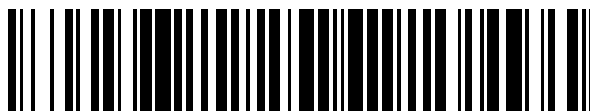


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 778**

51 Int. Cl.:

C07D 233/24 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2015 PCT/EP2015/075789**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071435**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2015 E 15790150 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 3215493**

54 Título: **Síntesis de copanlisib y su sal de diclorhidrato**

30 Prioridad:

07.11.2014 EP 14192203

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

05.08.2019

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**PETERS, JAN-GEORG;
RUBENBAUER, PHILIPP;
GÖTZ, DANIEL;
GROSSBACH, DANJA;
MAIS, FRANZ-JOSEF;
SCHIRMER, HEIKO;
STIEHL, JUERGEN;
LOVIS, KAI;
LENDER, ANDREAS;
SEYFRIED, MARTIN;
ZWEIFEL, THEODOR;
MARTY, MAURUS y
WEINGÄRTNER, GÜNTER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 721 778 T3

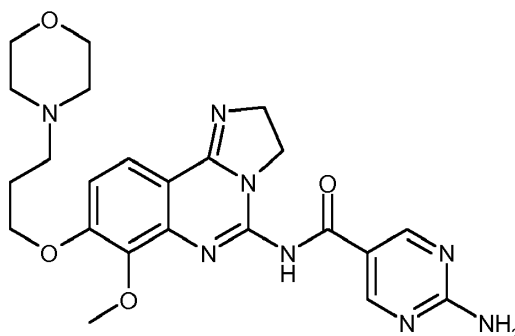
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

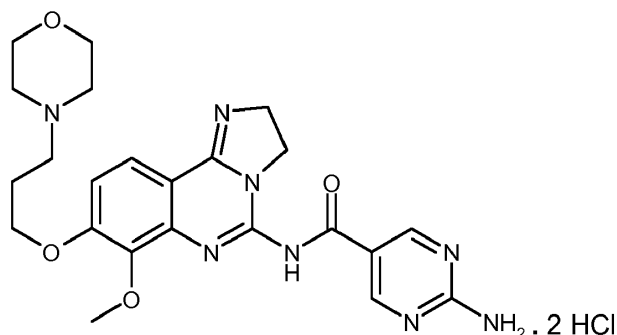
Síntesis de copanlisib y su sal de diclorhidrato

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (10), diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (11), diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida hidrato I, y diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida hidrato II, y a nuevos compuestos intermedios, y al uso de dichos nuevos compuestos intermedios
10 para la preparación de dicha 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (10):



15 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, COPANLISIB, (10);
diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (11):



20 diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, (11),
diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida hidrato I, y diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida hidrato II.

La presente divulgación también se refiere a hidratos de diclorhidrato de copanlisib como compuestos.

Antecedentes de la invención

25 La 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (10), (que en lo sucesivo en el presente documento se denomina "copanlisib"), es un agente antineoplásico patentado con un nuevo mecanismo de acción, que inhibe las fosfatidilinositol-3-cinasas de Clase I (PI3K). Esta clase de cinasas es una diana atractiva puesto que las PI3K desempeñan una función fundamental en la transducción de señales celulares de receptores de superficie para la supervivencia y proliferación. El copanlisib
30 presenta un amplio espectro de actividad contra tumores de múltiples tipos histológicos, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Puede sintetizarse copanlisib de acuerdo con los procedimientos proporcionados en la solicitud de patente internacional PCT/EP2003/010377, publicada como el documento WO 04/029055 A1 el 8 de abril de 2004 (que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad), en la página 26 y posteriores.

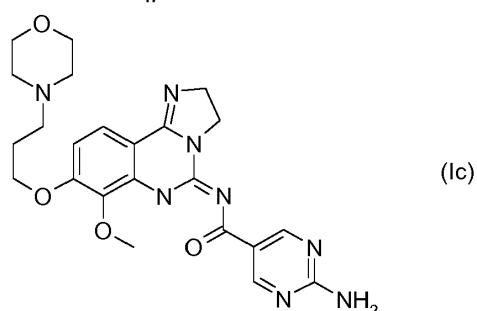
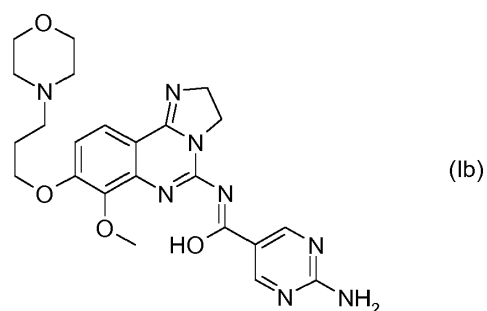
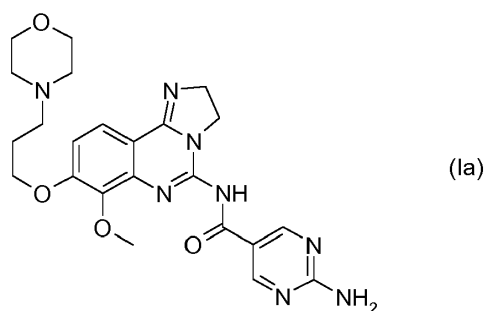
El Copanlisib se publicó en la solicitud de patente internacional PCT/US2007/024985, publicada como el documento WO 2008/070150 A1 el 12 de junio de 2008 (que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad), como el compuesto del Ejemplo 13: 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

- 5 El Copanlisib puede sintetizarse de acuerdo con los procedimientos proporcionados en el documento WO 2008/070150, página 9 y posteriores, y en la página 42 y posteriores. Los datos de ensayos biológicos para donde dicho compuesto de fórmula (I) se proporcionan en el documento WO 2008/070150 en las páginas 101 a 107. El diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimid-azo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (8) (que en los sucesivo en el presente documento se denomina "diclorhidrato de copanlisib") se publicó en la solicitud de patente internacional PCT/EP2012/055600, publicada como el documento WO 10 2012/136553 el 11 de octubre de 2012 (que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad), como el compuesto de los Ejemplos 1 y 2: diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida: puede sintetizarse de acuerdo con los procedimientos proporcionados en dichos Ejemplos 1 y 2.
- 15 El documento WO 2009/091550 A2 desvela en la página 60 la preparación de bis(trifluoroacetato) de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol.

Fujioka H. y col. desvela en *Tetrahedron* 63 (2007) 638-643 una síntesis en un solo recipiente de imidazolininas a partir de aldehídos y diaminas a través de oxidación de intermedios de amina mediante NBS.

- 20 El Copanlisib puede existir en una o más formas tautoméricas: los tautómeros, a veces denominados tautómeros de desplazamiento protónico, son dos o más compuestos que se relacionan por la migración de un átomo de hidrógeno acompañada de la migración de uno o más enlaces sencillos y uno o más enlaces dobles adyacentes.

- 25 El Copanlisib, por ejemplo, puede existir en la forma tautomérica (Ia), la forma tautomérica (Ib), o la forma tautomérica (Ic), o puede existir como una mezcla de cualesquiera de estas formas, como se representa a continuación. Se pretende que todas dichas formas tautoméricas estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

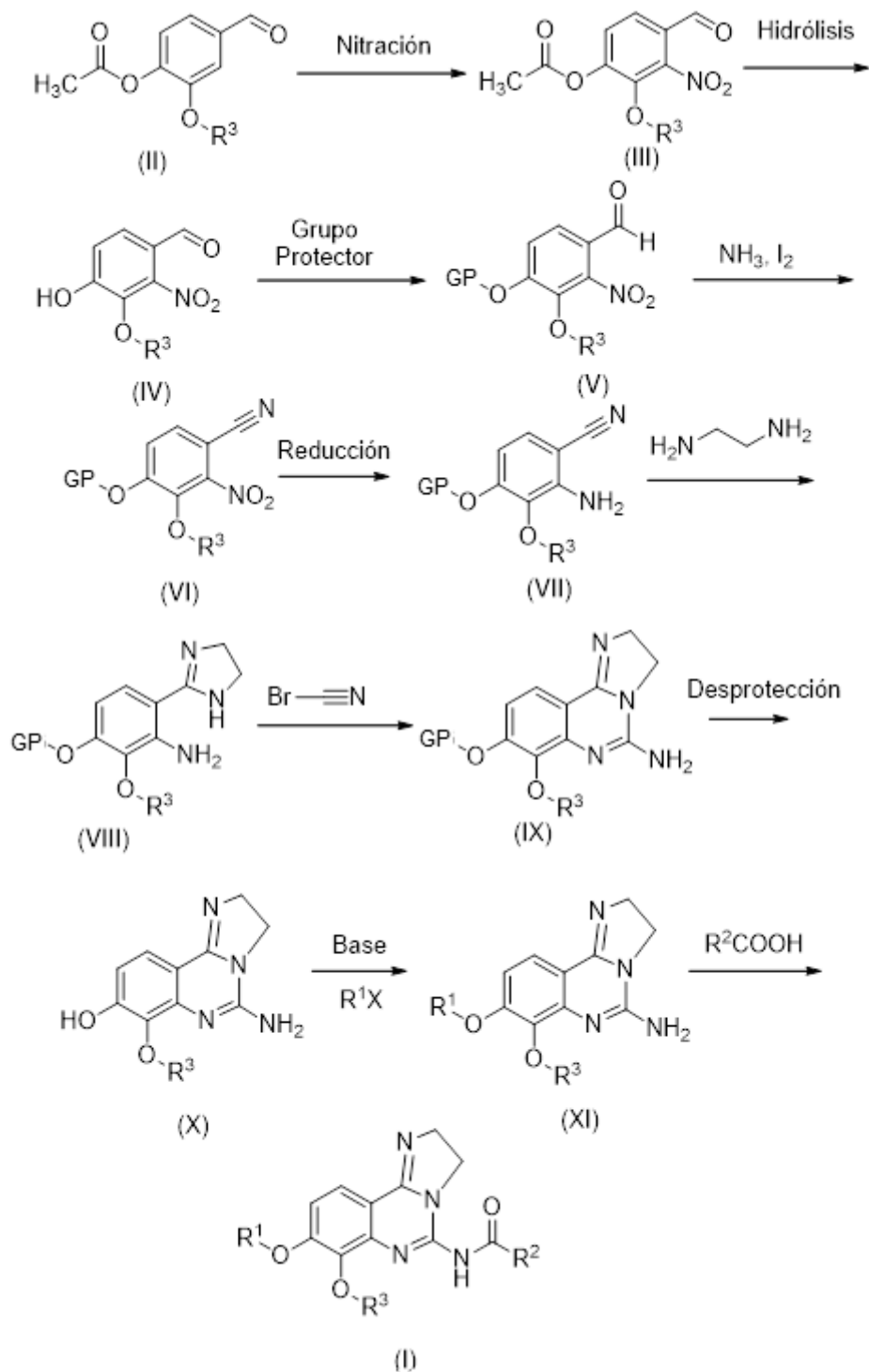


5 El Copanlisib puede existir en forma de un solvato: un solvato para los fines de la presente invención es un complejo de un disolvente y copanlisib en estado sólido. Los ejemplos de solvatos incluyen, sin limitación, complejos de copanlisib con etanol o metanol. El Copanlisib y el diclorhidrato de copanlisib pueden existir en forma de un hidrato. Los hidratos son una forma específica de solvato en la que el disolvente es agua, en los que el agua es un elemento estructural de la red cristalina de copanlisib o de diclorhidrato de copanlisib. Es posible que la cantidad de agua exista en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los hidratos estequiométricos, es posible un hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, o penta-hidrato de copanlisib o de diclorhidrato de copanlisib. También es posible que el agua esté presente sobre la superficie de la red cristalina de copanlisib o de diclorhidrato de copanlisib.

10

Como se ha mencionado anteriormente, el copanlisib se describe en el documento WO 2008/070150, página 9 y posteriores, y puede sintetizarse de acuerdo con los procedimientos que se proporcionan en el presente documento en la página 42 y posteriores, a saber:

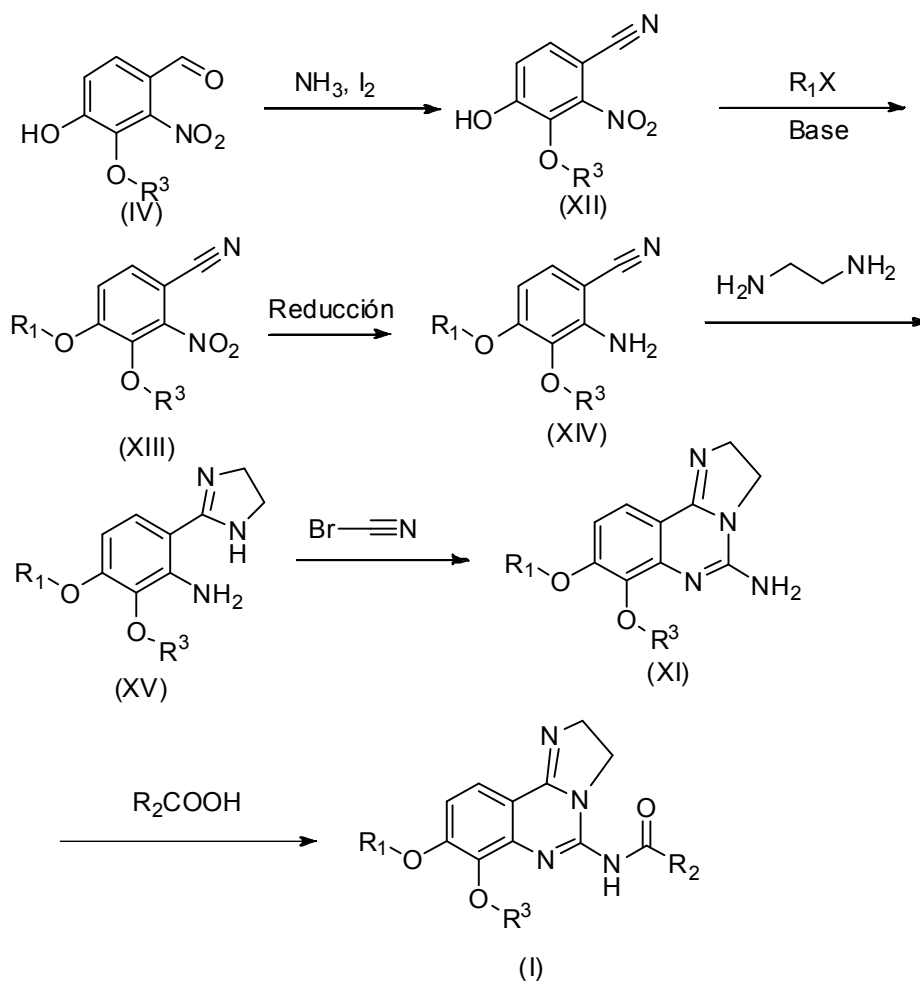
Esquema de Reacción 1:



En el Esquema de Reacción 1, puede convertirse acetato de vainillina en el intermedio (III) a través de condiciones de nitración tales como, por ejemplo, ácido nítrico fumante puro o ácido nítrico en presencia de otro ácido fuerte tal como ácido sulfúrico. La hidrólisis del acetato en el intermedio (III) se realizaría en presencia de bases tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de potasio en un disolvente prótico tal como metanol. La protección del intermedio (IV) para generar compuestos de fórmula (V) puede realizarse por medio de procedimientos convencionales (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, 1999). La conversión de compuestos de fórmula (V) en aquellos de fórmula (VI) puede realizarse usando amoníaco en presencia de yodo en un disolvente aprótico tal como THF o dioxano. La reducción del grupo nitro en la fórmula (VI) puede realizarse usando hierro en ácido acético o gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel adecuado. La conversión de compuestos de fórmula (VII) en la imidazolina de fórmula (VIII)

preferentemente se realiza usando etilendiamina en presencia de un catalizador tal como azufre elemental con calentamiento. La ciclación de compuestos de fórmula (VIII) en aquellos de fórmula (IX) se realiza usando bromuro de cianógeno en presencia de una base amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina en un disolvente halogenado tal como DCM o dicloroetano. La retirada del grupo protector en la fórmula (IX) dependerá del grupo seleccionado y puede realizarse por medio de procedimientos convencionales (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nueva York, 1999). La alquilación del fenol en la fórmula (X) puede realizarse usando una base tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio, o t-butoxido de potasio en un disolvente aprótico polar tal como DMF o DMSO introduciendo una cadena lateral que tenga un grupo saliente apropiado tal como un haluro o un grupo sulfonato. Finalmente, las amidas de fórmula (I) pueden formarse usando ésteres activados tales como cloruros y anhídridos de ácido o de manera alternativa usando ácido carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados tales como PYBOP, DCC, o EDCI en disolventes apróticos polares.

