



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015007243-7 B1



(22) Data do Depósito: 21/10/2013

(45) Data de Concessão: 08/02/2022

(54) Título: PROCESSO APERFEIÇOADO PARA FABRICAÇÃO DE 5-(2,6-DI-4-MORFOLINIL-4-PIRIMIDINIL)-4-TRIFLUOROMETILPIRIDIN-2-AMINA

(51) Int.Cl.: C07D 401/14; C07D 401/04; C07D 239/28; C07D 239/42; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 02/07/2013 US 61/842,101; 23/10/2012 US 61/717,237.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): MURAT ACEMOGLU; DIETMAR FLUBACHER; NICOLE BIERI; PASCAL MICHEL; RASMUS MOSE; HANS STETTLER; MARIA CATERINA TESTA; JÖRG BROZIO; FRANK SCHAEFER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2013071996 de 21/10/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/064058 de 01/05/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/03/2015

(57) Resumo: PROCESSO MELHORADO PARA FABRICAÇÃO DE 5-(2,6-DI-4-MORFOLINIL-4-PIRIMIDINIL)-4-TRIFLUOROMETILPIRIDIN-2-AMINA. A presente invenção refere-se a processos melhorados para fabricação de um composto, 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina, seu sal de monoclóridato e intermediários do mesmo.

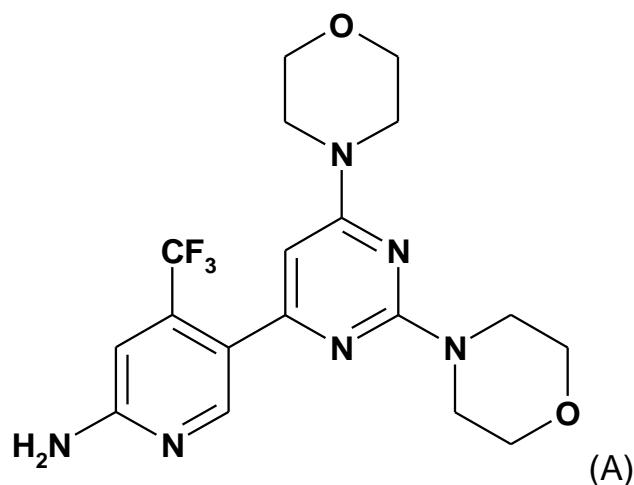
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"PROCESSO APERFEIÇOADO PARA FABRICAÇÃO DE 5-(2,6-DI-4-MORFOLINIL-4-PIRIMIDINIL)-4-TRIFLUOROMETILPIRIDIN-2-AMINA".

Campo da Invenção

[001] A presente invenção se refere a novas etapas melhoradas na fabricação de processos para derivados de pirimidina, a intermediários dos mesmos e à fabricação dos intermediários. A presente invenção é direcionada a processos aperfeiçoados para fabricação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Composto A, vide abaixo), o sal de monoclóridato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina e intermediários do mesmo.

Antecedentes da Invenção

[002] O documento WO 2007/084786 (data da prioridade: 20 de janeiro de 2006) descreve certos derivados de pirimidina que têm propriedades de inibição de fosfatidilinositol 3-cinase (doravante referido como "PI3K"), seu uso como produtos farmacêuticos e processos de fabricação dos mesmos. Um derivado de pirimidina descrito no documento WO 2007/084786 é o inibidor seletivo fosfatidilinositol 3-cinase do composto 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina, doravante referido como "Composto A" ou "o composto da Fórmula A".



[003] O Composto A é descrito no documento WO 2007/084786 na forma livre e como o sal de ácido clorídrico. O processo de fabricação para preparar o Composto A é descrito no Exemplo 10 desse documento. Os processos de fabricação daqui são, embora adequados para produção em pequena escala, considerados como desvantajosos para produção comercial.

[004] O WO PCT/US2011/053808 descreve um processo para fabricação de compostos de pirimidina, incluindo o Composto A, e seus sais correspondentes e polimorfos. O processo de preparação do composto A e do sal de monocloridrato é resumido na Figura 1. A segunda etapa do processo que leva ao ácido borônico ou éster borônico é complicada, com rendimentos variando de 30 a 6%. A escolha da base requerida para reagir com o próton borônico da amida é crítica e requer 5 equivalentes de amida de lítio além dos 2,5 equivalentes de butil-lítio em baixa temperatura para a reação de troca de Li/Br. Complicações adicionais surgem da precipitação do ânion. Além disso, o ácido borônico é instável em pH alto (> 9) e pH baixo (<1). A etapa de acoplamento de Suzuki também é complicada pelo catalisador de Pd requerido e remoção do catalisador de Pd durante o desenvolvimento. A etapa de formação de sal também é complicada, como adição de mais de 1 equivalente dos resultados de HCl na formação do sal de monocloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina junto com quantidades do sal de dicloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina, o último sal limitando a pureza do sal de monocloridrato.

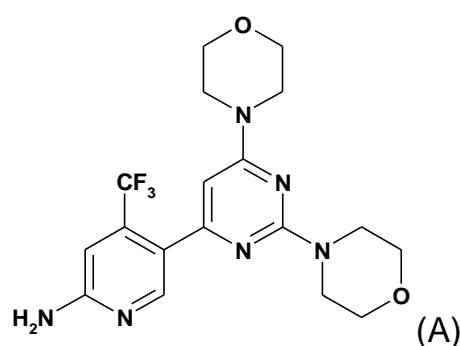
[005] Há uma necessidade para métodos de fabricação aperfeiçoados de tais compostos, especialmente onde a pureza dos compostos intermediários melhora a pureza do princípio ativo do produto, do Composto A e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Em particular, há uma necessidade de prover processos que preencham um

ou mais dos critérios a seguir: escalonável, mais seguro; maior pureza global; maior rendimento e mais econômico, conforme comparado ao processo descrito.

Sumário da Invenção

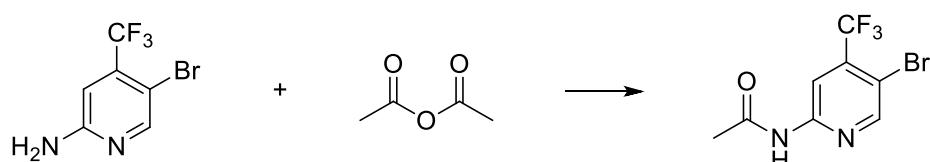
[006] Consequentemente, a invenção provê assim métodos aperfeiçoados para fabricação do Composto A, que é resumido nas Figuras 2 a 5.

[007] Consequentemente, a invenção provê um processo para fabricação de um composto da Fórmula A

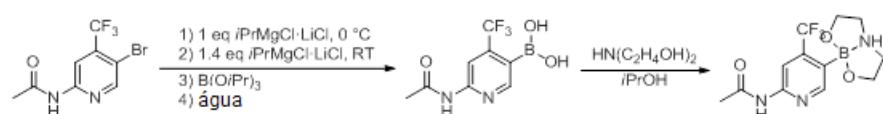


compreendendo as etapas de:

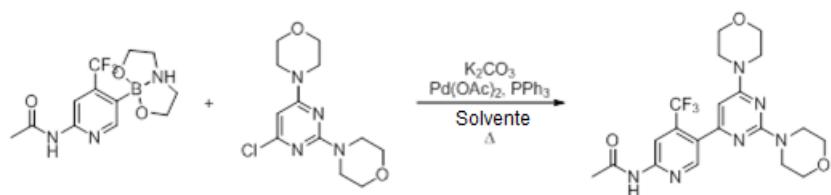
(a) acilação de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina para formar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



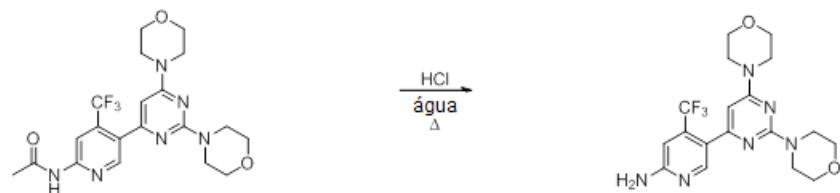
(b) reação de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida com um reagente de alquila Grignard seguido por um trialquilborato e 2,2'-azanodi-ildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



(c) acoplamento de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida com 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-diil)di[morfolina] através de uma reação de Suzuki catalisada por paládio para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

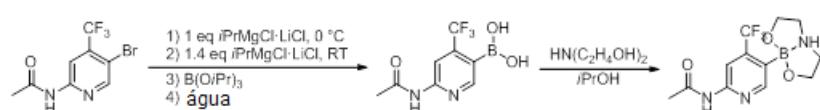


(d) hidrolização de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida sob condições acídicas para formar o composto da Fórmula A



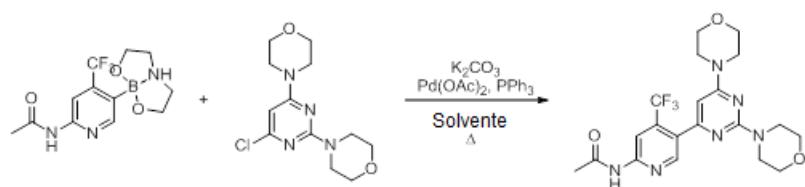
[008] A invenção também provê um processo de fabricação de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida compreendendo as etapas de:

- (a) reação de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida com cloreto de isopropilmagnésio, cloreto de lítio em tetra-hidrofuranôlo
- (b) adição de tris(isopropilborato); e
- (c) adição adicional de 2,2'-azanodi-ildietanol

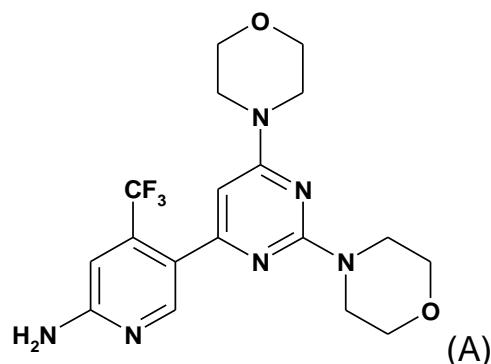


[009] A invenção também provê um processo de fabricação de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

compreendendo a etapa de acoplamento de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida e 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)di[morfolina] através de uma reação de acoplamento de Suzuki em que um catalisador de paládio é gerado *in situ* usando uma mistura de acetato de Paládio(II), trifenilfosfina e um base aquosa

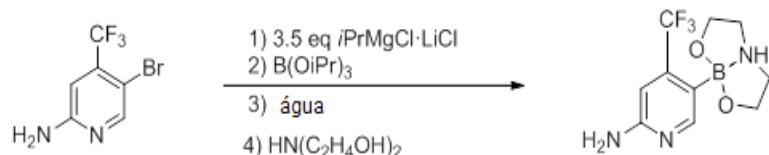


[0010] A invenção também provê um processo de fabricação de um composto da Fórmula A



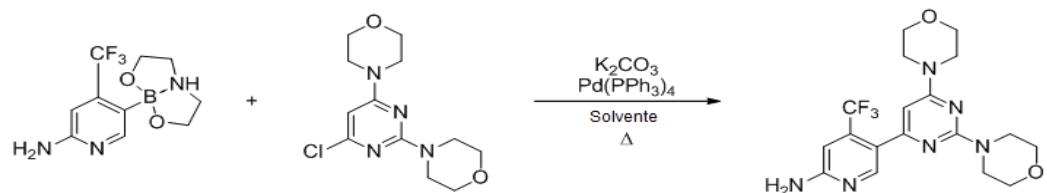
compreendendo as etapas de:

(a) reação de um triânião de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina com um trialquilborato seguido por 2,2'-azanodi-ildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina

