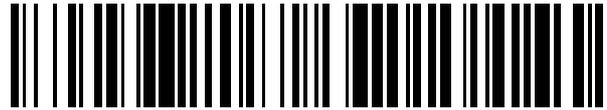


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 659**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2011 E 11739405 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2532662**

54 Título: **Proceso de síntesis de Dasatinib y un intermedio del mismo**

30 Prioridad:

**26.04.2010 CN 201010169637**  
**02.02.2010 CN 201010104295**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.05.2016**

73 Titular/es:

**NANJING CAVENDISH BIO-ENGINEERING  
TECHNOLOGY CO., LTD. (50.0%)**  
**No. 6 Maiyue Road Maigaoqiao Pioneering Park**  
**Qixia District Nanjing**  
**Jiangsu 210028, CN y**  
**YAN, RONG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**YAN, RONG;**  
**YANG, HAO;**  
**HOU, WEN y**  
**XU, YONGXIANG**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia**

**ES 2 568 659 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

## Proceso de síntesis de Dasatinib y un intermedio del mismo

5

## Campo técnico

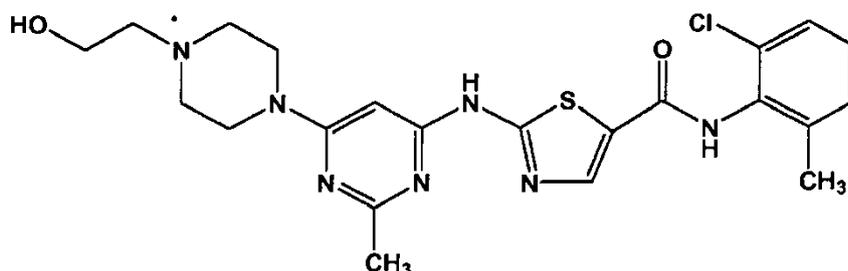
La presente invención está en el campo de la química farmacéutica y más específicamente se refiere a un nuevo método para la síntesis sencilla de Dasatinib de alta pureza y los intermedios del mismo.

10

## Antecedentes de la técnica

El Dasatinib, con el nombre comercial SPRYCEL™, es un inhibidor de la tirosina quinasa oral y ha sido desarrollado por BMS Company. Se utiliza para curar la leucemia mielógena crónica (LMC) del adulto y la leucemia linfática aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo, etc. Su nombre químico es N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidilo]amino]-5-tiazolformamida y su estructura química es la siguiente:

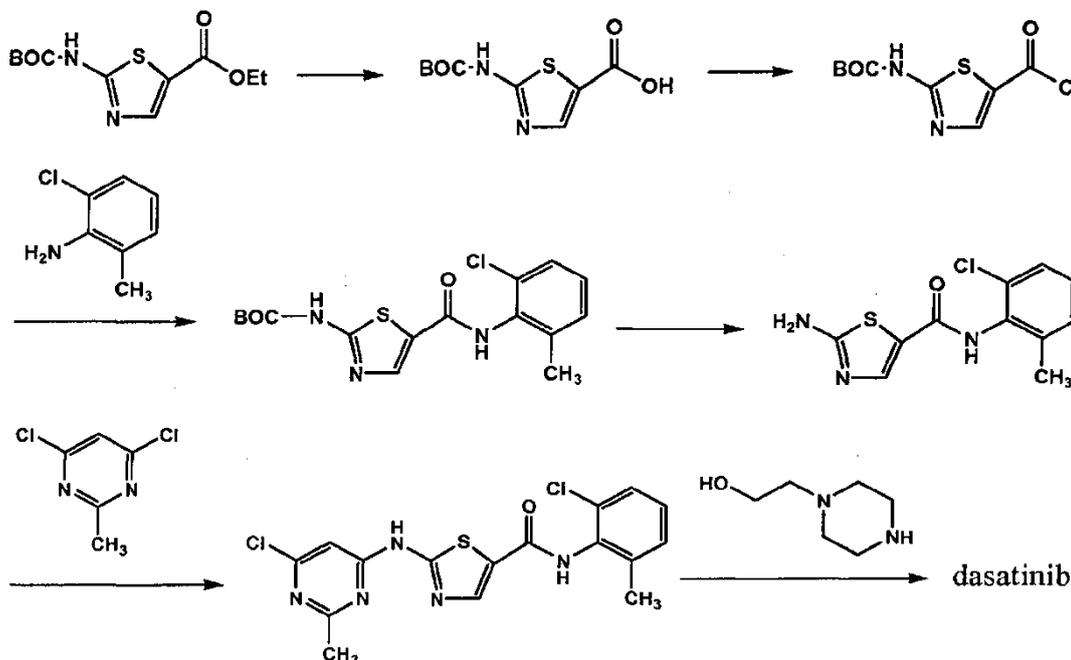
15



20

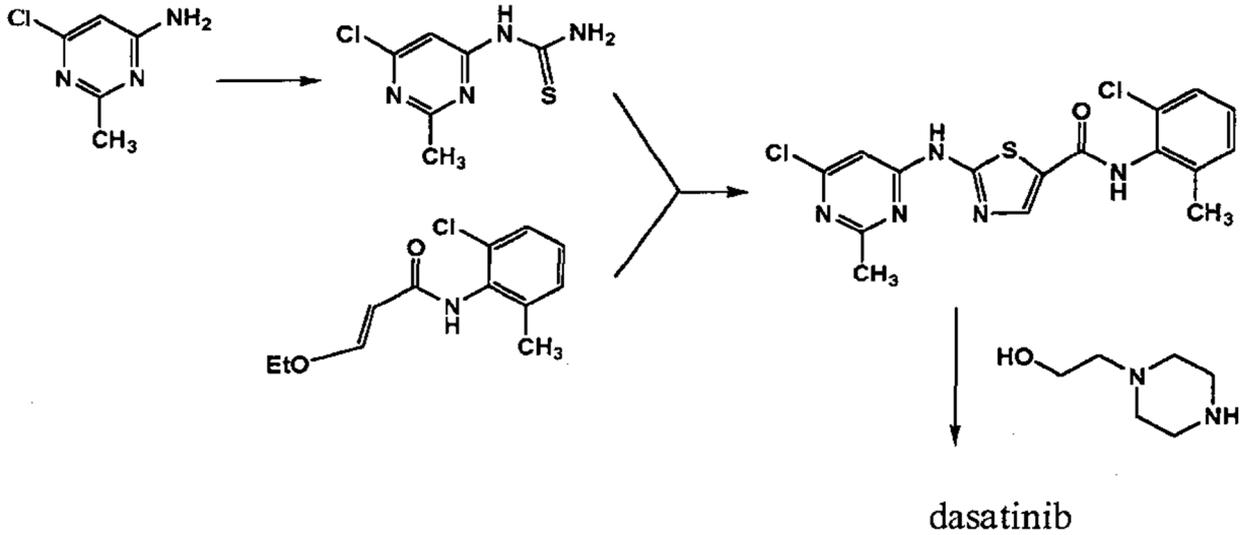
Un método para sintetizar Dasatinib fue revelado por J. Das en la solicitud de patente de China, que fue publicada el 8 de mayo de 2002 con el número público CN 1348370A. De acuerdo con este método, la materia prima era el 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]tiazol-5-carboxilato de etilo y Dasatinib se sintetizó a través de la siguiente ruta:

25

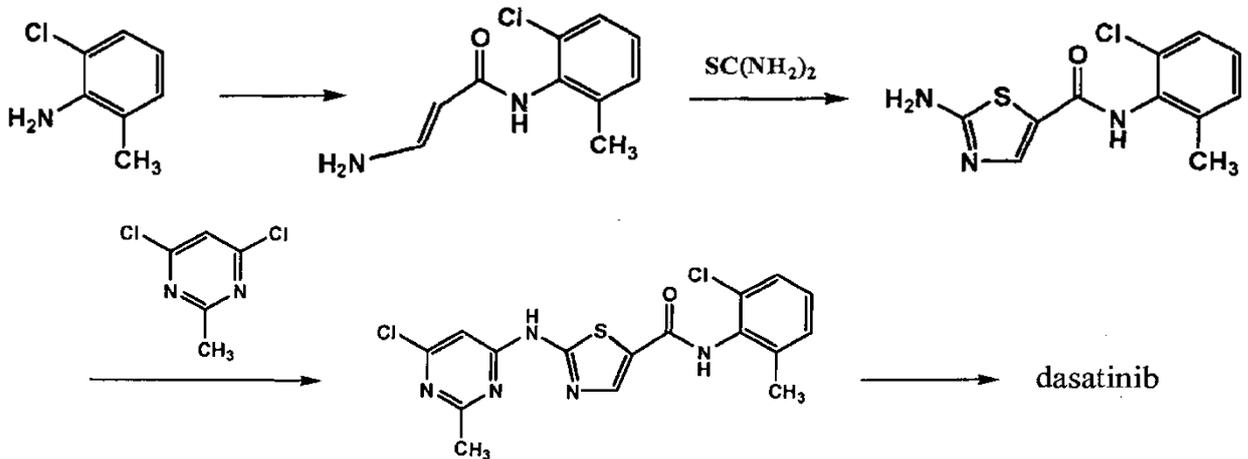


Además, otro método para la síntesis de Dasatinib fue divulgado por Chen Bangchi en la solicitud de patente de China, que fue publicada el 13 de junio de 2007 con el número público CN 1980909A. De acuerdo con este método, se utilizó isocianato o tiourea para formar el anillo de tiazol para sintetizar Dasatinib.