Esquema de Reacción 2:



En el Esquema de Reacción 2, un compuesto de fórmula (IV), preparado como se ha descrito anteriormente, puede convertirse en una estructura de fórmula (XII) usando amoníaco en presencia de yodo en un disolvente aprótico tal como THF o dioxano. La alquilación del fenol en la fórmula (XII) puede realizarse usando una base tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio, o t-butoxido de potasio en un disolvente aprótico polar tal como DMF o DMSO introduciendo una cadena lateral que tenga un grupo saliente apropiado tal como un haluro o un grupo sulfonato. La reducción del grupo nitro en la fórmula (XIII) puede realizarse usando hierro en ácido acético o gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel adecuado. La conversión de compuestos de fórmula (XIV) en la imidazolina de fórmula (XV) preferentemente se realiza usando etilendiamina en presencia de un catalizador tal como azufre elemental con calentamiento. La ciclación de compuestos de fórmula (XV) en aquellos de fórmula (XVI) se realiza usando bromuro de cianógeno en presencia de una base amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina en un disolvente halogenado tal como DCM o dicloroetano. Finalmente, las amidas de fórmula (I) pueden formarse usando ésteres activados tales como cloruros y anhídridos de ácido o de manera alternativa usando ácido carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados tales como PYBOP, DCC, o EDCI en disolventes apróticos polares.

Las dos vías de síntesis ya conocidas, los Esquemas de Reacción 1 y 2, citados anteriormente, presentan diversas

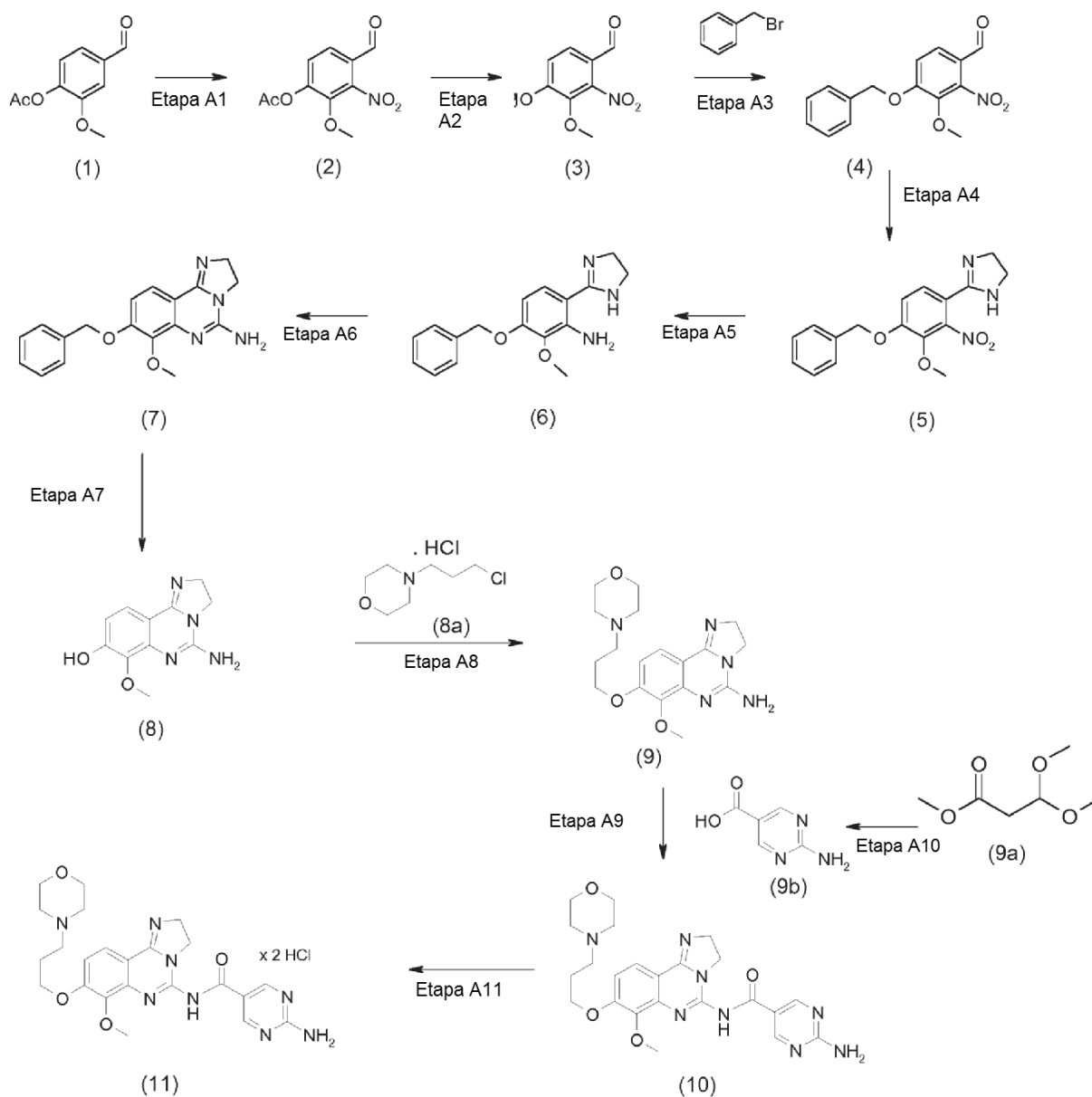
desventajas que generan problemas especialmente a escalas mayores:

- La nitración por lotes de una molécula que es susceptible a la oxidación es problemática para el aumento de escala por razones de seguridad. Por este motivo, se ha desarrollado un procedimiento continuo a través de tecnología de microrreacción, como se ejemplifica en el Ejemplo 1 (véase a continuación).
- 5
- La conversión del grupo aldehído en un nitrilo con amoníaco y yodo como reactivos es peligrosa ya que el amoníaco y el yodo pueden formar triyoduro de nitrógeno, una sustancia explosiva altamente sensible.
 - La ciclación con etilendiamina para dar el anillo de imidazolina requiere azufre. Puesto que el azufre presenta gran dificultad en los procedimientos de limpieza de sistemas técnicos con reactores y tuberías fijos, esta reacción de ciclación no es adecuada para el aumento de escala.
- 10
- La reducción del grupo nitro a la amina correspondiente a mayor escala es dificultosa con hierro y ácido. Las reducciones catalíticas convencionales por lo general experimentan reacciones secundarias, por ejemplo, apertura del anillo de imidazolina, lo que reduce significativamente el rendimiento.

Por tanto, era deseable idear una nueva síntesis que evitara estas desventajas y fuera adecuada para una escala de producción y una escala industrial.

- 15
- De manera sorprendente se ha descubierto, y esto proporciona la base de la presente invención, que los compuestos del siguiente tipo de estructura, en particular el copanlisib, pueden sintetizarse de acuerdo con el siguiente esquema, véase el Esquema de Reacción 3, a continuación:

Esquema de Reacción 3:



Las siguientes ventajas de las etapas específicas de la síntesis de la presente invención, como se representa en el Esquema de Reacción 3, anteriormente, se proporcionan a continuación:

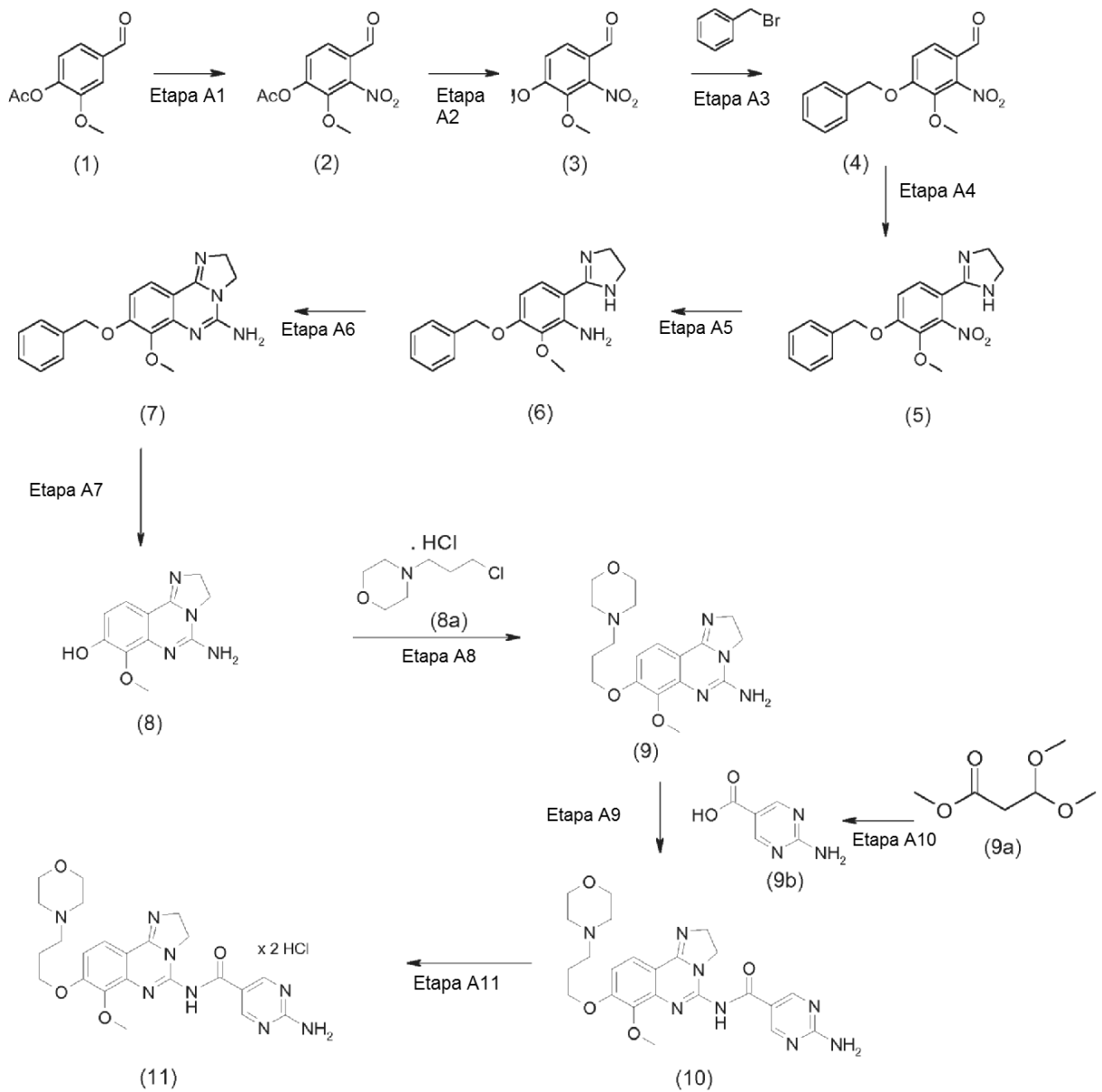
- 5 • Etapa A1: La reacción de nitración puede llevarse a cabo en un sistema de reactor de flujo. Por tanto, la reacción exotérmica se controla fácilmente y no existe riesgo de reacción descontrolada. Pueden prepararse fácilmente cantidades en kilogramos de 2-nitrovainillina en días o algunas semanas. El material aislado contiene el regioisómero indeseado 6-nitrovainillina en cantidades similares (aproximadamente del 10 %) al material producido por la nitración en lotes.
- 10 • Etapa A3: La alquilación está mediada por una base como carbonato de potasio, el producto se aísla fácilmente con alto rendimiento mediante filtración después de la adición de agua a la mezcla de reacción. No es necesaria la concentración de la mezcla de reacción, ni el tratamiento posterior acuoso con separaciones de fase.
- Etapa A4: Reacción en un recipiente de ciclación y oxidación con etilendiamina y N-bromosuccinimida ("NBS"). El nuevo procedimiento resuelve dos problemas, ya que evita:
 - 15 a) el uso de amoníaco/yodo para la conversión del aldehído en el nitrilo (razones de seguridad), y
 - b) el uso de azufre durante la síntesis de imidazolina (problema de aumento de escala). La realización del

procedimiento en metanol y acetonitrilo conduce a menos subproductos, facilitando el procedimiento (añadiendo una solución de NBS) y haciéndolo más seguro al aumentarse la escala. Una ventaja inesperada adicional es la retirada del regioisómero nitro no deseado en estas condiciones de tratamiento.