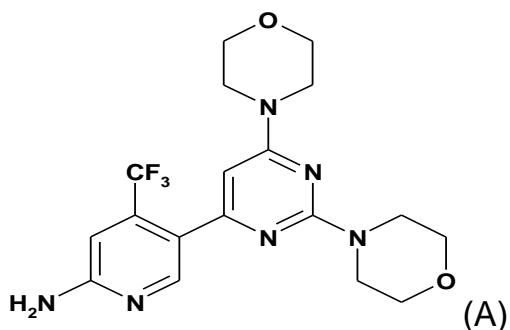


(b) acoplamento de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina com 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)di[morfolina] através de uma reação de acoplamento Suzuki

catalisada por paládio para formar o composto da Fórmula A

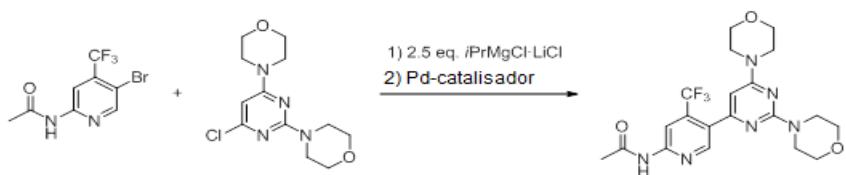


[0011] A invenção também provê um processo de fabricação de um composto da Fórmula A



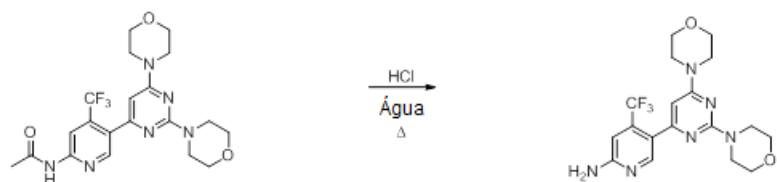
compreendendo as etapas de:

(a) acoplamento de reagente de Grignard preparado a partir de diânon N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida e 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)di[morfolina] através de uma reação de acoplamento Kumada catalisada por metal para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

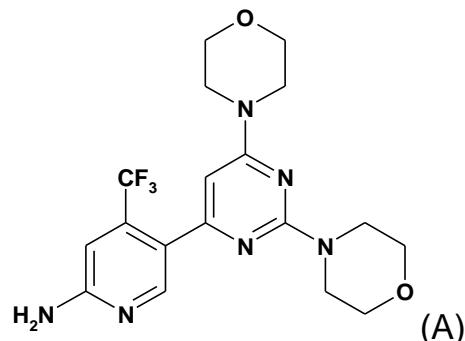


e

(b) hidrolização de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida sob condições acídicas para formar o composto da Fórmula A

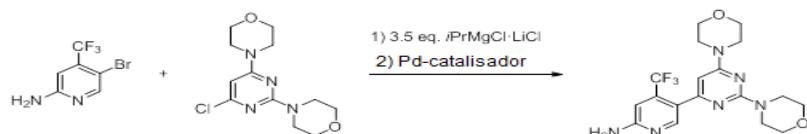


[0012] A invenção também provê um processo de fabricação de um composto da Fórmula A

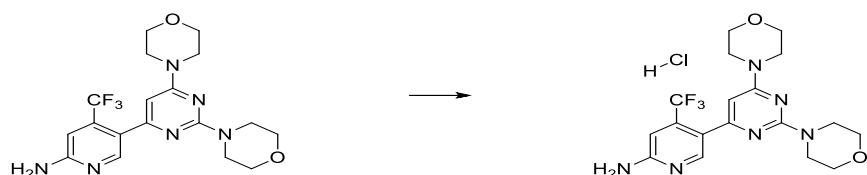


compreendendo a etapa de:

acoplamento de reagente de Grignard preparado a partir do triânon de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina e 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)di[morfolina] através de uma reação de acoplamento Kumada catalisada por metal para formar o composto da Fórmula A



[0013] A invenção também provê um processo aperfeiçoado para a fabricação do sal de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina monocloridrato compreendendo a etapa de reação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina em uma solução de isopropanol, água e piridina com ácido clorídrico aquoso em isopropanol a 60°C.



[0014] Foi constatado que os processos de fabricação aperfeiçoados descritos aqui, incluindo a etapa de processo de formação de sal particular, preenchem um ou mais dos critérios a seguir: mais seguro, maior pureza global, maior rendimento e mais econômico quando comparado a

processos conhecidos de fabricação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Além disso, os processos de fabricação descritos aqui são escalonáveis, tornado os mesmos adequados para produção comercial.

Breve Descrição dos Desenhos

[0015] Os aspectos anteriores e muitas das vantagens associadas dessa invenção se tornaram mais facilmente apreciados à medida que os mesmos se tornarem melhor compreendidos por referência à descrição detalhada a seguir, ao tomar em conjunto com os desenhos anexos, em que:

[0016] A **Figura 1** delineia um processo de fabricação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina resumido no documento PCT/US2011/053808.

[0017] A **Figura 2** resume um processo aperfeiçoado para fabricação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

[0018] A Figura 3 resume um processo aperfeiçoado alternativo para fabricação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

[0019] A **Figura 4** resume um processo aperfeiçoado alternativo para fabricação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

[0020] A **Figura 5** resume um processo aperfeiçoado alternativo para fabricação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

Descrição Detalhada

[0021] O composto 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina é conhecido por ter propriedades de inibição de PI3K. Consequentemente, o composto é valioso para o tratamento de várias doenças, em particular, para a profilaxia ou tratamento de

doenças proliferativas. Assim, há uma grande necessidade em prover métodos de fabricação aperfeiçoados para 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina e sais farmaceuticamente aceitáveis da mesma.

[0022] A invenção será mais bem entendida e objetivos diferentes daqueles estabelecidos acima se tornarão aparente quando consideração for dada para a descrição detalhada a seguir, incluindo o glossário de termos a seguir, os exemplos conclusivos e figuras. As definições gerais a seguir se aplicam nesse relatório descritivo, salvo especificado o contrário:

[0023] O termo "protegido", com respeito aos grupos hidroxila, grupos amina e grupos sulfidrila, se refere às formas dessas funcionalidades que são protegidas da reação indesejável com um grupo de proteção conhecido do técnico no assunto tais como aqueles estabelecidos nos Grupos Protetores em Síntese Orgânica, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New Jersey, (4^a Edição, 2007) que podem ser adicionados ou removidos usando os procedimentos estabelecidos aqui. Exemplos de grupos hidroxila protegidos incluem, entre outros, éteres de silila tais como aqueles obtidos pela reação de um grupo hidroxila com um reagente tal como, entre outros, t-butildimetil-clorossilano, trimetilclorossilano, tri-isopropilclorossilano, trietylclorossilano; metila substituída e éteres de etila tais como, entre outros, éter de metoximetila, éter de metiltiometila, éter de benziloximetila, éter de t-butoximetila, éter de 2-metoxietoximetila, éteres de tetra-hidropiranila, éter de 1-etoxietila, éter de alila, éter de benzila; ésteres tais como, entre outros, benzoilformiato, formiato, acetato, tricloroacetato, e trifluoroacetato. Exemplos de grupos amina protegidos incluem, entre outros, amidas tais como formamida, acetamida, trifluoroacetamida, e benzamida; imidas, tais como ftalimida, e ditiosuccinimida; e outros. Exemplos de grupos sulfidrila protegidos

incluem, entre outros, tioéteres tais como tioéter de S-benzila, e tioéter de S-4-picolinil; derivados de S-metila substituída tais como acetais de hemitio, ditio e aminotio; e outros.

[0024] "Grupo de proteção carbóxi" se refere a um grupo carbonila que foi esterificado com um dos grupos de éster comumente usados de proteção de ácido carboxílico empregados para bloquear ou proteger a função do ácido carboxílico enquanto são realizadas as reações que envolvem outros locais funcionais do composto. Além disso, um grupo de proteção carbóxi pode ser anexado a um suporte sólido pelo qual o composto permanece conectado ao suporte sólido com o carboxilato até ser clivado pelos métodos hidrolíticos para liberar o ácido livre correspondente. Os grupos de proteção carbóxi representativos incluem, por exemplo, alquil ésteres, amidas secundárias e similares.

[0025] Conforme usado aqui, o termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" se refere ao ácido não tóxico ou sais de metal alcalino terroso dos compostos de pirimidina da invenção. Esses sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos de pirimidina, ou por reagir separadamente as funções básicas ou ácidas com um ácido ou base orgânica ou inorgânica adequada, respectivamente. Os sais representativos incluem, entre outros, o seguinte: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforssulfonato, digluconato, ciclopentaopropionato, dodecilsulfato, etanossulfonato, gluco-heptanoato, glocerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, cloridrato de piridina, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenossulfonato e undecanoato. Também, os grupos contendo nitrogênio básico podem

ser quaternizados com tais agentes como haletos de alquila, tais como metila, etila, propila, e cloreto de butila, brometos, e iodetos; sulfatos de dialquila tipo dimetila, dietila, dibutila, e sulfatos de diamila, haletos de cadeia longa tais como decila, laurila, miristila, e cloretos de estearila, brometos e iodetos, haletos de aralquila tipo benzila e brometos de fenetila, e outros. Água ou produtos solúveis em óleo ou dispersíveis são, desse modo, obtidos.

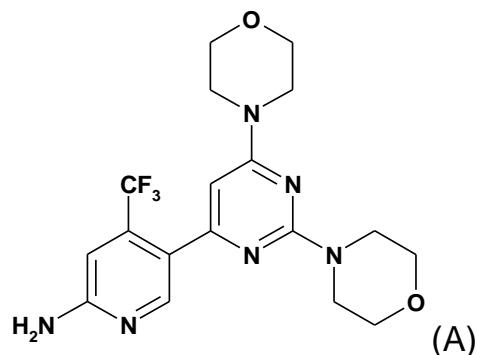
[0026] Onde a forma plural (por exemplo, compostos, sais) é usada, isso inclui o singular (por exemplo, um único composto, um único sal). "Um composto" não exclui que (por exemplo, em uma formulação farmacêutica) mais de um composto da Fórmula A (ou um sal do mesmo) está presente.

[0027] Onde a forma singular (por exemplo, solvente, base) é usada, isso inclui o plural (por exemplo, solventes, bases). "Um solvente", "o solvente", "uma base" ou "a base" não exclui que (por exemplo, em uma mistura de reação) mais de um solvente ou base está presente.

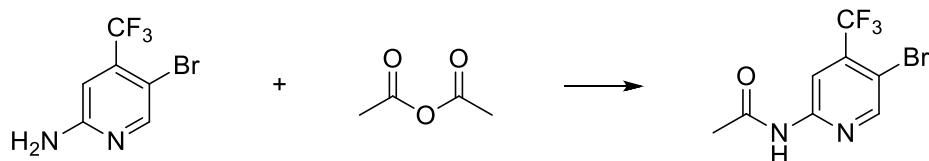
[0028] Os sais dos compostos da Fórmula A são preferencialmente sais farmaceuticamente aceitáveis; tais sais são conhecidos no campo.

