

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 618**

51 Int. Cl.:

C07C 271/24 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010 E 10712320 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 2408739**

54 Título: **Un proceso para la preparación de 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida y productos intermedios sintéticos de la misma**

30 Prioridad:

16.03.2009 IT MI20090397

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

27.11.2013

73 Titular/es:

**EOS ETHICAL ONCOLOGY SCIENCE S.P.A., EN
FORMA ABREVIADA EOS S.P.A. (100.0%)
Via Monte di Pietà 1/A
20121 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**SPINELLI, SILVANO y
LIVI, VALERIA**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 431 618 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

Un proceso para la preparación de 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida y productos intermedios sintéticos de la misma

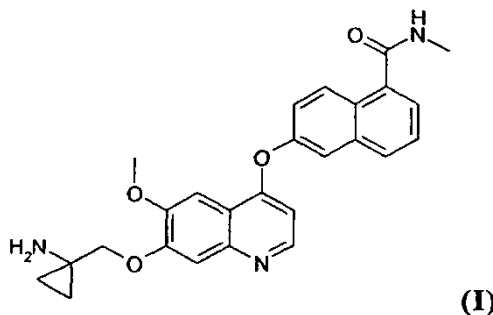
Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación de 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida de la Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de esta. Un objeto adicional de la invención son los productos intermedios nuevos útiles para la preparación del Compuesto (I).

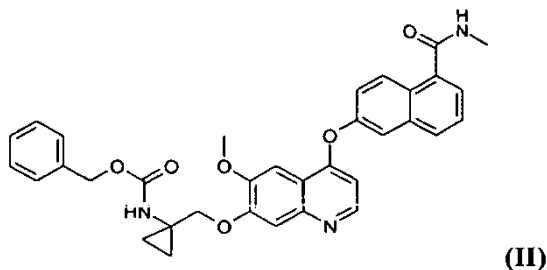
Antecedentes tecnológicos

WO 2008/112408 A1 y US 2008/0227812 A1 describen inhibidores de angiogénesis con estructura de quinoleína, útiles para el tratamiento de neoplasias.

Uno de los productos descritos es 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida de la Fórmula (I), descrito en el Ejemplo 3 de las solicitudes de patentes mencionadas anteriormente.

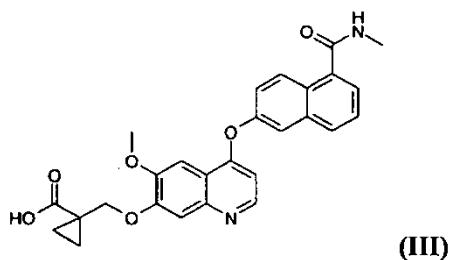


De acuerdo con dichos documentos, el Compuesto (I) se prepara al eliminar el grupo protector benciloxycarbonil del compuesto bencil 1-((6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)-naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropil carbamato (II):

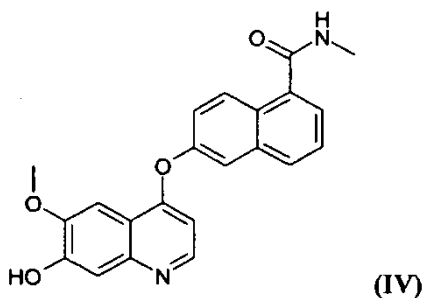


en medio ácido o por hidrogenólisis, para dar el Compuesto (I).

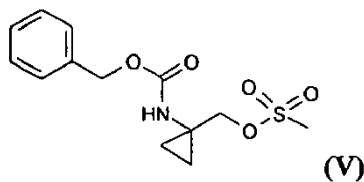
El Compuesto (II) se obtiene en una serie de etapas con diferentes procesos en los que la porción 1-amino-1-ciclopropilmetilo protegida con benciloxycarbonil se introduce sometiendo la acil azida obtenida del ácido 1-((6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil)ciclopropanocarboxílico de la Fórmula (III):



a transposición de Curtius, en presencia de alcohol bencilico, o por alquilación de 6-(7-hidroxi-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida de la Fórmula (IV):



5 con 1-benciloxicarbonilamino-1-metilsulfoniloximetilciclopropano de la Fórmula (V):



10 Las aplicaciones anteriormente mencionadas no proporcionan rendimientos con relación a la preparación del Compuesto (II) por las dos reacciones anteriormente mencionadas, y la conversión del Compuesto (II) a (I).

15 El Compuesto (III) se prepara por un proceso en el cual la porción 1-carboxi-1-ciclopropilmetil se introduce en 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona en forma del etil éster, seguido por la formación del anillo de 4-hidroxiquinolina y, finalmente, por la introducción del fragmento 1-naftilcarboxiamido.

Es bien conocido que las reacciones que requieren el uso de azidas, tales como la formación de acil azidas, o la transposición de Curtius de las últimas, son potencialmente peligrosas ya que implican riesgo de explosiones, por lo tanto no son adecuadas para usar en preparaciones a gran escala.

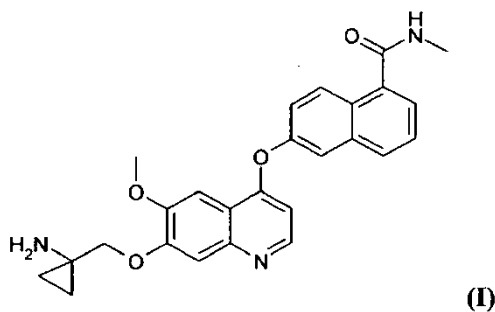
20 Los métodos de síntesis reportados en WO 2008/112408 y US 2008/0227812 incluyen, entre otros, un esquema de síntesis general en el cual la porción cicloalquil-alquil de los productos se introduce por reacción entre un cicloalquil-alquil mesilato y un hidroxí o amino acetofenona, seguido por nitración para dar una nitroacetofenona, reducción del grupo nitro a grupo amino, formación del anillo de 4-hidroxiquinolina y tratamiento final del último hasta los productos finales. Las aplicaciones anteriormente mencionadas no proporcionan ejemplos del uso de este proceso para el

25 Compuesto (I) o los otros productos descritos.

Descripción de la invención

30 La presente invención se relaciona con un proceso para la preparación del Compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de este con altos rendimientos y pureza. Los procesos tienen varias ventajas sobre los descritos anteriormente, particularmente evitan las etapas de formación de la acil azida correspondiente al producto (III) y su transposición de Curtius para dar el producto (II). Además, la invención proporciona productos intermedios nuevos útiles para la preparación del Compuesto (I).