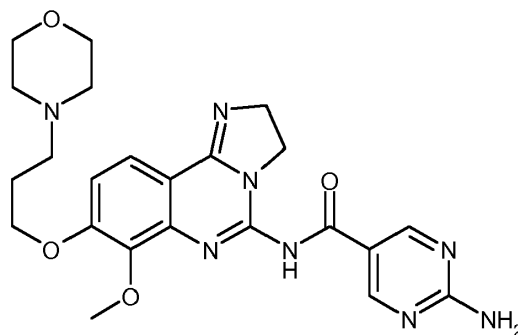
- 5 • Etapa A5: Reducción con hidrógeno y un catalizador preparado especialmente. Consiste en platino y hierro sobre carbón. De manera inesperada no se observa desbencilación con este catalizador. Cristalización y aislamiento del producto desde isopropanol y agua con excelente rendimiento. Rápida hidrogenación en THF a 0,3 MPa
- Etapa A6: El diclorometano puede intercambiarse por acetonitrilo. La agitación del producto en tolueno conduce a un producto de excelente calidad.
- 10 • Etapa A7: Retirada del grupo protector de bencilo por hidrogenación simple con paladio sobre carbón. El producto se aísla fácilmente mediante filtración.
- Etapa A8: La alquilación en n-butanol o mezclas de n-butanol con otros disolventes, tales como DMF y agua, permite un fácil tratamiento, y el aislamiento por cristalización del producto en n-butanol-*terc*-butil-metil éter ("MTBE"). La recristalización en agua retira las impurezas inorgánicas y proporciona un producto de excelente calidad.
- 15 • Etapa A9: Se usa clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida ("EDCI") como reactivo de acoplamiento. Se aísla copanlisib por filtración simple.
- Etapa A11: Fácil purificación de copanlisib a través de su diclorhidrato (el diclorhidrato es el producto final)

Por tanto, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de copanlisib (10) a través de las siguientes etapas mostrados en el Esquema de Reacción 3, a continuación:

Esquema de Reacción 3:

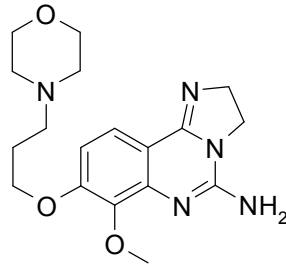


En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de copanlisib (10):



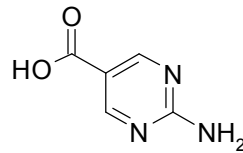
(10),

que comprende las siguientes etapas:
 etapa A9:
 en la que un compuesto de fórmula (9):



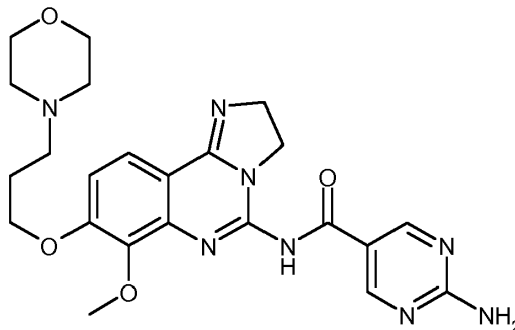
5 (9)

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (9b):



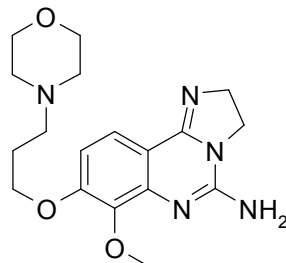
(9b)

10 opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, N,N-dimetil-4-aminopiridina, opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, opcionalmente en un disolvente, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, proporcionando de este modo copanlisib (10):



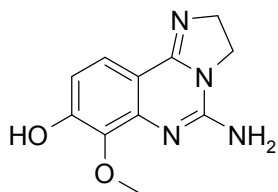
(10);

15 donde dicho compuesto de fórmula (9):



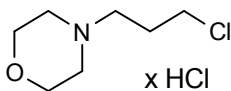
(9)

se prepara por medio de la siguiente etapa A8:
 en la que un compuesto de fórmula (8):



(8),

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (8a):



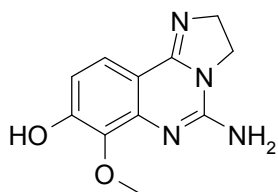
(8a)

5

opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente, tal como, por ejemplo, n-butanol, N,N-dimetilformamida y agua, opcionalmente con calentamiento, tal como, por ejemplo, a reflujo,

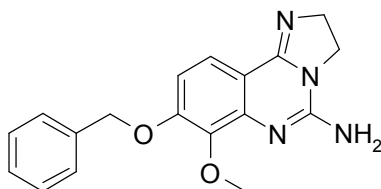
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (9);

10 donde dicho compuesto de fórmula (8):



(8)

se prepara por medio de la siguiente etapa A7:
en la que un compuesto de fórmula (7):



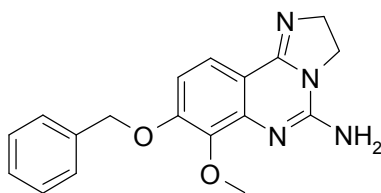
(7),

15

se hace reaccionar con un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidrógeno, opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como un catalizador metálico tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, en particular paladio sobre carbón al 5 % que está humedecido con agua, opcionalmente disuelto en un disolvente o en suspensión en un disolvente, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (8);

20

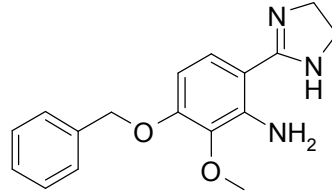
donde dicho compuesto de fórmula (7):



(7)

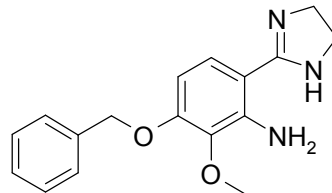
25 se prepara por medio de la siguiente etapa A6:

en la que un compuesto de fórmula (6):



(6)

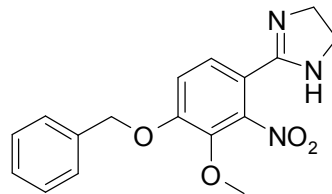
5 se hace reaccionar, opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, con un agente de hibridación, tal como, por ejemplo, bromuro de cianógeno (también conocido como cianuro de bromo), opcionalmente en un disolvente, tal como, por ejemplo, acetonitrilo o diclorometano, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (7); donde dicho compuesto de fórmula (6):



(6)

10

se prepara por medio de la siguiente etapa A5: en la que un compuesto de fórmula (5):



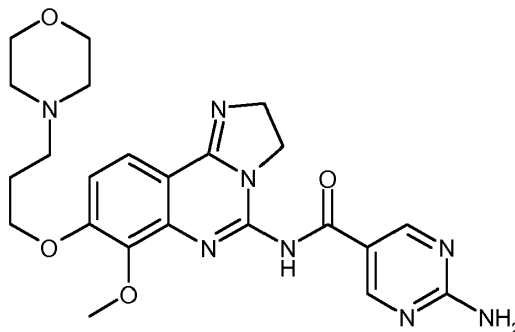
(5)

15

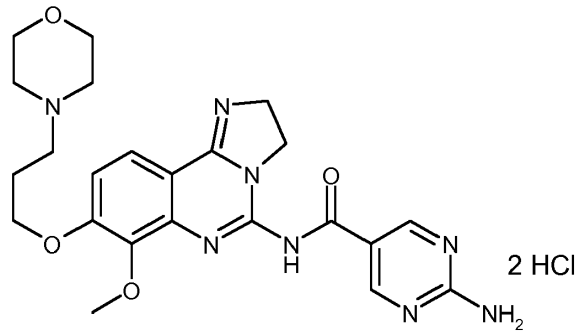
se hace reaccionar con un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidrógeno, opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como un catalizador bimetalico, tal como, por ejemplo, platino/hierro sobre carbón, en particular Pt al 1 %/Fe/C al 0,2 %, opcionalmente humedecido con agua, opcionalmente disuelto en un disolvente o en suspensión en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (6);

20

donde el copanlisib de fórmula (10):

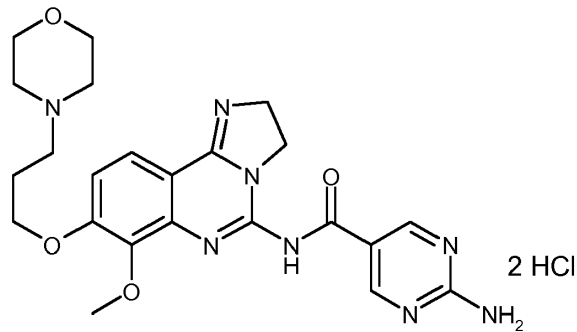


opcionalmente se convierte en diclorhidrato de copanlisib (11) haciéndose reaccionar con cloruro de hidrógeno, opcionalmente ácido clorhídrico, proporcionando de este modo diclorhidrato de copanlisib (11):



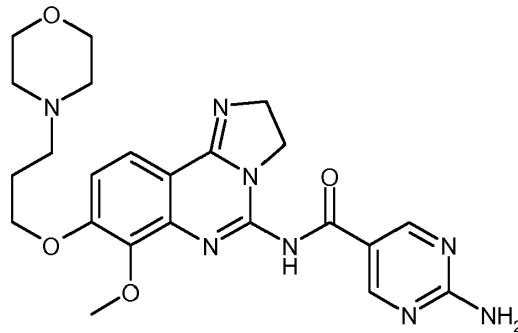
5 (11).

En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de diclorhidrato de copanlisib (11):



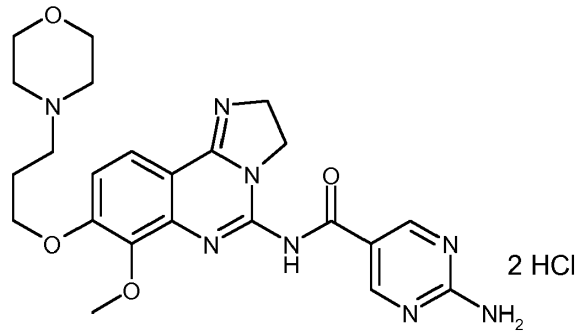
(11),

10 que comprende la etapa siguiente A11:
en la que el copanlisib, de fórmula (10):



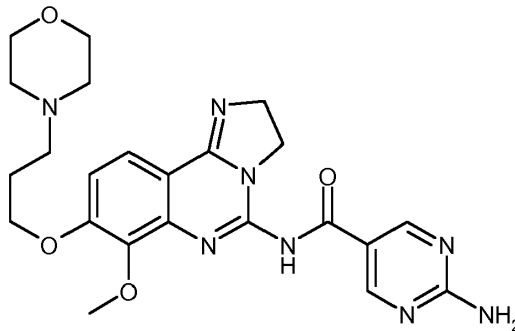
(10)

15 se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno, opcionalmente ácido clorhídrico, proporcionando de este modo diclorhidrato de copanlisib (11):



(11).

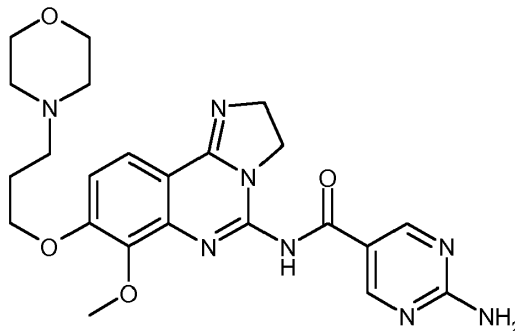
5 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de diclorhidrato de copanlisib hidrato I, que comprende la etapa siguiente A11: en la que el copanlisib, de fórmula (10):



(10)

10 se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno, opcionalmente ácido clorhídrico, proporcionando de este modo diclorhidrato de copanlisib hidrato I.

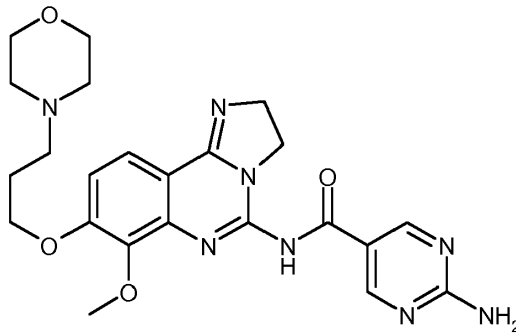
En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de diclorhidrato de copanlisib hidrato II, que comprende la etapa siguiente A11: en la que el copanlisib, de fórmula (10):



(10)

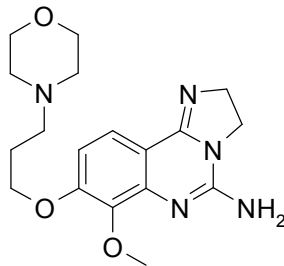
15 se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno, opcionalmente ácido clorhídrico, proporcionando de este modo diclorhidrato de copanlisib hidrato II.

20 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de copanlisib (10):



(10),

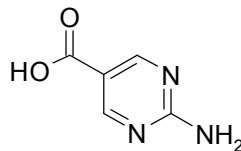
que comprende la etapa siguiente A9:
en la que un compuesto de fórmula (9):



(9)

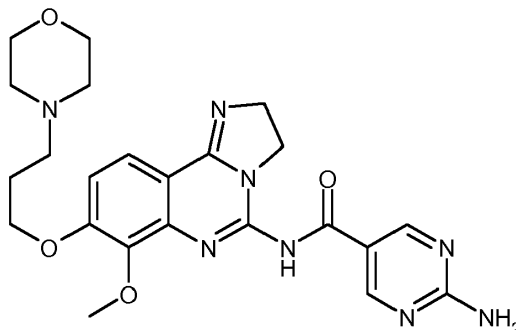
5

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (9b):



(9b)

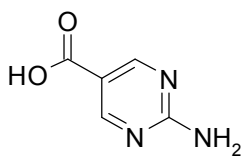
- 10 opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, N,N-dimetil-4-aminopiridina, opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento, tal como, por ejemplo, clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, opcionalmente en un disolvente, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, proporcionando de este modo copanlisib (10):



(10).

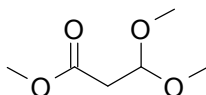
15

En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (9b) mencionado anteriormente:



(9b)

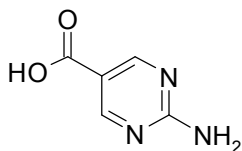
que comprende la etapa siguiente A10:
en la que un compuesto de fórmula (9a):



(9a)

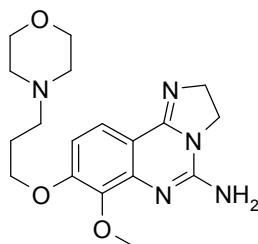
- 5 a) se hace reaccionar con una base, tal como, por ejemplo, metóxido de sodio, opcionalmente en un disolvente, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, con calentamiento, tal como, por ejemplo, a reflujo, después,
b) después de enfriar, tal como, por ejemplo, a temperatura ambiente, se añade formiato de metilo, después
10 c) se añade clorhidrato de guanidina, seguido de calentamiento, tal como, por ejemplo, a reflujo, y después,
d) se añade agua y una solución acuosa de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, seguido de calentamiento, después,
e) se añade una solución acuosa de un ácido mineral, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico,
f) se añade una amina, tal como, por ejemplo, dicitohexilamina, y se filtra, después
15 g) se añade una solución acuosa de una base fuerte, tal como hidróxido de sodio, después
h) se añade una solución acuosa de un ácido mineral, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (9b):



(9b).

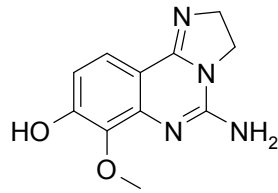
20 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (9) mencionado anteriormente:



(9)

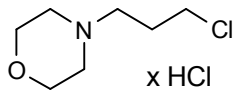
que comprende la etapa siguiente A8:
en la que un compuesto de fórmula (8):

25



(8),

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (8a):



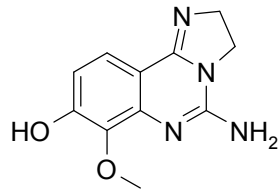
(8a)

5

opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente, tal como, por ejemplo, n-butanol, opcionalmente con calentamiento, tal como, por ejemplo, a reflujo, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (9).