Síntese de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Composto A)

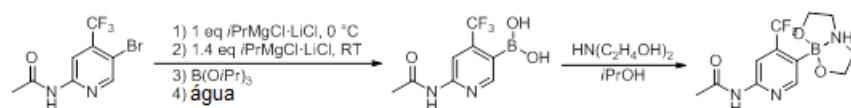
[0029] Consequentemente, uma modalidade da invenção provê um processo aperfeiçoado, como resumido na Figura 2, para fabricação de um composto da Fórmula A



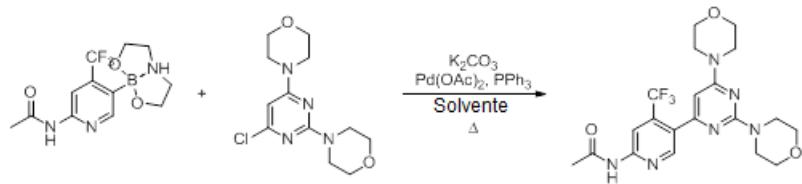
(a) compreendendo as etapas da) acilação de 5-bromo-4-(trifluorometilpiridinadin-2-amina para formar N-(5-bromo-4-(trifluorometilpiridinadin-2-il)acetamida



(b) reação de N-(5-bromo-4-(trifluorometilpiridinadin-2-il)acetamida com um reagente Grignard de alquila seguido por um trialquilborato e 2,2'-azanodi-ildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometilpiridinadin-2-il)acetamida



(c) acoplamento de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida com 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-diil)di[morfolina] através de uma reação de acoplamento Suzuki catalisada por paládio para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida; e



e

(d) hidrolização de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida sob condições acídicas para formar o composto da Fórmula A.

Etapa (a)

[0030] Em uma modalidade exemplar, 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina é acilada para formar N-(5-bromo-4-

(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida em uma mistura de reação compreendendo um ou mais solventes e um anidrido ácido da Fórmula $(R^5C=O)_2O$, de modo que R^5 é C₁₋₆ alquila e fenila. Os um ou mais solventes são selecionados de solventes aromáticos, solventes alifáticos, solventes halogenados, solventes apróticos polares, solventes de éster e solventes etéreos. Em uma modalidade, os um ou mais solventes da etapa (a) compreendem acetato de etila e heptano e o anidrido ácido é anidrido acético. Os tempos de reação típicos estão na faixa de 4 a 8 horas. As temperaturas de reação típicas estão na faixa de 70°C a 90°C sob condições de refluxo. Em uma modalidade, anidrido acético foi continuamente adicionado dentro de um período de tempo de 3 horas e a mistura de reação foi agitada a 80°C por 5 horas. Os um ou mais solventes são removidos *in vacuo* e o produto foi precipitado pela adição de heptano adicional e resfriamento. O produto N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida foi coletado por filtração, secado sob vácuo e usado na etapa (b). Vantagens do processo aperfeiçoado são aquelas que o solvente dimetilaminopiridina (DMAP), previamente usado como um solvente na etapa (a) do PCT/US2011/053808, é eliminado e que a pureza do produto é consistentemente alta (> 99%), acoplada com rendimentos do produto de 94 a 96%.

Etapa (b)

[0031] Em uma modalidade exemplar, N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida é reagida com um Reagente de Grignard de alquila, seguido pela adição de um trialquilborato e pela adição adicional de 2,2'-azanodi-ildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida em uma mistura de reação compreendendo um ou mais solventes. Os um ou mais solventes são selecionados de solventes aromáticos, solventes alifáticos, e solventes etéreos. Reagentes de Grignard de alquila típicos

são selecionados de $C_{1-6}MgX$ (X is Cl, Br, I). Reagentes de Grignard típicos são aqueles que podem ser usados para realizar metalações seletivas, ou seja, um reagente de Grignard, complexo de sal. Em uma modalidade, o reagente de Grignard de alquila é cloreto de isopropilmagnésio, complexo de cloreto de lítio e os um ou mais solventes são tetra-hidrofurano e o trialquilborato é tri-isopropilborato.

[0032] Em uma modalidade, o processo da etapa (b) para fabricação de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida ainda compreende as etapas de:

(i) reação de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida com cloreto de isopropilmagnésio, cloreto de lítio em tetra-hidrofurano;

(i-i) adição de tri-isopropilborato em um ou mais solventes; e

(i-ii) outra adição de 2,2'-azanodi-ildietanol em um ou mais solventes.

[0033] As temperaturas de reação típicas para a etapa (i) estão na faixa de 0°C a 10°C. Vantagens de uso de um reagente de Grignard de alquila é que suas funções como uma base seletiva durante desprotonação e produz um diânion estável através da reação de transmetalação. O processo tem uma vantagem adicional sobre a desprotonação/transmetalação usando butil-lítio em baixas temperaturas em que o monoânion não precipita e menos equivalente do reagente de Grignard de alquila são empregados conforme comparado ao reagente de organolítio para a troca de brometo/metal. As temperaturas de reação típicas para a etapa (i-i) estão na faixa de 10°C a 30°C. Em uma modalidade, após a adição de tri-isopropilborato estar completa, o solvente tetra-hidrofurano é substituído com 2-metiltetra-hidrofurano. As temperaturas de reação típicas para a etapa (i-ii) estão na faixa de 0°C a 30°C. Em uma modalidade, os um ou mais solventes são 2-metiltetra-hidrofurano e isopropanol. O produto de éster

borônico, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida tem diversas vantagens sobre o composto de ácido borônico, incluindo pureza, rendimento e estabilidade térmica como comparado ao ácido borônico.

Etapa (c)

[0034] Em uma modalidade exemplar, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida é acoplada com 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)di[morfolina] através de uma reação de Suzuki catalisada por paládio compreendendo um catalisador, uma base e um ou mais solventes para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

[0035] A reação de Suzuki, que é utilizada em muitas das reações descritas acima, é, em princípio, uma reação conhecida na química orgânica e indica o acoplamento catalisado por paládio de dois reagentes, em que um dos reagentes contém uma porção de haleto reativa e o outro reagente contém um éster borônico reativo ou porção de ácido borônico. As condições adequadas para essa reação ("condições de Suzuki") são conhecidas pelos técnicos no assunto e se referem particularmente à escolha do catalisador, do diluente, de outros auxiliares de reação, de tempos de reação e de temperaturas de reação. Essa reação não foi ainda aplicada usando os materiais de partida particulares conforme descrito aqui, onde ela forma assim um processo novo e inventivo. Em uma modalidade particular do processo, o Pd-catalisador é Pd(PPh₃)₄ é gerado *in-situ*.

[0036] Em uma modalidade, o solvente da etapa (c) compreende um ou mais solventes selecionados de solventes aromáticos, solventes alifáticos, solventes halogenados, solventes apróticos polares, solventes de éster, solventes etéreos e água. Em outra modalidade, o solvente da etapa (c) compreende um ou mais solventes selecionados de dimetoxietano, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metil-tetra-

hidrofurano e água. Em uma modalidade particular, o solvente da etapa (c) compreende dimetoxietano e água. Em uma modalidade particular adicional, o solvente da etapa (c) compreende tetra-hidrofurano e água. A base da etapa (c) é selecionada de acetatos, fosfatos e carbonatos. Em uma modalidade particular, a base da etapa (c) é carbonato de potássio. O catalisador da etapa (c) compreende paládio. Em certas modalidades, o catalisador é selecionado de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II). Em outras modalidades, o catalisador de paládio da etapa (c) é formado pela combinação de Pd(OAc)₂ com um ligante de fosfina. Ligantes de fosfina adequados são conhecidos dos técnicos no assunto; exemplos não limitantes incluem trifenilfosfina e tris(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)fosfina. Em uma modalidade particular, o catalisador da etapa (c) é tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0). Quantidades adequadas de catalisador estão na faixa de 0,1 a 20% em mol para preferencialmente 1 a 10% em mol. Tempos de reação típicos estão na faixa de 1 min a 2 dias, preferencialmente 10 min a 10 h, particular preferencialmente 1 a 3 horas. As temperaturas de reação típicas estão na faixa de 20°C sob condições de refluxo, preferencialmente de 30°C a 90°C, particular preferencialmente 40 a 60°C.

[0037] Em uma modalidade vantajosa adicional, a invenção se refere a um processo de acordo com a etapa (c) do processo em que a tarefa da mistura de reação inicialmente obtida compreende as etapas de i) separação do material insolúvel (por exemplo, através da filtração dos insolúveis, preferencialmente por filtração usando um auxiliar de filtração tal como uma almofada de celite), i-i) separação da fase orgânica, e opcionalmente substituição do solvente por outro solvente (tal como acetato de isopropila) i-ii) remoção do paládio residual, e iv) cristalização do produto (preferencialmente após extração do ácido

aquoso e precipitação controlada do pH).

[0038] As vantagens da invenção são que o catalisador de Suzuki pode ser gerado *in-situ* e que a purificação do produto e remoção do catalisador de paládio é realizada usando extração, sem manipulação dos sólidos. Vantagens adicionais são que as etapas (c) e (d) podem ser combinadas como uma etapa de processo simples.

Etapa (d)

[0039] Em uma modalidade exemplar, N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida é hidrolizada em um ou mais solventes sob condições acídicas para formar o composto da Fórmula A.

[0040] Em uma modalidade, o solvente da etapa (d) comprehende um ou mais solventes selecionados dos solventes aromáticos, solventes alifáticos, solventes halogenados, solventes apróticos polares, solventes de éster, solventes etéreos e água. Em uma modalidade particular, os um ou mais solventes da etapa (d) é água. Em outra modalidade particular, os um ou mais solventes da etapa (d) é água e isopropilacetato.

[0041] Na etapa (d), a remoção da porção de acetila também implica na substituição dessa porção com um átomo de hidrogênio. A remoção da porção de acetila pode ser realizada pelos métodos conhecidos dos técnicos no assunto. Exemplos não limitantes de tais métodos incluem reações mediadas por ácido, base e metal. Um exemplo particular de tais métodos é hidrólise mediada por ácido. Em uma modalidade da etapa (d), o reagente para a remoção da porção de acetila é selecionado de catalisadores de ácidos, bases e metal. Em uma modalidade particular da etapa (d), o reagente para a remoção da porção de acetila é ácido clorídrico.

[0042] Em certas modalidades, as etapas (a) a (d) independentemente comprehendem etapas adicionais ou procedimentos

(por exemplo, para remover subprodutos de reação, ou para processar, isolar ou purificar os produtos de reação) conforme detalhado nos exemplos aqui.

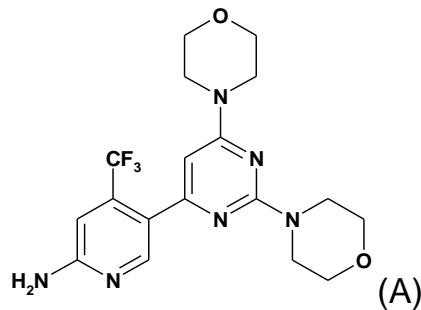
[0043] Em certas modalidades, as etapas (a) a (d) são seguidas pela formação de sal.

[0044] Os técnicos no assunto reconhecem diversos parâmetros dos processos anteriores que podem ser variados vantajosamente a fim de obter um resultado desejável. Esses parâmetros incluem, por exemplo, os métodos e meios de purificação dos componentes de reação e solventes; a ordem de adição dos ditos componentes de reação e solventes para a mistura de reação; a duração da reação dos ditos componentes de reação e solventes; e a temperatura e taxa de agitação, mistura ou agitação dos componentes de reação e solventes durante a dita reação.

[0045] Foi constatado que o processo incorporado pelas etapas (a) a (d) (também incluindo as etapas de processo particulares) preenche um ou mais dos critérios a seguir: mais seguro; mais simples; maior rendimento e mais econômico quando comparado a processos conhecidos para fabricação do composto da Fórmula A. Além disso, o processo conforme descrito aqui é considerado escalável, tornando-o possível para produção comercial.