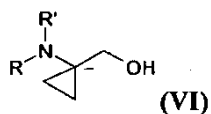
35 Un aspecto de la invención es un proceso para la preparación del compuesto 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida de la Fórmula (I):



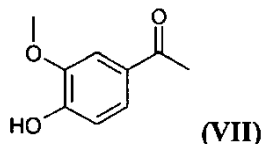
40 o una sal farmacéuticamente aceptable del este,

que comprende las siguientes etapas:

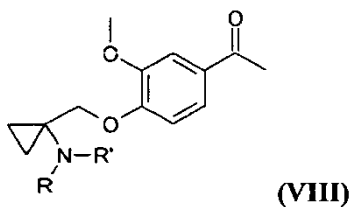
a) reacción de un 1-amino-1-hidroxi-1-ciclopropano amino-protégido de la Fórmula (VI):



en la cual R y R' tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos son un grupo amino primario protegido, con 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona de la Fórmula (VII):

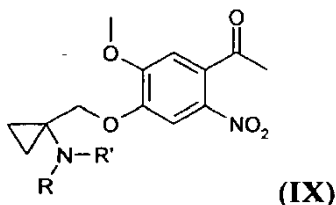


bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para dar un compuesto de la Fórmula (VIII):



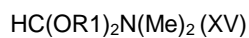
en la cual R y R' son como se definieron anteriormente;

b) nitración de un compuesto de la Fórmula (VIII) para dar un compuesto de la Fórmula (IX):

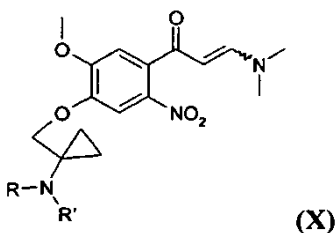


en la cual R y R' son como se definieron anteriormente;

c) reacción de un compuesto de la Fórmula (IX) con un compuesto de la Fórmula (XV):

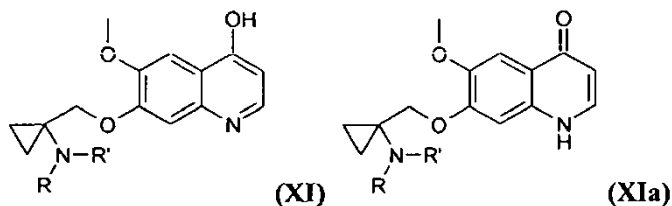


en la cual R₁ es un C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado o un C₃-C₆-cicloalquilo, para dar un compuesto de la Fórmula (X):



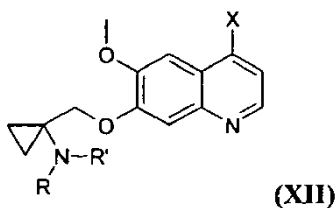
en la cual R y R' son como se definieron anteriormente y la línea significa que el enlace doble del grupo beta-enaminocetona puede estar en configuración cis o trans;

d) reducción del grupo nitro de un compuesto de la Fórmula (X) y ciclización concomitante para dar un compuesto de la Fórmula (XI) que puede estar en equilibrio con su forma tautomérica (XIa):



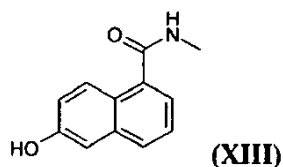
5 en la cual R y R' son como se definieron anteriormente;

e) conversión de un compuesto de la Fórmula (XI) o (XIa) a un compuesto de la Fórmula (XII):

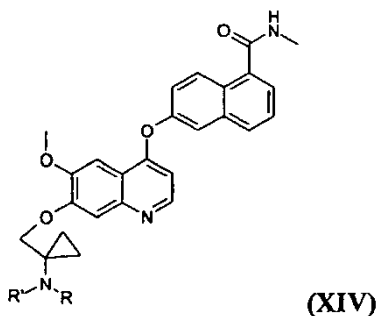


10 en la cual X se selecciona de Cl, Br o I y R y R' son como se definieron anteriormente;

f) reacción de un compuesto de la Fórmula (XII) con 6-hidroxi-N-metil-1-naftamida de la Fórmula (XIII):



15 para dar un compuesto de la Fórmula (XIV):



20 en la cual R y R' son como se definieron anteriormente;

25 g) desprotección del grupo amino primario protegido del compuesto de la Fórmula (XIV) para dar el compuesto de la Fórmula (I);

h) conversión opcional del Compuesto (I) a una sal farmacéuticamente aceptable de este a través de métodos conocidos.

30 La función de la amina primaria presente en los compuestos (VI) y (VIII)-(XII) puede ser protegida usando cualquier grupo protector conocido y compatible con las condiciones de reacción a las que se someten los compuestos anteriormente mencionados. Los ejemplos de grupos protectores que pueden usarse ventajosamente son aquellos para los que en los compuestos (VI) y (VIII)-(XII) R' es hidrógeno y R se selecciona del grupo que consiste de: bencilo opcionalmente sustituido en el anillo aromático con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, trifluorometil; C₁-C₃ acil o C₇-C₁₁ aroil tal como acetil y benzoil; C₁-C₃ sulfonil o C₆-C₁₀ arilsulfonil tal como trifluorometanosulfonil, bencenosulfonil, p-toluenosulfonil; C₁-C₄ alcóxicarbonil tal como metóxicarbonil, etóxicarbonil, terc-butoxicarbonil, alilóxicarbonil; bencilóxicarbonil opcionalmente sustituido en el anillo aromático con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, trifluorometil, tal como

5 benciloxicarbonil; o R' es un derivado de tri (C₁-C₃ alquil)silil y R es C₁-C₄ alcoxicarbonil o benciloxicarbonil opcionalmente sustituido en el anillo aromático con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, trifluorometil, para formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un carbamato N-sililado tal como terc-butil N-trimetilsilil carbamato (Tetrahedron Lett., 1997, 38, 191); o R' y R junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo ftalimido.