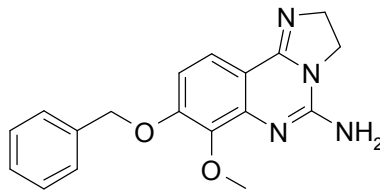
10

En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (8) mencionado anteriormente:



(8)

que comprende la siguiente etapa A7:
en la que un compuesto de fórmula (7):



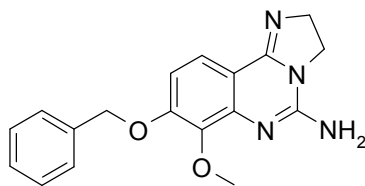
(7),

15

se hace reaccionar con un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidrógeno, opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como un catalizador metálico, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, en particular paladio sobre carbón al 5 % que está humedecido con agua, opcionalmente disuelto en un disolvente o en suspensión en un disolvente, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (8).

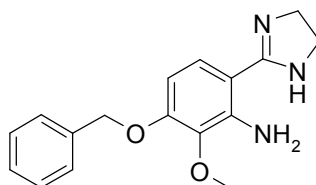
20

En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (7) mencionado anteriormente:



(7)

que comprende la siguiente etapa A6:
en la que un compuesto de fórmula (6):



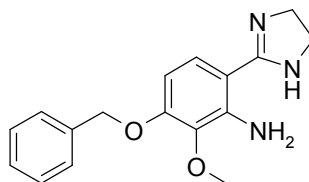
(6)

5

se hace reaccionar, opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, con un agente de hibridación, tal como, por ejemplo, bromuro de cianógeno (también conocido como cianuro de bromo), opcionalmente en un disolvente, tal como, por ejemplo, acetonitrilo o diclorometano, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (7).

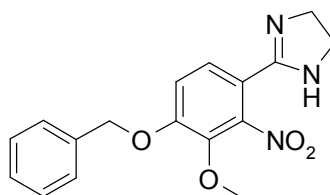
10

En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (6) mencionado anteriormente:



(6)

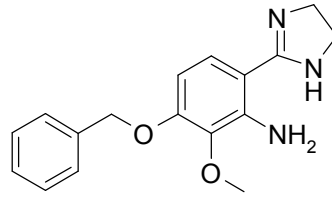
15 que comprende la siguiente etapa A5:
en la que un compuesto de fórmula (5):



(5)

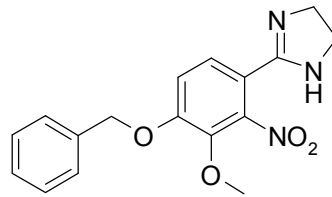
20 se hace reaccionar con un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidrógeno, opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, un catalizador bimetalico, por ejemplo, platino/hierro sobre carbón, en particular Pt al 1 %/Fe/C al 0,2 % que está humedecido con agua, opcionalmente disuelto en un disolvente o en suspensión en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (6).

En una realización particular del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (6) mencionado anteriormente:



(6)

que comprende la siguiente etapa A5:
en la que un compuesto de fórmula (5):

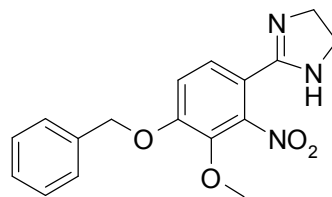


(5)

5

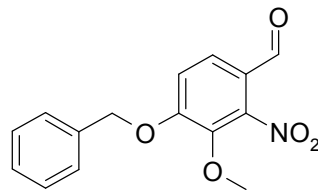
se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador bimetálico, que es Pt al 1 %/Fe/C al 0,2 % que está humedecido con agua, en suspensión en tetrahidrofurano, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (6).

10 En una realización del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (5) mencionado anteriormente:



(5)

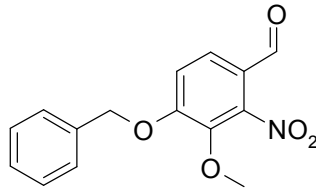
15 que comprende la siguiente etapa A4:
en la que un compuesto de fórmula (4):



(4)

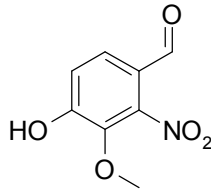
20 se hace reaccionar con etilendiamina, opcionalmente en presencia de N-bromosuccinimida, opcionalmente en una mezcla de disolventes, tales como metanol y acetonitrilo, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (5).

En una realización particular del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (4) mencionado anteriormente:



(4),

que comprende la siguiente etapa A3,
en la que un compuesto de fórmula (3):



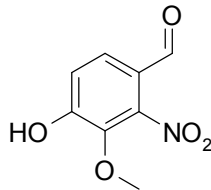
(3),

5

opcionalmente en un disolvente, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, se hace reaccionar con bromuro de bencilo, opcionalmente con calentamiento, tal como, por ejemplo, a reflujo, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (4).

10

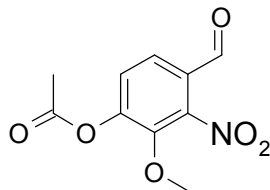
En una realización particular del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (3) mencionado anteriormente:



(3),

15

que comprende la siguiente etapa A2,
en la que un compuesto de fórmula (2):

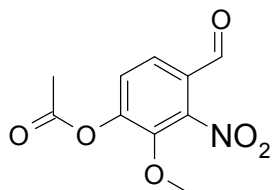


(2),

20

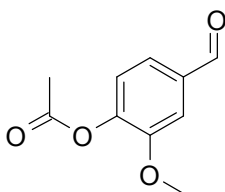
se hace reaccionar con una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (3).

En una realización particular del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (2) mencionado anteriormente:



(2),

que comprende la siguiente etapa A1,
en la que un compuesto de fórmula (1):



(1)

5

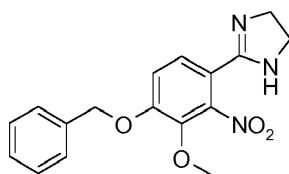
se hace reaccionar en solución en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano, con ácido nítrico y ácido sulfúrico proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (2).

10 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de copanlisib (10), o diclorhidrato de copanlisib (11), o diclorhidrato de copanlisib hidrato I, o diclorhidrato de copanlisib hidrato II, en el que cada una de dichas etapas A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10 y A11 como se muestra en el Esquema 3, anteriormente, se realiza como se ha descrito anteriormente.

15 En una realización adicional del primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de diclorhidrato de copanlisib (11), que se encuentra en forma de diclorhidrato de copanlisib hidrato I, como se prepara y caracteriza en la sección experimental.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención se refiere a compuestos intermedios que son útiles en la preparación de copanlisib (10) y diclorhidrato de copanlisib (11), diclorhidrato de copanlisib hidrato I y diclorhidrato de copanlisib hidrato II.

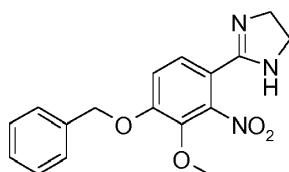
20 En una realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto:



(5).

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención se refiere a el uso de los compuestos intermedios de dicho segundo aspecto para la preparación de copanlisib (10), diclorhidrato de copanlisib (11), diclorhidrato de copanlisib hidrato I o diclorhidrato de copanlisib hidrato II.

25 En una realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se refiere a el uso de:



(5)

para la preparación de copanlisib (10), diclorhidrato de copanlisib (11), diclorhidrato de copanlisib hidrato I o diclorhidrato de copanlisib hidrato II.

5 En el contexto de la presente invención el término “disolvente”, opcionalmente presente en cualquier etapa de reacción del procedimiento de la invención, significa, según comprenderá un especialista en la materia, cualquier sustancia en la que se disuelvan otros materiales para formar una solución, tal como, sin limitación: un disolvente polar, tal como un disolvente prótico polar, tal como, por ejemplo, agua, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, ácido fórmico o ácido acético, etc.; un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfolano, piridina o dimetilsulfóxido, etc.; o un disolvente no polar, tal como, por ejemplo, pentano, hexano, benceno, tolueno, dietil éter, metil etil cetona, 10 diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, acetato de etilo, etc.; o cualquier mezcla de los disolventes enumerados anteriormente.

15 La invención se comprenderá en mayor profundidad por medio de los Ejemplos a continuación, que se proporcionan como ilustración de la presente invención. Los Ejemplos a continuación no constituyen de ninguna manera limitación alguna a la presente invención como se describe en el presente texto y como se define en las reivindicaciones adjuntas al mismo.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas utilizadas:

Las siguientes abreviaturas utilizadas en los Ejemplos tienen los siguientes significados:

20 RMN-1H espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (los desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en ppm)
 Ac acetilo
 Boc *tert*-butiloxicarbonilo
 m a multiplete ancho
 a ancho
 25 s a singulete ancho
 c- ciclo-
 d doblete
 dd doblete de dobletes
 DCM diclorometano
 30 DME 1,2-dimetoxietano
 DIPE diisopropil éter
 DIPEA N,N-diisopropiletilamina
 DMF N,N-dimetilformamida
 DMSO dimetilsulfóxido
 35 EDCI clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
 Eq equivalente
 IEN ionización por electronebulización
 HATU hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-N-metilmetanaminio
 Base de Hünig N,N-diisopropiletilamina
 40 m multiplete
 p.f. punto de fusión en °C
 EM espectrometría de masa
 MTBE *tert*-butil metil éter
 PM peso molecular
 45 NaOtBu *tert*-butóxido de sodio; 2-metilpropan-2-olato de sodio
 NMP N-metilpirrolidinona
 RMN espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en ppm.
 c cuarteto
 50 quin quinteto
 Rac racémico
 Ta temperatura ambiente
 t.a. temperatura ambiente
 TR tiempo de retención en minutos
 55 s singulete
 t triplete
 TBAF fluoruro de tetrabutilamonio
 TBTU tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilen]-N-metilmetanaminio
 TEA trietilamina
 60 TFA ácido trifluoroacético
 THF tetrahidrofurano

TEM trimetilsililo
Ts para toluenosulfonilo; (tosilo)
UPLC cromatografía líquida de ultra rendimiento

Ejemplos

5 **Ejemplo 1: Etapa A1: Preparación de 4-acetoxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (2)**

Se añadieron 3,94 kg de ácido nítrico (65 % en peso) a 5,87 kg de ácido sulfúrico concentrado a 0 °C (ácido de nitración). Se disolvieron 1,5 kg de acetato de vainillina en 2,9 kg de diclorometano (solución de acetato de vainillina). Ambas soluciones se hicieron reaccionar en un microrreactor con caudales de aproximadamente 8,0 ml/min (ácido de nitración) y aproximadamente 4,0 ml/min (solución de acetato de vainillina) a 5 °C. La mezcla de reacción se añadió directamente a 8 kg de agua a 3 °C. Después de 3 h los caudales se aumentaron a 10 ml/min (ácido de nitración) y 5,0 ml/min (solución de acetato de vainillina). Después de otras 9 h la reacción de flujo continuo se completó. Las fases se separaron a temperatura ambiente, y la fase acuosa se extrajo con 2 l de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 2 l de bicarbonato de sodio saturado, y después 0,8 l de agua. La solución en diclorometano se concentró al vacío hasta aproximadamente 3 l, se añadieron 3,9 l adicionales de metanol, y la solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 3,5 l. Esta solución de 4-acetoxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (2) se usó directamente en la siguiente etapa.

20 **Ejemplo 2: Etapa A2: Preparación de 4-hidroxi -3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (2-nitro-vainillina) (3)**

A la solución de 4-acetoxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (2) preparada como se describe en el ejemplo 1 (véase anteriormente) se le añadieron 1,25 kg de metanol, seguidos de 2,26 kg de carbonato de potasio. La mezcla se agitó a 30 °C durante 3 h. Se añadieron 7,3 kg de diclorometano y 12,8 kg de ácido clorhídrico acuoso (10 % en peso) a < 30 °C (pH 0,5 - 1). La mezcla se agitó durante 15 min, y las fases se separaron. La fase orgánica se filtró, y la torta de filtrado se lavó con 0,5 l de diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con 4,1 kg de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío hasta aproximadamente 4 l. Se añadieron 3,41 kg de tolueno, y la mezcla se concentró hasta un volumen final de aproximadamente 4 l. La mezcla se enfrió a 0 °C. Después de 90 min la suspensión se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con tolueno frío y se secaron para proporcionar 0,95 kg (62 %).

RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 3,84 (s, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 11,82 (s a, 1H).

El espectro de RMN también contiene señales del regioisómero 6-nitrovainillina (aproximadamente 10 %): δ = 3,95 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,11 (s a, 1H).

30 **Ejemplo 3: Etapa A3: Preparación de 4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (4):**

Se disolvieron 10 g de **3** en 45 ml de DMF a 25 °C. Esta solución se cargó con 14 g de carbonato de potasio y la temperatura aumentó hasta aproximadamente 30 °C. A esta suspensión se le añadieron 7,1 ml de bromuro de bencilo a lo largo de 15 minutos a una temperatura de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas hasta completar la reacción. Después de enfriar a 25 °C se añadieron 125 ml de agua. La suspensión se filtró, se lavó dos veces con 50 ml de agua y una vez con agua/metanol (10 ml/10 ml) y se evaporó a 40 °C a presión reducida. De esta manera se obtuvieron 14,2 g (rendimiento del 97 %) de **4** en forma de un sólido de color amarillento.

RMN-1H (500 MHz, d₆-DMSO): 3,86 (s, 3H); 5,38 (s, 2 H); 7,45 (m, 5H); 7,62 (d, 2H); 7,91 (d, 2H); 9,81 (s, 1H).

40 **Ejemplo 4a: Etapa A4: 2-[4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrofenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (5): Procedimiento A**

Se disolvieron 10 g de **4** en 100 ml de metanol y se añadieron 2,5 g de etilendiamina a 20-25 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de N-bromosuccinimida (8,1 g) en 60 ml de acetonitrilo. La agitación se continuó durante 1,5 h y la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante otros 60 minutos. La reacción se detuvo con una solución de 8,6 g de NaHCO₃ y 2,2 g de Na₂SO₃ en 100 ml de agua. Después de 10 minutos se añadieron 230 ml de agua, el producto se filtró, se lavó con 40 ml de agua y se evaporó a 40 °C a presión reducida. De esta manera se obtuvieron 8,9 g (rendimiento del 78 %) de **5** en forma de un sólido de color blanco.

RMN-1H (500 MHz, d₆-DMSO): 3,31 (s, 4H); 3,83 (s, 3H); 5,29 (s, 2 H); 6,88 (s, 1 H); 7,37 (t, 1H); 7,43 (m, 3H); 7,50 (m, 3H).

50 **Ejemplo 4b: Etapa A4: 2-[4-(benciloxi)-3-metoxi-2-nitrofenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (5): Procedimiento B**

Se disolvieron 28,7 kg del compuesto **4** en 231 kg de diclorometano a 20 °C y se añadieron 8,2 kg de etilendiamina. Después de agitar durante 60 minutos se añadió N-bromosuccinimida en 4 porciones (4 x 5,8 kg) controlando que la temperatura no excediera los 25 °C. Una vez completa la adición la agitación continuó durante 90 minutos a 22 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron 9 kg de carbonato de potasio en 39 kg de agua y las fases se separaron. Se retiraron 150 kg del disolvente de la fase orgánica por destilación y se añadieron 67 kg de tolueno. Se retiraron otros 50 kg de disolvente a presión reducida y se añadieron 40 kg de tolueno. Después de agitar durante 30 minutos a 35-45 °C la reacción se enfrió a 20 °C y el producto se aisló por filtración. El producto se lavó con tolueno (19 kg), se evaporó a presión reducida y se obtuvieron 26,6 kg (rendimiento del 81 %) de un producto de color marrón.

