

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 839**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2020** **PCT/US2020/053904**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2021** **WO21067670**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2020** **E 20793533 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2024** **EP 4038071**

54 Título: **Proceso para preparar un inhibidor de la cinasa de tipo receptor de activina**

30 Prioridad:

02.10.2019 US 201962909533 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2025

73 Titular/es:

BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION
(100.00%)
45 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

HEINRICH, BRIAN;
WILKIE, GORDON;
SIEGEL, DOMINIK y
OHMER, HARALD

74 Agente/Representante:

DE ROOIJ, Mathieu Julien

ES 3 014 839 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar un inhibidor de la cinasa de tipo receptor de activina

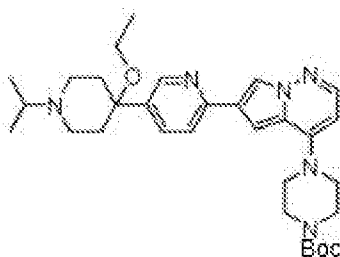
5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/909.533, presentada el 2 de octubre de 2019.

10 **Antecedentes**

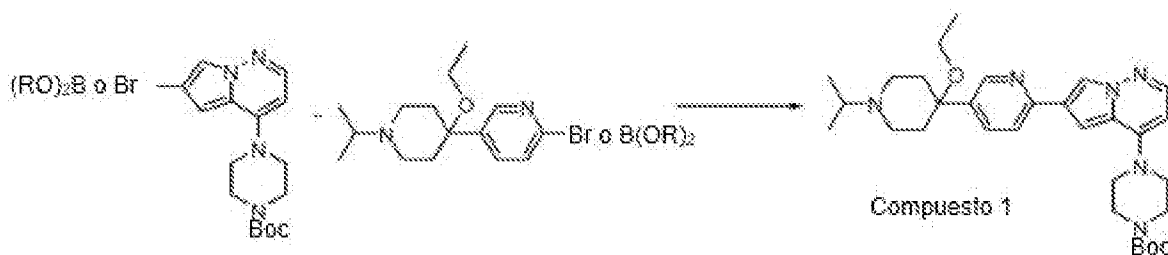
[0002] La cinasa de tipo receptor de activina 2 (ALK2) se codifica por el gen del receptor de activina A, tipo I (ACVR1). ALK2 es una serina/treonina cinasa en la vía de la proteína morfogenética ósea (BMP) (Shore *et al.*, Nature Genetics 2006, 38: 525-27). Los inhibidores de ALK2 y las formas mutantes de ALK2 tienen el potencial de tratar una serie de enfermedades, incluyendo fibrodisplasia osificante progresiva (FOP); osificación heterotópica (HO) inducida, por ejemplo, por intervenciones quirúrgicas mayores, traumatismos (tales como traumatismos craneales o lesiones por onda expansiva), inmovilización prolongada o quemaduras graves; glioma protuberancial intrínseco difuso (DIPG), una forma rara de cáncer cerebral; y anemia asociada con enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas crónicas.

[0003] La patente de EE. UU. n.º 10.233.186 divulga inhibidores altamente selectivos potentes de ALK2 y formas mutantes de ALK2. También se divulga en la patente de EE. UU. n.º 10.233.186 el compuesto **1** como intermediario clave en la



Compuesto 1

síntesis de muchos de los inhibidores de ALK2 divulgados. La patente de EE. UU. n.º 10.233.186 divulga reacciones de Suzuki para la preparación de intermedios tales como el compuesto **1**, como se muestra a continuación:



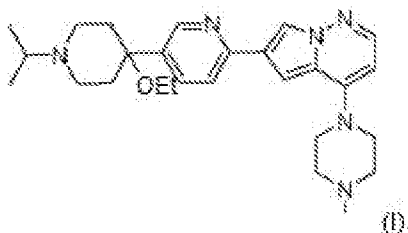
que implican el acoplamiento de un intermedio de pirrolo-piridacina con un compuesto de piperidinil-piridina.

35 **Breve explicación**

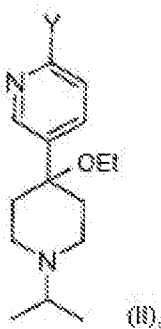
[0004] Ahora se ha descubierto que el acoplamiento de Suzuki de 6-pirrolo-piridacina y (bis(pinacolato)diboro piperidinil-piridina para preparar el compuesto **1** da como resultado un perfil de pureza complicado, mientras que la formación de subproductos en el correspondiente acoplamiento de Negishi se reduce considerablemente (ejemplo 5). El acoplamiento de Negishi tiene otras ventajas ya que requiere cantidades más pequeñas del costoso material de partida 6-pirrolo-piridacina, tiene solo una etapa de aislamiento y usa reactivos económicos (ZnCl_2 y cloruro de *i*-propilmagnesio). Además, en base a reacciones a pequeña escala, se espera que se obtengan rendimientos considerablemente mayores cuando se emplea el acoplamiento de Negishi para preparar el compuesto **1** a escala industrial que el acoplamiento de Suzuki. En base a estos resultados, se divulgan síntesis nuevas y mejoradas del compuesto intermedio importante **1**.

[0005] En un modo de realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto

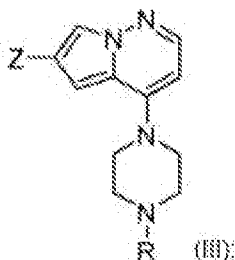
representado por la fórmula (I):



5 [0006] El procedimiento comprende hacer reaccionar en una mezcla de reacción un primer material de partida representado por la fórmula (II):

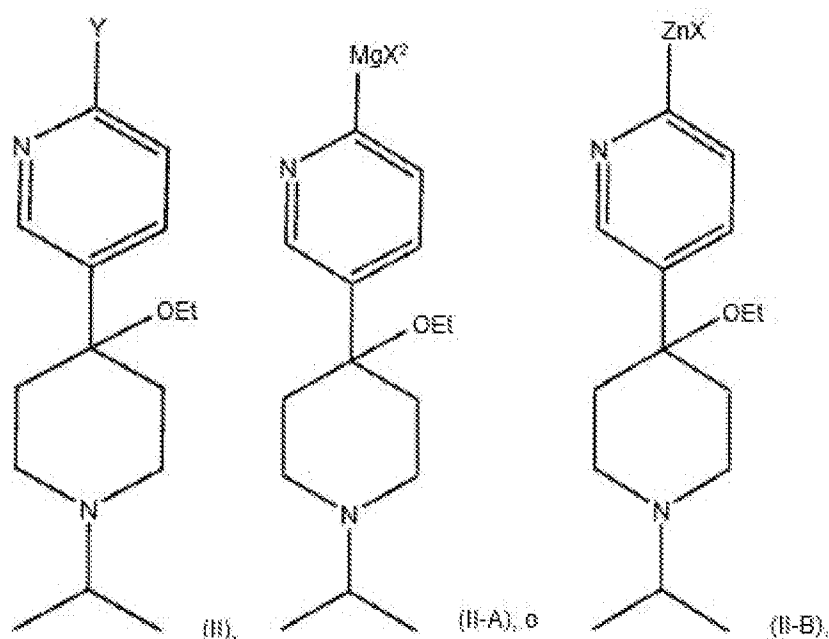


10 y un segundo material de partida representado por la fórmula (III) en condiciones de Negishi:



15 para formar el compuesto de fórmula (I). R es un grupo protector de amina; Y es Cl, Br o I; y Z es Cl, Br, I o triflato (preferentemente Br). Los grupos protectores de amina son bien conocidos en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en T.W. Greene y P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York 1999. Los grupos protectores se pueden añadir y retirar usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen (carbamato de 9-fluorenilmetilo), Cbz (carbamato de bencilo), Boc (carbamato de *t*-butilo), acetamida, bencilo, tosilo (*p*-toluensulfonamida). En un modo de realización, el grupo protector de amina es Boc.