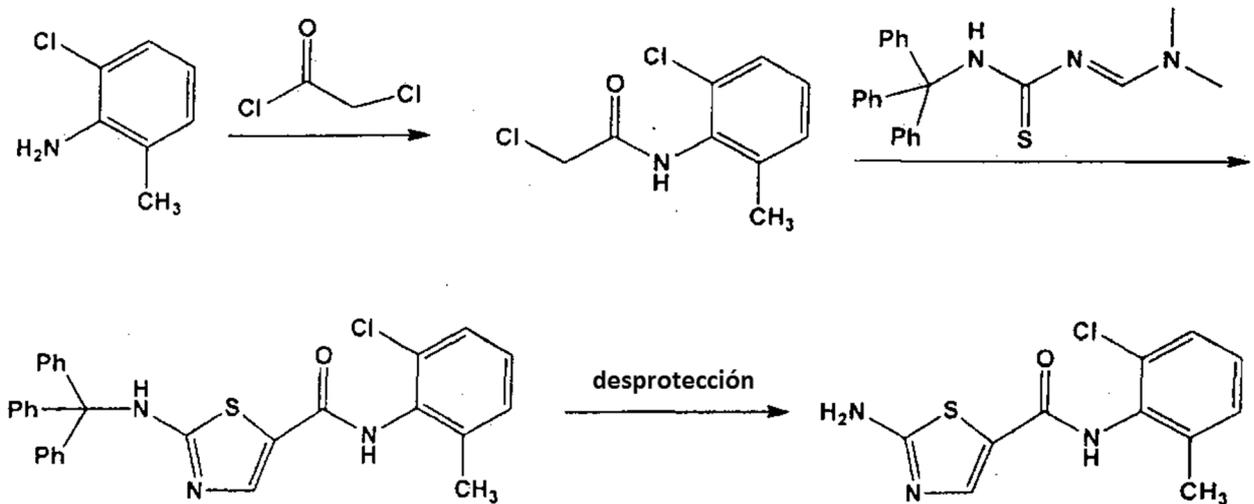
30



Otra alternativa:

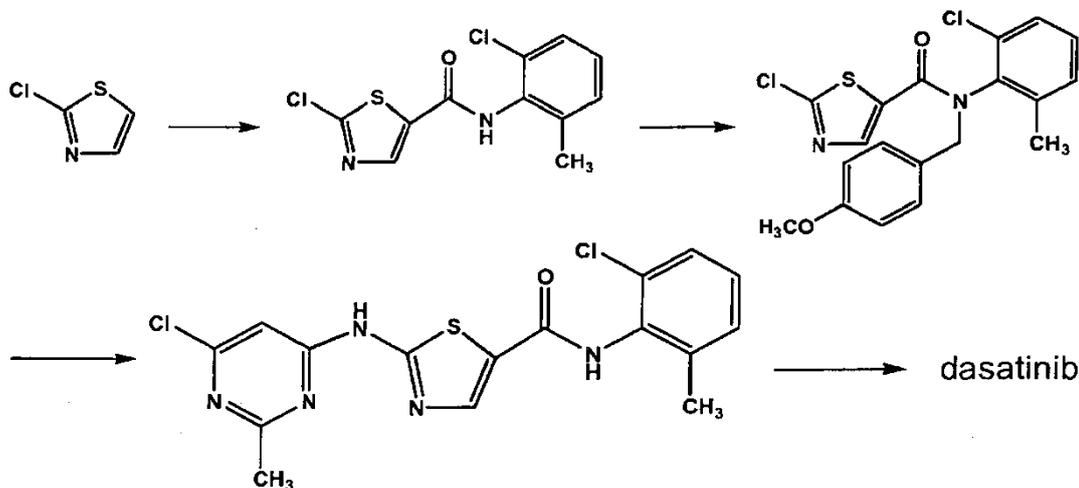


- 5 Otro método para la síntesis de Dasatinib fue el descrito por Li *et al.* en la Solicitud de patente internacional, publicada el 20 de septiembre de 2007 (número de publicación WO 2007/106879 A2). De acuerdo con este método, se utilizaron otros derivados de tiourea para formar el anillo de tiazol, en el cual los grupos amino estaban protegidos por trifenilmetil, con posterior desprotección y reacción con 2-metil-4,6-dicloropirimidina y 1-(2-hidroxietil)-piperazina para sintetizar Dasatinib.



Otro método para la síntesis de Dasatinib fue divulgado por Das et al. en el documento: '2-Aminothiazole as a Novel Kinase Inhibitor Temple. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of N-(2-chloro-6-metilphenyl)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperiziny]-2-metil-4-pirimidinyl] amino]-1,3-thiazole-5-carboxamida', J. Med. Chem. 2006, 49: 6819-6832. En este método, se utilizó como materia prima original el 2-clorotiazol y el 4-metoxifenmetilo se utilizó para proteger el grupo amino para sintetizar Dasatinib:

5



10 El documento WO 00/62778 divulga un método para la preparación de Dasatinib en el que primero se forma un enlace entre el tiazol y los restos 2-cloro-6-metil-anilina, a continuación se introduce el resto pirimidina y finalmente se une al mismo 1-(2-hidroxi-etil)piperazina. El resto tiazol comienza como un 2-N-BOC-5-etoxicarboxilatiazol, el cual se transforma en ácido (2-N-BOC-tiazolil-5-il)-carboxílico y finalmente en el correspondiente cloruro de ácido, antes de la formación de la unión con el resto 2-cloro-6-metil-anilina.

15 El documento CN 101 597 284 divulga un procedimiento para preparar un derivado de Dasatinib. Las etapas secuenciales clave son unir los restos pirimidina y tiazol, proteger la amina con un grupo 4-metoxibencilo, añadir el resto 2-cloro-6-metil-anilina, añadir 4-(2-hidroxi-etil)piperazina y, finalmente, añadir leucina a la 1-(2-hidroxi-etil)piperazina y desproteger la amina.

20 Sin embargo, en este campo todavía se desea un nuevo método adecuado para la producción industrial y mediante este método y con materias primas fácilmente disponibles sintetizar de forma sencilla Dasatinib de alta pureza.

25 **Sumario de la invención**

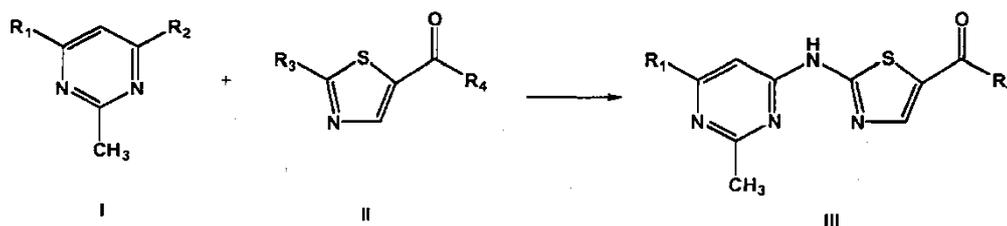
Después de una gran cantidad de investigaciones, el inventor ha desarrollado con éxito un método sencillo adecuado para la producción industrial y mediante este método y con materias primas fácilmente disponibles, estas se utilizan como sustancias originales para sintetizar Dasatinib, el cual supera las desventajas descritas anteriormente en la técnica anterior.

30 Uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar un método para sintetizar Dasatinib.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar los intermedios usados para sintetizar Dasatinib.

35 Objeto de esta invención son los métodos para la síntesis de Dasatinib y un compuesto intermedio de los métodos, como se reivindica en las reivindicaciones independientes. Las realizaciones de la invención se reivindican en las respectivas reivindicaciones dependientes.

40 A continuación se describe un método para sintetizar Dasatinib. El uso de grupos de protección se divulga con fines ilustrativos, pero no se refiere a la invención reivindicada. El método para la síntesis de Dasatinib incluye las siguientes etapas: el compuesto de Fórmula I reacciona con el compuesto de Fórmula II para producir el compuesto de Fórmula III.



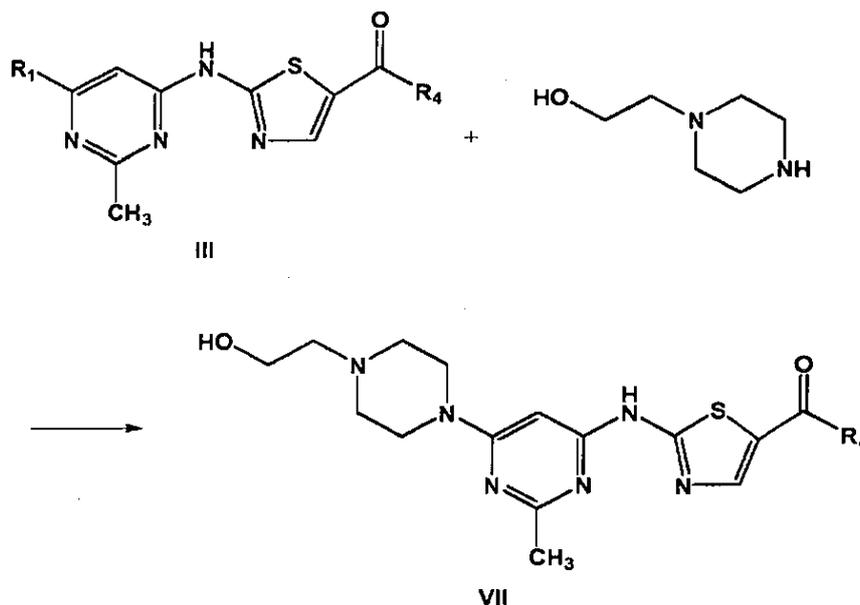
en la que

en la Fórmula I y III,  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan cada uno independientemente de halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o yodo), 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo;  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser idénticos o diferentes, con la condición de que no puedan ser simultáneamente 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo; preferiblemente,  $R_1$  se selecciona de halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o yodo), 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo y/o  $R_2$  se selecciona de halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o yodo) o amino; en la presente memoria, el grupo protector de hidroxilo descrito, que es bien conocido por el experto en este campo, se puede seleccionar de éter, ésteres de ácidos de alquilo C1-C4 o ésteres de ácidos de alquilo C1-C4 sustituido o grupos protectores de carbonatos; el éter descrito se selecciona a partir de éter de alquilo C1-C4 sustituido o no sustituido, éter de bencilo sustituido o no sustituido y éter de sililo; el éter de alquilo C1-C4 sustituido descrito se selecciona a partir de éter metílico o éter etílico sustituido, más preferiblemente, se selecciona de metoximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, metiltiometil éter, (fenildimetilsilil)metoximetil éter, benciloximetil éter, (4-metoxifenoxi) metil éter, metoximetil éter, tetrahidropirani éter, tetrahidrofuranil éter, 1-etoxietil éter y alil éter; el éter de bencilo sustituido descrito se selecciona a partir de éter 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencil éter y p-nitrobencil éter; el éter de sililo descrito se selecciona a partir de diisopropilsilil éter, t-butildimetilsilil éter y t-butildifenilsilil éter; los ésteres de ácidos de alquilo descritos se seleccionan de formacilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo y p-fenilbenzoilo; los carbonatos descritos se seleccionan a partir de metoximetil éster, 9-fluorenilmetil éster, 2-(trimetilsilil) etil éster, isobutil éster, éster de vinilo, éster de alilo, éster de p-nitrofenilo y éster bencílico, los cuales se detallan en las Páginas 16-366 de 'GREENE'S PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC SYNTHESIS' cuarta edición, escrito por PETER G. M. WUT et al., 2007, A John Wiley & Sons, Inc., Publication;

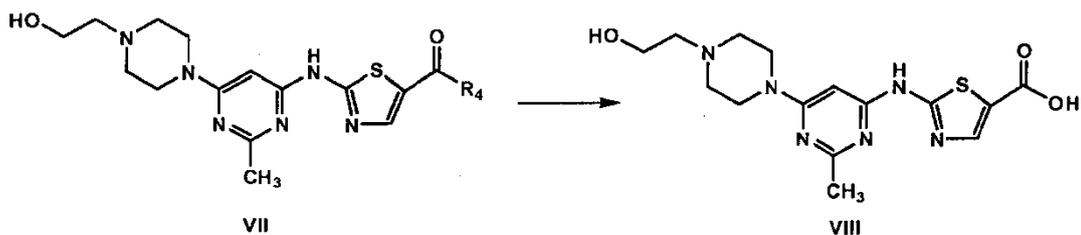
en la Fórmula II,  $R_3$  se selecciona de halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o yodo) o amino; con la condición de que cuando  $R_3$  es amino, uno de  $R_1$  o  $R_2$  debe ser halógeno y cuando  $R_3$  es halógeno, uno de  $R_1$  o  $R_2$  debe ser amino.

en la Fórmula II y Fórmula III,  $R_4$  es alcoxi C1-C6 o alcoxi C1-C6 sustituido, en la que, los grupos sustituidos descritos se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C1-C6, arilo o arilo sustituido; los grupos arilo descritos se seleccionan de fenilo; los grupos arilo sustituidos descritos son fenilo sustituido con uno o más de los grupos que se seleccionan de alquilo C1-C4 o alcoxi y halógeno o nitro, preferiblemente,  $R_4$  es metoxi, benciloxi, etoxilo, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, pentiloxi o hexiloxi; con la condición de que el método sintético descrito no incluya que cuando  $R_1$  y  $R_2$  son ambos cloro y  $R_3$  es amino, el compuesto de Fórmula I reacciona con el compuesto de Fórmula II para producir el compuesto de Fórmula III.