Ejemplo 5: Etapa A5: 3-(benciloxi)-6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxianilina (6):

Se suspendieron 8,6 g del compuesto **5** en 55 ml de THF y se añadieron 1,4 g de Pt al 1 %/Fe/C al 0,2 % en 4 ml de agua. La mezcla se calentó a 45 °C y se hidrogenó a 0,3 MPa de presión de hidrógeno durante 30 minutos. El catalizador se retiró por filtración y se lavó dos veces con THF. El THF se retiró por destilación y se añadieron 65 ml de isopropanol/agua 1/1 a la mezcla de reacción. El disolvente THF restante se retiró por destilación y se añadieron 86 ml de isopropanol/agua 1/1. La suspensión se agitó durante una hora, se filtró, se lavó dos veces con isopropanol/agua 1/1 y se secó a presión reducida para proporcionar 7,8g (rendimiento del 99 %) de un sólido de color blanco.

RMN-1H (500 MHz, d₆-DMSO): 3,26 (t, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,82 (t, 2H); 5,13 (s, 2 H); 6,35 (d, 1 H); 6,70 (s, 1 H); 6,93 (bs, 2 H); 7,17 (d, 1 H); 7,33 (t, 1H); 7,40 (t, 2H); 7,45 (d, 2H).

Ejemplo 6a: Etapa A6: 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (7): Procedimiento A

Se suspendieron 10 g de **6** en 65 ml de acetonitrilo y se añadieron 6,1 ml de trietilamina. A 5-10 °C se añadieron 8,4 ml de cianuro de bromo al 50 % en acetonitrilo a lo largo de una hora y la agitación se continuó durante una hora. Se añadieron 86 ml de NaOH 2 % y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante una hora. La suspensión se enfrió a 10 °C, se filtró y se lavó con agua/acetona 80/20. Para mejorar adicionalmente la calidad del material, el producto húmedo se agitó en 50 ml de tolueno a 20-25 °C. El producto se retiró por filtración, se lavó con tolueno y se secó a presión reducida. De esta manera se aislaron 8,8 g (rendimiento del 81 %) de **7** en forma de un sólido de color blanco.

RMN-1H (500 MHz, d₆-DMSO): 3,73 (s, 3H); 3,87 (m, 4H); 5,14 (s, 2 H); 6,65 (s a, 2 H); 6,78 (d, 1 H); 7,33 (m, 1 H); 7,40 (m, 3 H); 7,46 (m, 2H).

Ejemplo 6b: Etapa A6: 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (8): Procedimiento B

Se disolvieron 20 kg del compuesto **6** en 218 kg de diclorometano a 20 °C y la mezcla se enfrió a 5 °C. A esta temperatura se añadieron 23,2 kg de trietilamina a lo largo de 15 minutos y después se añadieron 25,2 kg de cianuro de bromo (3 M en diclorometano) a lo largo de 60 minutos a la mezcla de reacción. Después de agitar durante una hora a 22 °C, la reacción se concentró y se retiraron 188 kg del disolvente a presión reducida. Se añadió acetona (40 kg) y agua (50 kg) y se retiraron otros 100 kg del disolvente por destilación. Se añadieron acetona (40 kg) y agua (150 kg) y la agitación se continuó durante 30 minutos a 36 °C. Después de enfriar a 2 °C, la suspensión se agitó durante 30 minutos, se aisló, se lavó con 80 kg de agua fría y se evaporó a presión reducida. Por medio de este procedimiento se obtuvieron 20,7 kg (rendimiento del 95 %) de un producto de color blanquecino.

Ejemplo 7a: Etapa A7: Procedimiento A: preparación de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol (8):

Una mezcla de 2 kg de 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina, 203 g de paladio sobre carbón al 5 % (humedecido con agua al 50 %) y 31,8 kg de N,N-dimetilformamida se agitó a 60 °C a 0,3 MPa de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró, y el residuo se lavó con 7,5 kg de N,N-dimetilformamida. El material filtrado (38,2 kg) se concentró al vacío (aproximadamente 27 l de destilado recogido y descartado). La mezcla restante se enfrió desde 50 °C hasta 22 °C a lo largo de 1 h. Durante esta fase de enfriamiento se añadieron 14,4 kg de agua a lo largo de 30 min. La suspensión resultante se agitó a 22 °C durante 1 h y después se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar 0,94 kg (65 %).

RMN-1H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 3,72 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 6,47 (d, 1H), 6,59 (s a, 1H), 7,29 (d, 1H), 9,30 (s a, 1H).

Ejemplo 7b: Etapa A7 Procedimiento B: preparación de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol (8):

Se añadieron 222,8 g de ácido trifluoroacético a una mezcla de 600 g de 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina y 2850 g de DMF. Se añadieron 18 g de paladio sobre carbón al 5 % (humedecido con agua al 50 %). La mezcla se agitó por debajo de 0,3 MPa de hidrógeno durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración y se lavó con 570 g de DMF. El material filtrado se concentró al vacío (432 g de destilado recogido y descartado). Se añadieron 4095 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M a lo largo de 2 horas. La suspensión resultante se agitó durante la noche. El producto se aisló por centrifugación. Los sólidos recogidos se lavaron con agua. El material aislado (480,2 g; que contenía aproximadamente un 25 % en peso de agua) puede usarse directamente en la siguiente etapa (ejemplo 8b).

Ejemplo 8a: Etapa A8: Procedimiento A: preparación de 7-metoxi-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (9):

Se añadieron 2,5 kg de carbonato de potasio a una mezcla de 1,4 kg de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol, 14 l de n-butanol, 1,4 l de N,N-dimetilformamida y 1,4 l de agua. Se añadieron 1,57 kg de clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina. La suspensión resultante se calentó a 90 °C y se agitó a esta temperatura

durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A 50 °C se añadieron 8,4 kg de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después de la separación de fases la fase acuosa se extrajo con 12 l de n-butanol. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío hasta un volumen de aproximadamente 11 l. Se añadieron 10,7 l de *terc*-butil-metil éter a 50 °C. La mezcla resultante se enfrió a lo largo de 2 h hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La suspensión se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con *terc*-butil-metil éter y se secaron para proporcionar 1,85 kg (86 %).

Los 1,85 kg aislados se combinaron con 0,85 kg adicionales de material producido de acuerdo con el mismo procedimiento. Se añadieron 10,8 l de agua y la mezcla se calentó hasta 60 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min, después se enfrió a 45 °C a lo largo de 30 min y después a 0 °C a lo largo de 1 h. La suspensión se agitó a 0 °C durante 2 h y después se filtró. Los sólidos se lavaron con agua fría y se secaron para proporcionar 2,5 kg.

RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,88 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 6,63 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,41 (d, 1H).

HPLC: fase estacionaria: Kinetex C18 (150 mm, 3,0 mm DI, 2,6 μm de tamaño de partícula); fase móvil A: 0,5 ml de ácido trifluoroacético/1 l de agua; fase móvil B: 0,5 ml de ácido trifluoroacético/l acetronitrilo; detección UV a 256 nm; temperatura de horno: 40 °C; volumen de inyección: 2,0 μl; flujo 1,0 ml/min; gradiente lineal en 4 etapas: B 0 % -> B 6 % (20 min), B 6 % -> B 16 % (5 min), B 16 % -> B 28 % (5 min), B 28 % -> B 80 % (4 min), 4 minutos de pausa a B 80 %; pureza: >99,5 % (T_a=11,0min), subproductos potenciales relevantes: producto de degradación 1 a TRR (tiempo de retención relativo) de 0,60 (6,6 min) normalmente <0,05 %, 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol TRR 0,71 (7,8 min): normalmente <0,05 %, producto de degradación 2 TRR 1,31 (14,4 min): normalmente <0,05 %, 7-metoxi-5-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol TRR 1,39 (15,3 min): normalmente <0,05 %, 9-metoxi-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina TRR 1,43 (15,7 min): normalmente <0,05 %, producto de degradación 3 TRR 1,49 (16,4 min): normalmente <0,05 %, 7-metoxi-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-N-[3-(morfolin-4-il)propil]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina TRR 1,51 (16,7 min): normalmente <0,10 %, 8-(benciloxi)-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina TRR 2,56 (28,2 min): normalmente <0,05 %, 8-(benciloxi)-7-metoxi-N-[3-(morfolin-4-il)propil]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina TRR 2,59 (28,5 min): normalmente <0,05 %.

Ejemplo 8b: Etapa A8 (Procedimiento B): preparación de 7-metoxi-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (9):

Se suspendieron 13,53 g de 5-amino-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ol (que contenía aproximadamente 26 % en peso de agua) en 110 g de n-butanol. La mezcla se concentró al vacío (13,5 g de destilado recogido y descartado). Se añadieron 17,9 g de carbonato de potasio y 11,2 g de clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina. La mezcla resultante se calentó a 90 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C, y se añadieron 70 g de agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se concentró al vacío (54 g de destilado recogido y descartado). Se añadieron 90 g de *terc*-butil-metil éter a 65 °C. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C. La mezcla se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con *terc*-butil-metil éter y después se secaron al vacío para proporcionar 13,4 g (86 %).

Se suspendieron 13,1 g del material aislado en 65,7 g de agua. La mezcla se calentó a 60 °C. La solución resultante se enfrió lentamente a 0 °C. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar 12,0 g (92 %).

Ejemplo 9: Etapa A10: Preparación de ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico (9b)

Se disolvió 1 kg de 3,3-dimetoxipropanoato de metilo en 7 l de 1,4-dioxano. Se añadieron 1,58 kg de solución de metóxido de sodio (30 % en peso en metanol). La mezcla se calentó a reflujo, y se retiraron aproximadamente 4,9 kg de destilado. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió 0,5 kg de formiato de metilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después se añadió 0,71 kg de clorhidrato de guanidina, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo, y se agitó durante 2 h. Se añadieron 13,5 l de agua, seguidos de 0,72 kg de solución acuosa de hidróxido de sodio (45 % en peso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otra 0,5 h, y después se enfrió a 50 °C. Se añadieron 0,92 kg de ácido clorhídrico acuoso (25 % en peso) hasta alcanzarse pH 6. Se añadieron cristales de siembra, y se añadieron otros 0,84 kg de ácido clorhídrico acuoso (25 % en peso) a 50 °C hasta alcanzarse pH 2. La mezcla se enfrió a 20 °C y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró, los sólidos recogidos se lavaron dos veces con agua, después dos veces con metanol, proporcionando 0,61 kg (65 %).

Se combinaron cuatro lotes producidos de acuerdo con el procedimiento anterior (total 2,42 kg). Se añadieron 12 l de etanol, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con etanol y se secaron al vacío para proporcionar 2,38 kg.

A 800 g de este material se le añadieron 2,5 l de diclorometano y 4 l de agua, seguidos de 1375 ml de dicitlohexilamina. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos recogidos se descartaron. Las fases del material filtrado se separaron, y la fase orgánica se descartó. Se añadieron 345 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (45 % en peso) a la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con 2,5 l de

acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se descartó. El valor del pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 usando aproximadamente 500 ml de ácido clorhídrico (37 % en peso). La mezcla se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con agua y se secaron, proporcionando 405 g.

5 Los 405 g se combinaron con un segundo lote de calidad comparable (152 g). Se añadieron 2 l de acetato de etilo y 6 l de agua, seguidos de 480 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (45 % en peso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Las fases se separaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 con aproximadamente 770 ml de ácido clorhídrico acuoso (37 % en peso). La mezcla se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con agua y se secaron para proporcionar 535 g.

RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7,46 (s a, 2H); 8,66 (s, 2H), 12,72 (s a, 1H).

10 **Ejemplo 10: Etapa A9: preparación de copanlisib (10)**

Una mezcla de 1250 g de 7-metoxi-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina, 20,3 kg de N,N-dimetilformamida, 531 g de ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico, 425 g de N,N-dimetilaminopiridina y 1000 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con N,N-dimetilformamida, después etanol, y se secaron a 50 °C para proporcionar 1,6 kg (96 %). El material aislado se convirtió directamente en el diclorhidrato.

15

Ejemplo 11: Etapa A11: preparación de diclorhidrato de copanlisib (11)

A una mezcla de 1,6 kg de copanlisib y 4,8 kg de agua se le añadieron 684 g de ácido clorhídrico acuoso (32 % en peso) manteniendo la temperatura entre 20 y 25 °C hasta alcanzarse un pH de entre 3 y 4. La mezcla resultante se agitó durante 10 min, y se verificó el pH (pH 3,5). La mezcla se filtró, y la torta de filtrado se lavó con 0,36 kg de agua. Se añadieron 109 g de ácido clorhídrico acuoso al material filtrado hasta alcanzarse pH entre 1,8 y 2,0. La mezcla se agitó durante 30 min y se verificó el pH (pH 1,9). Se añadieron 7,6 kg de etanol lentamente a lo largo de 5 h a entre 20 y 25 °C, y se detuvo la adición después de 20 min durante 1 h cuando comenzó la cristalización. Después de completar la adición de etanol la suspensión resultante se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con una mezcla de etanol-agua y finalmente etanol, y después se secaron al vacío para proporcionar 1,57 kg de diclorhidrato de copanlisib (85 %).

20

25 RMN-¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,32 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,19 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (s a, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,97 (s, 2H), 11,28 (s a, 1H), 12,75 (s a, 1H), 13,41 (s a, 1H).

HPLC: fase estacionaria: Kinetex C18 (150 mm, 3,0 mm DI, 2,6 µm de tamaño de partícula); fase móvil A: 2,0 ml de ácido trifluoroacético/1 l de agua; fase móvil B: 2,0 ml de ácido trifluoroacético/ acetonitrilo; detección UV a 254 nm, cambio después de 1 minuto a 282 nm; temperatura de horno: 60 °C; volumen de inyección: 2,0 µl; flujo 1,7 ml/min; gradiente lineal, después de 1 minuto corrida isocrática en 2 etapas: B 0 % -> B 18 % (9 min), B 18 % -> B 80 % (2,5 min), 2,5 minutos de pausa a B 80 %; pureza: >99,8 % (Ta=6,1 min), subproductos potenciales relevantes: ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico a TRR (tiempo de retención relativo) de 0,10 (0,6 min) normalmente <0,01 %, 4-dimetilaminopirimidina TRR 0,26 (1,6 min): normalmente <0,01 %, 7-metoxi-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina TRR 0,40 (2,4 min): normalmente <0,03 %, subproducto 1 TRR 0,93 (5,7 min): normalmente <0,05 %, subproducto 6 TRR 1,04 (6,4 min): normalmente <0,05 %, 2-amino-N-[3-(2-aminoetil)-8-metoxi-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]pirimidin-5-carboxamida TRR 1,12 (6,9 min): normalmente <0,10 %, 2-aminopirimidin-5-carboxilato de 5-[[2-aminopirimidin-5-il]carbonil]amino]-7-metoxi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-8-ilo TRR 1,41 (8,6 min): normalmente <0,01 %.