10 Los Compuestos (VI) se conocen o pueden prepararse con métodos conocidos. Algunos compuestos, por ejemplo el compuesto de la Fórmula (VI) en la cual R es benciloxicarbonil, están además comercialmente disponibles (China Gateway).

15 La reacción entre un Compuesto (VI) y 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona (VII) para dar un Compuesto (VIII) tiene lugar bajo las condiciones usadas comúnmente para la reacción de Mitsunobu, una reacción bien conocida (Synthesis 1981, 1-28; Org. React. 1992, 42, 335-656) que puede usarse para la preparación de alquil aril éteres en condiciones suaves. Los compuestos (VIII) pueden prepararse usando cualquier reactivo usado comúnmente en la reacción de Mitsunobu entre un fenol y un alcohol. La preparación de compuestos (VIII) se realiza usualmente usando una cantidad equimolar o un ligero exceso molar de una fosfina y un azodicarboxilato o una azodiamida que puede usarse en la reacción de Mitsunobu, con respecto a la 3-hidroxi-4-metoxiacetofenona y el Compuesto (VI).

20 Los últimos se emplean generalmente en relaciones equimolares o en un exceso de hasta 30% del Compuesto (VI) con respecto a la 3-hidroxi-4-metoxiacetofenona. La reacción se realiza generalmente en un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno, o mezclas de estos. Los ejemplos de fosfinas que pueden usarse son las triarilfosfinas, por ejemplo tributilfosfina y tri-terc-butilfosfina; dialquilarilfosfinas, por ejemplo dietilfenilfosfina; diarilalquilfosfinas, por ejemplo, difenilisopropilfosfina; triarilfosfinas, por ejemplo, trifenilfosfina, (4-dimetilaminofenil)difenilfosfina y difenil(2-piridil)fosfina.

25 Los ejemplos de azodicarboxilatos son dimetilazodicarboxilato, dietilazodicarboxilato, diisopropilazodicarboxilato y dibencilazodicarboxilato. Los ejemplos de azodiamidas son la N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxiamida - y 1, 1'-(azodicarbonil)dipiperidina. Una triarilfosfina, por ejemplo trifenilfosfina, es preferentemente usada como la fosfina. Diisopropil azodicarboxilato es preferentemente usado como el azodicarboxilato. La reacción se realiza preferentemente en tetrahidrofurano a una temperatura entre -10°C y 10°C, preferentemente a 0°C, contactando primero trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato, y después añadiendo 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona y finalmente el Compuesto (VI).

30 La nitración de un Compuesto (VIII) para dar un Compuesto (IX) puede realizarse usando las condiciones convencionales para la nitración de derivados aromáticos. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de - 5°C a 5°C, preferentemente a 0°C, usando una mezcla de ácido nítrico concentrado y anhídrido acético como el reactivo de nitración.

35 La reacción entre un Compuesto (IX) y un Compuesto (XV) para dar un Compuesto (X) se lleva a cabo generalmente en un solvente orgánico seleccionado de tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, o mezclas de estos, usando un exceso molar del Compuesto (XV) a una temperatura en el intervalo de 50°C a la temperatura de ebullición del solvente y por un tiempo comprendido entre 1 hora y 24 horas. Los compuestos (XV) se conocen y se encuentran comercialmente disponibles. La reacción se lleva a cabo preferentemente en N,N-dimetilformamida por aproximadamente dos horas a una temperatura de aproximadamente 100°C, usando 2 equivalentes molares de N,N-dimetilformamida dimetil acetal con respecto al Compuesto (IX).

40 La transformación de un Compuesto (X) en un derivado de 4-hidroxiquinolina (XI) o en la forma tautomérica de (XI) con estructura de 4-quinolona (XIa) se lleva a cabo por ciclización reductora usando una modificación de la reacción de Leimgruber-Batcho, una reacción generalmente usada para la síntesis de índoles (Organic Syntheses, 1985, vol. 63, 314) pero útil también para la síntesis de derivados de 4-hidroxiquinolina/4-quinolona, como se describe en Tetrahedron Letters, 2005, Vol. 46, 735-737. Todos los procedimientos y reactivos capaces de reducir un grupo nitro aromático a un grupo amino pueden usarse, tal como hidrogenación catalítica; hidrogenación por transferencia de hidrógeno, tal como formiato amónico en presencia de paladio sobre carbón; reducciones con metales, por ejemplo zinc en ácido acético, hierro en ácido acético, cloruro estannoso; ditionito sódico. Para los propósitos de la invención, se usa preferentemente hierro en polvo como el agente reductor y la reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 80°C en presencia de ácido acético como solvente.

45 Los Compuestos (XI)/(XIa) se transforman en los compuestos (XII) a través de reacciones bien conocidas para la transformación de derivados de 4-hidroxiquinolina/4-quinolona en derivados de 4-alogenoquinolina. Las condiciones de reacción que pueden ser usadas de manera favorable comprenden el uso de exceso molar de oxihaluro de fósforo tal como POCl₃ o POBr₃ para el compuesto de la Fórmula (XI)/(XIa), opcionalmente en presencia de un solvente tal como cloroformo o cloruro de metileno y de una base terciaria orgánica tal como trietilamina o dietilisopropilamina. La reacción se lleva a cabo preferentemente usando POCl₃ como el solvente de reacción y operando a una temperatura entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 100°C, con mayor preferencia a aproximadamente 80°C.