En una realización no relacionada con la invención reivindicada, cuando  $R_1$  en la Fórmula I y III es halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o yodo), el método sintético descrito anteriormente incluye además que el compuesto de Fórmula III reacciona con 1-(2-hidroxietil)piperazina para dar el compuesto de la Fórmula VII:

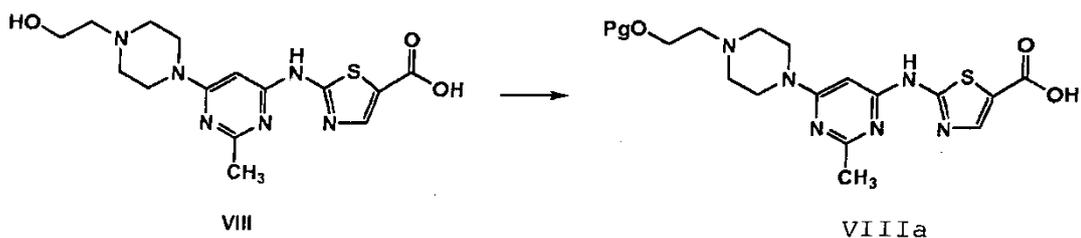


en la que, la definición de  $R_4$  en la Fórmula III y la Fórmula VII es como anteriormente; a continuación, el compuesto de Fórmula VII se hidroliza para dar el compuesto de Fórmula VIII:



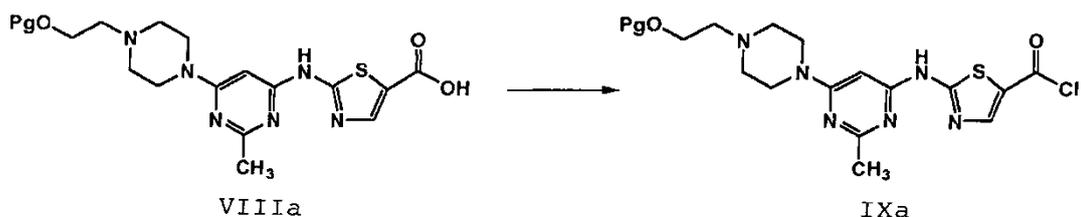
el compuesto de Fórmula VIII reacciona con un agente de protección de hidroxilo para dar el compuesto de Fórmula VIIIa:

5



el compuesto de Fórmula VIIIa se convierte en el compuesto de Fórmula IXa por la acción de agentes de cloración:

10



Pg en la Fórmula VIIIa y la Fórmula IXa es un grupo de protección de hidroxilo y el compuesto de la Fórmula IXa reacciona con 2-cloro-6-metil-anilina y a continuación, el grupo protector Pg unido al grupo hidroxilo se elimina para dar Dasatinib;

15 en otra alternativa, el compuesto de la Fórmula VIIIa reacciona con 2-cloro-6-metil-anilina en presencia de un agente de condensación de amidación, y después el grupo protector Pg unido al grupo hidroxilo se elimina para dar Dasatinib;

preferiblemente, en el método de síntesis descrito de Dasatinib, los agentes de protección de hidroxilo descritos son los siguientes: ésteres de ácidos de alquilo C1-C4 o ésteres de ácidos de alquilo C1-C4 sustituidos o grupos protectores de carbonatos; los ésteres de ácidos de alquilo descritos se seleccionan de formacilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoilo y p-fenilbenzoilo; los carbonatos descritos se seleccionan a partir de metoximetil éster, 9-fluorenilmetil éster, 2-(trimetilsilil)etil éster, éster de isobutilo, éster de vinilo, éster de alilo, n-nitrofenil éster y éster de bencilo, los cuales se detallan en las Páginas 16-366 de 'GREENE'S PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC SYNTHESIS' Cuarta edición, escrito por PETER G. M. WUT et al., 2007, A John Wiley & Sons, Inc., Publication;

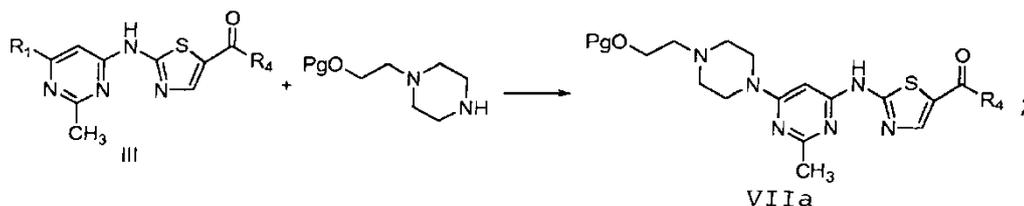
20  
25

preferiblemente, en el método de síntesis descrito de Dasatinib, el agente de condensación de amidación descrito se selecciona a partir del éster fenílico del ácido fosforodiclórico (PDCP), diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI).

30

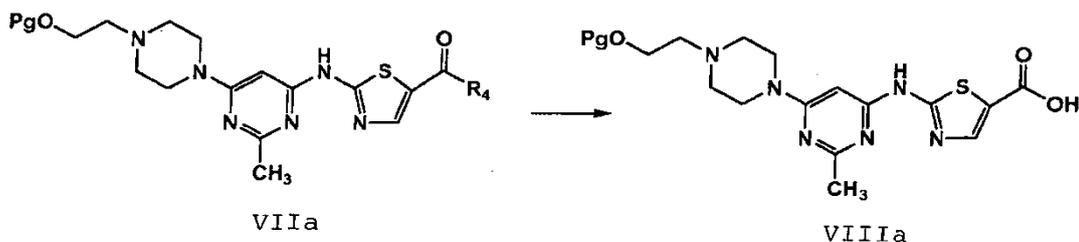
En una realización alternativa no relacionada con la invención reivindicada, cuando R<sub>1</sub> en la Fórmula I y III es halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo o yodo), el método sintético descrito anteriormente incluye además que el compuesto de Fórmula III reaccione con 1-(2-hidroxi-etil)piperazina con hidroxilo protegido para dar el compuesto de Fórmula VIIa:

35

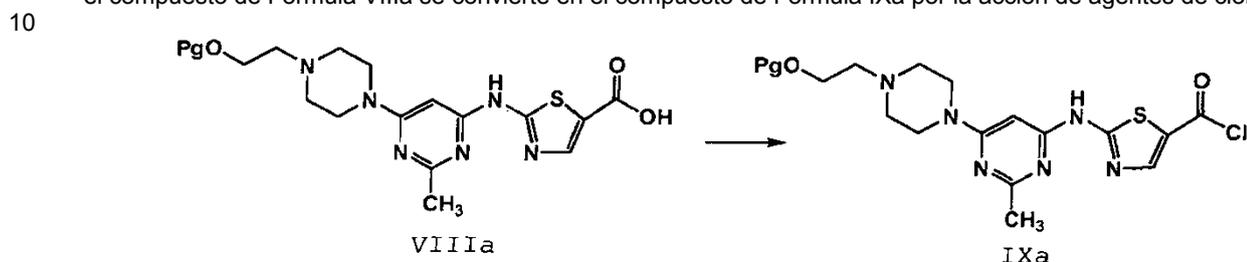


en la que, la definición de R<sub>4</sub> en la Fórmula III y la Fórmula VIIa es como anteriormente; Pg es un grupo protector de hidroxilo en lugar de hidrógeno;

5 a continuación, el compuesto de Fórmula VIIa se hidroliza para dar el compuesto de Fórmula VIIIa.



el compuesto de Fórmula VIIIa se convierte en el compuesto de Fórmula IXa por la acción de agentes de cloración:



el compuesto de Fórmula IXa reacciona con 2-cloro-6-metil-anilina y a continuación el grupo protector de Pg se elimina para producir Dasatinib;

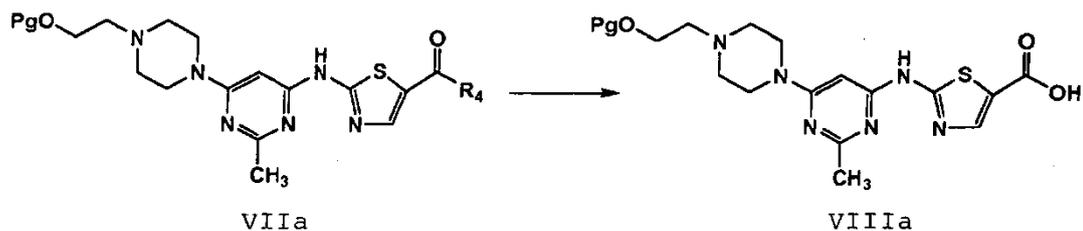
15 en otra alternativa, el compuesto de la Fórmula VIIIa reacciona con 2-cloro-6-metil-anilina en presencia de una agente de condensación de amidación y, a continuación, el grupo protector Pg unido al grupo hidroxilo se elimina para dar Dasatinib, en el que Pg en la Fórmula VIIIa y la Fórmula IXa es un grupo protector de hidroxilo en lugar de hidrógeno;

20 preferiblemente, en el método de síntesis descrito de Dasatinib, el grupo protector de hidroxilo descrito es un grupo de protección éter, que se selecciona a partir de éter de alquilo C1-C4 sustituido o no sustituido, éter de bencilo sustituido o no sustituido y éter de sililo; el éter de alquilo C1-C4 sustituido descrito se selecciona preferiblemente a partir de éter metílico y éter etílico, más preferiblemente, seleccionado a partir de metoximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, (fenildimetilsilil) metiltiometil éter, benciloximetil éter, (4-metoxifenoxi) metil éter, mentoximetil éter, tetrahidropiranil éter, tetrahidrofuranil éter, 1-etoxietil éter y alil éter; el éter de bencilo sustituido descrito se selecciona preferiblemente a partir de metoxibencil éter, 3,4-dimetoxibencil éter y p-nitrobencil éter; el éter de sililo descrito se selecciona preferiblemente a partir de diisopropilsilil éter, t-butildimetil silil éter y t-butildifenil silil éter, los cuales se detallan en las Páginas 16-366 de 'GREENE'S PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC SYNTHESIS', Cuarta edición, escrito por PETER G. M. WUT et al., 2007, A John Wiley & Sons, Inc., Publication;

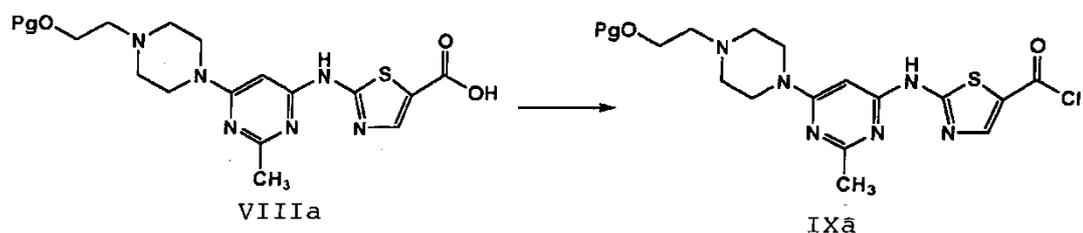
30 preferiblemente, en el método de síntesis descrito de Dasatinib, el agente de cloración descrito se selecciona de entre tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo, preferiblemente cloruro de oxalilo;

35 preferiblemente, en el método de síntesis descrito de Dasatinib, el agente de condensación de amidación descrito se selecciona a partir del éster fenílico del ácido fosforodiclórico (PDCP), diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI).