30

Ejemplo 12: Etapa A11: ejemplo de preparación adicional de diclorhidrato de copanlisib (11)

Se añadieron 99 ml de ácido clorhídrico (37 % en peso) a una mezcla de 300 g de copanlisib y 1450 ml de agua a 24 – 30 °C, y se agitaron a 30 °C durante 10 min. La mezcla se filtró y el residuo filtrado se lavó dos veces con 25 ml de agua. Se añadieron 6,0 l de etanol al material filtrado a temperatura ambiente a lo largo de 18 minutos. La suspensión resultante se calentó hasta 76 °C y se agitó a 76 – 78 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 22 °C, y se agitó durante una hora a esta temperatura. La suspensión se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con una mezcla de 120 ml de agua y 480 ml de etanol. La suspensión se filtró, y los cristales recogidos se secaron a 40 °C al vacío para proporcionar 295 g de diclorhidrato de copanlisib en forma de hidrato II.

45

Agua (Karl-Fisher): 7,9 %

50 Cloruro (cromatografía iónica): 11,7 %

DRXP: Hidrato II

Condiciones de Medición:

Eje de barrido	2θ-ω
Posición Inicial [°2θ]	2,0000
Posición Final [°2θ]	37,9900
K-Alfa1 [Å]	1,54060
Configuración del Generador	35 mA, 45 kV

(continuación)

Tipo de Difractómetro	Difractómetro de transmisión
Monocromador de Haz Incidente	Sí
Centrifugado	No

El difractograma de rayos X se proporciona en la Figura 1.

Ejemplo 13: Etapa A11: ejemplo de preparación adicional de diclorhidrato de copanlisib (11)

5 Se añadieron 9,10 g de ácido clorhídrico (25 % en peso) a una mezcla de 15 g de copanlisib en 37,5 g de agua. La mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se filtró. El residuo filtrado se lavó con 7,0 g de agua. El material filtrado se añadió a 70,6 g de etanol a 40 °C a lo largo de una hora. Se usaron otros 2,0 g de agua para aclarar el equipo de adición. La suspensión resultante se enfrió a 23 °C a lo largo de una hora y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La suspensión se filtró, y los cristales recogidos se lavaron dos veces con una mezcla de 17,9 g de etanol y 7,5 g de agua, y después se secaron al aire para proporcionar 17,0 g de diclorhidrato de copanlisib en forma de hidrato II.

10 Pureza por HPLC: 99,9 %, <0,06 % de 2-amino-N-{3-(2-aminoetil)-8-metoxi-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}pirimidin-5-carboxamida
 Pérdida por secado (120 °C, 30 minutos): 12,9 % en peso
 Etanol (espacio de cabeza-GC): < 0,1 %
 15 DRXP: Hidrato II

Condiciones de Medición:

Comentario	Configuración= Etapa de Centrifugado Reflexión-Transmisión,
Eje de barrido	Gonio
Posición Inicial [°2θ]	2,0066
Posición Final [°2θ]	37,9906
Material del Ánodo	Cu
K-Alfa1 [Å]	1,54060
K-Alfa2 [Å]	1,54443
K-Beta [Å]	1,39225
Relación K-A2/K-A1	0,50000
Configuración del Generador	40 mA, 40 kV
Monocromador de Haz Incidente	espejo de rayos X de enfoque
Centrifugado	Sí

El difractograma de rayos X se proporciona en la Figura 2.

Ejemplo 14: Etapa A11: ejemplo adicional de preparación de diclorhidrato de copanlisib (11)

20 Se disolvieron 17 g de diclorhidrato de copanlisib en 66 g de agua. La solución transparente se añadió a 127,5 g de etanol a 40 °C a lo largo de 1 hora. El equipo de adición se aclaró con 2 g de agua. La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos, y después se enfrió a 0 °C a lo largo de 3 horas. La suspensión se filtró. Los cristales recogidos se lavaron tres veces con 20 ml de una mezcla de etanol:agua 3:1 (v/v), y después se secaron al aire para proporcionar 15,8 g de diclorhidrato de copanlisib en forma de hidrato II.

25 Pureza por HPLC: 99,9 %, 0,06 % de 2-amino-N-{3-(2-aminoetil)-8-metoxi-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}pirimidin-5-carboxamida
 Pérdida de masa (análisis termogravimétrico): 12,3 % en peso
 Agua (Karl-Fisher): 12,0 % en peso
 Etanol (espacio de cabeza-GC): < 0,1 %
 DRXP: Hidrato II

30

Condiciones de Medición:

Comentario	Barrido 2-80 Trans (cubeta de lámina metálica STOIE)
Eje de barrido	Gonio
Posición Inicial [°2θ]	2,0066
Posición Final [°2θ]	37,9906
Material del Ánodo	Cu
K-Alfa1 [Å]	1,54060
K-Alfa2 [Å]	1,54443
K-Beta [Å]	1,39225
Relación K-A2/K-A1	0,50000

(continuación)

Configuración del Generador	40 mA, 40 kV
Monocromador de Haz Incidente	espejo de rayos X de enfoque
Centrifugado	Sí

El difractograma de rayos X se proporciona en la Figura 3.

Ejemplo 15: Etapa A11: ejemplo de preparación adicional de diclorhidrato de copanlisib (11)

5 Se añadieron 7,3 g de ácido clorhídrico a una mezcla de 12 g de copanlisib y 33 g de agua a un máximo de 30 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 min, y después se filtró. El residuo filtrado se lavó con 6 g de agua. Se añadieron 11,5 g de etanol al material filtrado a 23 °C a lo largo de 1 hora. Después de completarse la adición la mezcla se agitó durante 1 hora a 23 °C. Se añadieron otros 59 g de etanol a la mezcla a lo largo de 3 horas. Después de completarse la adición la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró. Los cristales recogidos se lavaron tres veces con una mezcla de 11,9 g de etanol y 5,0 g de agua y después se secaron al aire para proporcionar 14,2 g de diclorhidrato de copanlisib en forma de hidrato I.

10 Pureza por HPLC: > 99,8 %; < 0,05 % de 2-amino-N-{3-(2-aminoetil)-8-metoxi-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}pirimidin-5-carboxamida
 Pérdida de masa (análisis termogravimétrico): 14,5 % en peso
 Agua (Karl-Fisher): 14,1 %
 15 Etanol (espacio de cabeza-GC): < 0,1 %
 Cloruro (Cromatografía iónica): 11,9 %
 DRXP: Hidrato I

Condiciones de Medición:

Comentario	Configuración= Etapa de Centrifugado Reflexión-Transmisión,
Origen de los datos brutos	Medición DRX (*.XRDML)
Eje de barrido	Gonio
Posición Inicial [°2θ]	2,0066
Posición Final [°2θ]	37,9906
Material del Ánodo	Cu
K-Alfa1 [Å]	1,54060
K-Alfa2 [Å]	1,54443
K-Beta [Å]	1,39225
Relación K-A2/K-A1	0,50000
Configuración del Generador	40 mA, 40 kV
Monocromador de Haz Incidente	espejo de rayos X de enfoque
Centrifugado	Sí

El difractograma de rayos X se proporciona en la Figura 4.

Ejemplo 16: Etapa A11: ejemplo de preparación adicional de diclorhidrato de copanlisib (11)

20 Se añadieron 9,1 kg de ácido clorhídrico (25 % en peso) a una mezcla de 14,7 kg de copanlisib y 41,9 kg de agua una temperatura máxima de 28 °C. La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 80 minutos hasta que se formó una solución transparente. La solución se transfirió a un segundo recipiente de reacción, y las líneas de transferencia se aclararon con 6 kg de agua. Se añadieron 14,1 kg de etanol lentamente a lo largo de 70 minutos a 23 °C. Una vez completa la adición de etanol, la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 hora. Se añadieron otros 72,3 kg de etanol lentamente a lo largo de 3,5 horas a 23 °C, y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La suspensión se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron dos veces con 31 kg de una mezcla de etanol-agua (2,4:1 (p/p)). El producto se secó al vacío con una temperatura de camisa máxima de 40 °C durante 3,5 horas para proporcionar 15,0 kg de diclorhidrato de copanlisib en forma de hidrato I.

30 Pureza por HPLC: > 99,9 %; < 0,05 % de 2-amino-N-{3-(2-aminoetil)-8-metoxi-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}pirimidin-5-carboxamida
 Pérdida por secado: 14,7 % en peso
 Cloruro (Titulación): 10,8 %
 Agua (Karl-Fisher): 14 %
 35 DRXP: Hidrato I

Condiciones de Medición:

Eje de barrido	Gonio
Posición Inicial [°2θ]	2,0066
Posición Final [°2θ]	37,9906

(continuación)

Material del Ánodo	Cu
K-Alfa1 [Å]	1,54060
K-Alfa2 [Å]	1,54443
K-Beta [Å]	1,39225
Relación K-A2/K-A1	0,50000
Configuración del Generador	40 mA, 40 kV
Monocromador de Haz Incidente	espejo de rayos X de enfoque
Centrifugado	Sí

El difractograma de rayos X se proporciona en la Figura 5.

DRXP (TABLA)

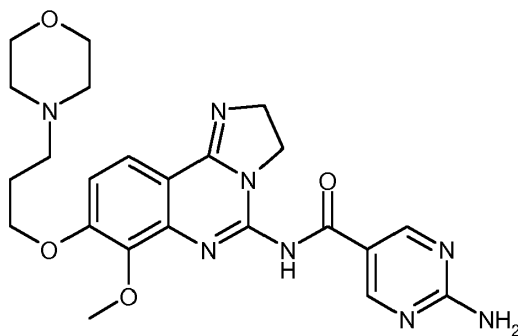
Picos Máximos [2 Theta]				
Ejemplo 16 (Hidrato I)	Ejemplo 15 (Hidrato I)	Ejemplo 12 (Hidrato II)	Ejemplo 14 (Hidrato II)	Ejemplo 13 (Hidrato II)
5,6	5,6	5,7	5,7	5,7
6,5	6,5	7,3	6,0	7,3
7,0	7,0	9,7	7,3	9,7
10,0	9,9	11,3	9,7	11,4
10,9	10,9	12,8	11,4	12,8
11,3	11,3	14,0	12,9	14,0
12,2	12,3	14,5	14,1	14,5
13,0	13,0	15,5	14,6	15,5
13,8	13,1	16,4	14,7	16,5
13,9	13,8	16,9	15,4	16,9
15,4	14,0	17,4	16,6	17,4
15,8	15,4	18,5	17,0	17,7
16,6	15,8	19,2	17,5	18,6
17,5	16,0	19,5	17,8	19,3
17,7	17,7	20,7	18,0	19,5
18,1	18,1	21,2	18,6	20,7
18,4	18,4	21,8	18,9	20,8
18,8	18,9	22,8	19,4	21,3
19,0	19,1	23,2	19,4	22,0
19,6	19,5	23,6	19,6	22,3
20,0	19,9	24,1	20,8	22,9
20,7	20,2	25,2	21,0	23,3
21,0	20,8	25,9	21,4	23,7
21,2	21,1	26,2	22,1	24,2
21,5	21,5	26,8	22,5	25,2
21,8	22,0	27,6	23,1	26,0
21,9	22,4	28,2	23,3	26,3
22,4	22,7	28,8	23,8	26,9
22,9	22,9	29,6	24,3	26,9
23,3	23,0	30,6	24,4	27,8
24,3	23,5	31,2	25,3	28,2
24,7	24,3	31,9	26,1	28,9
25,1	24,7	33,6	26,4	29,8
25,8	25,1	34,4	27,0	30,8
26,0	25,6	36,9	27,9	31,3
26,4	25,8		28,4	32,2
26,8	26,1		29,1	32,6
27,2	26,4		29,4	33,6
27,5	26,5		30,1	34,7

(continuación)

Picos Máximos [2 Theta]				
Ejemplo 16 (Hidrato I)	Ejemplo 15 (Hidrato I)	Ejemplo 12 (Hidrato II)	Ejemplo 14 (Hidrato II)	Ejemplo 13 (Hidrato II)
28,0	26,8		31,0	35,6
28,4	27,2		31,6	36,6
28,7	27,5		32,1	37,1
29,3	28,0		32,7	
29,7	28,6		33,9	
30,0	29,0		35,0	
30,3	29,3		35,8	
30,8	29,7		36,6	
31,3	30,1		37,3	
32,4	30,3			
33,0	30,6			
33,5	30,8			
34,0	31,1			
35,7	31,4			
36,1	31,7			
36,4	32,0			
36,6	32,4			
37,3	32,5			
	33,6			
	34,0			
	35,1			
	35,8			
	36,1			
	36,9			
	37,5			

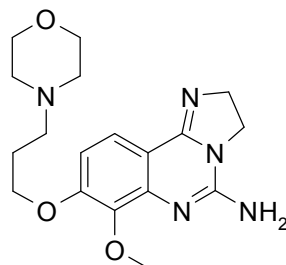
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de copanlisib (10):



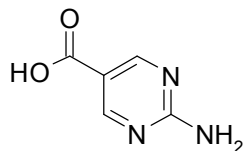
(10),

5 que comprende la etapa siguiente A9:
en la que un compuesto de fórmula (9):



(9)

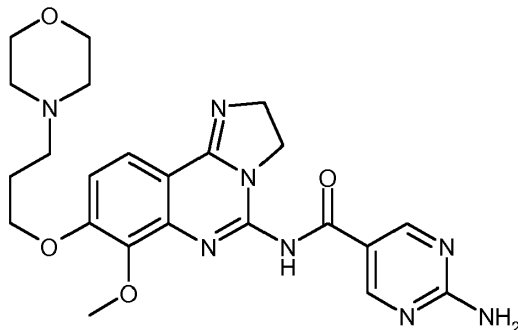
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (9b):



10

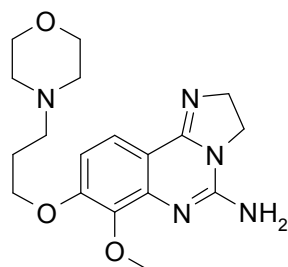
(9b)

proporcionando de este modo copanlisib (10):



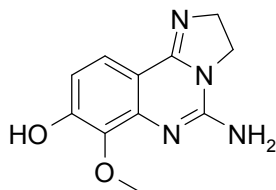
(10);

15 en el que dicho compuesto de fórmula (9):



(9)

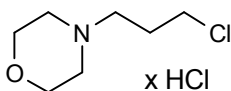
se prepara por medio de la siguiente etapa A8:
en la que un compuesto de fórmula (8):



5

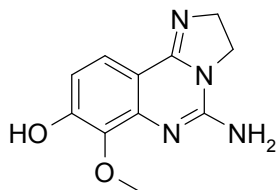
(8),

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (8a):



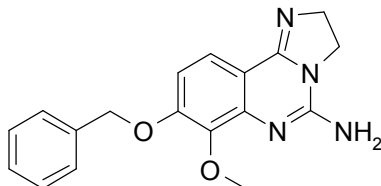
(8a)

10 en un disolvente,
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (9);
en el que dicho compuesto de fórmula (8):



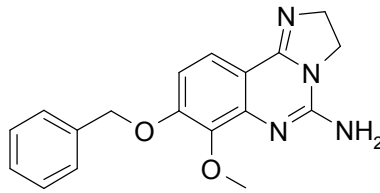
(8)

15 se prepara por medio de la siguiente etapa A7:
en la que un compuesto de fórmula (7):



(7),

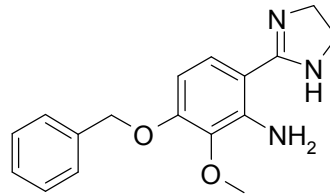
20 se hace reaccionar con un agente reductor, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (8);
donde dicho compuesto de fórmula (7):



(7)

se prepara por medio de la siguiente etapa A6:
en la que un compuesto de fórmula (6):

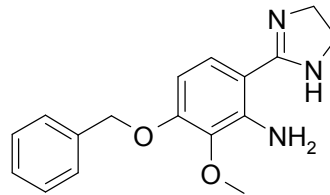
5



(6)

se hace reaccionar con un agente de hibridación,
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (7);
donde dicho compuesto de fórmula (6):

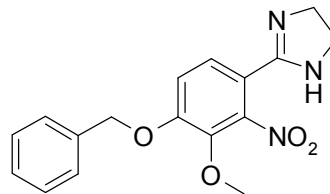
10



(6)

se prepara por medio de la siguiente etapa A5:
en la que un compuesto de fórmula (5):

15



(5)

se hace reaccionar con un agente reductor, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (6).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa A9 es en presencia de un catalizador, tal como N,N-dimetil-4-aminopiridina, por ejemplo.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa A9 es en presencia de un agente de acoplamiento, tal como clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, por ejemplo.