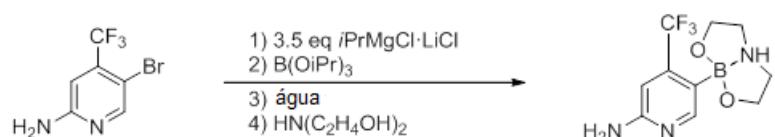
Síntese Alternativa de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Composto A)

[0046] A invenção também provê um processo alternativo (Figura 3) para fabricação de um composto da Fórmula A

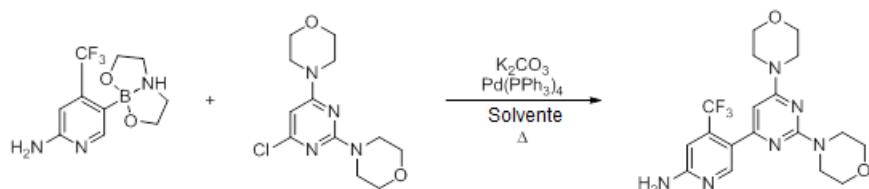


compreendendo as etapas de:

(a) reação de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina com um reagente de Grignard de alquila seguido por um trialquilborato e 2,2'-azanodi-ildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina



(b) acoplamento de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina com 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-diil)di[morfolina] através de uma reação de acoplamento Suzuki catalisada por paládio para formar o composto da Fórmula A



Etapa (a)

[0047] Em uma modalidade exemplar, 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina é reagida com 3,5 equivalentes de um reagente de Grignard de alquila, seguido pela adição de um trialquilborato e por outra adição de 2,2'-azanodi-ildietanol para formar N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina em uma mistura de reação compreendendo um ou mais solventes. Os um ou mais solventes são selecionados de solventes aromáticos, solventes alifáticos, e solventes etéreos. Os reagentes de Grignard de alquila típicos são selecionados de C_{1-6}MgX (X é Cl, Br, I). Os reagentes de Grignard típicos são aqueles que podem ser usados para realizar metalações seletivas, ou seja, um reagente de Grignard, complexo de sal. Em uma modalidade, o reagente de Grignard de alquila é cloreto de

isopropilmagnésio, complexo de cloreto de lítio e os um ou mais solventes é tetra-hidrofurano e o trialquilborato é tri-isopropilborato.

Etapa (b)

[0048] Em uma modalidade exemplar, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina é acoplada com 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)di[morfolina] através de uma reação de Suzuki catalisada por paládio compreendendo um catalisador, uma base e um ou mais solventes para formar 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Composto A).

[0049] A reação de Suzuki, que é utilizada em muitas das reações descritas acima, é, em princípio, uma reação conhecida na química orgânica e indica o acoplamento catalisado de paládio catalisado de dois reagentes, em que um dos reagentes contém uma porção de haleto reativa e o outro reagente contém um éster borônico reativo ou porção de ácido borônico. As condições adequadas para essa reação ("condições de Suzuki") são conhecidas dos técnicos no assunto e se referem particularmente à escolha do catalisador, do diluente, de outros auxiliares de reação, de tempos de reação e de temperaturas de reação. Essa reação não foi ainda aplicada usando os materiais de partida particulares conforme descrito aqui, onde ela forma assim um processo novo e inventivo. Em uma modalidade do processo, o Pd-catalisador é $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Em outra modalidade do processo, o Pd-catalisador é $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ é gerado *in-situ*.

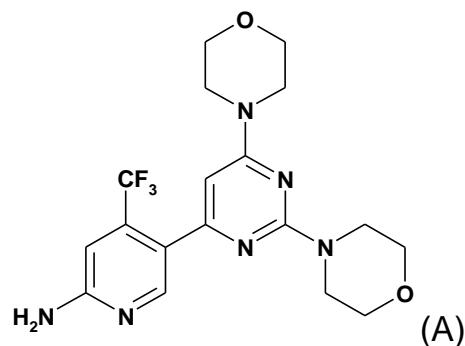
[0050] Em uma modalidade, o solvente da etapa (b) compreende um ou mais solventes selecionados de solventes aromáticos, solventes alifáticos, solventes halogenados, solventes apróticos polares, solventes de éster, solventes etéreos e água. Em outra modalidade, o solvente da etapa (b) compreende um ou mais solventes selecionados de dimetoxietano, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metil-tetra-hidrofurano e água. A base da etapa (b) é selecionada de acetatos,

fosfatos e carbonatos. Em uma modalidade particular, a base da etapa (b) é carbonato de potássio. O catalisador da etapa (b) compreende paládio. Em certas modalidades, o catalisador é selecionado de tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II). Em outras modalidades, o paládio catalisador da etapa (b) é formado pela combinação de Pd(OAc)₂ com um fosfina ligante. Os ligantes de fosfina adequados são conhecidos do técnico no assunto; exemplos não limitantes incluem trifenilfosfina e tris(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)fosfina. Em uma modalidade particular, o catalisador da etapa (b) é tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0). Quantidades adequadas do catalisador estão na faixa de 0,1 a 20% em mol a preferencialmente de 1 a 10% em mol. Os tempos de reação típicos estão na faixa de 1 min a 2 dias, preferencialmente de 10 min a 10 h, particular preferencialmente de 1 a 3 horas. As temperaturas de reação típicas estão na faixa de 20°C em condições de refluxo, preferencialmente 30°C a 90°C particular preferencialmente 40 a 60°C.

[0051] Em uma modalidade, as etapas (a) e (b) podem ser combinadas como uma etapa simples.

Síntese Alternativa de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina (Composto A)

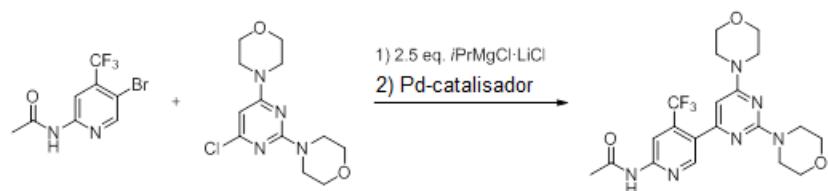
[0052] A invenção também provê um processo alternativo (Figura 4) para fabricação de um composto da Fórmula A



compreendendo as etapas de:

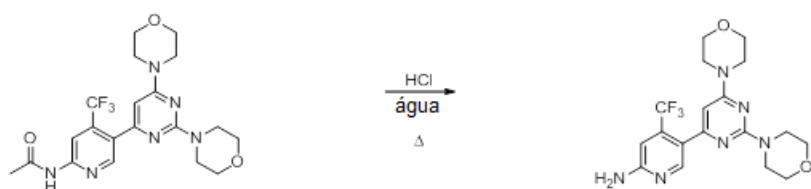
(a) acoplamento de um diânon N-(5-bromo-4-

(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida e 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)di[morfolina] através da reação de acoplamento Kumada catalisado por paládio para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida



e

(b) hidrolização de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida sob condições acídicas para formar o composto da Fórmula A



Etapa (a)

[0053] Em uma modalidade exemplar, N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida é reagida com 2,5 equivalentes de um reagente de Grignard de alquila em uma mistura de reação compreendendo um ou mais solventes para formar o reagente de Grignard que é o diânilion de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida. Os um ou mais solventes são selecionados de solventes aromáticos, solventes alifáticos, e solventes etéreos. Os reagentes de Grignard de alquilas típicos são selecionados de C₁₋₆MgX (X é Cl, Br, I). Os reagentes de Grinard típicos são aqueles que podem ser usados para realizar metalações seletivas, ou seja, um reagente de Grignard, complexo de sal. Em uma modalidade, o reagente de Grignard de alquila é cloreto de isopropilmagnésio, complexo de cloreto de lítio e os um ou mais solventes é tetra-hidrofuranato. A reação de Kumada, que é

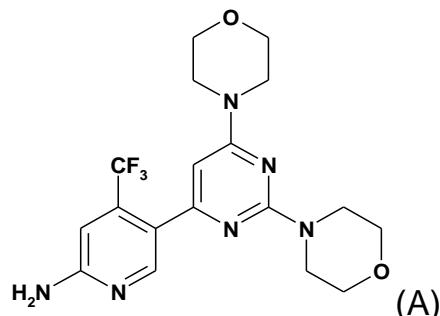
utilizada em muitas das reações descritas acima, é, em princípio, um reação conhecida na química orgânica e indica o acoplamento de carbono-carbono catalisado por paládio ou níquel de dois reagentes, em que um dos reagentes contém uma porção de haleto reativa e o outro reagente contém um reagente de Grignard reativo. Condições adequadas para essa reação ("condições de Kumada") são conhecidas do técnico no assunto e se referem particularmente à escolha do catalisador, do diluente, de outros auxiliares de reação, de tempos de reação e de temperaturas de reação. Essa reação não foi aplicada usando os materiais de partida particulares conforme descrito aqui, onde ela forma assim um processo novo e inventivo. Em uma modalidade do processo, o Pd-catalisador é $\text{Pd}(\text{acetato})_2$ e 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno. Em outra modalidade do processo, o Pd-catalisador é $\text{NiCl}_2(\text{dpff})$.

[0054] Em uma modalidade, o solvente da etapa (a) compreende um ou mais solventes selecionados de solventes etéreos e água. Em outra modalidade, o solvente da etapa (a) compreende um ou mais solventes selecionados de dimetoxietano, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metil-tetra-hidrofurano e água. Em outras modalidades, o catalisador de paládio da etapa (a) é formado pela combinação de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ com um ligante de fosfina. Os ligantes de fosfina adequados são conhecidos do técnico no assunto; exemplos não limitantes incluem trifenilfosfina e 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno. Quantidades adequadas do catalisador estão na faixa de 0,1 a 20% em mol a preferencialmente 1 a 10% em mol. Os tempos de reação típicos estão na faixa de 1 min a 2 dias, preferencialmente 10 min a 10 h, particular preferencialmente 1 a 3 horas. As temperaturas de reação típicas estão na faixa de 20°C em condições de refluxo, preferencialmente 30°C a 90°C particular preferencialmente 40 a 60°C.

Síntese Alternativa de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-

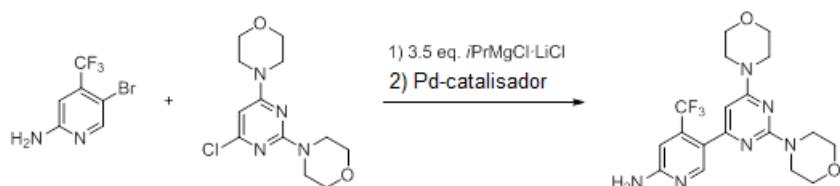
trifluorometilpiridin-2-amina (Composto A)

[0055] A invenção também provê um processo alternativo (Figura 5) para a fabricação de um composto da Fórmula A



compreendendo a etapa de:

acoplamento de um triânon de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina com 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-diil)di[morfolina] através de uma reação de acoplamento Kumada catalisada por paládio para formar o composto da Fórmula A



[0056] Em uma modalidade exemplar, N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina é reagida com 3,5 equivalentes de um reagente de Grignard de alquila em uma mistura de reação compreendendo um ou mais solventes para formar um reagente de Grignard daquele do triânon de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina. Os um ou mais solventes são selecionados de solventes aromáticos, solventes alifáticos, e solventes etéreos. Os reagentes de Grignard de alquila típicos são selecionados de C₁₋₆MgX (X é Cl, Br, I). Os reagentes de Grinard típicos são aqueles que podem ser usdos para realizar metalações seletivas, ou seja, um reagente de Grignard, complexo de sal. Em uma modalidade, o reagente de Grignard de alquila é cloreto de isopropilmagnésio, complexo de cloreto de lítio e os um ou mais solventes é tetra-hidrofurano. A reação de Kumada, que é

utilizada em muitas das reações descritas acima, é, em princípio, uma reação conhecida na química orgânica e indica o acoplamento de carbono-carbono catalisado por paládio ou níquel de dois reagentes, em que um dos reagentes contém uma porção de haleto reativa e o outro reagente contém um reagente de Grignard reativo. Condições adequadas para essa reação ("condições de Kumada") são conhecidas do técnico no assunto e se referem particularmente à escolha do catalisador, do diluente, de outros auxiliares de reação, dos tempos de reação e de temperaturas de reação. Essa reação ainda não foi aplicada usando os materiais de partida particulares conforme descrito aqui, onde ela forma assim um processo novo e inventivo. Em uma modalidade do processo, o Pd-catalisador é $\text{Pd}(\text{acetato})_2$ e 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno. Em outra modalidade do processo, o Pd-catalisador é $\text{NiCl}_2(\text{dpff})$.