40 Cuando R<sub>1</sub> en la Fórmula III es 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo o ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo protegido con hidroxilo, el método sintético descrito anteriormente incluye además que el compuesto de Fórmula III (es decir, el compuesto de la Fórmula VII o VIIa) se hidroliza para dar el compuesto de Fórmula VIII o VIIIa.



5 en la que, Pg en la Fórmula VIIIa o VIIa es un grupo protector de hidroxilo (en el caso de hidrógeno en lugar de Pg, las Fórmulas son las Fórmulas VII y VIII, respectivamente), la definición de R<sub>4</sub> en la Fórmula VII o VIIa es como anteriormente; el compuesto de Fórmula VIIIa (o VIII, respectivamente) se convierte en el compuesto de Fórmula IXa (o IX, respectivamente) por la acción de agentes de cloración:



10 el compuesto de Fórmula IXa (cuando R<sub>1</sub> en la Fórmula III es 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, la Fórmula IXa corresponde a la Fórmula IX) reacciona con 2-cloro-6-metil-anilina y a continuación el grupo protector Pg unido al grupo hidroxilo se elimina para dar Dasatinib;

15 en otra alternativa, el compuesto de Fórmula VIIIa reacciona con 2-cloro-6-metil-anilina en presencia de un agente de condensación de amidación y a continuación el grupo protector Pg unido al grupo hidroxilo se elimina para dar Dasatinib;

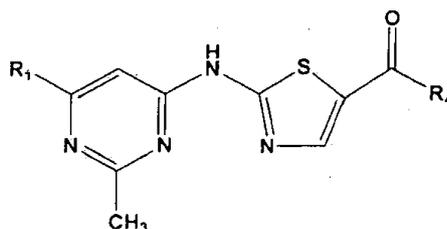
20 preferiblemente, en el método de síntesis descrito de Dasatinib, el grupo protector de hidroxilo descrito es un grupo de protección de éter, que se selecciona a partir de éter alquilo de C1-C4 sustituido o no sustituido, éter de bencilo sustituido o no sustituido y éter de sililo; el éter de alquilo C1-C4 sustituido descrito se selecciona preferiblemente a partir de éter metílico y éter etílico, más preferiblemente, seleccionado a partir de metoximetil éter, t-butoximetil éter, 2-metoxietoximetil éter, (fenildimetilsilil) metiltiometil éter, benciloximetil éter, (4-metoxifenoxi) metil éter, mentoximetil éter, tetrahidropiranyl éter, tetrahidrofuranil éter, 1-etoxietil éter y alil éter; el éter de bencilo sustituido descrito se selecciona preferiblemente a partir de metoxibencil éter, 3,4-dimetoxibencil éter y p-nitrobencil éter; el éter de sililo descrito se selecciona preferiblemente a partir de diisopropilsilil éter, t-butildimetil silil éter y t-butildifenil silil éter, los cuales se detallan en las Páginas 16-366 de 'GREENE'S PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC SYNTHESIS', Cuarta edición, escrito por PETER G. M. WUT et al., 2007, A John Wiley & Sons, Inc., Publication;

25 preferiblemente, en el método de síntesis descrito de Dasatinib, el agente de cloración descrito se selecciona de entre tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo, preferiblemente cloruro de oxalilo.

30 Aunque el uso de grupos de protección no forma parte de la presente invención, la divulgación proporcionada anteriormente con respecto a la naturaleza de los agentes de cloración y los agentes de condensación de amidación forma parte de la presente invención.

35 En los métodos descritos anteriormente, para la desprotección del grupo protector de hidroxilo descrito se puede consultar igualmente las Páginas 16-366 de 'GREENE'S PROTECTIVE GROUP IN ORGANIC SYNTHESIS', Cuarta edición, escrito por PETER G. M. WUT et al., 2007, A John Wiley & Sons, Inc., Publication; los técnicos de este campo pueden elegir así las condiciones adecuadas de desprotección.

40 Además, la presente invención proporciona el compuesto intermedio, es decir, el compuesto de Fórmula III, que se utiliza para sintetizar Dasatinib:



III

en la que,

5 R<sub>1</sub> es 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-ilo;

R<sub>4</sub> es hidroxilo, metoxi, benciloxi, etoxilo, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, pentiloxi, hexiloxi, cloro o bromo;

10 La presente invención proporciona el compuesto intermedio utilizado para sintetizar Dasatinib, el cual se selecciona de cualquiera de los siguientes compuestos:

2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo;

15 2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de etilo;

2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de isopropilo;

20 ácido 2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino) tiazol-5-fórmico;

cloruro de 2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formilo;

En la presente memoria también se describe, solo para fines ilustrativos, un método para purificar Dasatinib que incluye:

25 obtener tras la reacción Dasatinib bruto por condensación o filtración por succión y añadir en un disolvente orgánico;

disolver por calentamiento y agitación;

30 añadir gota a gota un sistema disolvente mixto de agua y un medio orgánico;

precipitar completamente el sólido cuando la temperatura disminuye lentamente a 0-10 °C por agitación y crecimiento del tamaño del grano; filtrar y recoger el sólido y secar para dar Dasatinib de alta pureza, que es mayor del 99,50 %.

En el método de purificación antes descrito, la pureza de Dasatinib bruto descrito es mayor del 95 %, preferiblemente es mayor del 97 %.

40 En el método de purificación anteriormente descrito, el disolvente orgánico descrito puede ser un disolvente polar no protónico, preferiblemente es N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o la mezcla de ellos.

En el método de purificación anteriormente descrito, la temperatura de calentamiento en la etapa descrita de disolver por calentamiento y agitación es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, preferiblemente desde 40 hasta 100 °C.

En el método de purificación descrito anteriormente, el medio orgánico en la etapa descrita de la adición del sistema disolvente mixto de agua y un medio orgánico puede ser un tipo de disolvente o un disolvente mixto de varios tipos, en el que Dasatinib es insoluble o ligeramente soluble.

50 En el método de purificación descrito anteriormente, Dasatinib bruto se disuelve en dimetilformamida o dimetilsulfóxido por calentamiento y manteniendo a cierta temperatura, se añade una cierta cantidad de medio orgánico en el que Dasatinib es insoluble o una mezcla del mismo y se añade agua; después de la precipitación de Dasatinib por cristalización con antidisolvente, se obtiene un sólido por filtración o centrifugación y mediante secado se obtuvo Dasatinib de alta pureza.

En una realización del método de purificación descrito anteriormente, Dasatinib bruto, cuyo contenido de impurezas

es de aproximadamente 3 %, se mezcla con dimetilformamida o dimetilsulfóxido, siendo la relación de peso a volumen generalmente de 1:1 ~ 200 (g:ml), preferiblemente 1:2 ~ 200, lo más preferiblemente 1:3 ~ 200. El Dasatinib bruto se disuelve a la temperatura desde la temperatura ambiente a calentamiento, mientras que la temperatura de calentamiento específica puede ser inferior a la temperatura de reflujo, preferiblemente inferior a 120 °C, lo más preferiblemente menor que 100 °C; manteniendo la temperatura de disolución, se añade una cierta cantidad de medio orgánico o una mezcla de este y agua, en la que Dasatinib es insoluble, siendo la relación de volumen entre el medio orgánico añadido o la mezcla y dimetilformamida o dimetilsulfóxido generalmente 1~200:1, preferiblemente 2~200:1, lo más preferiblemente 3~200:1 y el sólido se precipita por agitación y enfriamiento a 0-10 °C; después de conservación del calor durante 1-2 horas, se filtra y se seca.

**En comparación con la técnica anterior, la ventaja de los efectos técnicos de la presente invención se realizan en:**

1. Cada vía sintética y el método proporcionado por esta invención es simple, lo cual es más beneficioso para la producción industrial.

En la ruta sintética de esta invención, se pueden utilizar materiales comerciales normales de diversas fuentes, por ejemplo, se señala que en la ruta de esta invención el material comercial normal 2-aminotiazol-5-formiato se acopla con halopiperazina sustituida, que después ese intermedio es hidrolizado y después acoplado con 2-metil-6-cloroanilina para dar Dasatinib. Lo que se puede evitar es el complicado procedimiento de la técnica anterior, en el que el grupo amino del 2-aminotiazol-formiato debe ser protegido con el grupo Boc antes de la reacción. El que las etapas de reacción se reduzcan de 6 a 4 no sólo reduce las etapas de reacción y los procesos sintéticos complicados, sino que también reduce la producción de los tres residuos de manera espectacular, lo que es favorable para el medio ambiente y evidentemente tiene un bajo coste. Además, las condiciones de reacción usadas en esta invención son suaves con el fin de simplificar el proceso y la purificación de compuestos intermedios, lo que es más adecuado para la fabricación industrial.

2. En todos los métodos sintéticos existentes de Dasatinib, la 2-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-formamida se obtuvo por primera vez usando diferentes rutas sintéticas o modos de preparación y después condensándose con 1-(2-hidroxietil)piperazina para obtener Dasatinib. Aunque esta invención proporciona una ruta sintética novedosa, que puede evitar el uso de 4-hidroxietil-piperazina en el último paso, es una ruta simple y el método para sintetizar Dasatinib es más ventajoso para controlar y aumentar la calidad del producto.

3. El rendimiento de cada paso en los métodos de síntesis proporcionado por esta invención es alta.

De acuerdo con todos los métodos existentes registrados en los datos públicos, el rendimiento es de entre 15 % y 49 %. Cuando se selecciona la ruta sintética más simple de esta invención, por ejemplo, cuando se selecciona la ruta de la presente invención del Ejemplo 1 al Ejemplo 4, en la que la 2-metil-4,6-dicloropirimidina y la 1-(2-hidroxietil)piperazina, que son materias primas, se someten a cuatro etapas que incluyen una reacción de condensación e hidrólisis, se convierten a Dasatinib, el rendimiento total es mayor que la de los métodos existentes.

4. Debido a la mala solubilidad de Dasatinib y de los intermedios clave del mismo, es difícil preparar Dasatinib de alta pureza, el cual apenas se podía preparar con las rutas sintéticas existentes. Sin embargo, de acuerdo con el procedimiento de esta invención y los métodos de purificación descritos en la presente memoria con fines ilustrativos, se obtiene Dasatinib de alta pureza, con una pureza de hasta el 99,9 %.

