió cuidadosamente una solución 5 M de HCl en dioxano (2 ml) (desprendimiento de CO_2), y la mezcla se agitó a 55°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa 5 M de HCl (20 ml) y acetato de etilo (5 ml). Las fases se separaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7,0 mediante la adición de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos

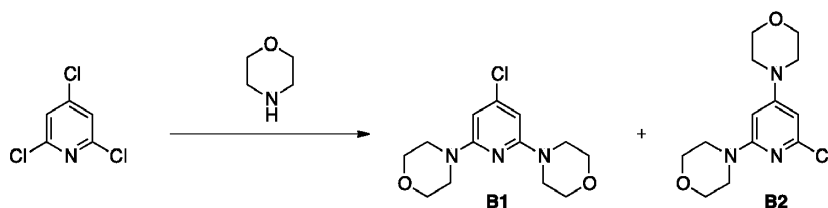
combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 g) usando en primer lugar una mezcla 1:2 de acetato de etilo y ciclohexano, y después acetato de etilo puro como eluyente. Las fracciones de producto se agruparon y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color blanquecino (235 mg, 0,57 mmol, 57% de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 8,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,78 (m, 8H), 3,59 (m, 8H).

^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz, δ): -59,9 (s, 3F).

MS m/z : 411,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 11: Preparación de 4,4'-(6-cloropiridin-2,4-diil)dimorfolina y 4,4'-(4-cloropiridin-2,6-diil)dimorfolina (ejemplo de referencia)



15 A una mezcla de 2,4,6-tricloropiridina (5 g, 27,5 mmol, 1 equiv.), morfolina (7,2 ml, 82,3 mmol, 3 equiv.), terc-butóxido sódico (7,9 g, 82,3 mmol, 3 equiv.), (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina (408 mg, 2,7 mmol, 0,05 equiv.) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (de Combi-blocks, producto número: OT-0746), 1 g, 2,7 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre una solución saturada de NH_4Cl (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida usando un evaporador rotatorio. Los productos B1 y B2 se aislaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando primero una mezcla 1:4,5 de acetato de etilo y ciclohexano y después una mezcla 1:1 de acetato de etilo y ciclohexano como eluyente. Las fracciones de producto se agruparon y se evaporaron para producir B1 en forma de un polvo de color blanquecino (2,45 g, 8,6 mmol, 31%) y B2 en forma de un polvo de color 25 blanquecino (2,2 g, 7,8 mmol, 28% de rendimiento).

4,4'-(6-cloropiridin-2,4-diil)dimorfolina B1:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 6,19 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,80 (m, 8H), 3,45 (m, 4H), 3,24 (m, 4H).

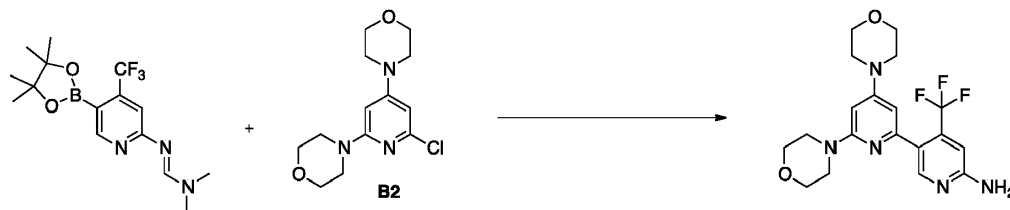
30 MS m/z : 283,67 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4,4'-(4-cloropiridin-2,6-diil)dimorfolina B2:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 6,00 (s, 1H), 3,78 (m, 8H), 3,45 (m, 8H).