20 [0007] Otro modo de realización de la presente divulgación es un compuesto representado por la fórmula (II-A) o (II-B). El compuesto con fórmula (II) no se engloba en el texto de las reivindicaciones. El alcance de la materia objeto para la que se solicita protección se define por las reivindicaciones.



en la que Y, X y X² son independientemente Cl, Br o I. En un modo de realización, Y es Cl o I. Los compuestos representados por las fórmulas (II), (II-A) y (II-B) son intermedios en la reacción de Negishi divulgada, como se describe con más detalle a continuación.

Breve descripción de los dibujos

[0008] La figura 1 es un perfil de pureza de cromatografía de pares iónicos (IPC) del producto de reacción obtenido de preparar el compuesto 1 por un acoplamiento de Suzuki como se divulga en la Patente de EE. UU. n.º 10.233.186.

La figura 2 es un perfil de pureza de IPC del producto de reacción obtenido de preparar el compuesto 1 por el procedimiento de la presente divulgación, es decir un acoplamiento de Negishi.

Descripción detallada

[0009] La presente divulgación proporciona un procedimiento mejorado para preparar el compuesto **1** con un buen rendimiento y una alta pureza por medio de una reacción de Negishi (también denominada en el presente documento "acoplamiento de Negishi").

[0010] La reacción de Negishi es una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición. La reacción acopla haluros orgánicos o triflatos con compuestos de organocinc, formando de este modo enlaces carbono-carbono (C-C) en el proceso. El catalizador de metal de transición es típicamente paladio o níquel. En el caso de paladio, la especie catalítica es Pd(0) en forma de, por ejemplo, Pd(X¹)₂; X¹ es un ligando de fosfina. De forma alternativa, se puede generar Pd(0) *in situ* a partir de una especie Pd⁺² en forma de, por ejemplo, Pd(X¹)₂Cl₂. Los ligandos de fosfina ejemplares incluyen 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (dtbpf), 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (dcypf), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*-BuXPhos), metanosulfonato de [2-(di-1-adamantilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxibifenil][2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (AdBrettPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (RuPhos), [2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo] (XPhos), metanosulfonato metanosulfonato de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (BrettPhos), metanosulfonato de [(2-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfina)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (JackiePhos), metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (*t*-BuBrettPhos), mesil(2-(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-binaftil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (TrixiePhos), (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina, (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina (JohnPhos), 2'-(di-*tert*-butilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina (*t*-BuDavePhos), 2-di-*tert*-butilfosfino-2'-metilbifenilo (*t*-BuMePhos), cloro(2-diciclohexilfosfino-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (CyJohnPhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo (MePhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (PhDavePhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-metoxi-4',6'-di-*tert*-butilbifenilo (VPhos), 2-[(*tert*-butil)fenilfosfino]-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenilo (PhCPhos), metanosulfonato de [(2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (CPhos), metanosulfonato de [2-dietilfosfino-

2',6'-bis(dimetilamino)-1,1'-bifenil](2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (EtCPhos), 2-di(*tert*-butil)fosfino-2',4',6'-triiopropil-3-metoxi-6-metilbifenilo (RockPhos), di-1-adamantil(4"-butil-2",3",5",6"-tetrafluoro-2',4',6'-triiopropil-2-metoxi-meta-terfenil)fosfina (AlPhos) y 2-(*t*-butilfenilfosfino)-2',6'-dimetilamino-1,1'-bifenilo ((*t*-Bu)PhCPhos).

[0011] Los catalizadores de paladio ejemplares incluyen Pd(dppe)₂ (bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio(0)), Pd(dba)₂ (bis(dibencilidenacetona)paladio(0)), CX-11 (dímero 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-(1,4-naftoquinona)paladio(0)), CX-12 (dímero 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno-(1,4-naftoquinona)paladio(0)), Pd(*t*-Bu₃P)₂ (bis(*tri-tert*-butilfosfina)paladio(0)), Pd(PCy₃)₂ (bis(triciclohexilfosfina)paladio(0)), Pd(PPh₃)₄ (tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)), Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)), Pd(OAc)₂ (acetato de paladio(II)), PdCl₂(PPh₃)₂ (diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)), PdCl₂(Amphos)₂ (bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II)), Pd(MeCN)₂Cl₂ (bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II)), PdCl₂(P(*o*-Tol)₃)₂ (diclorobis(*tri-o*-tolilfosfina)paladio(II)), Pd(dppf)Cl₂ (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)), Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ (tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paladio(II)), Pd-PEPPSI-IPent (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II)), Pd-PEPPSI-IPr (dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II)) y Pd-PEPPSI-SIPr (dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno](3-cloropiridil)paladio(II)).

[0012] De forma alternativa, el catalizador de paladio se selecciona de Pd(MeCN)₂Cl₂, Pd[P(*o*-Tol)₃]₂Cl₂, PdCl₂(Amphos)₂ y Pd(dba)₂. En otra alternativa, el catalizador de paladio se selecciona de Pd₂(dba)₃/P(R¹)₃, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(MeCN)₂Cl₂, Pd[P(*o*-Tol)₃]₂Cl₂, PdCb(Amphos)₂, Pd(P*t*Bu₃)₂, Pd(dppf)Cl₂, Pd(dba)₂, Pd₂(dba)₃ y Pd(XPhos); cada R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, bencilo o fenilo y en el que el bencilo o fenilo está cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃. En otra alternativa, el catalizador de paladio es Pd₂(dba)₃. Aún en otra alternativa, el catalizador de paladio es PdP(*t*Bu)₃.

[0013] En otro modo de realización, el catalizador de paladio se puede combinar con un ligando de fosfina, por ejemplo, el catalizador de paladio es Pd₂(dba)₃ combinado con P(*t*Bu)₃.

[0014] En el caso de níquel, la especie catalítica es Ni(0); y Ni(0) se puede generar *in situ* a partir de especies Ni⁺² tales como NiCl₂. Los catalizadores de níquel ejemplares incluyen Ni(acac)₂, Ni(cod)₂, Ni(PCy₃)₂Cl₂, NiBr₂, NiB, Ni(OAc)₂, Ni(OTf)₂, Ni(BF₄)₂, NiCl₂(PPh₃)₂.