### Breve descripción de los dibujos

La **Fig. 1** es el cromatograma de Dasatinib y el resultado del análisis es el siguiente:

Número de pico	Tiempo de retención	Altura del pico	Área del pico	Contenido
1	5,873	97,721	1355,550	0,0032
2	8,582	1498534,125	41,887,600,00	99,9509
3	12,532	81,957	1653,400	0,0039
4	14,232	218,811	17573,600	0,0419
Suma		1498932,615	41908182,550	100,000

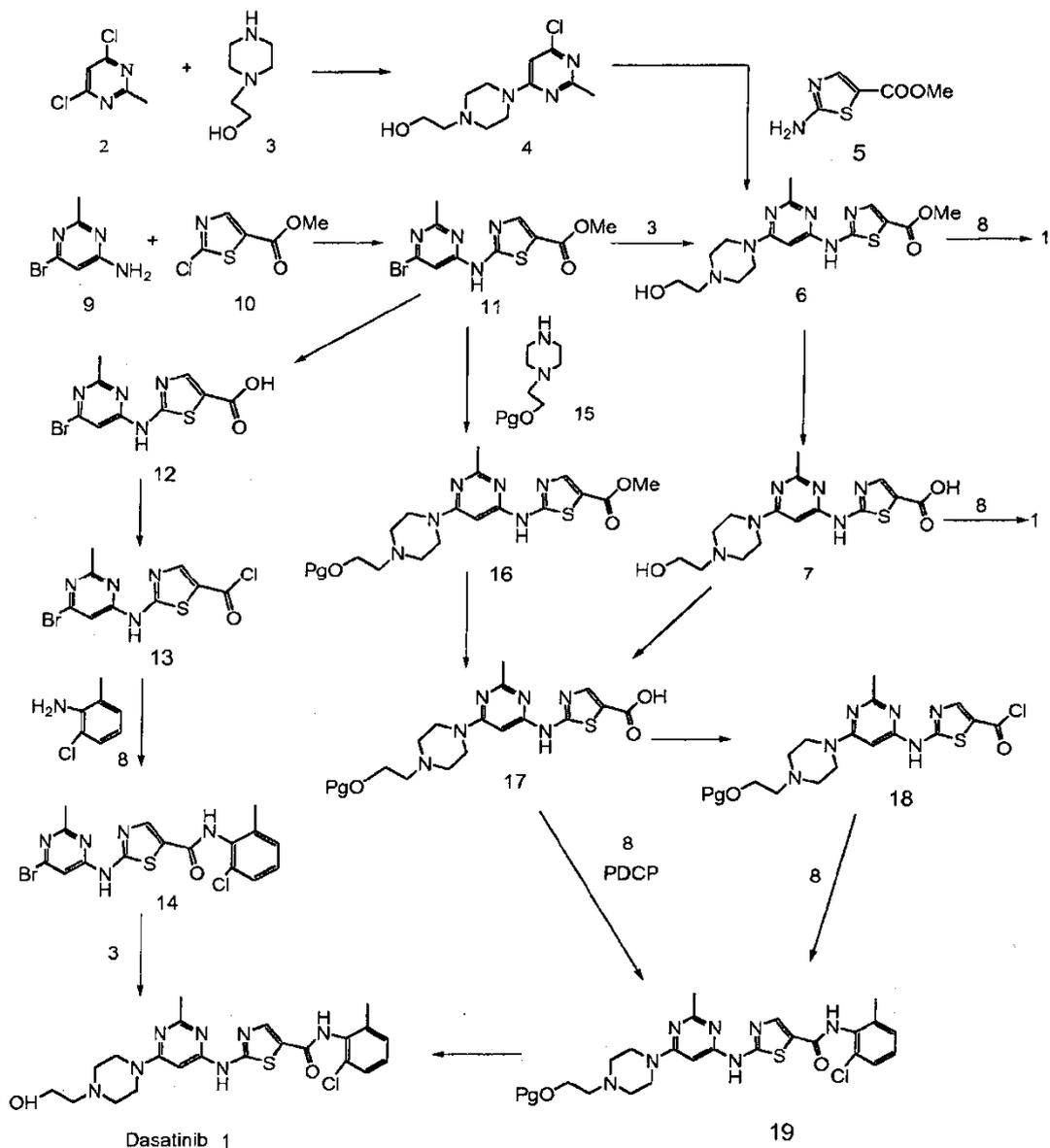
La **Fig. 2** representa la reacción entre el compuesto de Fórmula I y el compuesto de Fórmula II para producir el compuesto de Fórmula III.

### Descripción de las realizaciones

Los ejemplos de presente invención se describen de la siguiente manera, pero esta invención no está limitada por los siguientes ejemplos. Los Ejemplos 1 a 6 y 17 son ejemplos de acuerdo con la presente invención. Los Ejemplos

7 a 9 se refieren a un método para la producción de Dasatinib que implica el uso de 1-(2-hidroxi-etil)piperazina como la última etapa y los Ejemplos 10 a 16 se refieren a métodos para la producción de Dasatinib que implican el uso de grupos de protección. Los Ejemplos 7 a 16, por lo tanto, no se refieren a la presente invención, pero se describen sólo a efectos ilustrativos.

5



### Ejemplo 1: Síntesis de 2-(4-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il) etanol (Compuesto 4)

10 Se mezclaron 1-(2-hidroxi-etil)piperazina (Compuesto 3) (16,6 g, 127,6 mmol) y 2-metil-4,6-dicloropirimidina (Compuesto 2) (10,4 g, 63,8 mmol) con dicloruro de metileno (80 ml) en un matraz de reacción que se agitó durante 2,5 horas a 30 °C y a continuación se añadió trietilamina (1,8 ml), dejando transcurrir la reacción durante la noche con aislamiento térmico. Después de filtración a vacío, la torta se enjuagó con dicloruro de metileno. El filtrado se condensó al vacío para secar y a continuación se añadió n-hexano (40 ml) para aumentar el tamaño de los granos durante 1 h con agitación. Después de filtración a vacío, la torta se lavó con n-hexano (20 ml) y se secó a 40 °C hasta peso constante para dar el Compuesto 4 objetivo en forma de sólido (14,7 g, rendimiento: 89,8 %).

20

Análisis elemental: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O, Calculado: C, 51,46; H, 6,67; N, 21,82; Hallado: C, 51,45; H, 6,69; N, 21,82.

**Ejemplo 2: Síntesis de 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 6)**

Se mezclaron 2-(4-(6-cloro-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)etanol (Compuesto 4) (25,7 g, 0,1 mol), 2-aminotiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 5) (18,9 g, 0,12 mol), carbonato de cesio (45,6 g, 0,14 mol), acetato de paladio (2,2 g, 0,01 moles) y BINAP (6,2 g, 0,01 mol) con tolueno (1100 ml) en matraz de reacción y se calentó agitando a reflujo durante 16 h. El reactivo se enfrió y se añadió ácido clorhídrico 2 mol/l y se agitó durante 10 minutos. Después de filtración a vacío el filtrado fue separado en fases y la fase acuosa se extrajo con tolueno (500 ml). La fase acuosa separada se neutralizó mediante una solución de NaOH (6 mol/l) a 10-15 °C y a continuación se permitió el aumento del tamaño del grano durante 1 h. Después de la filtración al vacío la torta se enjuagó con agua para dar el

Compuesto 6 objetivo en forma de sólido amarillo (28,5 g, rendimiento: 75,2 %).

Punto de fusión: 243 °C

Pureza: 97,5 % (HPLC, método de normalización)

Condiciones del ensayo de la HPLC	
Fase móvil	Metanol/dihidrógeno fosfato potásico 0,05M pH = 2,5 (55/45)
Longitud de onda de detección (λ)	300 nm
Tiempo de retención (T <sub>R</sub> )	9,598 min

Análisis elemental: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 50,78; H, 5,86; N, 22,21; Hallado: C, 50,75; H, 5,87; N, 22,40.  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 2,416-2,438 (t, 3H), 2,480-2,489 (d, 2H), 2,547-2,583 (s, 4H), 3,486-3,546 (m, 6H), 3,797 (s, 1H), 4,471 (s, 1H) (que desapareció después de la adición de D<sub>2</sub>O), 6,063 (s, 1H), 8,060 (s, 1H), 10,232 (s, 1H) (que desapareció después de la adición de D<sub>2</sub>O).  
 RMN de <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 25,987, 43,955, 44,081, 51,264, 52,197, 53,162, 58,924, 60,547, 83,355, 120,180, 146,107, 157,222, 162,778, 164,276, 165,578.  
 ESI: (M + 1): 379,23.

**Empleando el método sintético antes mencionado:**

**Preparado a partir de 2-aminotiazol-5-formiato de etilo y el Compuesto 4 se obtuvo (6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de etilo (rendimiento : 70,5 %).**  
 Análisis elemental: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 52,02; H, 6,16; N, 21,41; Hallado: C, 52,08; H, 6,15; N, 21,42.

**Preparado a partir de 2-aminotiazol-5-formiato de isopropilo y el Compuesto 4 se obtuvo 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de isopropilo (rendimiento: 65,2 %).**  
 Análisis elemental: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 53,18; H, 6,45; N, 20,67; Hallado: C, 53,15; H, 6,48; N, 20,65.

**Ejemplo 3: Síntesis de ácido 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 7)****Método A**

Se añadió NaOH (8,0 g, 0,2 mol) en un matraz de reacción con agua (190 ml) y se disolvió mediante agitación. A continuación se añadió 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 6) (37,8 g, 0,1 mol) y se agitó para su reacción a temperatura ambiente durante la noche. El valor del pH de la sustancia reaccionante se ajustó a 6-6,5 con ácido clorhídrico (6 mol/l), controlando la temperatura entre 20 °C y 25 °C, el cristal creció manteniendo el calor durante 2 h y a continuación se filtró y se secó para dar el

Compuesto 7 (29,6 g, rendimiento: 81,4 %).  
 Análisis elemental: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 49,44; H, 5,53; N, 23,06; Hallado: C, 49,46; H, 5,54; N, 23,03.

**Empleando el método de síntesis anteriormente mencionado**

**Preparado a partir de (6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de etilo se obtuvo el Compuesto 7 (rendimiento: 75,3 %).**  
**Preparado a partir de 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de isopropilo se obtuvo el Compuesto 7 (rendimiento: 76,8 %).**

**Método B**

Se mezclaron hidróxido de litio (23,4 g, 0,35 mol) y agua (265 ml) en un matraz de cuatro bocas y se disolvieron por agitación y a continuación se añadió 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 6) (37,8 g, 0,1 mol). Tras la reacción a 50 °C durante 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y el valor pH se ajustó a 6-6,5 con ácido clorhídrico (6 N). En condiciones de conservación en frío durante la noche crecieron los granos. Después de la filtración con succión, la torta se secó hasta peso constante para dar el

Compuesto objetivo 7 (35,2 g, rendimiento: 96,7 %).