35 MS m/z : 283,56 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12: Preparación de 5-(4,6-dimorfolino-2-piridil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 4



40 Se cargaron 4,4'-(6-cloropiridin-2,4-diil)dimorfolina (Ejemplo 11, 281 mg, 1 mmol, 1 equiv.), (*E*)-*N,N*-dimetil-*N'*-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)formamida (Ejemplo 3, 412 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv.), fosfato potásico tribásico (424 mg, 2 mmol, 2 equiv.) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]-paladio (II) (Sigma-Aldrich (producto número: 741825), 39,4 mg, 0,05 mmol, 0,05 45 equiv.) en un matraz. El recipiente se puso al vacío y después se volvió a cargar con nitrógeno. La operación se repitió tres veces, y se añadió dioxano (10 ml) seguido de agua desionizada (5 ml). Después, el matraz se puso en

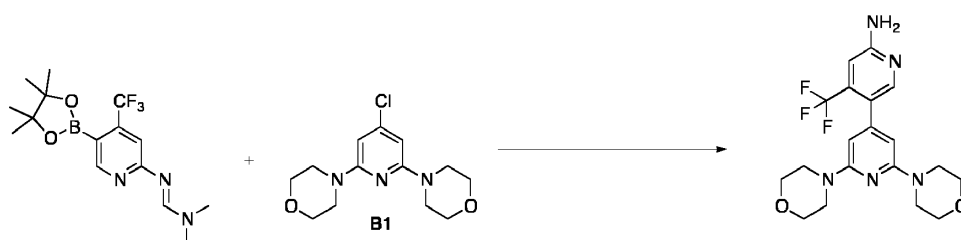
un baño de aceite precalentado a 100°C y se agitó durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida usando un evaporador rotatorio. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo, $F_r = 0,2$) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco a amarillo pálido (360 mg, 88% de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 8,26 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,31-6,31 (d, $J_{\text{HH}} = 1,9$ Hz, 1H), 5,93-5,93 (d, $J_{\text{HH}} = 1,9$ Hz, 1H), 4,73 (s a, 2H), 3,79-3,85 (m, 8H), 3,48-3,51 (m, 4H), 3,26-3,29 (m, 4H).

^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz, δ): - 59,8 (s, 3F).

10 MS m/z : 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13: Preparación de 5-(2,6-dimorfolino-4-piridil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 5



15

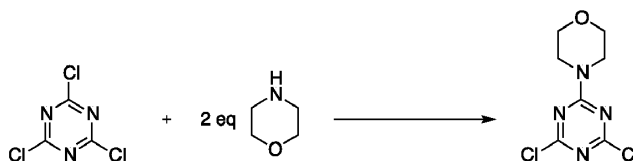
Se cargaron 4,4'-(4-cloropiridin-2,6-diil)dimorfolina (Ejemplo 11, 140,5 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.), (*E*)-*N,N*-dimetil-*N'*-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)formamidina (Ejemplo 3, 206 mg, 0,6 mmol, 1,2 equiv.), fosfato potásico tribásico (212 mg, 1 mmol, 2 equiv.) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]-paladio (II) (Sigma-Aldrich (producto número: 741825), 19,7 mg, 0,025 mmol, 0,05 equiv.) en un matraz. El recipiente se puso al vacío y después se volvió a cargar con nitrógeno. La operación se repitió tres veces, y se añadió dioxano (5 ml) seguido de agua desionizada (2,5 ml). Después, el matraz se puso en un baño de aceite precalentado a 100°C y se agitó durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida usando un evaporador rotatorio. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo : 1/1, $F_r = 0,2$) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco a amarillo pálido (166 mg, 81% de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 8,06 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,73 (s a, 2H), 3,80-3,82 (m, 8H), 3,47-3,49 (m, 8H).

30 ^{19}F RMN (CDCl_3 , 376 MHz, δ): - 59,9 (s, 3F).