[0057] Em uma modalidade, o solvente da etapa (a) compreende um ou mais solventes selecionados de solventes etéreos e água. Em outra modalidade, o solvente da etapa (a) compreende um ou mais solventes selecionados de dimetoxietano, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metil-tetra-hidrofurano e água. Em outras modalidades, o catalisador de paládio da etapa (a) é formado pela combinação de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ com um ligante de fosfina. Os ligantes de fosfina adequados são conhecidos do técnico no assunto; exemplos não limitantes incluem trifenilfosfina e 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno. Quantidades adequadas do catalisador estão na faixa de 0,1 a 20% em mol a preferencialmente 1 a 10% em mol. Os tempos de reação típicos estão na faixa de 1 min a 2 dias, preferencialmente 10 min a 10 h, particular preferencialmente 1 a 3 horas. As temperaturas de reação típicas estão na faixa de 20°C em condições de refluxo, preferencialmente 30°C a 90°C particular preferencialmente 40 a 60°C.

Processo aperfeiçoado para fabricação de sal de monocloridrato de 5-

(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina

[0058] Um processo aperfeiçoado para forma o sal de monocloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina como forma cristalina A foi constatado. Ácido clorídrico aquoso (em quantidades de menos de um, por exemplo, 0,94 a mais de um equivalente, por exemplo, 1,1 equivalente) em solução alcoólica na presença de piridina em temperatura elevada quando adicionado a 1 equivalente de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina provê o sal de monocloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina como forma cristalina A, em alta pureza, sem impurezas do sal de dicloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina. A piridina funciona para tamponar quantidades de HCl mais de um equivalente de modo que um sal de monocloridrato seja formado. O sal de ácido clorídrico de piridina (menos de 1 equivalente a 2 equivalentes, por exemplo 1,1 equivalentes) em um solvente(s) álcool/aquoso(s) também pode ser empregado para formar o sal de monocloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina como forma cristalina A. As temperaturas elevadas típicas variam de 25 a 80°C. Os solventes típicos incluem, por exemplo, etanol, isopropanol, e misturas aquosas dos mesmos. Concentrações típicas do HCl usado variam de HCl a 0,1N a 6N, incluindo HCl a 2,25N e 4,5 N.

[0059] Em uma modalidade exemplar, um processo aperfeiçoado para formar o sal de monocloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina como forma cristalina A foi constatado, que compreende adicionar piridina e 1,11 equivalente de HCl a 4,5 N em solução de isopropanol a 1 equivalente de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina em solução de isopropanol a 60° C. A forma cristalina A do sal de monocloridrato foi

confirmada por XRD, o XRD conforme descrito no documento WO PCT/US2011/053808. Uma vantagem do processo aperfeiçoado é que a formação do sal de dicloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina é prevenida, que age como uma impureza para o sal de monocloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina.

[0060] Os materiais de partida, auxiliares de reação usados nessa etapa do processo são conhecidos ou obteníveis em analogia aos processos conhecidos. Vantajosamente, os materiais de partida são obtidos conforme descrito aqui.

[0061] Foi constatado que as formas sólidas do composto da Fórmula A e seus sais supreendentemente possuem propriedades farmacocinéticas particularmente benéficas que tornam as mesmas particularmente adequadas para a preparação de composições farmacêuticas compreendendo o composto da Fórmula A e sais das mesmas. Formas cristalinas distintas têm diferentes propriedades físicas tais como pontos de fusão, higroscopicidades, solubilidades, propriedades de fluxo ou estabilidades termodinâmicas, e, por isso, as formas cristalinas distintas permitem a escolha da forma mais adequada para um certo uso ou aspecto, por exemplo, o uso como um intermediário no processo de fabricação do fármaco ou em formas de administração distintas como comprimidos, cápsulas, pomadas e soluções.

[0062] O Composto A foi originalmente descrito no documento WO2007/084786, os conteúdos do qual são incorporados aqui por referência. O Composto A é um inibidor de PI3K (fosfatidilinositol 3-cinase) e modula fosforilação de AKT em ensaios bioquímicos, bem como celulares. Consequentemente, o Composto A e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e composições farmacêuticas compreendendo o Composto A ou seu sal farmaceuticamente aceitável,

podem ser usados para a prevenção, melhora ou tratamento de doenças que dependem de PI3K. Conforme descrito aqui, a base livre do Composto A pode ser uma forma sólida que existe como uma ou mais formas polimórficas, incluindo anidros e hidratos. O sal de monocloridrato do Composto A pode ser uma forma sólida que existe como uma ou mais formas polimórficas, incluindo anidros, hidratos e solvatos. Essas formas polimórficas (alternativamente conhecidas na técnica como formas polimórficas ou formas cristalinas) diferem com respeito a seus padrões de difração de pó de raios X, propriedades espectroscópicas, fisioquímicas e farmacocinéticas, bem como sua estabilidade termodinâmica.

[0063] Agora, foi surpreendentemente constatado que sob certas condições, novas formas sólidas particulares do Composto A, seus hidratos, seus sais e os hidratos ou solvatos de seus sais podem ser encontrados, os quais são descritos a seguir, e os quais têm utilidades e propriedades vantajosas.

[0064] As formas sólidas, preferencialmente cristalinas, do composto da Fórmula A, seus hidratos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais podem preferencialmente ser usados no tratamento de doenças proliferativas celulares tais como tumor e/ou crescimento celular cancerígeno mediado por PI3K. Em particular, os compostos da Fórmula A, seus hidratos, seus sais e hidratos ou solvatos de seus sais são úteis no tratamento de cânceres humanos ou animais (por exemplo, murino), incluindo, por exemplo, pulmão e brônquios; próstata; mama; pâncreas; cólo e reto; tireoide; fígado e duto biliar intra-hepático; hepatocelular; gástrico; glioma/glioblastoma; endometrial; melanoma; rim e pélvis renal; bexiga urinária; corpo uterino; colo uterino; ovário; mieloma múltiplo; esôfago; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crônica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cérebro; cavidade oral e faringe; laringe; intestino delgado; linfoma de não

Hodgkin; melanoma; e adenoma de cólon viloso.

[0065] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de polimordo Forma A de monocloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-trifluorometilpiridin-2-amina no tratamento de câncer.

EXEMPLOS

[0066] Os exemplos a seguir ilustram a invenção sem limitar o escopo da mesma. Entende-se que a invenção não é limitada às modalidades estabelecidas aqui, mas adota todas as tais formas das mesmas conforme vêm dentro do escopo da descrição.

Exemplo 1: Preparação de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

[0067] Um reator foi carregado com 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (50 g, 207,462 mmols). Acetato de etila (50 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 minutos. Heptano (100 mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 80°C dentro de 30 minutos. Anidrido acético (27,404 mL, 290,446 mmols) foi continuamente adicionado dentro de um período de tempo de 3 horas. A mistura de reação foi agitada a 80°C por 5 horas. O solvente foi removido por destilação (80°C, 750 a 55KPa (550 mbar)) até um volume residual de 60 mL ser obtido. A mistura foi resfriada a 0°C. Heptano (200 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C por duas horas. O produto foi coletado por filtração. O resíduo foi lavado com heptano (25 mL) e secado em um secador de bandejas por 16 h a 40°C, < 2KPa (<20 mbar) para render 55,2 g (94,6%) de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida como sólido ligeiramente marrom.

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

[0068] Um reator foi carregado com N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (70,000 g, 247,310 mmols) e tetra-hidrofurano (480,261 mL, 5861,254 mmols). A mistura foi agitada por 10

minutos. A mistura foi resfriada a 2°C dentro de 30 minutos. Cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio, 1,3M em THF (197,848 mL, 247,310 mmols) foi continuamente adicionado dentro de um período de tempo de 2 horas. A mistura foi aquecida a 22°C dentro de 30 minutos. Uma segunda adição de cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio 1,3M em THF (257,203 mL, 321,503 mmols) foi continuamente adicionada dentro de um período de tempo de 2 horas. A mistura foi agitada a 22°Cp 30 minutos após a adição do reagente de Grignard ser completa. Borato de tri-isopropila (116,280 g, 618,276 mmols) foi adicionado à mistura agitada por uma hora. O solvente foi removido por destilação (20°C, 430 a 8 KPa (80 mbar)) até um volume residual de 550 mL ser obtido. O solvente de 2-metiltetra-hidrofurano (500 mL) foi adicionado a 20°C e a mistura foi agitada. O solvente foi removido por destilação em pressão reduzida até um volume residual de 550 mL ser obtido. Uma quantidade adicional do solvente de 2-metiltetra-hidrofurano (200 mL) foi adicionada a 20°C e a mistura foi agitada. A mistura foi decantada e adicionada em gotas a um segundo reator carregado com 70,0g de HCl (aq) concentrado, 280 mL de salmoura e 300g água. A mistura foi resfriada a 7 °C e o pH de uma mistura foi ajustado a 2,97 pela adição de 148,1 g de NaOH (aq) a 1N e aquecido a 20°C e a mistura foi agitada. O pH foi ajustado a 3 com a adição de mais 10,8 g de NaOH (aq) a 1N. A fase orgânica foi separada da fase aquosa e 500 mL de 2-metiltetra-hidrofurano foram adicionados à fase orgânica. O solvente foi removido por destilação em pressão reduzida até um volume residual de 750 mL ser obtido. A destilação azeotrópica da fase orgânica foi realizada mais duas vezes com 2 x 500 mL de 2-metiltetra-hidrofurano adicionados à fase orgânica. A mistura de 750 mL foi filtrada e adicionada continuamente a um terceiro reator carregado com 2,2'-azanodi-il dietanol (26,001 g, 247,310 mmols) e 900mL de iPrOH por uma hora a 23°C e a mistura foi agitada. O solvente foi

removido por destilação em pressão reduzida até um volume residual de 300 mL ser obtido. Uma quantidade adicional de isopropanol (900 mL) foi adicionada a 20°C, e a mistura foi agitada. O solvente foi removido por destilação em pressão reduzida até um volume residual de 300 mL ser obtido. A mistura foi resfriada a -10°C, e os sólidos suspensos foram coletados por filtração, lavados com 100 mL de isopropanol nessa temperatura para prover 57,5 g (73,3%) do produto, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

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

[0069] N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (25g, 78,846 mmols) foi dissolvida em uma mistura de dimetoxietano (200 mL) e água (100 mL) de 2 a 7°C e a solução foi transferida para um funil de gotejamento revestido, pré-resfriado com 3°C de temperatura de revestimento. A temperatura do funil de gotejamento é mantida a 3°C. O composto 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)dimorfolina (22,45g, 78,843 mmols) e K₂CO₃ (21,8g, 157,7mmols) foram colocados em um reator de 1L inerte e 1,2-dimetoxietano (200mL) foi adicionado, seguido pela adição de água (25mL). O reator é evacuado a 10 KPa (100 mbar) e liberado com nitrogênio duas vezes. A suspensão foi aquecida de 74 a 78°C. A solução bifásica foi formada. A solução foi agitada por mais 10 minutos sob refluxo e uma solução de trifenilfosfina (0,822g) em dimetoxietano (15 mL, 3,134 mmols) foi adicionada. Agitação sob refluxo foi continuada por mais 10 minutos, após o tempo que uma solução de acetato de paládio (0,176g, 0,784 mmol) em dimetoxietano (15 mL) foi adicionada à mistura de reação sob refluxo. A mistura de reação foi agitada por mais 10 minutos sob refluxo. A essa mistura sob agitação intensa, a solução de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida foi

adicionada através do funil de gotejamento por 4,5 horas, mantendo a mistura de reação em refluxo e a temperatura do funil de gotejamento a 3°C. A agitação intensa foi continuada por mais 15 minutos em refluxo e a temperatura foi resfriada para 45 a 60°C. Parte do solvente (270 mL) foi destilada de 45 a 60°C / 12,5 KPa (125 mbar) e água (200 mL) foi adicionada em paralelo. Mais solvente (100 mL) foi destilado em pressão reduzida e água (100 mL) foi adicionada em paralelo. A suspensão foi resfriada para IT de 25°C, agitada por 30 minutos nessa temperatura e o precipitado foi isolado por filtração. A torta de filtro foi lavada com água (2x100 mL) e o produto foi secado durante a noite a 0,2 KPa (2 mbar)/25°C para obter 37.3g (rendimento quantitativo) de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

O produto foi usado como é para a próxima etapa.