Punto de fusión > 250 °C

Pureza por HPLC: 98,2 %

Condiciones del ensayo de la HPLC	
Fase móvil	Metanol/dihidrógeno fosfato potásico 0,05M pH = 2,5 (40/60)
Longitud de onda de detección (λ)	300 nm
Tiempo de retención (T <sub>R</sub> )	8,373 min

5  
 Análisis elemental: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 49,44; H, 5,53; N, 23,06; Hallado: C, 49,43; H, 5,53; N, 23,05.  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,448-2,509 (d, 3H), 3,119 (s, 2H), 3,206 (s, 2H), 3,596 (s, 2H), 3,817 (s, 4H), 4,316 (s, 2H), 5,405 (s, 1H) (que desapareció después de la adición de D<sub>2</sub>O), 6,197 (s, 1H), 7,978 (s, 1H), 10,962-11,759 (d, 1H) (que desapareció después de la adición de D<sub>2</sub>O), 12,835 (s, 1H) (que desapareció después de la adición de D<sub>2</sub>O).  
 10  
<sup>13</sup>C-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 25,939, 40,495, 41,027, 51,154, 55,561, 58,315, 84,083, 122,135, 145,401, 157,660, 162,451, 163,731, 165,847.  
 ESI (M + 1): 365,43, (M-1): 363,42

#### 15 Ejemplo 4: Síntesis de Dasatinib (Compuesto 1)

##### Método A-1:

20 Se mezclaron ácido 2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 7) (36,4 g, 0,1 mol), THF (180 ml) y DMF (5 ml) en un matraz de reacción y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (25,4 g, 0,2 mol) en una solución de dicloruro de metileno (75 ml), controlando la temperatura entre 10 °C y 20 °C. Después de la adición de la mezcla se hizo reaccionar por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas y después se condensó a sequedad en vacío. Después se transfirió a un matraz de reacción con acetonitrilo (300 ml), se agitó, y se añadió gota a gota 2-cloro-6-metilaniлина (Compuesto 8) (21,3 g, 0,15 mol) en solución de acetonitrilo (500 ml), controlando la temperatura entre 10 °C y 15 °C. Después de finalizada la adición de DIPEA (56 g, 0,4 mol), se dejó reaccionar durante la noche, controlando la temperatura a 30 °C. Después de la filtración la torta se aclaró con acetonitrilo (100 ml) y posteriormente se extrajo, se mezcló con agua (200 ml) para lavarla agitando durante 30 min. Tras filtrado por bomba de aire, la torta se lavó con agua. A continuación, la torta se introdujo en una solución de etanol-agua 80 % (300 ml) y se disolvió por calentamiento. Se añadió carbón activado (1 g) para la decoloración y después de la filtración con bomba de aire, el filtrado se conservó en frío para la cristalización de los cristales durante la noche. Después de la filtración por bomba de aire, la torta se secó para dar Dasatinib (Compuesto 1) (28,5 g, rendimiento: 58,4 %, pureza: 99,4 %).

30 Análisis elemental: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 54,15; H, 5,37; N, 20,09; Hallado: C, 54,17; H, 5,38; N, 20,09.

##### 35 Método A-2:

40 Se mezclaron ácido 2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-4-ilamino-2-metilpirimidin)tiazol-5-fórmico (Compuesto 7) (18,2 g, 0,05 mol), THF (90 ml) y DMF (2,5 ml) en un matraz de reacción y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (12,7 g, 0,1 mol) en solución de dicloruro de metileno (40 ml), controlando la temperatura entre 10 °C y 20 °C. Después de la adición de la mezcla, se hizo reaccionar por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas y después se condensó a sequedad en vacío. Después de esto, se transfirió a un matraz de reacción con acetonitrilo (150 ml) y se agitó, se añadió gota a gota 2-cloro-6-metilaniлина (Compuesto 8) (10,8 g, 0,08 mol) en solución de acetonitrilo (250 ml), controlando la temperatura entre 10 °C y 15 °C. Después de finalizada la adición de DIPEA (28 g, 0,2 mol), se hizo reaccionar durante la noche, controlando la temperatura a 30 °C. Después de la filtración la torta se enjuagó con acetonitrilo (50 ml) y posteriormente se extrajo, se mezcló con agua (100 ml) para lavarla agitando durante 30 min. Tras filtrado por bomba de aire, la torta se lavó con agua. A continuación, se mezcló con DMSO (75 ml) y se disolvió calentando a 60 °C-70 °C. Con aislamiento térmico, se añadió la mezcla de agua y acetona (1:1, 230 ml) y después de precipitar los cristales agitando y enfriando hasta 0 °C tuvo lugar el crecimiento de los granos durante 2 horas. Después de la filtración con bomba de aire, la torta se enjuagó con agua y a continuación se añadió la mezcla de agua y acetona (1: 1) y se secó mediante bomba de aire. Con pentóxido de fósforo como un desecante auxiliar, la torta se secó en vacío (-0,095 MPa) a aproximadamente 50 °C para dar Dasatinib (Compuesto 1) (13,7 g, rendimiento: 56,2 %, pureza: 99,92 %).

55 Análisis elemental: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 54,15; H, 5,37; N, 20,09; Hallado: C, 54,21; H, 5,46; N, 20,13.

**Método B-1: Síntesis de Dasatinib (Compuesto 1)**

Se mezclaron ácido 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 7) (36,4 g, 0,1 mol), DMF (720 ml) y 2-cloro-6-metilanilina (Compuesto 8)) (17,0 m, 0,12 mol) en un matraz de reacción y cuando la temperatura se controló a 20 °C, se añadió HATU (49,4 g, 0,13 mol) y trietilamina (25,3 ml, 0,25 mol), dejándose reaccionar en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadió agua (3600 ml) y se filtró. La torta se introdujo en agua (300 ml) y se lavó en agitación durante 30 min. Después de la filtración en bomba de aire, la torta se lavó con agua. A continuación, la torta se introdujo en una solución de etanol-agua al 80 % (600 ml) y se disolvió por calentamiento. Se añadió carbón activado (1,5 g) para la decoloración y después de la filtración con bomba de aire, el filtrado se conservó en frío para la precipitación de los cristales durante la noche. Después de la filtración por bomba de aire y secado, la torta se refinó para dar Dasatinib (Compuesto 1) (35,4 g, rendimiento: 72,5 %, pureza: 99,7 %).

Análisis elemental: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 54,15; H, 5,37; N, 20,09; Hallado: C, 54,14; H, 5,37; N, 20,07.

**Método B-2: Síntesis de Dasatinib (Compuesto 1)**

Se mezclaron ácido 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 7) (36,4 g, 0,1 mol), DMF (720 ml) y 2-cloro-6-metilanilina (Compuesto 8)) (17,0 ml, 0,12 mol) en un matraz de reacción y cuando la temperatura se controló a 20 °C, se añadió HATU (49,4 g, 0,13 mol) y trietilamina (25,3 ml, 0,25 mol) dejándose reaccionar en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadió agua (3600 ml) y se filtró. La torta se introdujo en agua (300 ml) y se lavó en agitación durante 30 min. Después de la filtración en bomba de aire, la torta se lavó con agua. A continuación, se añadió DMSO (150 ml) y se calentó a 60 °C-70 °C. Después de disolver la mezcla de agua y etanol (1:1, 600 ml), se añadió aislando térmicamente. Los cristales precipitaron por agitación y después se enfrió a 0 °C para hacer crecer el grano durante 10 min. Después de filtración por bomba de aire, la torta se aclaró con agua y luego con la mezcla de agua y etanol (1:1) y se secó mediante la bomba de aire. Con pentóxido de fósforo como un desecante auxiliar, la torta se secó en vacío (-0,095 MPa) a aproximadamente 50 °C para dar Dasatinib (Compuesto 1) (38,6 g, rendimiento: 79,1 %, pureza: 99,91 %).

Análisis elemental: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 54,15; H, 5,37; N, 20,09; Hallado: C, 54,09; H, 5,45; N, 20,13.

**Método C: Síntesis de Dasatinib (Compuesto 1)**

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 7) (7,3 g, 0,02 mol), PDCl<sub>4</sub> (3,4 ml, 0,023 mol) y 2-cloro-6-metilanilina (Compuesto 8)) (2,8 ml, 0,023 mol) en dicloruro de metileno (35 ml) mediante agitación y enfriamiento y a continuación se añadió gota a gota trietilamina (8,4 ml, 0,062 mol) a 0 °C. Cuando finalizó la adición, reaccionó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó durante 15 min y después se filtró para dar Dasatinib bruto (Compuesto 1) (rendimiento: 97,2 %).

A título de ejemplo, se describe la purificación de Dasatinib bruto: la torta se añadió a DMSO (36 ml) y se calentó a 60 °C-70 °C por agitación. Después de disolver la mezcla de agua y etanol (1:1, 145 ml) se añadió en aislamiento térmico. Los cristales precipitaron por agitación y después se enfrió a 0 °C para hacer crecer el grano durante 10 min. Después de la filtración por bomba de aire, la torta se enjuagó con agua y después con la mezcla de agua y etanol (1:1) y se secó mediante la bomba de aire. Con pentóxido de fósforo como un desecante auxiliar, la torta se secó en vacío (-0,095 MPa) a aproximadamente 50 °C para dar Dasatinib (Compuesto 1) (7,9 g, rendimiento: 80,9 %, pureza: 99,95 %, ver Fig. 1)

Condiciones del ensayo de la HPLC	
Fase móvil	Metanol/dihidrógeno fosfato potásico 0,05M pH = 2,5 (55/45)
Longitud de onda de detección (λ)	230 nm
Tiempo de retención (T <sub>R</sub> )	8,582 min

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,245 (s, 3H), 2,413-2,446 (s, 5H), 2,491-2,509 (m, 4H), 3,521-3,557 (c, 6H), 4,46 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,248-7,305 (m, 3H), 8,226 (s, 1H), 9,883 (s, 1H), 11,476 (s, 1H).

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 2,233 (s, 3H), 2,403-2,435, (s, 5H), 2,473-2,507 (d, 4H), 6,047 (s, 1H), 7,238-7,292 (m, 2H), 7,386-7,400 (d, 1H), 8,218 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 18,756, 26,034, 44,098, 53,186, 58,997, 60,658, 83,098, 126,157, 127,458, 128,612, 129,474, 132,910, 134,002, 139,285, 141,286, 157,410, 160,393, 162,964, 165,629.

ESI (M + 1): 490,27

**Ejemplo 5: Síntesis de 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 11)**

Se suspendió hidruro de sodio al 60 % (12,0 g, 0,30 mol) en THF (300 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió por lotes 4-amino-6-bromo-2-metilpirimidina (Compuesto 9) (18,7 g, 0,1 mol) en lotes y se agitó durante 30 min. Después se añadió por lotes 2-clorotiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 10) (17,7 g, 0,1 mol), las sustancias reaccionantes se calentaron y se hicieron reaccionar hasta reflujo durante 4 h y a continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente para la reacción durante la noche. Controlando la temperatura entre 0 °C y 5 °C, se añadió ácido clorhídrico (2N) para la reacción de neutralización. Después de la adición, mantener el calor y agitación, se dejaron crecer los granos durante 1 h. El filtrado y lavado de la torta con agua y el posterior secado para dar el Compuesto objetivo 11 (25,8 g, el rendimiento es 78,4 %).