60 La reacción de un Compuesto (XII) con 6-hidroxi-N-metil-1-naftamida (XIII) para dar un Compuesto (XIV) puede llevarse

5 a cabo reaccionando una cantidad equimolar o un ligero exceso del Compuesto (XIII) con respecto al Compuesto (XII) en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, piridina, 2,6-dimetilpiridina, opcionalmente en presencia de una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo o un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, o en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina. La reacción se lleva a cabo generalmente en dioxano o 2,6-dimetilpiridina a una temperatura de reflujo, en presencia de a 10-20% de exceso molar del Compuesto (XIII) con respecto al Compuesto (XII), operando en presencia de un 5% de exceso molar de 4-dimetilaminopiridina con respecto al Compuesto (XII).

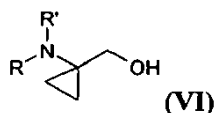
10 El Compuesto (XIII) es conocido y puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos, tales como los descritos en WO 2008/112408.

15 La reacción de un Compuesto (XIV) para dar el Compuesto (I) consiste en la eliminación del grupo protector del grupo amino primario de un Compuesto (XIV), usando métodos bien conocidos, específicos dependiendo del grupo protector presente. Por ejemplo, cuando R' es hidrógeno y el grupo R es metoxicarbonil, etoxicarbonil, terc-butoxicarbonil, benciloxicarbonil, se usa preferentemente la hidrólisis en medio ácido, tal como tratamiento del Compuesto (XIV) con un ácido inorgánico tal como ácido bromhídrico o clorhídrico, para el grupo terc-butoxicarbonil, tratamiento con un ácido orgánico tal como ácido trifluoacético. El grupo benciloxicarbonil puede ser además eliminado bajo condiciones de hidrogenólisis, por hidrogenación catalítica o por hidrogenación por transferencia de hidrógeno. El grupo benciloxicarbonil se elimina preferentemente en condiciones ácidas con ácido bromhídrico en ácido acético, operando a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, preferentemente a aproximadamente 30°C.

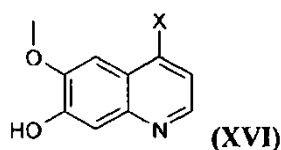
25 El Compuesto (I) puede convertirse opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable de este a través de métodos convencionales.

Un aspecto adicional de la invención es un proceso para la preparación del compuesto 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida de la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende las siguientes etapas:

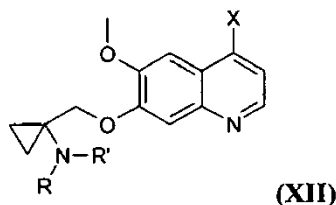
30 i) reacción entre un compuesto de la Fórmula (VI):



35 en la cual R y R' tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos son un grupo amino primario protegido, con un compuesto de la Fórmula (XVI):



40 en la cual X se selecciona de Cl, Br o I, bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para dar un compuesto de la Fórmula (XII):



45 en la cual X, R y R' son como se definieron anteriormente, seguido por

ii) transformación del compuesto de la Fórmula (XII) en el compuesto de la Fórmula (I) a través de métodos conocidos.

50 La reacción de Mitsunobu entre un Compuesto (VI) y un Compuesto (XVI) puede llevarse a cabo bajo las condiciones descritas anteriormente para la reacción entre un Compuesto (VI) y 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona (VII). Un Compuesto (XVI) en el cual X es Cl o Br es preferentemente usado.

Los Compuestos (XVI) pueden prepararse por métodos conocidos. Por ejemplo, el Compuesto (XVI) en el cual X es Cl puede prepararse de acuerdo con lo que se describió en J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779. El Compuesto (XVI) en el cual X es C1 se encuentra también comercialmente disponible.

Se describen además los compuestos (VIII), (IX), (X), (XI) y (XII).

Se describe además el uso de los compuestos de la Fórmula (VIII), (IX), (X), (XI) o (XII) en un proceso para la preparación del Compuesto (I) o de las sales farmacéuticamente aceptables de este.

El uso de la reacción de Mitsunobu para la preparación de compuestos (VIII) tiene ventajas sobre la alquilación del compuesto VII con el mesilato obtenido del Compuesto (VI) descrito en WO 2008/112408 A2 y en US 2008/0227812, tal como condiciones de reacción más suaves (por ejemplo temperaturas de reacción más bajas y reducción de los tiempos de reacción), rendimientos mejorados, facilidad de purificación y perfil de pureza del intermedio obtenido (VIII). Adicionalmente, el uso de la reacción de Mitsunobu entre el Compuesto (VI) y el Compuesto (XVI) para la preparación de compuestos (XII) proporciona una entrada más fácil al último compuesto, lo que es en general más conveniente que los procesos de múltiples etapas descritos en las solicitudes de patente mencionadas anteriormente que parten del mesilato obtenido a partir del Compuesto (VI).

La invención se ilustrará por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Las abreviaturas reportadas a continuación se usan en los ejemplos. Todas las otras abreviaturas son representaciones convencionales de las fórmulas químicas.

ACN: acetonitrilo, AcOH: ácido acético, AC₂O: anhídrido acético, DEAD: azodicarboxilato de dietilo, DIAD: azodicarboxilato de diisopropilo, DIPEA: diisopropiletilamina, DCM: diclorometano, DMF: N,N-dimetilformamida, DMAP: 4-dimetilaminopiridina, DMSO: dimetilsulfóxido, AcOEt: acetato de etilo, EtOH: etanol, MeOH: metanol, THF: tetrahidrofurano, TEA: trietilamina, TFA: ácido trifluoacético.

Los espectros ¹H NMR se registraron en el solvente indicado, usando un espectrómetro Bruker AVIII500 (Software: TOPSPIN VERSIÓN 2.1; Sonda: 5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD) o un espectrómetro Varian Mercuryplus300 (Software: Vnmr6.1C; Sonda: ID_PFG), que operan, respectivamente, a 500MHz y 300 MHz. Se usaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; m, multiplete.