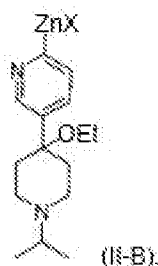
[0015] El haluro orgánico o triflato orgánico en la reacción de Negishi puede ser un haluro o triflato de alqueno, arilo, alilo, alquino o propargilo; y el compuesto de organocinc es R-Zn-X en el que X es cloruro, bromuro o yoduro y R es un grupo alqueno, arilo, alilo, alquilo, bencilo, homoalilo u homopropargilo. Las condiciones para llevar a cabo la reacción de Negishi se describen, por ejemplo, en Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions Diana Haas, Jeffrey M. Hammann, Robert Greiner, Paul Knochel* *ACS Catal.* 2016, V6(3) p1540-1552; Mild Negishi Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Acenaphthoimidazolyldene Palladium Complexes at Low Catalyst Loadings Z. Liu, N. Dong, M. Xu, Z. Sun, T. Tu, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 7436-7444; An Extremely Active Catalyst for the Negishi Cross-Coupling Reaction J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 13028-13032; One-Pot Negishi Cross-Coupling Reactions of *In Situ* Generated Zinc Reagents with Aryl Chlorides, Bromides, and Triflates S. Sase, M. Jaric, A. Metzger, V. Malakhov, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7380-7382; Efficient Negishi Coupling Reactions of Aryl Chlorides Catalyzed by Binuclear and Mononuclear Nickel-N-Heterocyclic Carbene Complexes Z. Xi, Y. Zhou, W. Chen, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 8497-8501; Cross-Coupling of Aryltrimethylammonium Iodides with Arylzinc Reagents Catalyzed by Amido Pincer Nickel Complexes X.-Q. Zhang, Z.-X. Wang, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 3658-3663; Efficient Cross-Coupling of Aryl Chlorides with Arylzinc Reagents Catalyzed by Amido Pincer Complexes of Nickel L. Wang, Z.-X. Wang, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4335-4338; Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of (Z)-Trisubstituted Alkenes via Propyne Bromoboration and Tandem Pd-Catalyzed Cross-Coupling C. Wang, T. Tobrman, Z. Xu, E.-i. Negishi, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4092-4095; Highly Regioselective Synthesis of Trisubstituted Allenes via Lithiation of 1-Aryl-3-alkylpropadiene, Subsequent Transmetalation, and Pd-Catalyzed Negishi Coupling Reaction J. Zhao, Y. Liu, S. Ma, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1521-1523; High Temperature Metalation of Functionalized Aromatics and Heteroaromatics using (tmp)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl and Microwave Irradiation S. Wunderlich, P. Knochel, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4705-4707; A Mild Negishi Cross-Coupling of 2-Heterocyclic Organozinc Reagents and Aryl Chlorides M. R. Luzung, J. S. Patel, J. Yin, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 8330-8332; Synthesis of Substituted Cyclopropanecarboxylates via Room Temperature Palladium-Catalyzed α -Arylation of Reformatsky Reagents S. N. Gresler, G. T. Halvorsen, E. A. Voight, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 2490-2493; and Enantioselective, Palladium-Catalyzed α -Arylation of *N*-Boc-pyrrolidine K. R. Campos, A. Klapars, J. H. Waldman, P. G. Dormer, C.-Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3538-3539.

[0016] Los arilcincs se pueden preparar usando condiciones de reacción suaves por medio de un intermedio de Grignard o de organolitio con metales de cinc tales como ZnCl₂ o ZnBr₂. Véase, por ejemplo, Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions Diana Haas, Jeffrey M. Hammann, Robert Greiner, Paul Knochel* *ACS Catal.* 2016, V6(3) p1540-1552. *Giovannini R, Knochel P (1998). "Ni(II)-Catalyzed Cross-Coupling between Polyfunctional Arylzinc Derivatives and Primary Alkyl Iodides". Journal of the American Chemical Society. 120 (43): 11186-11187. doi: 10.1021/ja982520o.* Jie Jack Li, Chapter 3 – Applications of Palladium Chemistry to the Total

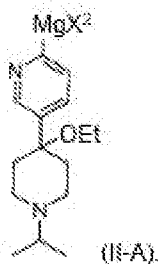
Synthesis of Naturally Occurring of Indole Alkaloids in "Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives" 14:437-503 (1999). En algunos casos, el compuesto de organocinc se puede preparar directamente haciendo reaccionar con ZnCl_2 . (S.P. Nolan y O. Navarro, 11.01 – C-C Bond Formation by Cross-coupling in "Comprehensive Organometallic Chemistry III" 11:1-37 (2007).

[0017] El término "en condiciones de Negishi" quiere decir la reacción de formación de enlace carbono-carbono por acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición entre un haluro orgánico y un compuesto de organocinc. "En condiciones de Negishi" también incluye la formación del compuesto de organocinc, tal como por reacción de un intermedio de Grignard o de organolitio con un haluro de cinc.

[0018] En un aspecto, i) el primer material de partida de fórmula (II) se convierte en un intermedio de organocinc representado por la fórmula (II-B):



[0019] El intermedio de organocinc de fórmula (II-B) se hace reaccionar con el segundo material de partida de fórmula (III) en presencia del catalizador de paladio para formar el compuesto de fórmula (I). X es Cl, Br o I. De forma alternativa, X en el intermedio de organocinc (fórmula (II-B)) es Cl; e Y en el primer material de partida (fórmula II) es Br. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, anisol y mezclas de los mismos. El intermedio de organocinc de fórmula (II-B) a menudo se hace reaccionar con el segundo material de partida de fórmula (III) sin el aislamiento del intermedio de organocinc de fórmula (II-B). En un aspecto, una solución de una base de alcóxido o amina en un disolvente etéreo se combina con el intermedio de organocinc de fórmula (II-B) antes de la reacción con el segundo material de partida de fórmula (III). Añadir la base a la mezcla de reacción tiene la ventaja de reducir la formación de subproductos. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen *tert*-butoxido de potasio (KO^tBu), morfolina, piperacina, bencilpiperacina, NH_3 , NH_4Cl , y hexametildisilazano. KO^tBu se usa comúnmente. En un aspecto, entre 0,5 y 3,0 equivalentes de base con respecto al primer material de partida de fórmula (II). En un aspecto, entre 1,5 y 3,0 equivalentes de base con respecto al primer material de partida de fórmula (II). El metiltetrahidrofurano es un disolvente etéreo usado comúnmente. Aún en otro aspecto, la reacción con el intermedio de organocinc de fórmula (II-B) y el segundo material de partida de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico polar tal como *N*-metil-2-pirrolidinona, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. *N*-metil-2-pirrolidona se usa comúnmente. En un aspecto, se usan entre 0,05 y 1,5 volúmenes o ml por gramo de material de partida del disolvente aprótico polar. En otro aspecto, se extrae la mezcla de reacción que comprende el producto de reacción del intermedio de organocinc de fórmula (II-B) y el segundo material de partida de fórmula (III) con una solución acuosa básica de *N*-acetil-*L*-cisteína después de la formación del compuesto de fórmula (I). La concentración de la solución de *N*-acetil-*L*-cisteína es en general menor de 1 gramo por 5 ml de agua. "Extracción" de la mezcla de reacción se refiere a lavar la mezcla de reacción directamente con la solución de *N*-acetil-*L*-cisteína para formar una fase acuosa y fase orgánica. A continuación, se separa la fase orgánica, que contiene el compuesto 1, de la fase acuosa. De forma alternativa, "extracción" se refiere a desactivar la mezcla de reacción con una solución acuosa para formar una fase acuosa y una fase orgánica. A continuación, se separa la fase orgánica, que contiene el compuesto 1, de la fase acuosa, que a continuación se extrae con la solución de *N*-acetil-*L*-cisteína. La extracción de solución de *N*-acetil-*L*-cisteína tiene la ventaja de reducir el paladio residual en el producto de reacción final (compuesto 1). En otro aspecto, el intermedio de organocinc de fórmula (II-B) se obtiene haciendo reaccionar el primer material de partida de fórmula (II) con un reactivo de Grignard R MgX^2 , para formar un intermedio organometálico representado por la fórmula (II-A):