MS m/z : 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 14: Preparación de 4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)morfolina (ejemplo de referencia)



35

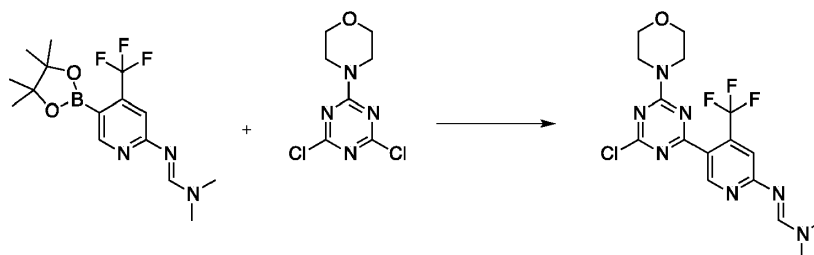
A una solución de cloruro cianúrico (10,0 g, 54,2 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (200 ml) se le añadió gota a gota morfolina (9,49 ml, 108,4 mmol, 2,0 equiv.) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 6 h, se diluyó con diclorometano (200 ml) y se mezcló con una solución acuosa saturada de NaHSO_4 (50 ml). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHSO_4 (2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco (11,7 g, 92% de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 3,88 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H).

MS m/z : 258,6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

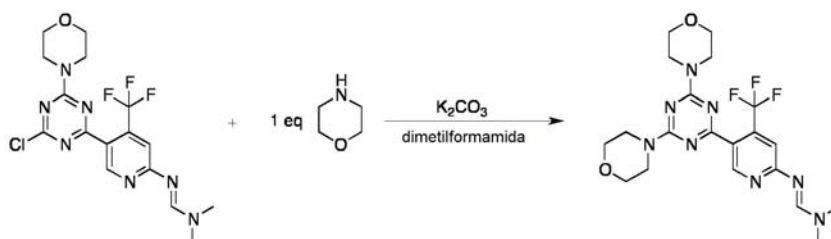
45

Ejemplo 15: Preparación de (E)-*N'*-(5-(4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformamidina



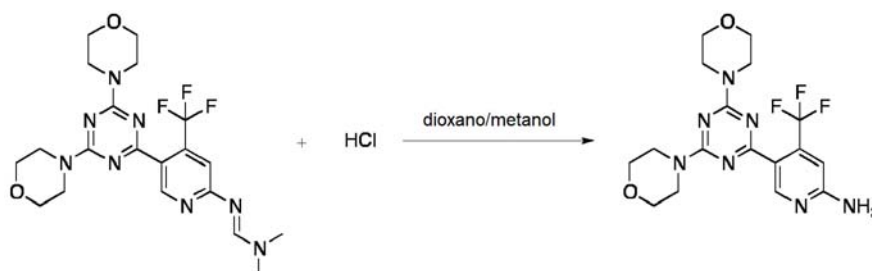
- Una mezcla de acetato de paladio (4,5 mg, 0,02 mmol, 0,04 equiv.) y trifenilfosfina (15,5 mg, 0,06 mmol, 0,12 equiv.) en tetrahidrofurano (1,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se añadió a un matraz que contenía una solución de 4-piridin-2-il)formamidina (Ejemplo 3, 171 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml) y una solución de carbonato potásico (138 mg, 1 mmol, 2 equiv.) en agua (1 ml), y la mezcla resultante se calentó a 75°C. La reacción se controló por TLC usando acetato de etilo como eluyente, y mostró una conversión completa después de 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida usando un evaporador rotatorio. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:3, $F_r = 0,5$) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco a amarillo pálido (104 mg, 50% de rendimiento).
- ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ): 8,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,88 (m, 8H), 3,77 (m, 8H), 3,24 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).
- ¹⁹F RMN (CDCl₃, 376 MHz, δ): -59,8 (s, 3F).
- MS m/z : 415,84 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 16: Preparación de (E)-N'-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida



- A una solución de (E)-N'-(5-(4-cloro-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-N,N-dimetilformamidina (Ejemplo 15, 207 mg, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron morfolina (44 μ l, 0,5 mmol, 1 equiv.) y carbonato potásico (69 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 70°C y se agitó a esta temperatura durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre una solución saturada acuosa de NH₄Cl (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando primero una mezcla 1:2 de ciclohexano y acetato de etilo y después una mezcla 1:10 de ciclohexano y acetato de etilo como eluyente. Las fracciones de producto se agruparon y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (184 mg, 79% de rendimiento).
- ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, δ): 8,81 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,84 (s a, 8H), 3,71-3,74 (m, 8H), 3,13 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).
- ¹⁹F RMN (CDCl₃, 376 MHz, δ): -59,7 (s, 3F).
- MS m/z : 467,09 [M+H]⁺.