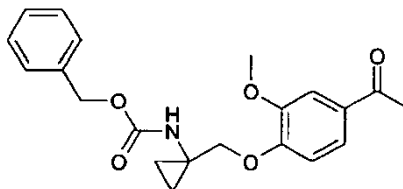
Los espectros MS-LC se registraron en las siguientes condiciones:
 instrumentación: Agilent 1200&6110MS, ELSD Varian 380-LC.
 columna: Waters Sunfire C-18 50 mm x 4.6 mm, 3.5 µm, termostatzada a 40°C.
 fase móvil A: 0.05% TFA en agua.
 fase móvil B: 0.05%TFA en ACN.
 Gradiente:

Tiempo (min)	0.1	1.70	2.60	2.70
% B	1	99	99	1

Flujo: 3.0 ml/min.
 Detector:

UV @ 214 nm/bw 4 nm
 UV @ 254 nm/bw 4 nm
 MS
 ELSD

Inyección: 1 µl.
 Tiempo de análisis: 2.7 min.

Ejemplo 1: Preparación de 1-[(4-acetil-2-metoxifenoxi)metil]-N-benciloxicarbonil-1-aminociclopropano

5

10

15

Un reactor de 10 l equipado con un agitador mecánico se cargó con trifenilfosfina (340.0 g, 1.296 mol) y THF (2 l) y la suspensión se enfrió con un baño helado. La suspensión agitada se añadió después lentamente con DIAD (264 g, 1.296 mol) durante 30 minutos. Después de agitar por 30 min a 0°C, la suspensión agitada se añadió en forma de gotas con una solución de 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona (180 g, 1.08 mol) y DIPEA (210 g, 1.62 mol) en THF (1500 ml). La suspensión se dejó bajo agitación por 45 min a 0°C, después se añadió en forma de gotas con una solución de 1-benciloxicarbonilamino-1-hidroximetilciclopropano (China Gateway) (240 g, 1.08 mol) en THF (1500 ml). Después de 1h, el análisis LC-MS de una muestra de la mezcla de reacción mostró la desaparición completa de 1-benciloxicarbonilamino-1-hidroximetilciclopropano. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se recristalizó con EtOH 95% (4000 ml) para dar 1-[(4-acetil-2-metoxifenoxi)metil]-N-benciloxicarbonil-1-aminociclopropano (214 g, rendimiento: 53.5%) como un sólido blanco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ: 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.26 (s, 5 H), 6.77 (d, 1 H), 5.43 (s, 1H), 5.00 (s, 2 H), 4.04 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.49 (s, 3H), 0.92 (m, 4 H).

LC-MS: M+H⁺: 370.4

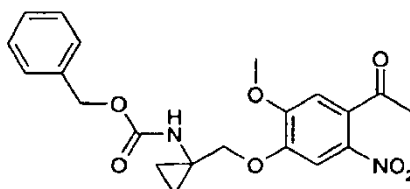
20

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

1-[(4-Acetil-2-metoxifenoxi)metil]-N-etoxicarbonil-1-aminociclopropano;

1-[(4-Acetil-2-metoxifenoxi)metil]-N-terc-butoxicarbonil-1-aminociclopropano.

25

Ejemplo 2: Preparación de 1-[(4-acetil-2-metoxi-5-nitrofenoxi)metil]-N-benciloxicarbonil-1-aminociclopropano

30

Una solución de HNO₃ (65%, 3 ml) en Ac₂O (2 ml) a 0°C se añadió lentamente con una suspensión del compuesto del Ejemplo 1 (1.1 g, 2.9 mmol) en Ac₂O (3 ml). Después de agitar a 0°C por 2 h, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de hielo/agua y el precipitado se recuperó por filtración. El sólido amarillo resultante se recristalizó con 95% EtOH (5 ml) para dar 1-[(4-acetil-2-metoxi-5-nitrofenoxi)metil]-N-benciloxicarbonil-1-aminociclopropano (0.69 g, rendimiento: 56%) como un sólido amarillo.

35

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ: 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 5 H), 6.67 (s, 1 H), 5.36 (s, 1H), 5.02 (s, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 0.94 (m, 4 H).

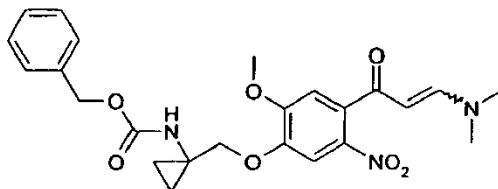
LC-MS: M+H⁺: 414.41

40

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

1-[(4-Acetil-2-metoxi-5-nitrofenoxi)metil]-N-etoxicarbonil-1-aminociclopropano;

1-[(4-Acetil-2-metoxi-5-nitrofenoxi)metil]-N-(terc-butoxicarbonil)-1-aminociclopropano.

Ejemplo 3: Preparación de 1-[(4-(3-dimetilaminopropenoil)-2-metoxi-5-nitrofenoxi) metil]-N-benciloxicarbonil-1-aminociclopropano

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 2 (1.7 g, 4.1 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (0.9 g, 8.2 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 100°C por 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron y se evaporaron para dar 1-[(4-(3-dimetilaminopropenoil)-2-metoxi-5-nitrofenoxi)metil]-N-benciloxicarbonil-1-aminociclopropano (1.9 g, rendimiento: 95%) como un sólido amarillo.

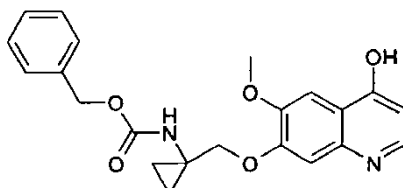
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ: 7.50 (s, 1 H), 7.27 (s, 5 H), 6.75 (s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 5.11 (br, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 4.04 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.78-3.00 (m, 6 H), 0.94 (m, 4 H)

LC-MS: M+H⁺: 470.49

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

1-[(4-(3-Dimetilaminopropenoil)-2-metoxi-5-nitrofenoxi)metil]-N-etoxicarbonil-1-aminociclopropano;

1-[(4-(3-Dimetilaminopropenoil)-2-metoxi-5-nitrofenoxi)metil]-N-terc-butoxicarbonil-1-aminociclopropano.