[0070] Em um procedimento alternativo, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida; 25g) foi dissolvida em uma mistura de tetra-hidrofurano (200 mL) e água (100 mL) a 2 a 5°C e a solução foi transferida para um funil de gotejamento revestido, pré-resfriado com 3°C de temperatura de revestimento. A temperatura do funil de gotejamento foi mantida em aproximadamente 3°C.

[0071] 4,4'-(6-Cloropirimidina-2,4-di-il)dimorfolina; 22,45g) e K₂CO₃ (21,8g) foram colocados em um reator de 1L inerte e tetra-hidrofurano (100mL) foi adicionado, seguido pela adição de água (25mL). A mistura bifásica foi agitada e aquecida em refluxo a 80°C (temperatura de revestimento) sob agitação. A solução assim obtida foi agitada por mais 10 minutos sob refluxo, e uma solução de trifenilfosfina (1,241g) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionada. Agitação sob refluxo foi continuada por mais 10 minutos, após tempo esse que uma solução de acetato de paládio (0,266g) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionada à mistura de reação de refluxo. Agitação foi continuada por mais 10 min

a 80°C (temperatura de revestimento) sob refluxo. A essa mistura sob agitação intensa, a solução de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida foi adicionada através do funil de gotejamento durante aproximadamente 6 horas, mantendo a mistura de reação em refluxo e a temperatura do funil de gotejamento em aproximadamente 3°C. Agitação intensa foi continuada por mais 15 minutos sob refluxo e a temperatura foi resfriada para 65 a 70°C (temperatura de revestimento). Isopropanol (60 mL) foi adicionado à mistura de reação, seguido pela adição de água (100 mL). Parte do solvente (aproximadamente 170 mL) foi destilada a 70°C (temperatura de revestimento) sob pressão reduzida começando a 80 KPa (800 mbar) até aproximadamente 40 KPa (400 mbar). Água (100 mL) foi adicionada à mistura e outra porção do solvente (aproximadamente 100mL) foi destilada a 70°C (temperatura de revestimento) sob pressão reduzida até aproximadamente 40 KPa (400 mbar). A suspensão assim obtida foi resfriada a 25°C e agitada por uma hora nessa temperatura. O produto foi isolado por filtração e a torta de filtro foi lavada com água (100 mL). O produto foi secada durante a noite a 50°C e 3 KPa (30 mbar) para obter N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (34,39g; 96,4% de rendimento bruto). O produto bruto foi usado como é para a próxima etapa.

Exemplo 4: Preparação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4(trifluorometil) piridin-2-amina (Composto A)

[0072] N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (36,1 g, 76,52 mmols) foi suspensa em água desmineralizada(180 mL). A suspensão foi tratada com HCl aquoso a 2N (180 mL) e a mistura foi aquecida de 70°C a 75°C. A mistura de reação foi agitada a 75°C por 3 horas nessa temperatura. A mistura de reação foi então resfriada para 25°C e filtrada. A torta de filtro é lavada com água (2x50 mL). Acetato de isopropila (IPA, 100 mL) foi adicionado

ao filtrado e o pH da solução bifásica foi ajustada a 1,75 por adição lenta de NaOH aq. a 2N (105 g) sob agitação intensa. Agitação foi continuada por mais 15 minutos de 20 a 25°C e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com IPA adicional (2x50 mL) e as fases foram separadas. O pH da fase aquosa foi ajustado a 9,1 por adição lenta de NaOH a 2N (114 g). Uma suspensão foi formada. Acetato de isopropila (400 mL) foi adicionado à suspensão e a mistura foi aquecida a 40°C sob agitação para obter uma solução bifásica. As fases foram separadas e a fase de água foi extraída novamente com acetato de isopropila (50 mL). As fases orgânicas foram combinadas. Uma solução aquosa de N-Acetyl-L-cisteína (140 mL) foi adicionada à fase orgânica e a mistura foi agitada a 50°C por uma hora. As fases foram separadas. A fase orgânica foi tratada novamente com uma solução aquosa de N-Acetyl-L-cisteína (140 mL) por mais uma hora a 60°C e as fases são separadas. Finalmente, a fase orgânica foi lavada com água desmineralizada (70 mL) e a temperatura foi resfriada para 20°C. Solução aquosa de HCl a 1N (200 mL) foi adicionada lentamente à fase orgânica, mantendo a temperatura de 20 a 25°C. A mistura foi intensivamente agitada por 10 minutos e as fases foram separadas. A fase orgânica foi extraída novamente com solução aquosa de HCl a 1N (50 mL) e com água (50 mL). O HCl aquoso e fases de água foram filtrados e combinados. O pH da fase aquosa combinada foi ajustado a 7,1 por adição lenta de solução aquosa de NaOH a 2N (123 g) e a suspensão formada foi agitada por pelo menos 3 horas de 20 a 25°C. O produto foi isolado por filtração e a torta de filtro foi lavada com água desmineralizada (3x100 mL). O produto foi secado em vácuo a 50°C durante a noite para obter 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (>99,5% de pureza conforme determinado por HPLC) e 85% de rendimento global.

Preparação da solução de N-Acetyl-L-cisteína:

[0073] N-Acetyl-L-cisteína (30,6g) foi dissolvida em água desmineralizada (300 mL) e solução aquosa de NaOH a 4N (46,8 g) foi adicionada em gotas até um pH de 7,0 ser alcançado. 70 mL dessa solução são diluídos com 210 mL de água desmineralizada e a solução foi usada para as extrações descritas acima.

Exemplo 5: Monocloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

[0074] Em um reator de 3L liberado com nitrogênio equipado com um agitador suspenso, condensador, entrada/saída de nitrogênio e 500 mL de função de adição, 10,5 g (25,59 mmols, 1 eq.) de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina foram suspensos em mistura de isopropanol (79,0 g), água e piridina (0,2 g) (97:2,5:0,3 p/p/p) à temperatura ambiente. A suspensão foi aquecida a 70°C e uma solução ligeiramente turva foi obtido. A solução turva foi filtrada a 70°C. A solução clara foi resfriada a 60°C e uma primeira porção (1,03 mL, 4,39 mmols, 0,2 eq.) de HCl a 4,5 N em isopropanol foi adicionada. A solução clara parada foi resfriada a 55°C, semeada com 0,19 g de Forma A do sal de monocloridrato do composto A suspenso em uma mistura de isopropanol: água (97:2,5 p/p) e agitada por 15 minutos. Uma segunda porção (4,67 mL, 19,94 mmols, 0,91 eq.) de HCl a 4,5 N em isopropanol foi adicionada muito lentamente. A suspensão foi agitada por 60 minutos e resfriada a -10°C em 16 horas e agitada por mais 60 min a -10°C. O produto sólido foi isolado por filtração e lavado três vezes com isopropanol pré-resfriado (3 x 18 g). O produto sólido foi secado a 90°C sob vácuo por pelo menos 24 horas para proporcionar 8,64 g (88,2% de rendimento) de monocloridrato de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidinil)-4-(trifluorometil)piridina-2-amina como uma Forma A amarela, sólida cristalina e polimórfica.

[0075] Outros experimentos de formação de sal de monocloridrato que produzem a forma cristalina A do sal de monocloridrato são

resumidos abaixo:

Experimentos com Cloridrato de Piridina

Solventes	Composição do Solvente	Faixa de Cloridrato de Piridina
Etanol:Isopropanol:Água	65:32:2 (m:m:m)	1,1 a 1,15 eq
Acetato de etila		2 eq

Experimentos com Piridina

Solventes	Composição do Solvente	Piridina	HCl em Isopropanol
Etanol:Isopropanol:Água	68:32:2 (m:m:m)	0,23eq 0,08-1,15eq 0,11 eq	0,95 1,11 eq 1,54eq
Isopropanol:Água	75:2 (m:m)	0,115-0,37eq	0,94-1,28eq
Isopropanol:Água	75:2 (m:m)	0,115-0,37eq	0,94-1,28eq
Isopropanol	64,3:2,5 (m:m)	0,115	1,11eq

Exemplo 6: Preparação de N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina

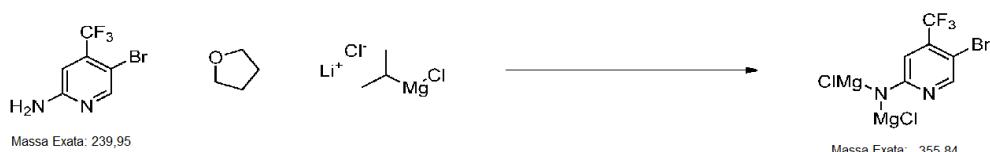
[0076] Um reator foi carregado com 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (10,000 g, 41,49 mmols) e tetrahidrofurano (44 mL). A mistura foi agitada. A mistura foi resfriada a 0°C. Quatro equivalentes de cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio 1,3M em THF (121,4g, 165,97 mmols) foram continuamente

adicionados dentro de um período de tempo de 45 min mantendo a temperatura a <10°C. A mistura foi aquecida a 44°C após a adição do reagente de Grignard ser completa e agitada por 4,5 h nessa temperatura. Borato de tri-isopropila (31,85 g, 165,97 mmols) em tetra-hidrofuranô (32 mL) foi adicionado à mistura agitada dentro de 15 min e a mistura foi agitada por mais 30 min a 44°C. A mistura foi resfriada a 0°C. À mistura foi adicionado em gotas HCl a 5 N (30,18 mL; 165,97 mmols) em isoproanol. A mistura foi aquecida a 22 °C e agitada durante a noite. O sólido formado foi removido por filtração, a torta de filtro foi lavada com 50 mL de tetra-hidrofuranô e foi descartada. Ao filtrado foi adicionada lentamente durante 45 min uma solução de dietanolamina (13,22 g) em tetra-hidrofuranô (95 mL). A suspensão formada foi agitada por 30 min e o sólido foi removido por filtração. A torta de filtro foi lavada com tetra-hidrofuranô (50 mL) e descartada. O filtrado foi diluído com acetato de isopropila (100 mL) e o solvente foi parcialmente evaporado a um volume final de cerca de 80 mL. A solução foi diluída com acetato de isopropila adicional (20 mL) e NaCl aq. saturado foi adicionado (100 mL). O pH da fase aquosa foi ajustado de 5 a 6 com HCl a 2M e água (25 mL) foi adicionada à mistura bifásica. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada novamente com solução sat. aq. de NaCl. As fases aquosas foram reextraídas com acetato de isopropila (100 mL) e as fases orgânicas foram combinadas. À fase orgânica foi adicionada uma solução de dietanolamina (4,4g) em tetra-hidrofuranô (44 mL) dentro de 30 min. O solvente foi parcialmente evaporado sob pressão reduzida de 35 a 40°C em um volume final de cerca de 100 mL. A suspensão formada foi agitada por 30 min à temperatura ambiente e o produto foi isolado por filtração. A torta de filtro foi lavada com acetato de isopropila (50 mL) e secada a vácuo à temperatura ambiente para obter 8,73 g (76,5%) do produto, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina.