20

4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa A9 es en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, por ejemplo.

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa A8 es en

presencia de una base, tal como carbonato de potasio, por ejemplo.

6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en dicha etapa A8, dicho disolvente es n-butanol.

5 7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha etapa A8 es con calentamiento, tal como a reflujo, por ejemplo.

8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en dicha etapa A7, dicho agente reductor es hidrógeno.

10 9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que dicha etapa A7 es en presencia de un catalizador, tal como un catalizador metálico tal como paladio sobre carbón, por ejemplo, en particular paladio al 5 % sobre carbón que está humedecido con agua, opcionalmente disuelto en un disolvente o en suspensión en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, por ejemplo.

10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la etapa A7 es en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, por ejemplo.

15 11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la etapa A6 es en presencia de una base, tal como trietilamina, por ejemplo.

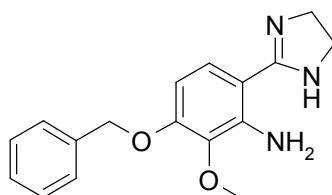
12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que en la etapa A6, dicho agente de hibridación es bromuro de cianógeno (también conocido como cianuro de bromo).

13. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la etapa A6 es en un disolvente, tal como acetonitrilo o diclorometano, por ejemplo.

20 14. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que en la etapa A5, dicho agente reductor es hidrógeno.

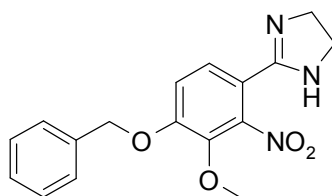
25 15. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que dicha etapa A5 es en presencia de un catalizador, tal como un catalizador bimetalico tal como platino/hierro sobre carbón, por ejemplo, en particular Pt al 1 %/Fe/C al 0,2 %, que está humedecido con agua, opcionalmente disuelto en un disolvente o en suspensión en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, por ejemplo.

16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que dicho compuesto de fórmula (6):



(6)

30 se prepara por medio de la siguiente etapa A5: en la que un compuesto de fórmula (5):

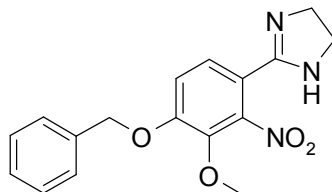


(5)

35 se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador bimetalico, que es Pt al 1 %/Fe/C al 0,2 % que está humedecido con agua en suspensión en tetrahidrofurano, proporcionando de este modo un compuesto de

fórmula (6).

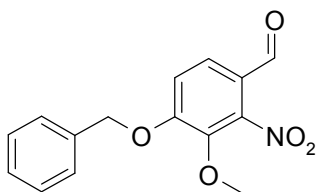
17. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que dicho compuesto de fórmula (5):



5

(5)

se prepara por medio de la siguiente etapa A4:
en la que un compuesto de fórmula (4):



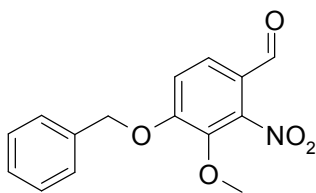
(4)

10 se hace reaccionar con etilendiamina,
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (5).

18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la etapa A4 es en presencia de N-bromosuccinimida.

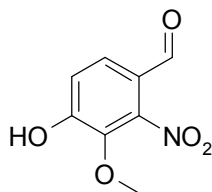
15 19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en el que la etapa A4 es en una mezcla de disolventes, tales como metanol y acetonitrilo, por ejemplo.

20. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que dicho compuesto de fórmula (4):



(4),

20 se prepara por medio de la siguiente etapa A3,
en la que un compuesto de fórmula (3):



(3),

se hace reaccionar con bromuro de bencilo,

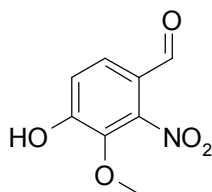
proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (4).

21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la etapa A3 es en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida, por ejemplo.

5 22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en el que dicha etapa A3 es en presencia de una basa, tal como carbonato de potasio, por ejemplo.

23. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en el que dicha etapa A3 es con calentamiento, tal como a reflujo, por ejemplo.

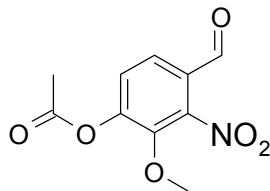
24. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en el que dicho compuesto de fórmula (3):



10

(3),

se prepara por medio de la siguiente etapa A2, en la que un compuesto de fórmula (2):



15

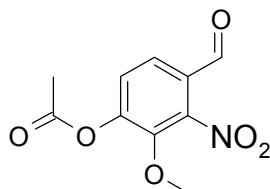
(2),

se hace reaccionar con una base, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (3).

25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que en dicha etapa A2, dicha base es carbonato de potasio.

20 26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en el que la etapa A2 es en un disolvente, tal como metanol, por ejemplo.

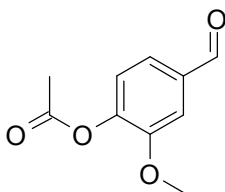
27. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en el que dicho compuesto de fórmula (2):



25

(2),

se prepara por medio de la siguiente etapa A1, en la que un compuesto de fórmula (1):

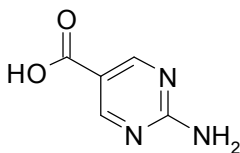


(1)

se hace reaccionar, en solución en un disolvente, con ácido nítrico y ácido sulfúrico, proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (2).

5 28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, en el que en la etapa A1, dicho disolvente es diclorometano.

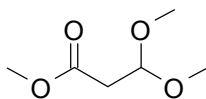
29. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que dicho compuesto de fórmula (9b):



(9b)

10

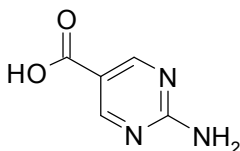
se prepara mediante la etapa siguiente A10:
en la que un compuesto de fórmula (9a):



(9a)

- 15 a) se hace reaccionar con una base, con calentamiento, después,
b) después de enfriar, se añade formiato de metilo, después
c) se añade clorhidrato de guanidina, seguido de calentamiento, después,
d) se añade agua y una solución acuosa de una base, seguido de calentamiento, después,
e) se añade una solución acuosa de un ácido mineral,
f) se añade una amina, y se filtra, después
- 20 g) se añade una solución acuosa de una base fuerte, después
h) se añade una solución acuosa de un ácido mineral,

proporcionando de este modo un compuesto de fórmula (9b):



(9b).

25 30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, en el que en dicha etapa A10, a), dicha base es metóxido de sodio.

31. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29 o 30, en el que la etapa A10, a) es en un disolvente, tal como 1,4-dioxano, por ejemplo.

30 32. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en el que en la etapa A10, a), dicho calentamiento es a reflujo.

33. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32, en el que en la etapa A10, b)

dicho enfriamiento es a temperatura ambiente.

34. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, en el que en dicha etapa A10, c) dicho calentamiento es a reflujo.

5 35. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 34, en el que en dicha etapa A10, d), dicha base es hidróxido de sodio.

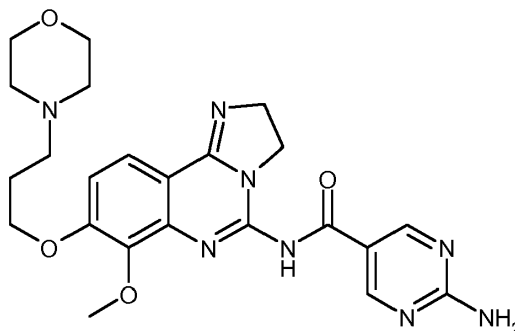
36. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 35, en el que en dicha etapa A10, e), dicho ácido mineral es ácido clorhídrico.

37. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 36, en el que en la etapa A10, f), dicha amina es dicitclohexilamina.

10 38. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 37, en el que en dicha etapa A10, g), dicha base fuerte es hidróxido de sodio.

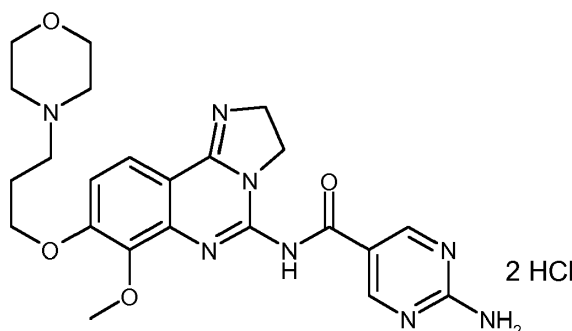
39. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 38, en el que en dicha etapa A10, h), dicho ácido mineral es ácido clorhídrico.

15 40. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, que comprende adicionalmente la etapa siguiente A11:
en la que el copanlisib, de fórmula (10):



(10)

se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno, proporcionando de este modo diclorhidrato de copanlisib (11):



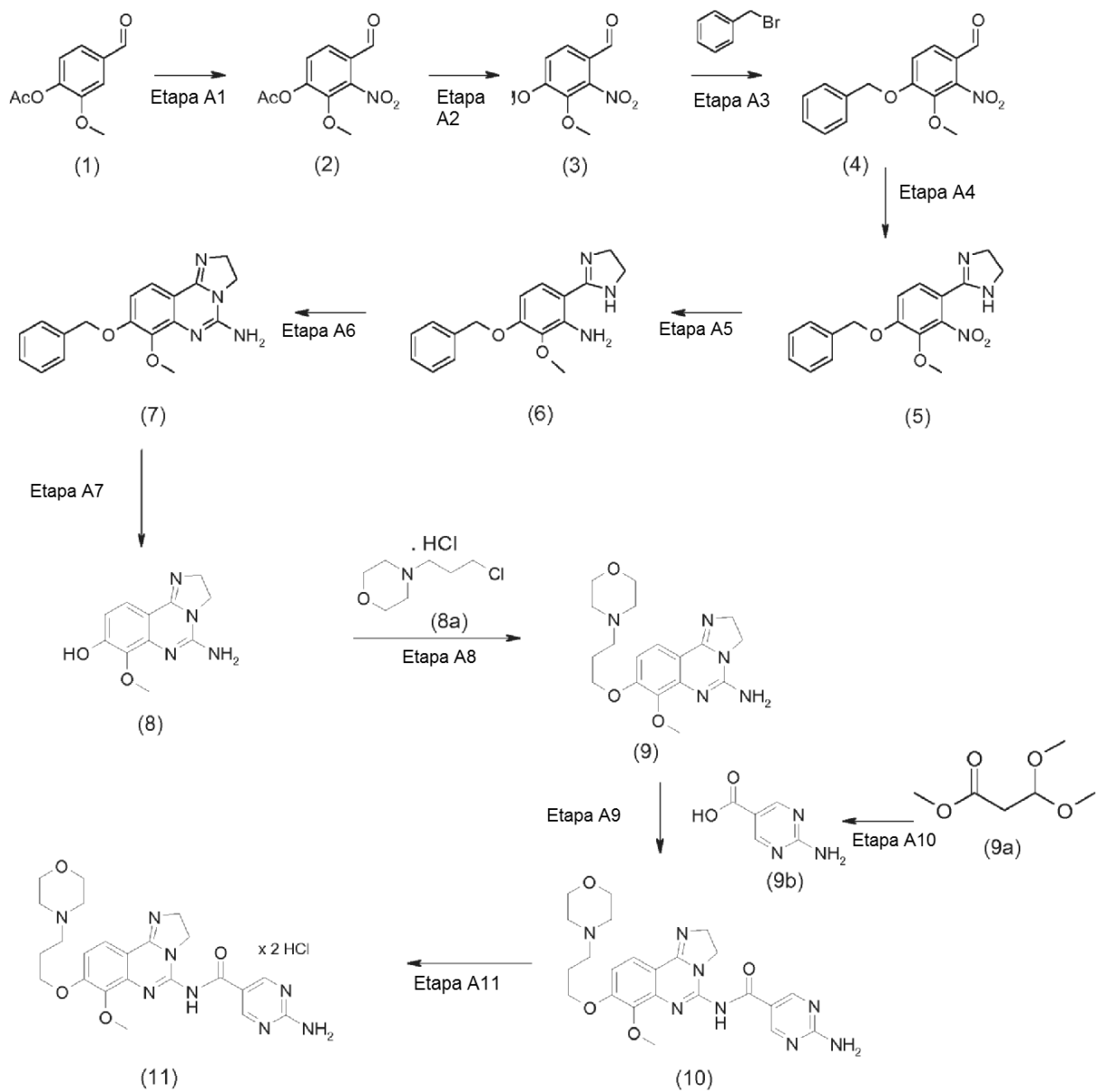
(11).

41. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 40, en el que dicho cloruro de hidrógeno es ácido clorhídrico,

20 42. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en el que el copanlisib (10) o el diclorhidrato de copanlisib (11) se preparan por medio de las siguientes etapas mostradas en el Esquema de Reacción 3, dado a continuación:

25

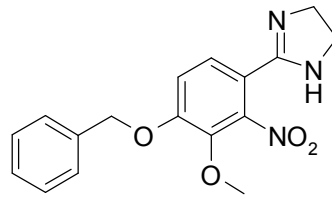
Esquema de Reacción 3:



43. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42, en el que dicho diclorhidrato de copanlisib (11) se encuentra en forma de diclorhidrato de copanlisib hidratado I.

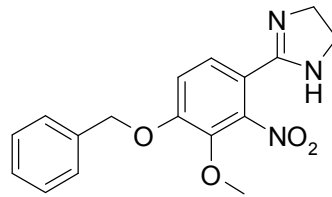
5 44. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42, en el que dicho diclorhidrato de copanlisib (11) se encuentra en forma de diclorhidrato de copanlisib hidratado II.