Ejemplo 4: Preparación de 1-[(4-hidroxi-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil]-N-benciloxicarbonil-1-aminociclopropano

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 3 (1.5 g, 3.2 mmol) y hierro en polvo (1.8 g, 32 mmol) en AcOH (15 ml) se agitó a 80°C por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (150 ml), se filtró y se lavó con 50 ml de AcOEt. Los licores de la filtración se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml) y una solución de NaHCO₃ saturada (2 x 100 ml), se secaron y se evaporaron para dar 1-[(4-hidroxi-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil]-N-benciloxicarbonil-1-aminociclopropano (1.2 g, rendimiento: 95%) como un sólido amarillo.

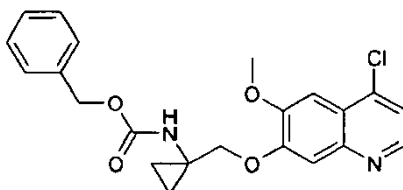
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ: 7.75 (d, 1H), 7.51 (s, 1 H), 7.15 (m, 5 H), 6.80 (br, 1 H), 6.20 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 0.87 (m, 4 H).

LC-MS: M+H⁺: 395.2

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

1-[(4-Hidroxi-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil]-N-etoxicarbonil-1-aminociclopropano;

1-[(4-Hidroxi-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil]-N-terc-butoxicarbonil-1-aminociclopropano.

Ejemplo 5: Preparación de 1-[(4-cloro-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil]-N-benciloxicarbonil-1-aminociclopropano

a) Por cloración del compuesto del Ejemplo 4

Un frasco de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético, termómetro, condensador y mantenido bajo atmósfera de nitrógeno, se cargó a 20°/25°C con 3.90 g (9.89 mmol) del compuesto del Ejemplo 4 y 25 ml de POCl₃. La suspensión resultante se convirtió en una solución después de agitar por unos pocos minutos. La solución se calentó a T interna de 85°C y después de 30 minutos la reacción se monitoreó por TLC, mostrando la desaparición del producto de partida. La solución se enfrió y se añadió en forma de gotas, durante aproximadamente 30 minutos y se mantuvo la temperatura por debajo de 10°C, para una mezcla de 250 ml de DCM y 250 ml de agua, enfriada a 0°C. Después de completar la adición, se mantuvo la agitación por 30 minutos a 0°-10°C. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con 150 ml de DCM; las fases se separaron y las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica combinada se añadió con 150 ml de agua, se agitó a 20°/25°C por 15 minutos y se ajustó el pH a 7-8 con una solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 150 ml de agua; las fases se separaron, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó por destilación al vacío. La estabilización con etil éter proporcionó 3.8 g de un sólido parduzco. El residuo sólido se disolvió en 20 ml de *tert*-butil metil éter, se agitó a 20°/25°C por una hora; se filtró y se lavó con *tert*-butil metil éter, y después se secó para obtener 1-[(4-cloro-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil]-N-benciloxycarbonil-1-aminociclopropano (3.4 g; rendimiento: 87%) con título (¹H-NMR) de 95%.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.61 (d, 1 H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (m, 5 H), 4.99 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 0.87 (m, 4 H).

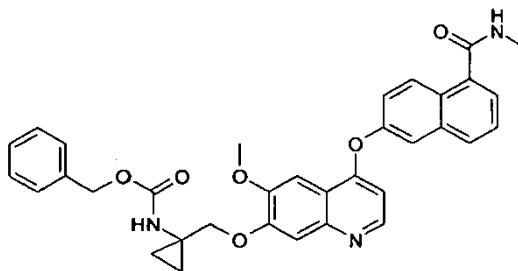
b) por reacción de Mitsunobu entre 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinolina y 1-benciloxycarbonilamino-1-hidroxi metilciclopropano

20 ml de DCM se añadieron con 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinolina (300 mg, 1.43 mmol; de China Gateway), 1-benciloxycarbonilamino-1-hidroxi metilciclopropano (412 mg, 1.87 mmol, 1.3 eq; de China Gateway) y trifetilfosfina (490 mg, 1.87 mmol, 1.3 eq). La solución resultante se añadió en forma de gotas con una solución de DEAD (378 mg, 1.87 mmol, 1.3 eq) en 3 ml de DCM, manteniendo la temperatura a 0°C por 2 horas. La mezcla se mantuvo después a 10°C por 20 horas, y después se filtró para recuperar 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinolina sin reaccionar. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo resultante se añadió con 20 ml de 95% EtOH y se mantuvo bajo agitación por 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 5 ml de 95% de EtOH y se secó al vacío para dar 1-[(4-cloro-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil]-N-benciloxycarbonil-1-aminociclopropano (273 mg; rendimiento: 46%).
LC-MS: M+H⁺: 413.1

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

1-[(4-Cloro-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil]-N-etoxycarbonil-1-aminociclopropano;
1-[(4-Cloro-6-metoxiquinolin-7-iloxi)metil]-N-*tert*-butoxycarbonil-1-aminociclopropano.

Ejemplo 6: Preparación de bencil 1-[(6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil]ciclopropil carbamato (II)



Una solución de 0.51 g (2.53 mmol) de 6-hidroxi-N-metil-1-naftamida preparada de acuerdo con WO2008/112408, 2, 7 ml de 2,6-lutidina y 0.3 g (2.42 mmol) de DMAP, mantenida a 20°/25°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió con el compuesto del Ejemplo 5 (1.0 g, título NMR 95%, 2.30 mmol). La suspensión se calentó hasta temperatura interna de 140°C por 6 horas; y después se enfrió a 20°/25°C y añadió con 80 ml de agua y se mantuvo bajo agitación a 20°/25°C por 1 hora; la suspensión se filtró y se lavó con agua, para proporcionar 0.88 g (rendimiento: 66%) de bencil 1-[(6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil]ciclopropil carbamato (II).