Exemplo 7: Preparação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil) piridin-2-amina (Composto A)

[0077] O composto 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)dimorfolina (2,85g, 9,99 mmols) e K₂CO₃ (2,76g, 19,97 mmols) foram colocados em um reator de 1L inerte e 1,2-dimetoxietano (100mL) foi adicionado, seguido pela adição de água (25 mL). O reator foi evacuado a 100 mbar e liberado com nitrogênio duas vezes. A suspensão foi aquecida a 60°C. Uma solução de 0,1g de tetraquistrifenilfosfinapaládio em 2 mL de dimetoxietano (0,100g, 0,087 mmol) foi adicionada. A suspensão foi aquecida a 78°C e agitada por três horas. N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amina (2,75g, 9,99 mmols) foi dissolvida em uma mistura de dimetoxietano (20 mL) e 200 mL de água. A mistura de reação foi agitada por mais 10 minutos sob refluxo a 95°C. A suspensão foi resfriada para 25°C e agitada por 30 minutos nessa temperatura. O produto foi isolado por filtração e a torta de filtro foi lavada com água desmineralizada (3x100 mL). O produto foi 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, conforme determinado por HPLC.

Exemplo 8: Preparação de Triânon de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina usando 3,5 Equivalentes de Cloreto de Isopropilmagnésio, complexo de cloreto de lítio



[0078] Um reator foi carregado com 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,000 g, 4,149 mmols) e tetra-hidrofuran (7,72 mL). A mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura foi resfriada a 0°C dentro de 30 minutos. Cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio 1,3M em THF (6,383 mL, 8,298 mmols) foi continuamente adicionado dentro de um período de tempo de 1,5 hora

a 0°C. Um 1,5 equivalente adicional de cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio 1,3M em THF (4,788 mL, 6,224 mmols) foi continuamente adicionado dentro de um período de tempo de 1,5 hora a 0°C. Mais 0,5 equivalente de cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio 1,3M em THF (1,596 mL, 2,075 mmols) foi continuamente adicionado dentro de um período de tempo de uma hora 0°C. O produto foi o triânon de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, conforme determinado por HPLC e LCMS.

Exemplo 9: Preparação de 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (Composto A)

[0079] O composto 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)dimorfolina (0,40g, 1,405 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0,040g, 0,070 mmol) e acetato de paládio (0,016g, 0,070 mmol) e 2 mL de tetra-hidrofurano foram colocados em um reator inerte. O reator é evacuado a 10 KPa (100 mbar) e liberado com nitrogênio duas vezes. Cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio 1,3M em THF (1,405 mmol) foi adicionado a 30°C seguido por uma quantidade equivalente do triânon de 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (1,405 mmol). A suspensão foi agitada por 0,5 horas. O produto foi 5-(2,6-Di-4-morfolinil-4-pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina, conforme determinado por HPLC e LCMS.

Exemplo 10: Preparação do Diânon de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida usando 2,5 Equivalentes de Cloreto de Isopropilmagnésio, complexo de cloreto de lítio

[0080] Um reator foi carregado com N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (1,405 mmol) e tetra-hidrofurano (2 mL). A mistura foi agitada por 10 minutos. A mistura foi resfriada a 0°C dentro de 30 minutos. Cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio 1,3M em THF (mL, 1,405 mmol) foi continuamente adicionado dentro de um período de tempo de uma hora a 0°C. Mais 1,5 equivalente de cloreto de lítio de cloreto de

isopropilmagnésio 1,3M em THF (4,788 mL, 2,107 mmols) foi continuamente adicionado dentro de um período de tempo de 1,5 hora a 0°C. O produto foi o diânon de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida, conforme determinado por HPLC e LCMS.

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

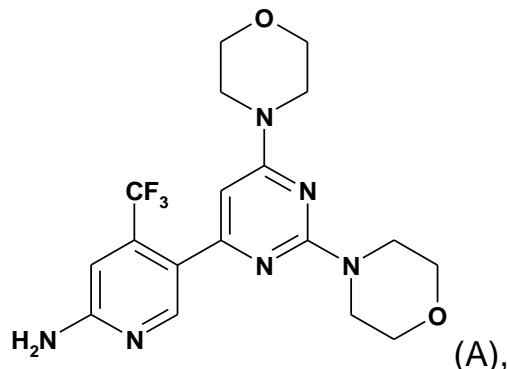
[0081] O composto 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)dimorfolina (0,40g, 1,405 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0,040g, 0,070 mmol) e acetato de paládio (0,016g, 0,070 mmol) e 2 mL de tetra-hidrofurano foram colocados em um reator inerte. O reator é evacuado a 10 KPa (100 mbar) e liberado com nitrogênio duas vezes. Cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio 1,3M em THF (1,405 mmol) foi adicionado a 30°C seguido por uma quantidade equivalente do diânon de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (1,405 mmol) e 1-iodoadamantano (0,413g, 1,405 mmol). A suspensão foi agitada por 0,5 hora. O produto foi N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida conforme determinado por HPLC e LCMS.

Exemplo 12: Preparação de N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

[0082] O composto 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)dimorfolina (0,40g, 1,405 mmol), NiCl₂(dppf) 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0,048g, 0,070 mmol) e 2 mL de tetra-hidrofurano foram colocados em um reator inerte. O reator é evacuado a 10 KPa (100 mbar) e liberado com nitrogênio duas vezes. Cloreto de lítio de cloreto de isopropilmagnésio 1,3M em THF (1,405 mmol) foi adicionado a 30°C seguido por uma quantidade equivalente do diânon de N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (1,405 mmol). A suspensão foi agitada por 0,5 horas. O produto foi N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida conforme determinado por HPLC e LCMS.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para fabricação de um composto de Fórmula A,

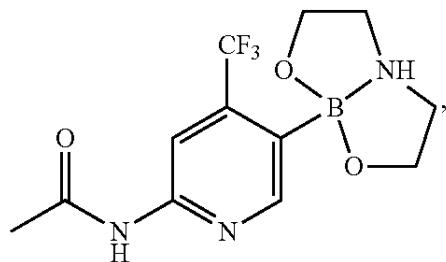


o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) acilar 5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-amina em uma mistura de reação compreendendo solventes acetato de etila e heptano, e o anidrido de ácido acético para formar N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida;

(b) reagir N-(5-bromo-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida com um reagente de Grignard de alquila,cloreto de isopropilmagnésio, cloreto de lítio no solvente tetrahidrofuran, seguido por um trialquilborato, triisopropilborato, e 2,2'-azanodi-ildietanol, em um ou mais solventes orgânicos selecionados dentre 2-metiltetra-hidrofuran ou isopropanol, para formar o produto de éster borônico, N-(5-(1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida,

apresentando a estrutura:



na qual

a ligação boro para nitrogênio é uma ligação coordenativa;

(c) acoplar produto de éster borônico, N-(5-(1,3,6,2-

dioxazaborocan-2-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida, com 4,4'-(6-cloropirimidina-2,4-di-il)di[morfolina] através de uma reação de acoplamento de Suzuki catalisada por paládio compreendendo (i.) um catalisador compreendendo trifenilfosfina e um ou mais solventes selecionados dentre dimetoxietano, tetra-hidrofurano ou água, com Pd(OAc)₂, e (ii.) uma base de carbonato de potássio para formar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida; e

(d) hidrolizar N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida em um ou mais solventes selecionados a partir de isopropilacetato ou água sob condições ácidas para formar o composto de Fórmula A.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o acoplamento de Suzuki catalisado por paládio da etapa (c) compreende a gerar o catalisador de paládio *in situ* a partir do acetato de paládio e trifenilfosfina em um solvente orgânico, selecionado dentre dimetoxietano, tetra-hidrofurano ou água.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida hidrolisada é tratada com N-Acetyl-L-cisteína.