Análisis elemental: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 36,49; H, 2,76; N, 17,02; Hallado: C, 36,51; H, 2,77; N, 16,99. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,580 (s, 3H), 3,820 (s, 3H), 6,960 (s, 1H), 8,160 (s, 1H), 12,376 (s, 1H) (que desapareció después de intercambiar D<sub>2</sub>O) RMN de <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 25,700, 52,800, 104,161, 121,662, 146,010, 157,910, 159,124, 162,412, 162,949, 167,871.

**Empleando el método de síntesis anteriormente mencionado**

**Preparado a partir de 2-clorotiazol-5-formiato de etilo y el Compuesto 9 se obtuvo 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (rendimiento: 75,5 %).**

Análisis elemental: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrNaO<sub>2</sub>S, Calculado: C, 38,50; H, 3,23; N, 16,32; Hallado: C, 38,62; H, 3,21; N, 16,30.

**Preparado a partir de 2-clorotiazol-5-formiato y el Compuesto 9 se obtuvo 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de isopropilo (rendimiento: 76,9 %).**

Análisis elemental: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 40,35; H, 3,67; N, 15,68; Hallado: C, 40,37; H, 3,66; N, 15,70.

**Ejemplo 6: Síntesis de 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 6)**

Se mezclaron 1-(2-hidroxietil)piperazina (Compuesto 3) (65 g, 0,5 mol), 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 11) (32,9 g, 0,1 mol), n-butanol (280 ml) y DIPEA (28,3 g, 0,2 mol) en un matraz de reacción y se hicieron reaccionar por calentamiento a reflujo durante 8 h. Se enfrió a temperatura ambiente y los cristales precipitaron durante la noche. Después de la filtración por bomba de aire, la torta se enjuagó con n-butanol y se secó para dar el Compuesto objetivo 6 (31,7 g, rendimiento: 83,8 %).

Punto de fusión: 242,5 °C

Análisis elemental: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 50,78; H, 5,86; N, 22,21; Hallado: C, 50,76; H, 5,86; N, 22,22.

**Empleando el método sintético antes mencionado:**

**Preparado a partir de 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5 formiato de etilo y el Compuesto 3 se obtuvo 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de etilo (rendimiento: 80,6 %).**

Análisis elemental: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 52,02; H, 6,16; N, 21,41; Hallado: C, 52,08; H, 6,14; N, 21,41.

**Preparado a partir de 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de isopropilo y el Compuesto 3 se obtuvo 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de isopropilo (rendimiento: 77,2 %).**

Análisis elemental: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 53,18; H, 6,45; N, 20,67; Hallado: C, 53,21; H, 6,45; N, 20,64.

Los Ejemplos 7 a 16 no forman parte de la presente invención, pero se describen para fines ilustrativos.

**Ejemplo 7: Síntesis de ácido 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 12)**

Se añadió 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 11) (32,9 g, 0,1 mol) en una solución de NaOH (8,0 g, 0,2 mol) en agua (250 ml), preparado de antemano y se hizo reaccionar por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración, el filtrado se transfirió a un matraz de reacción y el valor de pH se ajustó a 6-6,5 con ácido clorhídrico (6N), controlando la temperatura entre 20 °C y 25 °C. Los granos creciendo por agitación durante 2 h y después se filtró y se secó para dar el Compuesto 12 (21,2 g, rendimiento: 78,3 %). Análisis elemental: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 34,30; H, 2,24; N, 17,78; Hallado: C, 34,26; H, 2,27; N, 17,77.

**Empleando el método sintético antes mencionado:**

**Preparado a partir de 2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de etilo se obtuvo el Compuesto 12 (rendimiento: 81,5 %).**

5 Análisis elemental:  $C_9H_7BrN_4O_2S$ , Calculado: C, 34,30; H, 2,24; N, 17,78;  
Hallado: C, 34,32; H, 2,24; N, 17,77.

**Preparado a partir de 2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de isopropilo se obtuvo el Compuesto 12 (rendimiento: 76,3 %).**

10 Análisis elemental:  $C_9H_7BrN_4O_2S$ , Calculado: C, 34,30; H, 2,24; N, 17,78;  
Hallado: C, 34,29; H, 2,24; N, 17,78.

**Ejemplo 8: (no de acuerdo con la presente invención): Síntesis de 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-formamida (Compuesto 14)**

15

**Método A**

Se mezclaron ácido 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 12) (31,5 g, 0,1 mol), THF (315 ml) y DMF (3 ml) en un matraz de reacción y se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (25,4 g, 0,2 mol) en dicloruro de metileno (100 ml) cuando la temperatura se controla entre 10 °C y 20 °C. Después de añadir, la mezcla se hace reaccionar por agitación a temperatura ambiente durante 5 h y después se condensó para secar al vacío, para dar cloruro de 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formilo (Compuesto 13), el cual fue transferido por acetonitrilo (500 ml) en un matraz de reacción. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-metilfenilamina (Compuesto 8) (21,2 g, 0,15 mol) en acetonitrilo (500 ml) y se agitó, controlando la temperatura entre 10 °C y 15 °C. Después de la adición, se añadió DIPEA (56 g, 0,4 mol) y se hizo reaccionar durante la noche, controlando la temperatura a 30 °C. Cuando se enfrió a 0-5 °C, se añadió ácido clorhídrico (1 N, 1000 ml) y se agitó durante 1 h. Después de la filtración, la torta se lavó con agua y después se secó para dar el Compuesto objetivo 14 (23,3 g, rendimiento: 53,2 %).

20 Análisis elemental:  $C_{16}H_{13}BrClN_5OS$ , Calculado: C, 43,80; H, 2,99; N, 15,96;  
Hallado: C, 43,83; H, 2,96; N, 15,97.

**Método B:**

Se mezclaron ácido 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-ácido fórmico (Compuesto 12) (31,5 g, 0,1 mol), DMF (630 ml) y 2-cloro-6-metilfenilamina (Compuesto 8) (17,0 g, 0,12 mol) en un matraz de reacción y a continuación se añadió HATU (45,6 g, 0,2 mol) y trietilamina (25,3 g, 0,25 mol), controlando la temperatura a 20 °C. Después, la mezcla se hizo reaccionar por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de esto, se añadió agua (3150 ml) y se agitó durante 30 min y luego se filtró. La torta se secó para dar el Compuesto objetivo 14 (31,2 g, rendimiento: 71,1 %).

35 Análisis elemental:  $C_{16}H_{13}BrClN_5OS$ , Calculado: C, 43,80; H, 2,99; N, 15,96;  
Hallado: C, 43,86; H, 2,95; N, 15,98.

**Método C:**

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 12) (15,8 g, 0,05 mol), PDPC (9,0 ml, 0,06 mol) y 2-cloro-6-metilfenilamina (Compuesto 8) (7,4 ml, 0,06 mol) en dicloruro de metileno (650 ml) mediante agitación y enfriamiento y después se añadió gota a gota trietilamina (20,4 ml, 0,15 mol) a 0 °C. Cuando se terminó la adición, reaccionó por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 15 minutos y después se filtró. La torta se recogió y se añadió a DMSO (80 ml) y se calentó a 60 °C-70 °C agitando. Después de disolver, se añadió la mezcla de agua y etanol (1:1, 320 ml) con aislamiento térmico. Los cristales precipitaron por agitación y después se enfrió a 0 °C para hacer crecer el grano durante 1 h. Después de la filtración por bomba de aire, la torta se aclaró con agua y luego con una mezcla de agua y etanol (1:1) y se secó mediante bomba de aire. Con pentóxido de fósforo como un desecante auxiliar, la torta se secó al vacío (-0,095 MPa) a aproximadamente 50 °C para dar el Compuesto 14 (17,0 g, rendimiento: 77,5 %).

45 **Ejemplo 9: Síntesis de Dasatinib (Compuesto 1) (no de acuerdo con esta invención)**

**Método A:**

Se mezclaron 1-(2-hidroxiethyl)piperazina (Compuesto 3) (65 g, 0,5 mol), 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-formamida (Compuesto 14) (43,9 g, 0,1 mol), n-butanol (670 ml) y DIPEA (28,3 g, 0,2 mol) en un matraz de reacción y se hizo reaccionar por calentamiento a reflujo durante 7 h. Después de que el reactivo se enfrió a temperatura ambiente, los cristales precipitaron durante la noche. Después de la filtración por bomba de aire, la torta se lavó con n-butanol (500 ml) por agitación durante 30 min. A continuación, se filtró y la torta se secó para dar el Compuesto objetivo sólido 1 (42,9 g, rendimiento: 87,9 %).

60  
65

Análisis elemental: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 54,15; H, 5,37; N, 20,09;  
Hallado: C, 54,15; H, 5,39; N, 20,06.

**Método B:**

5 Se mezclaron 1-(2-hidroxietil)piperazina (Compuesto 3) (65 g, 0,5 mol), 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil)tiazol-5-formamida (Compuesto 14) (43,9 g, 0,1 mol), isopropanol (650 ml) y DIPEA (28,3 g, 0,2 mol) en un matraz de reacción y se hizo reaccionar por calentamiento a reflujo durante 5 h. Se condensó a vacío para secar para dar Dasatinib bruto (Compuesto 1) (pureza: 95,4 %).

10 Se añadió Dasatinib bruto (Compuesto 1) en DMF (180 ml) y se disolvió por calentamiento a 60 °C. Con aislamiento térmico se añadió la mezcla de agua y acetona (1:1, 540 ml) y después los cristales precipitaron por agitación, se enfrió a 0 °C para hacer crecer los granos durante 1,5 h. Después de la filtración por bomba de aire, la torta se aclaró con agua y luego con una mezcla de agua y acetona (1:1) y se secó mediante bomba de aire. Con pentóxido de fósforo como un desecante auxiliar, la torta se secó en vacío (-0,095 MPa) a aproximadamente 50 °C para dar un Compuesto objetivo 1 en forma de sólido (35,9 g, rendimiento: 73,6 %, pureza: 99,56 %).

15 Análisis elemental: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 54,15; H, 5,37; N, 20,09;  
Hallado: C, 54,19; H, 5,42; N, 20,00.  
20 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,243 (s, 3H), 2,411-2,446 (d, 5H), 2,494-2,500 (d, 4H), 3,396-3,523 (c, 6H), 4,333-4,456 (c, 1H), 6,047 (s, 1H), 7,252-7,304 (t, 2H), 7,398-7,414 (d, 1H), 8,217 (s, 1H), 9,875 (s, 1H), 11,467 (s, 1H).  
ESI (M + 1): 490,33

**Ejemplo 10: Síntesis de 2-(6-(4-(2-benciloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es bencilo) (no de acuerdo con esta invención)**

25 Se mezclaron 2-(6-bromo-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 11) (5,46 g, 0,017 mol), benciloxietil piperazina (Compuesto 15, Pg es bencilo) (11 g, 0,05 mol) y n-butanol (50 ml) en un matraz de cuatro bocas. Se añadió con agitación DIPEA (5,5 ml) y se hizo reaccionar durante 4 h por calentamiento a temperatura de reflujo. Después de la reacción durante la noche crecieron los granos a temperatura ambiente. Tras filtrado con bomba de aire, la torta se aclaró con una cantidad adecuada de n-butanol congelado. A continuación, se secó hasta constancia de peso con una subida hasta 60 °C para dar el Compuesto objetivo 16 en forma de sólido de color amarillo (Pg es bencilo) (4,95 g, rendimiento: 63,7 %). Análisis elemental: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 58,95; H, 6,02; N, 17,94; Hallado: C, 58,84; H, 6,11; N, 17,91.