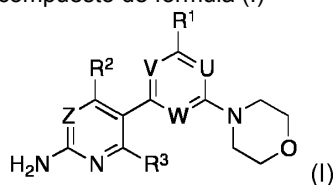
40 Ejemplo 17: Preparación de 5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina 1



A una solución de (*E*)-*N'*-(5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (Ejemplo 16, 121 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (2 ml) se le añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (4 ml, 16 mmol, 62 equiv.). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre una solución acuosa 2 M de NaOH (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla 1:3 de ciclohexano y acetato de etilo como eluyente. Las fracciones de producto se agruparon y se evaporaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (77 mg, 72% de rendimiento).

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un compuesto de fórmula (I)



5 o un estereómero, tautómero o una sal del mismo, en la que,

U es CR^U o N, en la que R^U se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo;

10 V es CR^V o N, en la que R^V se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo;

W es CR^W o N, en la que R^W se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo;

con la condición de que al menos uno de U, V y W sea N;

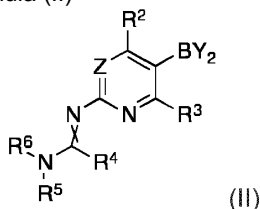
15 Z es CR^Z o N, en la que R^Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y -N(R^T)R^S, en la que R^T y R^S son hidrógeno o alquilo C₁-C₇, o en la que R^T y R^S junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico C₃-C₈ que contiene opcionalmente uno o más átomos anulares adicionales seleccionados de N, O o S, en la que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₇;

20 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo; y

R³ es hidrógeno o halógeno,

caracterizado por que un compuesto de fórmula (II)



25 en la que

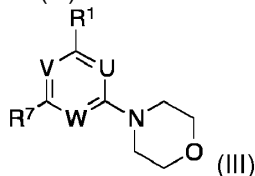
Y₂B representa un residuo de un ácido borónico acíclico, un éster borónico acíclico, o un éster borónico cíclico, y R² y R³ se definen como para el compuesto de fórmula (I);

30 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₅-C₇;

R⁵ y R⁶ son alquilo C₁-C₇, o R⁵ y R⁶ juntos representan cicloalquilo C₄-C₆;

y el doble enlace cruzado entre N y C(R⁴)N indica un doble enlace cis y/o trans;

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)

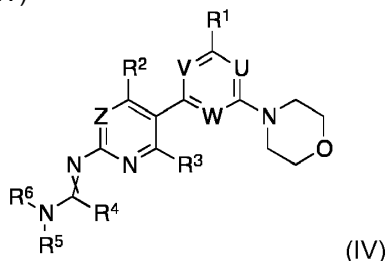


35

en la que los grupos U, V, W y R¹ se definen como anteriormente; y R⁷ es halógeno;

40 en un disolvente orgánico acuoso o una mezcla de disolvente orgánico inmiscible - agua a temperaturas de 0°C al punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes en presencia de un catalizador de Pd(0) o Pd(II) fosfina y una base;

y la formamidina resultante de fórmula (IV)



en la que los sustituyentes tienen los significados que se definen anteriormente,
5 se hidroliza, *in situ* o después del aislamiento, en una solución acuosa ácida o básica.

2. El método de la reivindicación 1, en el que en el compuesto de fórmula (I) U es CR^U o N, en la que R^U es hidrógeno;
V es CR^V o N, en la que R^V es hidrógeno;
10 W es CR^W o N, en la que R^W es hidrógeno;
Z es CR^Z o N, en la que R^Z es hidrógeno;
R¹ es morfolino;
R² es trifluorometilo;
y R³ es hidrógeno.