[0020] A continuación, se hace reaccionar el intermedio organometálico de fórmula (II-A) con ZnX_2 para formar el intermedio de organocinc de fórmula (II-B). R' es un alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_1-C_6 , alquinilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo o heteroarilo monocíclico; el fenilo, bencilo o heteroarilo está cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, grupo alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 ; y X^2 es Cl, Br o I. En un aspecto, el reactivo de Grignard es cloruro de *iso*-propilmagnesio (*i*-PrMgCl). Convenientemente, se hace reaccionar el intermedio organometálico de fórmula (II-A) con ZnX_2 sin aislamiento del intermedio organometálico de fórmula (II-A). La reacción del primer material de partida de fórmula (II) con el reactivo de Grignard se puede llevar a cabo en disolventes etéreos. Un disolvente etéreo usado comúnmente es tetrahidrofurano. En un aspecto, la reacción del primer material de partida de fórmula (II) con el reactivo de Grignard se lleva a cabo en una mezcla que comprende anisol y un disolvente etéreo. Utilizar anisol en la mezcla de reacción tiene la ventaja de reducir los subproductos. En un aspecto, la reacción del primer material de partida de fórmula (II) con el reactivo de Grignard se lleva a cabo en una mezcla que comprende un disolvente aromático tal como benceno, tolueno, xileno y una mezcla de los mismos.

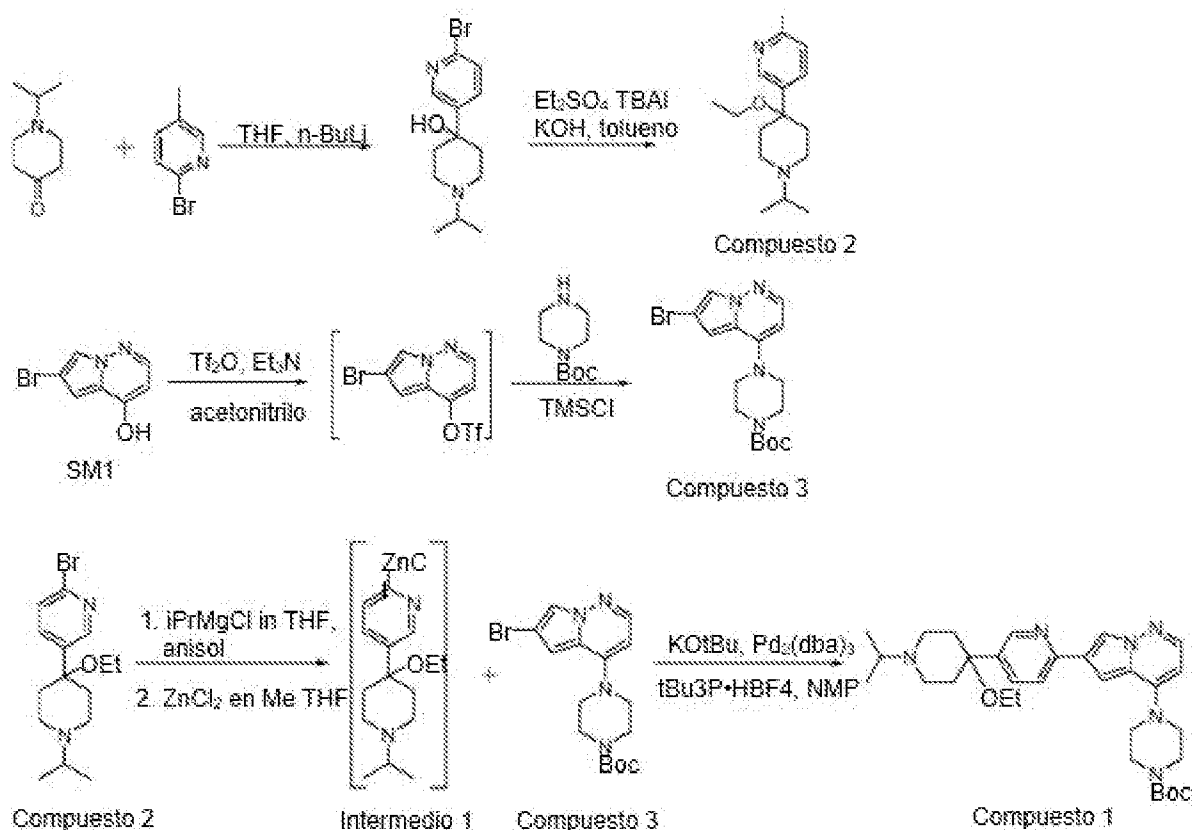
[0021] Las condiciones específicas para preparar el compuesto 1 por los procedimientos de la presente divulgación se proporcionan en los ejemplos 1 y 5. Se puede convertir fácilmente el compuesto 1 en inhibidores de ALK-2 retirando en primer lugar el grupo protector de amina y a continuación carbamoilando la amina libre resultante en el inhibidor de ALK-2 deseado. Las condiciones adecuadas para estas dos transformaciones se divulgan en la patente de EE. UU. n.º 10.233.186. Las condiciones específicas para la retirada de un grupo protector Boc se proporcionan en el ejemplo 2 a continuación; y en el ejemplo 3 para la carbamoilación.

[0022] Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y no pretenden ser limitantes en modo alguno del alcance de la divulgación.

Ejemplificación

Ejemplo 1 Preparación de 4-(6-(5-(4-etoxi-1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridacin-4-il)piperacin-1-carboxilato de *tert*-butilo

[0023]



1.1 Preparación de 2-bromo-5-(4-etoxi-1-isopropilpiperidin-4-il)piridina (compuesto 2)

[0024] Se preparó el compuesto 2 a partir de los materiales de partida 1-isopropilpiperidin-4-ona y 2-bromo-5-yodopiridina por medio de una vía sintética como se muestra en el esquema anterior. También estaba disponible comercialmente de Acceledev.

1.2 Preparación de 4-(6-bromopirrolo[1,2-b]piridacin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 3)

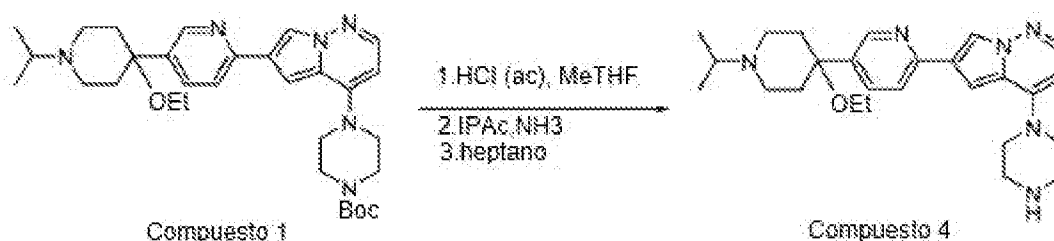
[0025] Se agita una mezcla de 6-bromopirrolo[1,2-b]piridacina-4-ol (5,5 kg, 25,8 mol) y trietilamina (3,1 kg, 1,2 equiv) en acetonitrilo (27 l, 4,9 volúmenes) a -10 °C. A esta mezcla se le añade anhídrido trifluorometanosulfónico (7,1 kg, 0,98 equiv) con un aclarado adicional de acetonitrilo (2 l, 0,36 volúmenes). Se agitó la reacción hasta la finalización de la reacción, momento en el que se añade cloruro de trimetilsililo (0,3 kg, 0,1 equiv). A continuación, se añade a la mezcla trietilamina (3,7 kg, 1,3 equiv) y N-Boc-piperacina (5,5 kg, 1,2 equiv) con aclarados de acetonitrilo adicionales (2 l, 0,36 volúmenes). Se calentó la reacción hasta 65-75 °C hasta la finalización de la reacción. Se concentró la mezcla de reacción a 45-55 °C y se diluyó con agua antes de enfriar hasta 15-25 °C para cristalizar el producto. Se filtró el producto y se lavó con isopropanol (2 x 11 l, 2 x 2 volúmenes) para dar 7,0 kg (rendimiento de un 72,4 %).