45. Un compuesto:



(5).

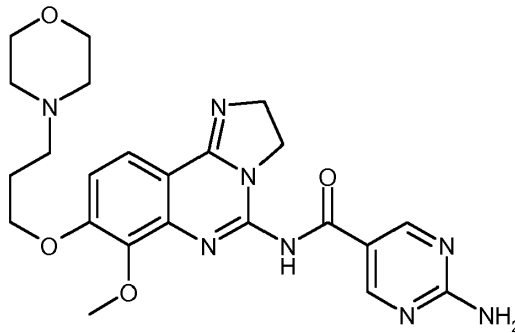
46. Uso de un compuesto:



(5),

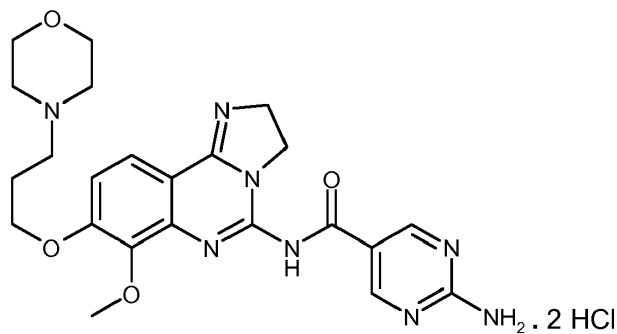
5

para preparar copanlisib (10):



(10),

10 o diclorhidrato de copanlisib (11):



(11),

o diclorhidrato de copanlisib hidrato I,
o diclorhidrato de copanlisib hidrato II.

15

Figura 1

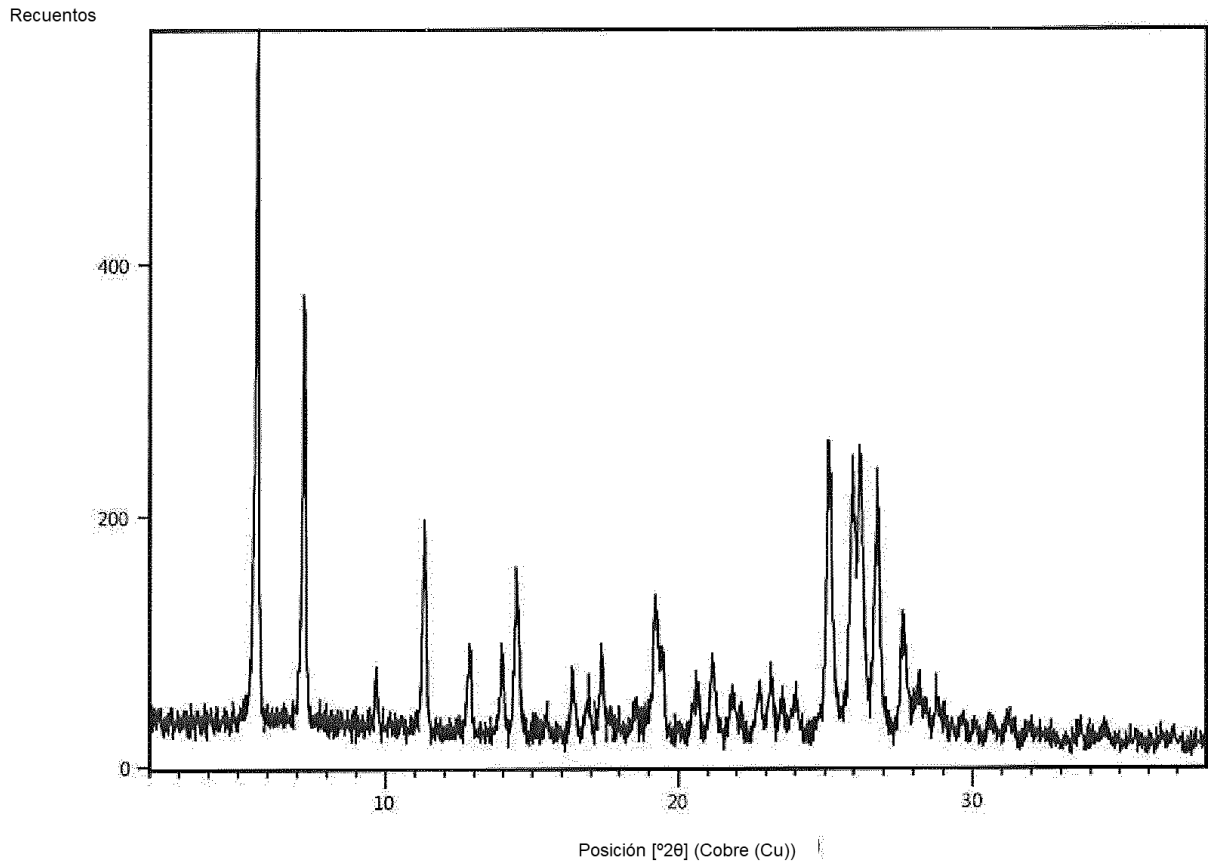


Figura 2

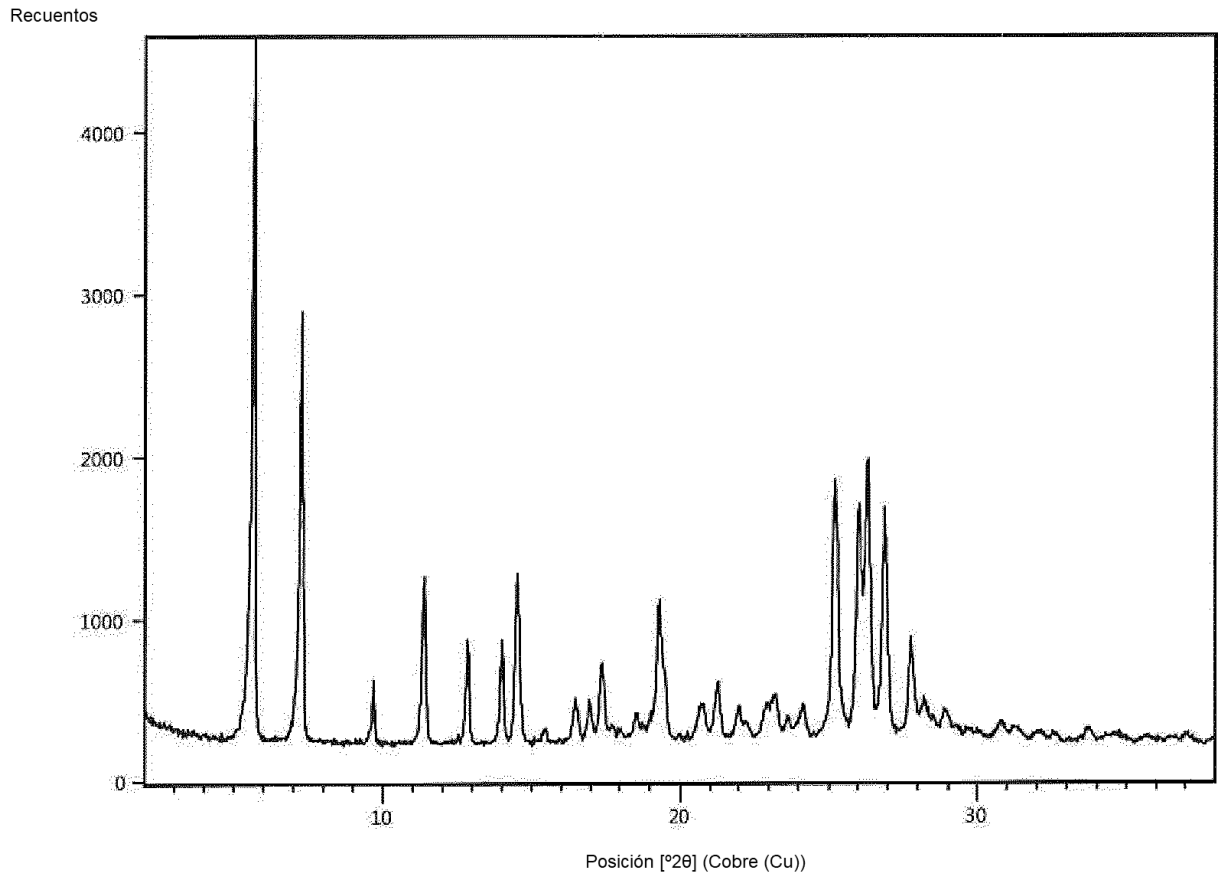


Figura 3

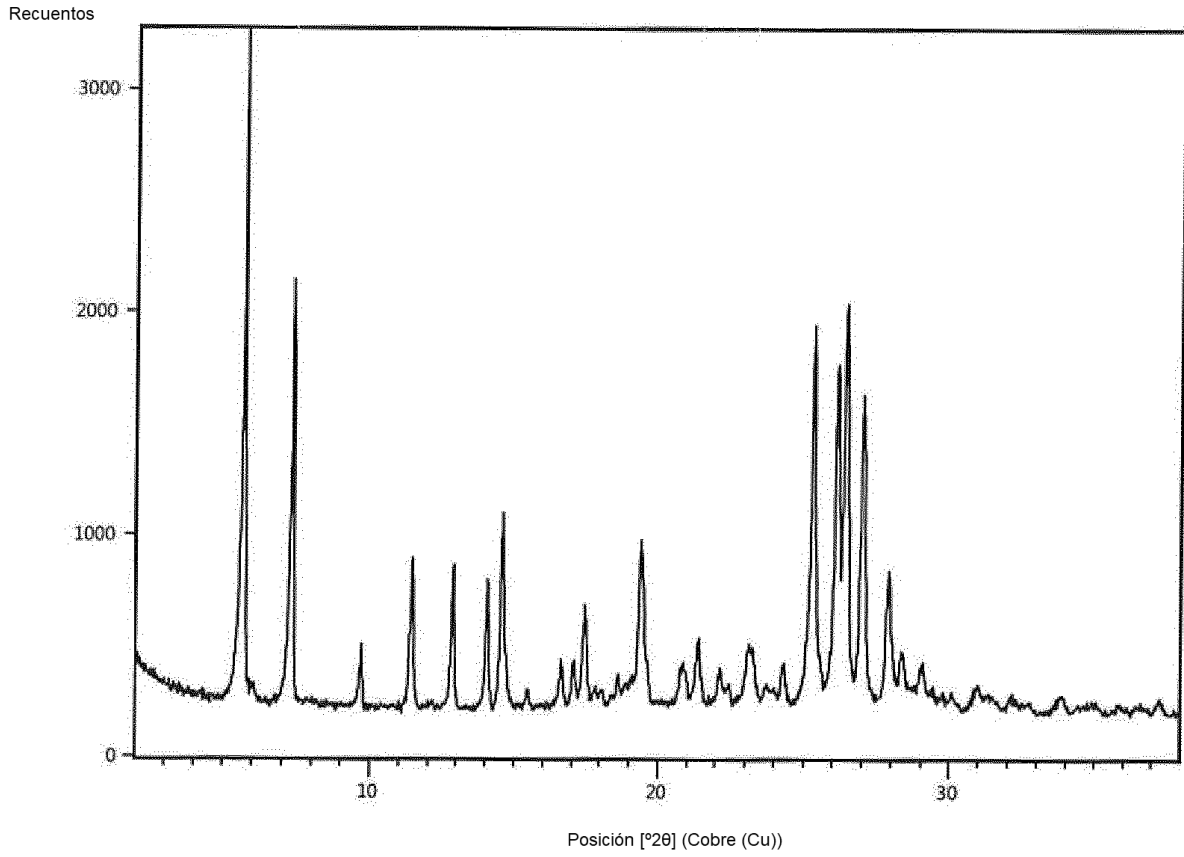


Figura 4

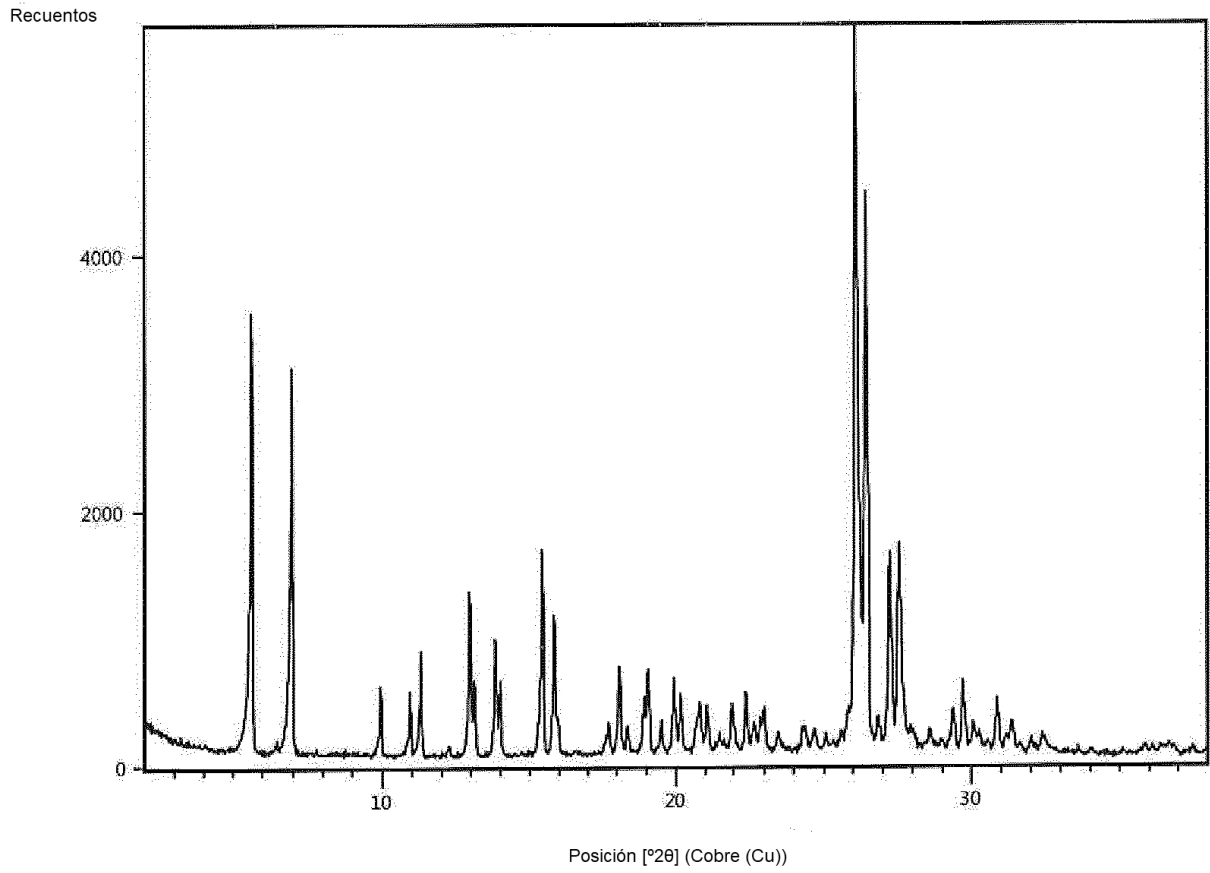


Figura 5