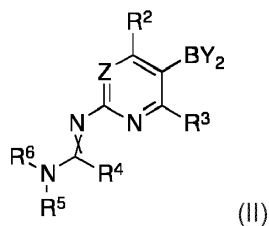
- 15 3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que en el compuesto de fórmula (I), en la que U es N; V es N; W es N; Z es CR^Z, en la que R^Z es hidrógeno; R¹ es morfolino; R² es trifluorometilo; y R³ es hidrógeno.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que en el compuesto de fórmula (II),
20 Y₂B representa un éster borónico cíclico;
R⁴ es hidrógeno; y
R⁵ y R⁶ son metilo.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente orgánico se
25 selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofurano, dioxano y tolueno.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador de Pd fosfina es una mezcla de trifenilfosfina y acetato de paladio (II) o dicloruro de paladio.

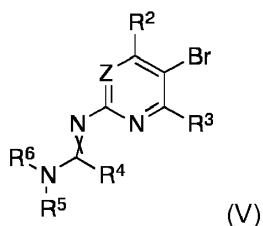
- 30 7. Un compuesto de fórmula (II)



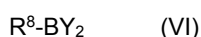
en la que

- 35 Y₂B representa un residuo de un ácido borónico, un éster borónico acíclico, o un éster borónico cíclico;
Z es CR^Z o N, en la que R^Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo;
R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, halógeno, metilo y trifluorometilo;
R³ es hidrógeno o halógeno;
R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₅-C₇;
40 R⁵ y R⁶ son alquilo C₁-C₇, o R⁵ y R⁶ juntos representan cicloalquilo C₄-C₆;
y el doble enlace cruzado entre N y C(R⁴)N indica un doble enlace *cis* y/o *trans*.

8. Un método para fabricar un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** un compuesto de fórmula (V)



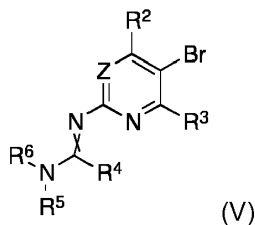
en la que los grupos R^2 a R^6 y el grupo Z se definen como para el compuesto (II) de acuerdo con la reivindicación 76, se trata con un compuesto organometálico en un disolvente orgánico a temperaturas entre -80°C al punto de ebullición del disolvente y, después de la finalización de la reacción de intercambio bromo-metal, se hace reaccionar 5 además con un reactivo de organoboro de fórmula (VI)



en la que R^8 es un grupo saliente e Y es como se define para el compuesto (II) de acuerdo con la reivindicación 7.

10

9. Un compuesto de fórmula (V)



en la que

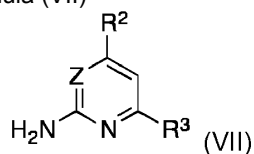
15

Z es CR^Z , en la que R^Z es hidrógeno;
 R^2 es trifluorometilo;
 R^3 es hidrógeno;
 R^4 es hidrógeno;
 R^5 y R^6 son metilo;

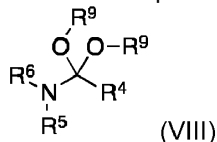
20

y el doble enlace cruzado entre N y $\text{C}(\text{R}^4)\text{N}$ indica un doble enlace cis y/o trans.

10. Un método para fabricar un compuesto de fórmula (V) de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** un compuesto de fórmula (VII)



25 en la que los grupos R^2 , R^3 y Z se definen como para el compuesto (V) de acuerdo con la reivindicación 9, se halogena por bromo, bromuro de cobre (II), bromoxona o una N-haloimida, en un disolvente orgánico inerte, se extrae con una base acuosa, y se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que R^4 , R^5 y R^6 en la fórmula (VIII) se definen como para el compuesto (V) de acuerdo con la reivindicación 9, y 30 R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$.

Fig. 1