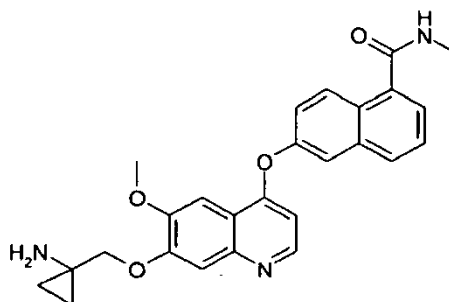
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: δ: 8.56 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (m, 4 H), 7.41 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.30 (m, 5 H), 6.56 (d, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 0.87 (m, 4 H).

LC-MS: M+H⁺: 578.3

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

Etil 1-[(6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)quinolin-7-iloxi)metil]ciclopropil carbamato;
 terc-Butil 1-[(6-metoxi-4-(5-(metilcarbamoil)naftalen-2-iloxi)-quinolin-7-iloxi)metil] ciclopropil carbamato.

5 **Ejemplo 7: Preparación de 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida (I)**



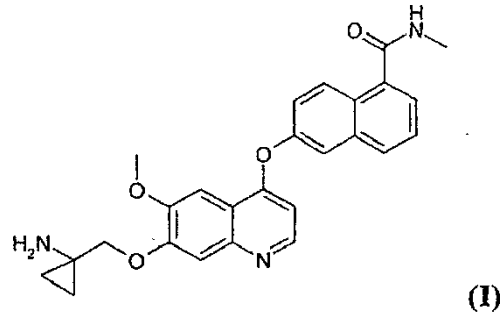
- 10 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 6 (0.24 g, 0.42 mmol) en 2 ml de una solución de 40% HBr en ácido acético se agitó a 30°C por 3h, después se añadió con 10 ml de agua y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se eliminaron. La solución acuosa se añadió en forma de gotas con una solución de 50% NaOH para alcanzar pH 10. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para dar un crudo que contiene 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida (I) con pureza mayor que >94% por análisis LC-MS. Este crudo se purificó después por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH 10:1, para proporcionar 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida (I) con pureza mayor que 98% por análisis LC-MS (140 mg, rendimiento: 76%).
- 15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.47 (d, 2 H), 7.87 (d, 1 H), 7.53 (m, 3 H), 7.51 (m, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.16 (d, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.12 (d, 3 H), 2.09 (m, 2 H), 0.80 (m, 4 H).
 20 LC-MS: M+H⁺: 444.0

25

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida de la Fórmula (I):

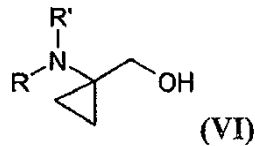
5



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende las siguientes etapas:

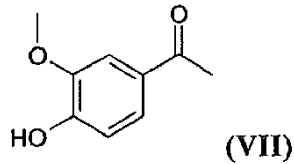
10

- a) reacción de un 1-amino-1-hidroxi metilciclopropano protegido en el grupo amino de la Fórmula (VI):



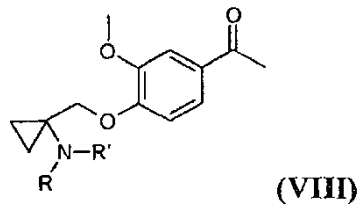
15

en donde R y R' tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un grupo amino primario protegido, con 4-hidroxi-3-metoxiacetofenona de la Fórmula (VII):



20

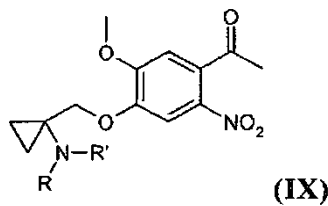
en las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para dar un compuesto de la Fórmula (VIII):



en donde R y R' son como se definieron anteriormente;

25

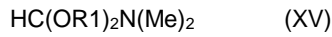
- b) nitración de un compuesto de la Fórmula (VIII) para dar un compuesto de la Fórmula (IX):



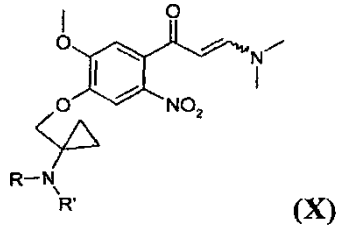
en donde R y R' son como se definieron anteriormente;


30

- c) reacción de un compuesto de la Fórmula (IX) con un compuesto de la Fórmula (XV):

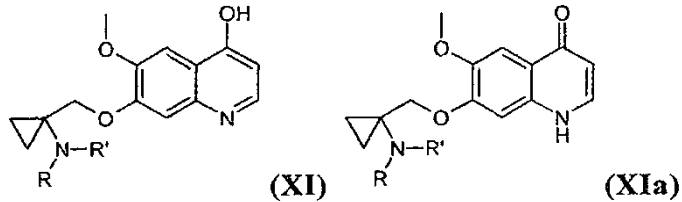


5 en donde R₁ es un C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado o un C₃-C₆-cicloalquilo, para dar un compuesto de la Fórmula (X):



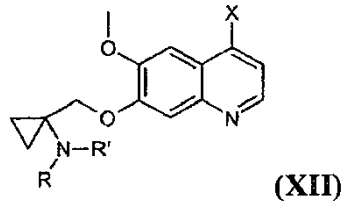
10 en donde R y R' son como se definieron anteriormente y la línea  significa que el enlace doble del grupo beta-enaminocetona puede estar en configuración cis o trans;

d) reducción del grupo nitro de un compuesto de la Fórmula (X) y ciclización concomitante para dar un compuesto de la Fórmula (XI) que puede estar en equilibrio con su forma tautomérica (XIa):