1.3 Preparación de 4-(6-(5-(4-etoxi-1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-il)pirrolo[1,2-b]piridacin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 1)

[0026] Se disolvió 2-bromo-5-(4-etoxi-1-isopropilpiperidin-4-il)piridina (compuesto 2, 5,9 kg, preparado como se divulga en el documento US10233186) en anisol (24 l). Se calentó la solución resultante hasta 90-100 °C y se destiló parcialmente para reducir el contenido en agua. Se enfrió la solución de reacción restante hasta 45-55 °C y se añadió cloruro de isopropilmagnesio (20 % en tetrahidrofurano, 9,6 kg). Una vez se observó la conversión completa, se añadió una solución de cloruro de cinc (25 % en metiltetrahidrofurano, 10,7 kg) mientras se continuó calentando. A continuación, se cargó la solución de organilo de cinc resultante (intermedio 1) con *tert*-butóxido de potasio (25 % en metiltetrahidrofurano, 17,6 kg), Pd₂(dba)₃ (18 g) y *tert*-Bu₃P•HBF₄ (23 g). Adicionalmente, se añadió *N*-metil-2-pirrolidona (0,6 l) seguido de 4-(6-bromopirrolo[1,2-b]piridacin-4-il)piperacina-1-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto 3, preparado como se divulga en el documento US10233186) como una solución en tetrahidrofurano (6,0 kg de compuesto 3 en 9 l de tetrahidrofurano). Se continuó calentando hasta la conversión completa al compuesto 1.

Ejemplo 2 Preparación de 6-(5-(4-etoxi-1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-il)-4-(piperacina-1-il)pirrolo[1,2-b]piridacina (compuesto 4)

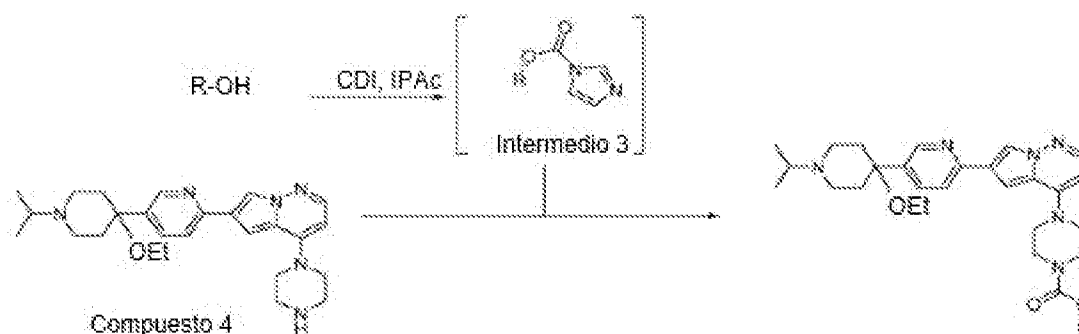
[0027]



[0028] Se usó el compuesto 1 preparado como se describe en el ejemplo 1 sin purificación ni aislamiento de la mezcla de reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con tetrahidrofurano (8,8 kg) y se añadió ácido clorhídrico al 33 % (21 kg) en agua (36 kg). Se lavó la mezcla acuosa ácida que contenía el producto con metiltetrahidrofurano (31 kg) y a continuación acetato de isopropilo (2 x 11 kg). A continuación, se diluyó la solución acuosa con acetato de isopropilo (53 kg) y se basificó con amoníaco (25 %, 33 kg). Se separó la fase orgánica y se lavó con acetilcisteína (3 x 26 kg) y agua (2 x 18 kg). Se sembró la solución orgánica y se añadió heptano (41,7 kg) para cristalizar el producto que a continuación se aisló por filtración para dar aproximadamente 3,6 kg del compuesto 4 después del secado.

Ejemplo 3 Preparación del inhibidor de ALK-2 a partir del compuesto 4

[0029]



[0030] Al reactor se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (1,51 kg), acetato de isopropilo (6,4 kg) y el alcohol R-OH (por ejemplo, 1,1 equivalentes con respecto a 1,1-carbonildiimidazol). Se agitó la reacción durante 30 minutos a 20-30 °C hasta la finalización de la reacción. Se calentó la reacción hasta 30-40 °C y se filtró, lavando el filtro con acetato de isopropilo (7,7 kg). Se cargó esta mezcla diluida con amoníaco (25 %, 3,2 kg) y se añadió el compuesto 4 (3,5 kg). Se calentó la reacción hasta 50-60 °C y se destiló a vacío. Se diluyó además la mezcla con acetato de isopropilo (6,1 kg) y se confirmó la finalización de la reacción. En este momento, se diluyó la mezcla de reacción con agua (3,5 kg) y acetato de isopropilo (36,9 kg) y se agitó. Se dejó reposar la mezcla y se separó la fase orgánica. Se lavó además la solución orgánica con agua (5 x 7 kg). Se diluyó la fase orgánica después de la separación final con acetato de isopropilo (7,7 kg) y se destiló a 50-60 °C a vacío para reducir el contenido en agua. A continuación, se puede retirar el disolvente orgánico para aislar el inhibidor de ALK-2.

Ejemplo 4 *N*-Acetilcisteína es significativamente más eficaz para retirar el paladio de la reacción del ejemplo 1 que el carbonato de potasio y 2,4,6-trimercaptol,3,5-triacina (TMT)