FIG. 1

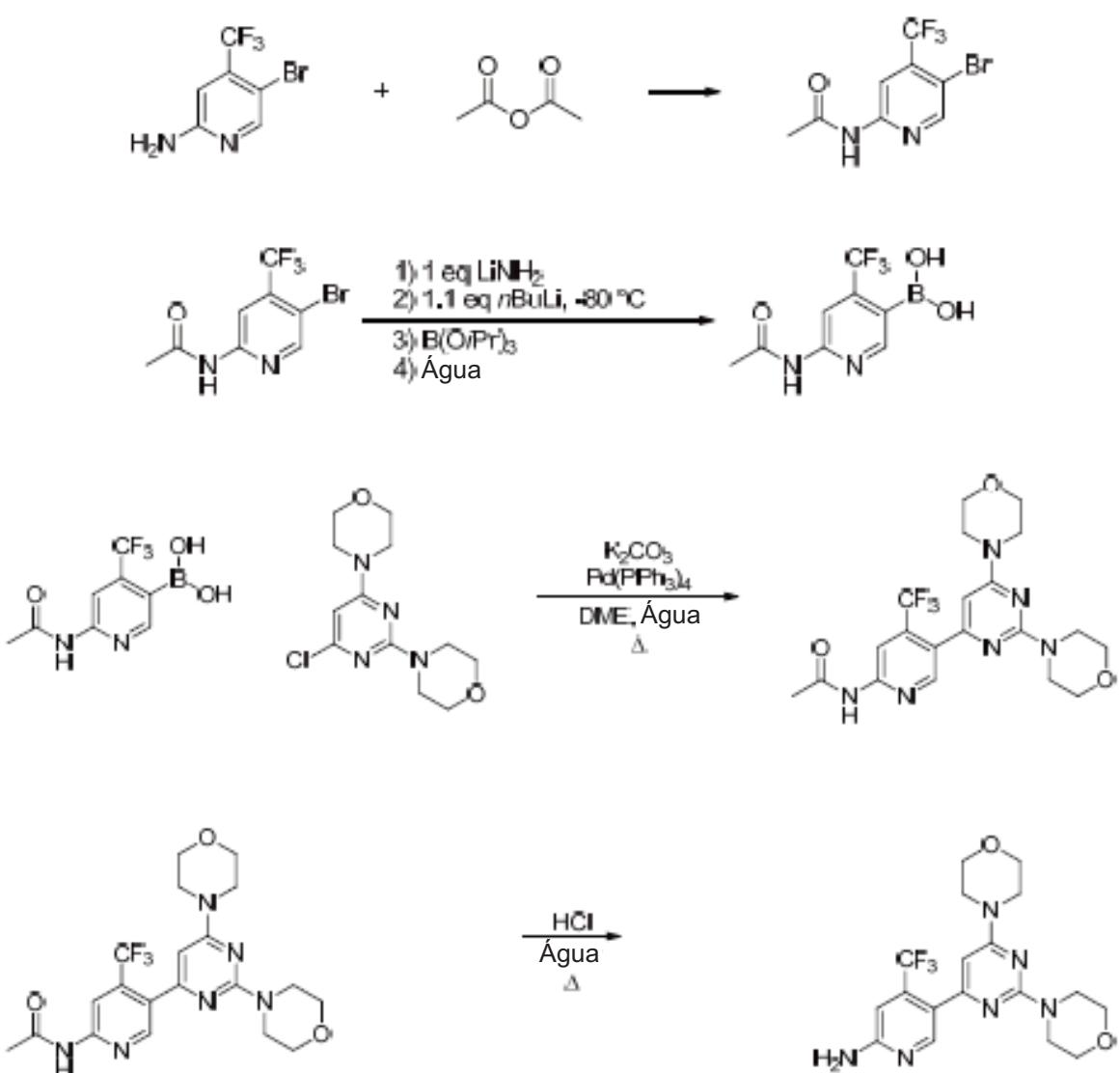


FIG. 2

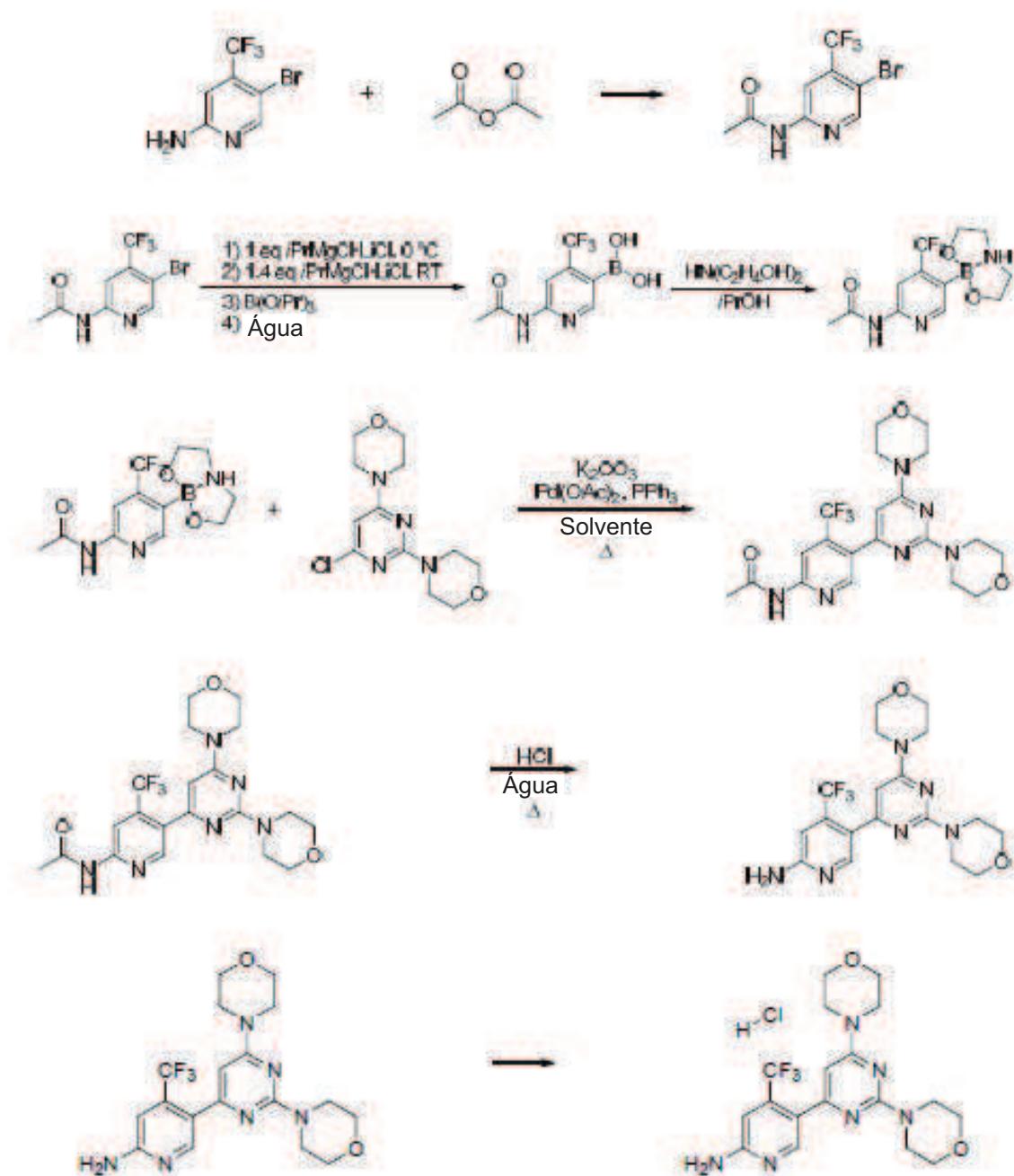


FIG. 3

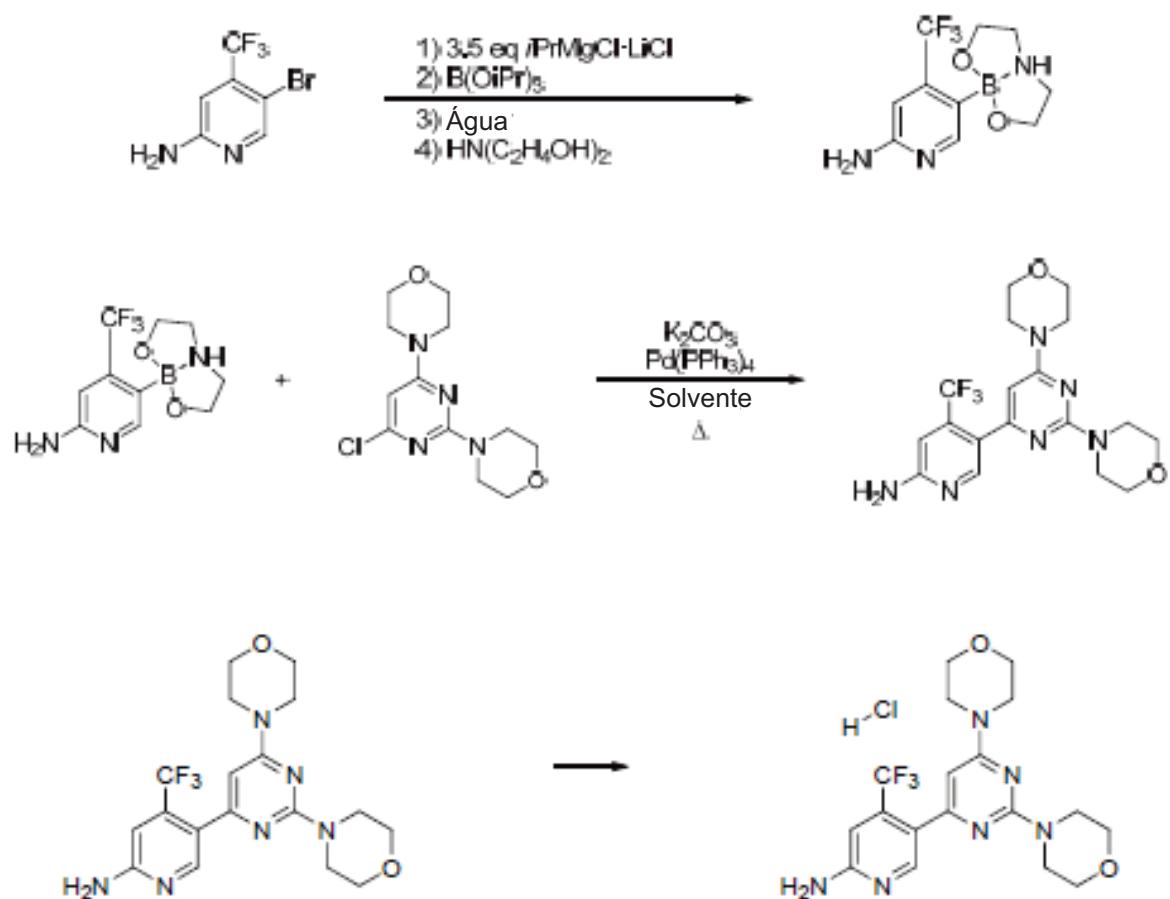


FIG. 4

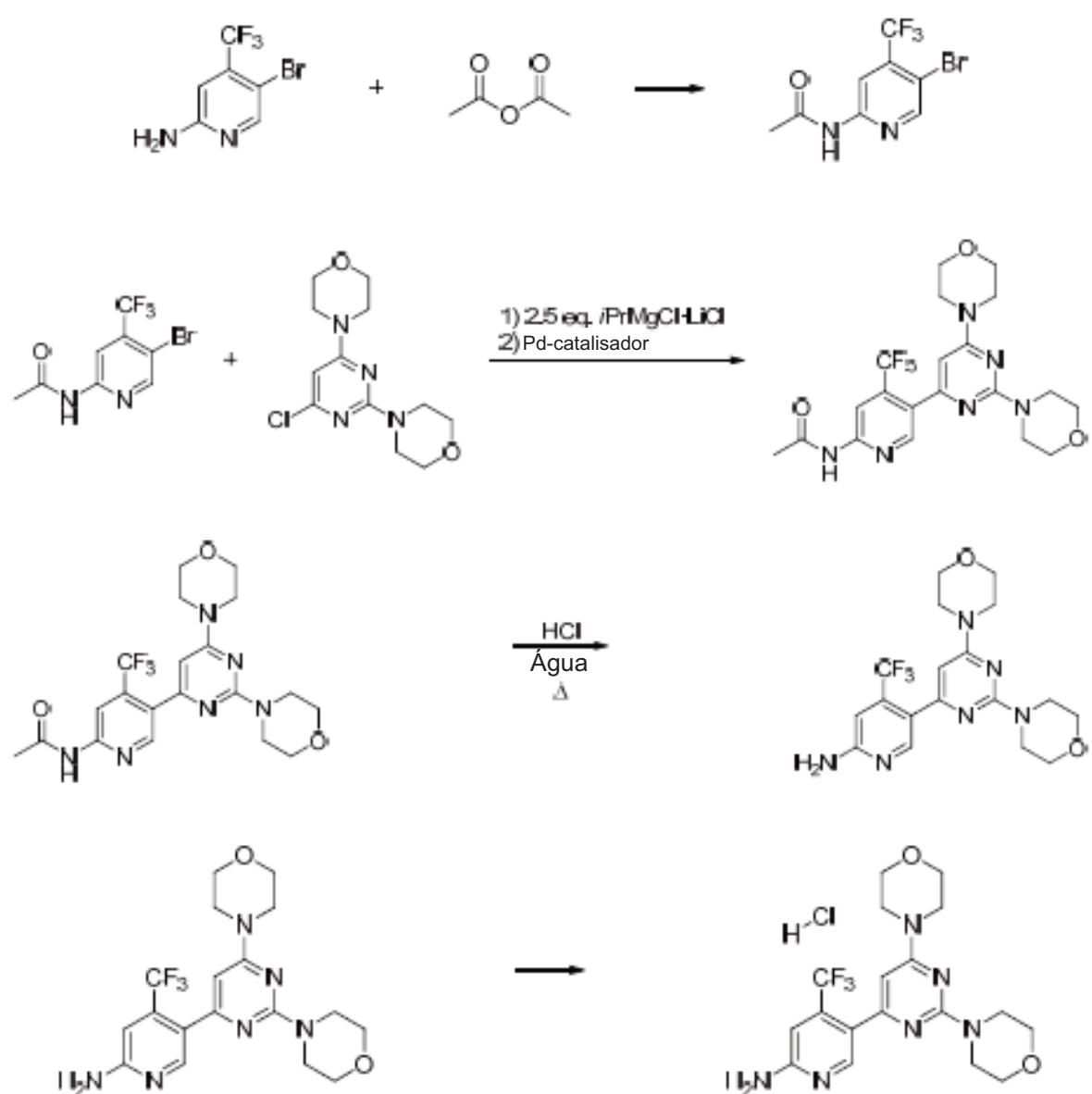


FIG. 5