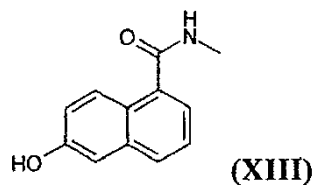
15 en donde R y R' son como se definieron anteriormente;

20 e) conversión de un compuesto de la Fórmula (XI) o (XIa) a un compuesto de la Fórmula (XII):

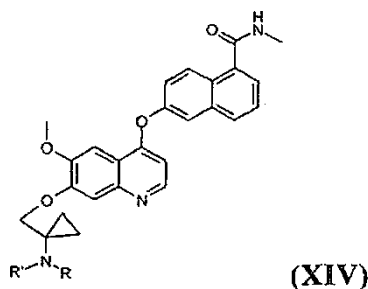


25 en donde X se selecciona de Cl, Br o I y R y R' son como se definieron anteriormente;

f) reacción de un compuesto de la Fórmula (XII) con 6-hidroxi-N-metil-1-naftamida de la Fórmula (XIII):

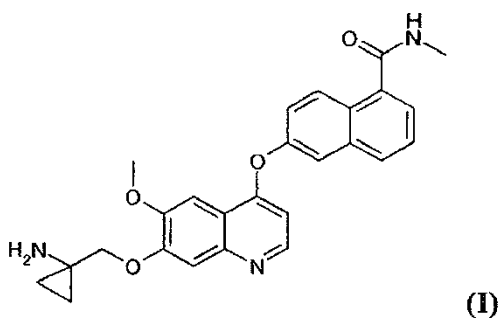


para dar un compuesto de la Fórmula (XIV):

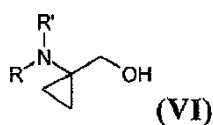


en donde R y R' son como se definieron anteriormente;

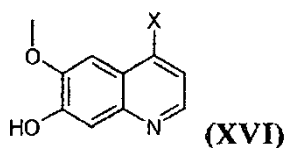
- 5
- g) desprotección del grupo amino primario protegido de un compuesto de la Fórmula (XIV) para dar el compuesto de la Fórmula (I);
- h) conversión opcional del Compuesto (I) en una sal farmacéuticamente aceptable de este a través de métodos conocidos.
- 10
2. El proceso de la reivindicación 1 en donde R' es hidrógeno y R se selecciona del grupo que consiste de bencil opcionalmente sustituido en el anillo aromático con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, trifluorometil; C₁-C₃ acil, C₇-C₁₁ aroil, C₁-C₃ alquilsulfonil, C₆-C₁₀ arilsulfonil, C₁-C₄ alcoxicarbonil, benciloxicarbonil opcionalmente sustituido en el anillo aromático con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, trifluorometil.
- 15
3. El proceso de la reivindicación 2 en donde R se selecciona del grupo que consiste de bencil, acetil, benzoilo, trifluorometanosulfonil, bencenosulfonil, p-toluenosulfonil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, terc-butoxicarbonil, aliloxicarbonil, benciloxicarbonil.
- 20
4. El proceso de la reivindicación 1 en donde R' es tri (C₁-C₃ alquil)silil y R es C₁-C₄ alcoxicarbonil o benciloxicarbonil opcionalmente sustituido en el anillo aromático con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, trifluorometil.
- 25
5. El proceso de la reivindicación 4 en donde R' es trimetilsilil y R es terc-butoxicarbonil.
6. El proceso de la reivindicación 1 en donde R y R' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo ftalimido.
- 30
7. Un proceso para la preparación del compuesto 6-(7-((1-aminociclopropil)metoxi)-6-metoxiquinolin-4-iloxi)-N-metil-1-naftamida de la Fórmula (I):



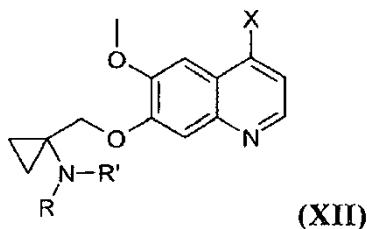
- 35
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende la reacción entre un compuesto de la Fórmula (VI):



- 40
- en donde R y R' tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un grupo amino primario protegido, con un compuesto de la Fórmula (XVI):



5 en donde X se selecciona de Cl, Br o I en las condiciones de la reacción de Mitsunobu, para dar un compuesto de la Fórmula (XII):



10 en donde X, R y R' son como se definieron anteriormente.

- 10 **8.** El proceso de la reivindicación 7 en donde en el compuesto de la Fórmula (VI) R' es hidrógeno y R se selecciona del grupo que consiste de bencil opcionalmente sustituido en el anillo aromático con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, trifluorometil; C₁-C₃ acil, C₇-C₁₁ aroil, C₁-C₃ alquilsulfonyl, C₆-C₁₀ arilsulfonyl, C₁-C₄ alcoxycarbonil, benciloxycarbonil opcionalmente sustituido en el anillo aromático con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, trifluorometil.
- 15
- 20 **9.** El proceso de la reivindicación 8 en donde R se selecciona del grupo que consiste de bencil, acetil, benzoil, trifluorometanosulfonyl, bencenosulfonyl, p-toluenosulfonyl, metoxycarbonil, etoxycarbonil, terc-butoxycarbonil, aliloxycarbonil, benciloxycarbonil.
- 25 **10.** El proceso de la reivindicación 7 en donde en el compuesto de la Fórmula (VI) R' es tri (C₁-C₃ alquil)silil y R es C₁-C₄ alcoxycarbonil o benciloxycarbonil opcionalmente sustituido en el anillo aromático con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, trifluorometil.
- 30 **11.** El proceso de la reivindicación 10 en donde R es terc-butoxycarbonil.
- 12.** El proceso de la reivindicación 7 en donde en el compuesto de la Fórmula (VI), R y R' junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo ftalimido.
- 13.** El proceso de la reivindicación 7 en donde en el compuesto de la Fórmula (XVI), X es cloro.