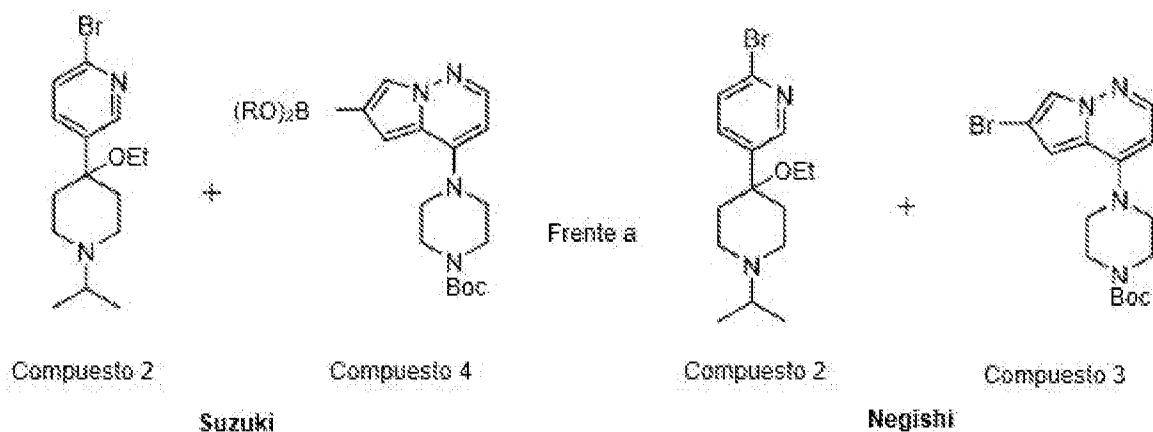
[0031] A 1,15 equivalentes de 2-bromo-5-(4-etoxi-1-isopropilpiperidin-4-il)piridina (compuesto 2) se le añadieron 6 volúmenes de tolueno y se calentó la mezcla hasta temperatura de camisa (TC) 145 °C¹. A temperatura interna (TI) 112-121 °C se destilaron 4 volúmenes de tolueno. A TI 45 °C, se añadieron 1,37 equivalentes de cloruro de *iso*-propilmagnesio (2 M en tetrahydrofurano) en total para lograr la finalización de la reacción. En ese momento, se añadieron 1,20 equivalentes de ZnCl₂ (2 M en tetrahydrofurano) a 45 °C y se agitó la mezcla a TC 80 °C durante 14 horas. A TI 45 °C se añadieron 0,1 volúmenes de *N*-metil-2-pirrolidona, 1 % mol de Pd₂(dba)₃, 4 % mol de *t*Bu₃P•HBF₄. Se añadió una solución de 1,0 equivalente de compuesto 3 (30,4 g) en 2,5 volúmenes de metiltetrahydrofurano (MeTHF) durante 30 minutos a TI 45 °C. Después de 1 h, se añadieron 0,15 equivalentes adicionales de compuesto 3 en 0,4 volúmenes de tetrahydrofurano. Se agitó la mezcla durante 2 horas a TI 45 °C, se transfirió a otro recipiente de reacción, se aclaró con 1,6 volúmenes de MeTHF y a continuación se añadió durante 10 minutos a una solución de 4,1 equivalentes de K₂CO₃ en 25 volúmenes de agua a 24 °C. A continuación, se añadieron 0,43 volúmenes de NaOH al 30 % p/p, se separó la fase acuosa y se dividió la fase orgánica en tres porciones. Se lavó cada porción con 2 x 1,6 volúmenes de (i) carbonato de potasio, (ii) 2,4,6-trimercapto-1,3,5-triacina (TMT) o bien (iii) *N*-acetilcisteína. A continuación, se añadieron 3,3 volúmenes de agua y 0,95 volúmenes de HCl 2 M y se separó la fase orgánica. Posteriormente se añadieron 0,30 volúmenes de NaOH al 30 % p/p y Norit CGP super (aprox. 0,5 g). Se agitó la mezcla a TI 45 °C durante 2 horas, se filtró y se lavó con 0,33 volúmenes de MeTHF. Se lavó la fase orgánica con 2 x 1 volúmenes de agua. Se añadió Boc₂O (0,08 vol, 2 M) y se agitó la mezcla durante 15 minutos a 24 °C. Se destiló MeTHF a TC 80-120 °C mientras se añadía *N*-heptano (3 x 1,6 volúmenes). Se enfrió la suspensión marrón hasta 0 °C, se agitó durante 15 minutos, se filtró y se lavó con 2 x 0,7 volúmenes de *N*-heptano (lavados de resuspensión).

[0032] Se dividió la mezcla de reacción desactivada en tres porciones y se determinó que el contenido de paladio por espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (IPC-MS) era: Referencia (K₂CO₃): 1.400 ppm de Pd; 2 x extracción con TMT: 1.000 ppm de Pd; y 2 x extracción con *N*-acetilcisteína: 120 ppm de Pd.

Ejemplo 5 El proceso de Negishi para preparar el compuesto 1 proporciona un producto con menores impurezas que el correspondiente proceso de Suzuki

[0033]

¹ Los equivalentes y volúmenes son todos con respecto al compuesto 3, en el que un equivalente es 30,4 g. El volumen es 1 ml/1 gramo de material de referencia, en este caso el compuesto 3.



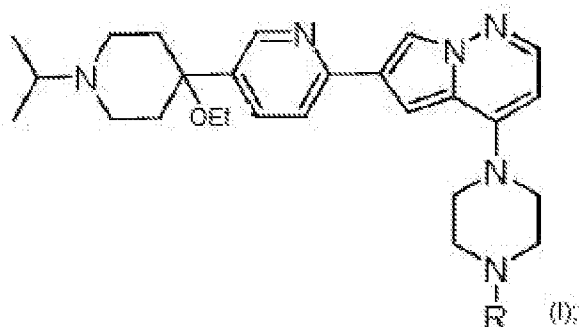
[0034] A un recipiente que contenía el compuesto 4 (1,0 g) en 2,4 ml de agua (2,4 vol) y 1,4-dioxano (12,0 ml, 12 vol) se le añadieron 0,68 g (1,0 eq) de 2-bromo-5-(4-etoxi-1-isopropilpiperidin-4-il)piridina (compuesto 2), K₂CO₃ (0,57 g, 2,0 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (0,12 g, 0,05 eq). Se calentó la reacción hasta 80 °C hasta que se observó la finalización de la reacción por HPLC (figura 1).

[0035] A 3,27 g de 2-bromo-5-(4-etoxi-1-isopropilpiperidin-4-il)piridina (compuesto 2) se le añadieron 6 vol de tolueno y 1,2 eq de $iPrMgCl$ (2 M en THF). Se calentó la mezcla hasta TC 65 °C. Después de alcanzar la finalización de la reacción, se añadieron 1,3 eq de $ZnCl_2$ (1,9 M en MeTHF) y se mantuvo la reacción a 20-25 °C. A 45 °C, se añadió el compuesto 3 con $PdP(tBu)_3$ (0,1 eq) con THF (3 vol) y se agitó la mezcla hasta la finalización de la reacción por HPLC (figura 2).

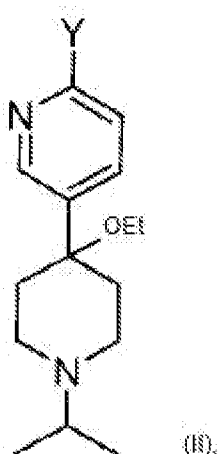
[0036] Es evidente de las figuras 1 y 2 se desprende que la preparación del compuesto 1 por el procedimiento de la presente divulgación es considerablemente más limpia y produce muchas menos impurezas que el correspondiente acoplamiento de Suzuki.

REIVINDICACIONES

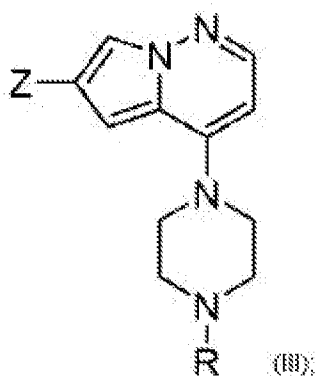
1. Un procedimiento para preparar un compuesto representado por la fórmula (I):



que comprende hacer reaccionar en una mezcla de reacción un primer material de partida representado por la fórmula (II):

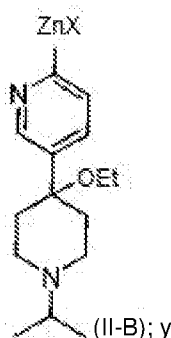


y un segundo material de partida representado por la fórmula (III) en condiciones de Negishi:



para formar el compuesto de fórmula (I), en la que R es un grupo protector de amina; Y es Cl, Br o I; y Z es Cl, Br, I o triflato.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción está mediada por un catalizador de paladio.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que:
 - i) el primer material de partida de fórmula (II) se convierte en un intermedio de organocinc representado por la fórmula (II-B):



ii) el intermedio de organocinc de fórmula (II-B) se hace reaccionar con el segundo material de partida de fórmula (III) en presencia del catalizador de paladio para formar el compuesto de fórmula (I), en la que X es Cl, Br o I.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X es Cl e Y es Br.

5. El procedimiento de la reivindicación 3 o 4, en el que el intermedio de organocinc de fórmula (II-B) se hace reaccionar con el segundo material de partida de fórmula (III) sin aislamiento del intermedio de organocinc de fórmula (II-B).

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que el catalizador de paladio se selecciona de $\text{Pd}(\text{X}^1)_2$ y $\text{Pd}(\text{X}^1)_2\text{Cl}_2$, en el que cada X^1 es independientemente un ligando de fosfina, preferentemente seleccionado de dtbpf, dcyph, dppf, *t*-BuXPhos, AdBrettPhos, SPhos, RuPhos, XPhos, BrettPhos, JackiePhos, *t*-BuBrettPhos, TrixiePhos, JohnPhos, *t*-BuDavePhos, *t*-BuMePhos, CyJohnPhos, DavePhos, MePhos, PhDavePhos, VPhos, PhCPhos, CPhos, EtCPhos, RockPhos, AlPhos y (*t*-Bu)PhCPhos.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el catalizador de paladio se selecciona de:

(i) $\text{Pd}(\text{dppe})_2$ [bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio(0)], $\text{Pd}(\text{dba})_2$ [bis(dibencilidenacetona)paladio(0)], CX-11 (dímero 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-(1,4-naftoquinona)paladio(0)), CX-12 (dímero 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno-(1,4-naftoquinona)paladio(0)), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ [bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0)], $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ [bis(triciclohexilfosfina)paladio(0)], $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)], $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (acetato de paladio(II)), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)), $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ [bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II)], $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ [bis(acetonitrilo)dichloropaladio(II)], $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-Tol})_3)_2$ (diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(II)), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dichloropaladio(II)), $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ (tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paladio(II)), Pd-PEPPSI-IPent (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II)), Pd-PEPPSI-IPr (dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II)) y Pd-PEPPSI-SIPr (dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil)paladio(II)); o

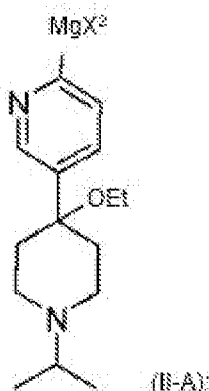
(ii) el catalizador de paladio se selecciona de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}[\text{P}(o\text{-Tol})_3]_2\text{Cl}_2$, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ y $\text{Pd}(\text{dba})_2$; o

(iii) el catalizador de paladio se selecciona de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{R}^1)_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}[\text{P}(o\text{-Tol})_3]_2\text{Cl}_2$, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$, $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $\text{Pd}(\text{XPhos})$, en el que cada R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, bencilo o fenilo y en el que el bencilo o fenilo está cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$; o

(iv) el catalizador de paladio es $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; o

(v) el catalizador de paladio es $\text{PdP}(t\text{Bu})_3$.

8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que el primer material de partida de fórmula (II) se convierte en el intermedio de organocinc de fórmula (II-B) haciendo reaccionar el primer material de partida de fórmula (II) con un reactivo de Grignard $\text{R}'\text{MgX}^2$, para formar un intermedio organometálico representado por la fórmula (II-A):



y el intermedio organometálico de fórmula (II-A) se hace reaccionar con ZnX_2 para formar el intermedio de organocinc de fórmula (II-B), en la que R' es un alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_1-C_6 , alquinilo C_1-C_6 , fenilo, bencilo o heteroarilo monocíclico, en la que el fenilo, bencilo o heteroarilo está cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, grupo alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3 y X^2 es Cl, Br o I, preferentemente en la que el reactivo de Grignard es *i*-PrMgCl.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el intermedio organometálico de fórmula (II-A) se hace reaccionar con ZnX_2 sin aislamiento del intermedio organometálico de fórmula (II-A).

10. El procedimiento de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que el primer material de partida de fórmula (II) se hace reaccionar con el reactivo de Grignard en una mezcla que comprende anisol; o

en el que el primer material de partida de fórmula (II) se hace reaccionar con el reactivo de Grignard en una mezcla de anisol y un disolvente etéreo, preferentemente en el que el disolvente etéreo es tetrahidrofurano; o

en el que el primer material de partida de fórmula (II) se hace reaccionar con el reactivo de Grignard en una mezcla que comprende un disolvente aromático seleccionado del grupo que consiste en benceno, tolueno y xileno.

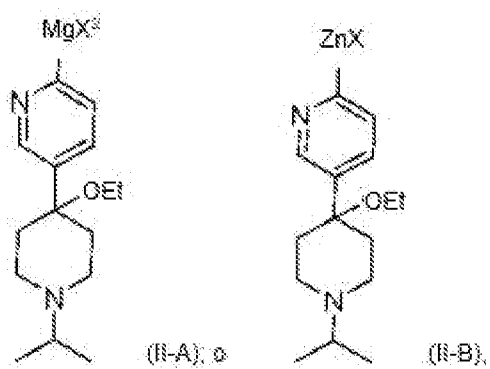
11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 3-10, en el que KO t Bu en un disolvente etéreo se combina con el intermedio de organocinc de fórmula (II-B) antes de la reacción con el segundo material de partida de fórmula (III), preferentemente en el que el intermedio de organocinc de fórmula (II-B) se combina con KO t Bu en tetrahidrofurano, y en el que la reacción del intermedio de organocinc de fórmula (II-B) y el segundo material de partida de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de *N*-metil-2-pirolidinona.

12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende además extraer la mezcla de reacción después de la formación del compuesto de fórmula (I) con una solución acuosa básica de *N*-acetil-*L*-cisteína.

13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R se selecciona de Fmoc (carbamato de 9-fluorenilmetilo), Cbz (carbamato de bencilo), Boc (*t*-butiloxycarbonilo), acetamida, bencilo y tosilo (*p*-toluensulfonamida), preferentemente R es *tert*-butoxicarbonilo.

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que Z es Br.

15. Un compuesto representado por la fórmula (II-A) o (II-B):



en la que cada X y X² es independientemente Cl, Br o I.

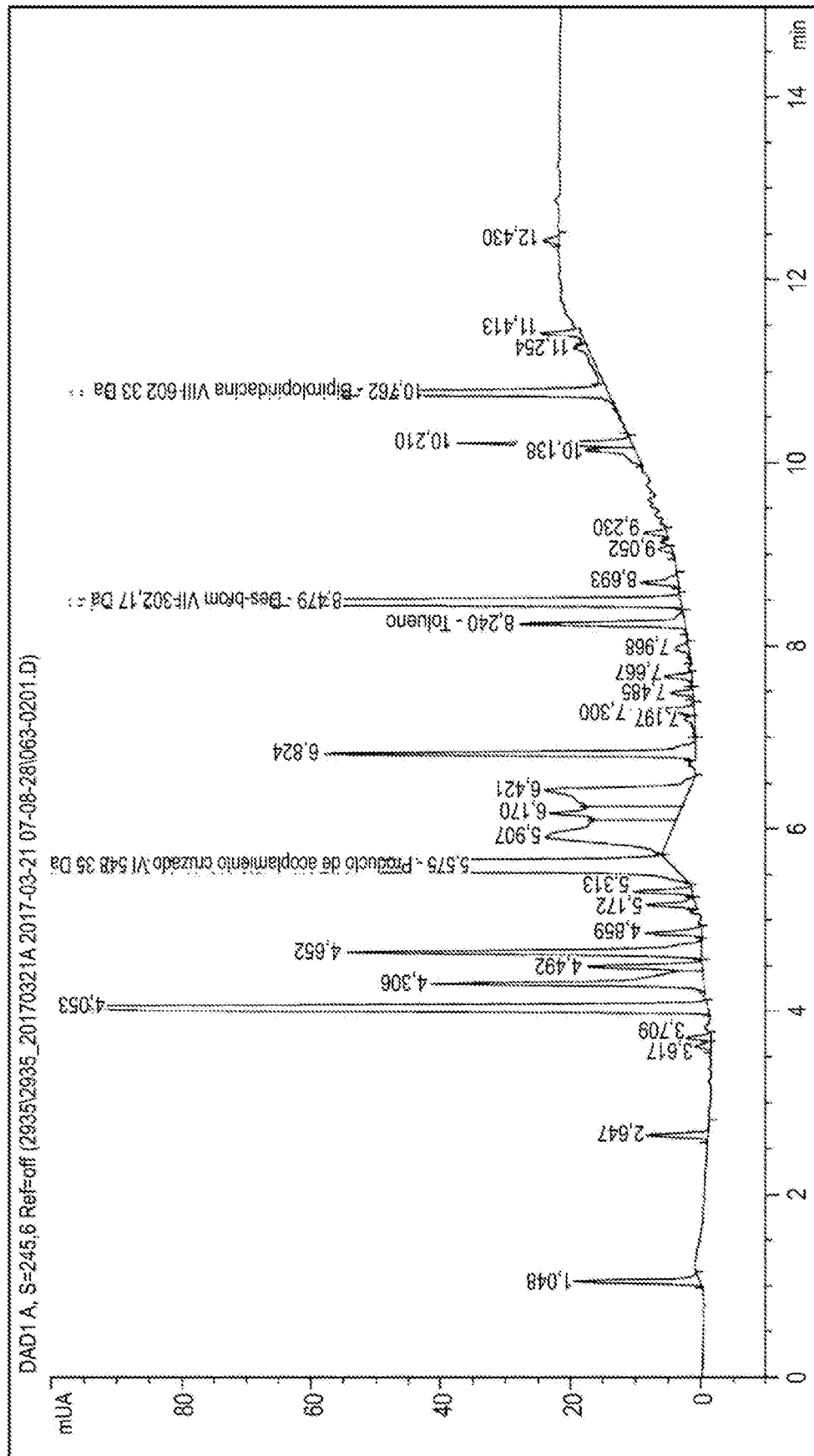


FIG. 1

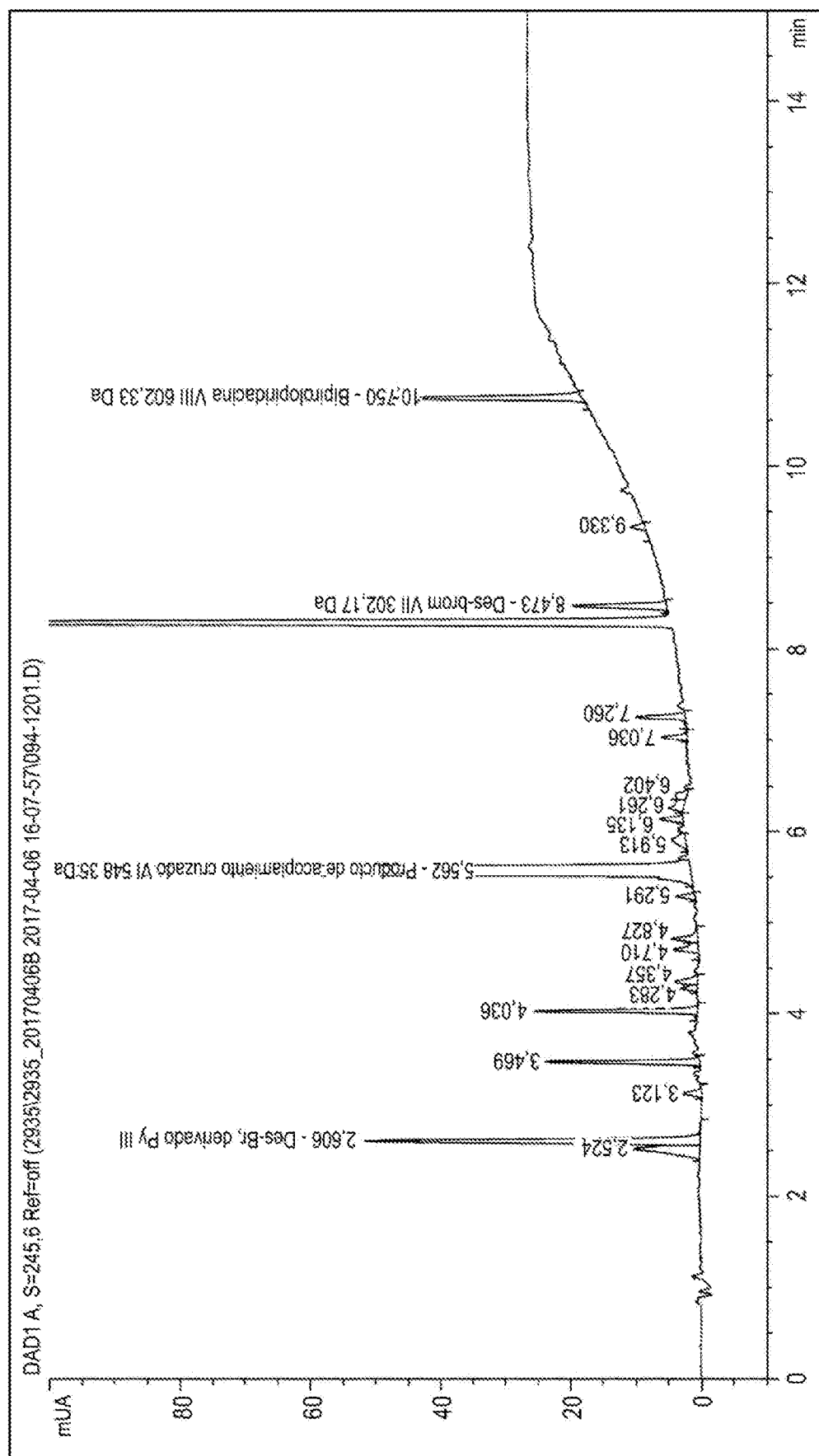


FIG. 2