**Empleando el método sintético antes mencionado:**

Preparado a partir de 4-metoxibenciloxietil piperazina se obtuvo 2-(6-(4-(2-(4-metoxibenciloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es 4-metoxibencilo) (rendimiento: 59,7 %).  
40 Análisis elemental: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, Calculado: C, 57,81; H, 6,06; N, 16,86;  
Hallado: C, 57,76; H, 6,13; N, 16,79.

**Preparado a partir de metoximetiloximetil piperazina se obtuvo 2-(6-(4-(2-metoximetiloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es metoximetilo) (rendimiento: 61,2 %).**  
45 Análisis elemental: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, Calculado: C, 51,17; H, 6,20; N, 19,89;  
Hallado: C, 51,11; H, 6,31; N, 19,92.

**Preparado a partir de etoxietiloxietil piperazina se obtuvo 2-(6-(4-(2-etoxietiloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es etoxietilo) (rendimiento: 55,2 %).**  
50 Análisis elemental: C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, Calculado: C, 53,32; H, 6,71; N, 18,65;  
Hallado: C, 53,25; H, 6,84; N, 18,61.

**Preparado a partir de metiltiometiloxietil piperazina se obtuvo 2-(6-(4-(2-metiltiometiloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es metiltiometil) (rendimiento: 50,3 %).**  
55 Análisis elemental: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, Calculado: C, 49,30; H, 5,98; N, 19,16;  
Hallado: C, 49,37; H, 6,04; N, 19,11.

**Ejemplo 11: Síntesis de ácido 2-(6-(4-(2-benciloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es bencilo) (no de acuerdo con esta invención)**

60 Se mezclaron hidróxido de sodio (1,27 g, 0,032 mol) y agua (25 ml) en un matraz de cuatro bocas y se añadió 2-(6-(4-(2-benciloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es bencilo) (4,95 g, 0,011 mol) a una temperatura inferior a 60 °C. Después se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 4 h. Después de la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y el valor de pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico (6 N).

Los granos crecieron a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración por bomba de aire, la torta se secó hasta peso constante con una subida a 60 °C para dar el Compuesto objetivo 17 en forma de sólido de color amarillo (Pg es bencilo) (4,7 g, rendimiento: 97,9 %)

Análisis elemental: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 58,13; H, 5,77; N, 18,49;

Hallado: C, 58,18; H, 5,83; N, 18,43.

#### Empleando el método sintético antes mencionado:

Preparado a partir de 2-(6-(4-(2-(4-metoxibenciloxietil))piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es 4-metoxibencil) se obtuvo ácido 2-(6-(4-(2-(4-metoxibenciloxietil))piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es 4-metoxibencil) (rendimiento: 92,2 %).

Análisis elemental: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, Calculado: C, 57,01; H, 5,82; N, 17,34;

Hallado: C, 57,10; H, 5,90; N, 17,30.

Preparado a partir de 2-(6-(4-(2-metoximetiloxietil))piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es metoximetilo) se obtuvo ácido 2-(6-(4-(2-metoximetiloxietil) piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es metoximetilo) (rendimiento: 94,7 %).

Análisis elemental: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, Calculado: C, 49,99; H, 5,92; N, 20,57;

Hallado: C, 50,03; H, 5,99; N, 20,61.

Preparado a partir de 2-(6-(4-(2-etoxietiloxietil))piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es etoxietilo) se obtuvo ácido 2-(6-(4-(2-etoxietiloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es etoxietilo) (rendimiento: 95,2 %).

Análisis elemental: C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, Calculado: C, 52,28; H, 6,47; N, 19,25;

Hallado: C, 52,25; H, 6,43; N, 19,21.

Preparado a partir de 2-(6-(4-(2-metiltiometiloxietil))piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 16, Pg es metiltiometil) se obtuvo ácido 2-(6-(4-(2-metiltiometiloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es metiltiometil) (rendimiento: 92,2 %).

Análisis elemental: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, Calculado: C, 48,09; H, 5,70; N, 19,80;

Hallado: C, 48,13; H, 5,79; N, 19,77.

#### Ejemplo 12: Síntesis de Dasatinib protegido con bencilo (Compuesto 19, Pg es bencilo) (no de acuerdo con esta invención)

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido 2-(6-(4-(2-benciloxietil) piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es bencilo) (13,6 g, 0,03 mol), PDCP (5,4 ml, 0,036 mol) y 2-cloro-6-metilanilina (Compuesto 8) (4,4 ml, 0,036 mol) en dicloruro de metileno (55 ml) mediante agitación y después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota trietilamina (12,3 ml, 0,09 mol). Cuando se termina la adición, se hizo reaccionar agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 10 minutos y luego se filtró. La torta se secó hasta peso constante con subida a 60 °C para dar el Compuesto objetivo 19 (Pg es bencilo) (11,2 g, rendimiento: 64,7 %).

Análisis elemental: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, Calculado: C, 60,25; H, 5,58; N, 16,96;

Hallado: C, 60,21; H, 5,51; N, 16,92.

#### Empleando el método sintético antes mencionado:

Preparado a partir de ácido 2-(6-(4-(2-(4-metoxibenciloxietil))piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es 4-metoxibencil) se obtuvo Dasatinib protegido con 4-metoxibencil (Compuesto 19, Pg es 4-metoxibencil) (rendimiento: 59,1 %).

Análisis elemental: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 59,25; H, 5,64; N, 16,12;

Hallado: C, 59,21; H, 5,70; N, 16,18.

Preparado a partir de ácido 2-(6-(4-(2-metoximetiloxietil)-piperazin-1-il) -2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es metoximetilo) se obtuvo Dasatinib protegido con metoximetilo (Compuesto 19, Pg es metoximetilo) (rendimiento: 66,4 %).

Análisis elemental: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 54,18; H, 5,68; N, 18,43;

Hallado: C, 54,22; H, 5,71; N, 18,40.

Preparado a partir de ácido 2-(6-(4-(2-etoxietiloxietil)-piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es etoxietilo) se obtuvo Dasatinib protegido con etoxietilo (Compuesto 19, Pg es etoxietilo) (rendimiento: 48,6 %).

Análisis elemental: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 55,75; H, 6,12; N, 17,50;

Hallado: C, 55,71; H, 6,19; N, 17,54.

**Preparado a partir de ácido 2-(6-(4-(2-metiltiometiloxietil)-piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es metiltiometil) se obtuvo Dasatinib protegido con metiltiometil (Compuesto 19, Pg es metiltiometil) (rendimiento: 59,5 %).**

Análisis elemental: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, Calculado: C, 52,59; H, 5,52; N, 17,89; Hallado: C, 52,61; H, 5,60; N, 17,83.

**Ejemplo 13: Síntesis de Dasatinib (Compuesto 1) (no de acuerdo con esta invención)**

Se añadió Dasatinib protegido con bencilo (Compuesto 19, Pg es bencilo) (5,8 g, 0,01 mol) en dicloruro de metileno anhidro (20 ml) y cuando la mezcla se enfrió a -15 °C, se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (1 M) en dicloruro de metileno (60 ml, 0,06 mol). Después de la adición, se hizo reaccionar con aislamiento térmico con agitación durante 5 h y después a temperatura ambiente durante la noche. El reactante se añadió lentamente en agua helada y se filtró mediante bomba de aire para dar Dasatinib bruto (Compuesto 1) (pureza: 98,3 %). La torta se introdujo en DMSO (20 ml) y se calentó directamente a 60-70 °C por agitación. Después de la disolución, se añadió la mezcla de agua y etanol (1:1, 80 ml) con aislamiento térmico. Con agitación precipitó el cristal y después crecieron los granos durante 10 min, enfriando a 0 °C. Después de filtración por bomba de aire, la torta se enjuagó con agua y después con una mezcla de agua y etanol (1:1) y se secó mediante una bomba de aire. Con pentóxido de fósforo como un desecante auxiliar, la torta se secó en vacío (-0,095 MPa) a aproximadamente 50 °C para dar Dasatinib (Compuesto 1) (4,01 g, rendimiento: 82,2 %, pureza: 99,92 %).

**Empleando el método sintético antes mencionado:**

**Preparado a partir de Dasatinib protegido con 4-metoxibencilo (Compuesto 19, Pg es 4-metoxibencilo) se obtuvo Dasatinib (Compuesto 1) (rendimiento: 77,3 %, pureza: 99,72 %).**

**Preparado a partir de Dasatinib protegido con metoximetil (Compuesto 19, Pg es metoximetil) se obtuvo Dasatinib (Compuesto 1) (rendimiento: 70,6 %, pureza: 99,80 %).**

**Preparado a partir de Dasatinib protegido con etoxietil (Compuesto 19, Pg es etoxietil) se obtuvo Dasatinib (Compuesto 1) (rendimiento: 72,5 %, pureza: 99,53 %).**

**Preparado a partir de Dasatinib protegido con metiltiometil (Compuesto 19, Pg es metiltiometil) se obtuvo Dasatinib (Compuesto 1) (rendimiento: 80,7 %, pureza: 99,61 %).**

**Ejemplo 14 Síntesis de ácido 2-(6-(4-(2-acetoxietil)-piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es acetoxietil) (no de acuerdo con esta invención)**

Se mezclaron ácido 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 7) (30 g, 0,082 mol), piridina (300 ml) y DMAP (0,3 g) en un matraz de cuatro bocas y se añadió gota a gota anhídrido acético, controlando la temperatura a 30 °C. Después de añadir, se calentó hasta 50 °C y se hizo reaccionar durante la noche con aislamiento térmico. Después de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los granos crecieron durante la noche. Después de la filtración mediante bomba de aire, la torta se enjuagó con una cantidad adecuada de dicloruro de metileno. A continuación, la torta se recogió y se introdujo en dicloruro de metileno (150 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la filtración mediante bomba de aire, la torta se secó hasta constancia de peso con subida a 60 °C para dar el Compuesto objetivo 17 en forma de sólido de color amarillo claro a blanquecino blanco (Pg es acetil) (24 g, rendimiento: 71,7 %).

Punto de fusión: 241 °C

Pureza: 98,3 % (HPLC, método de normalización)

Condiciones del ensayo de la HPLC	
Fase móvil	Metanol/dihidrógeno fosfato potásico 0,05M pH = 2,5 (40/60)
Longitud de onda de detección (λ)	300 nm
Tiempo de retención (T <sub>R</sub> )	10,508 min

Análisis elemental: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, Calculado: C, 50,23; H, 5,46; N, 20,68; Hallado: C, 50,25; H, 5,48; N, 20,62.

RMD de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,093 (s, 3H), 2,455 (s, 3H), 2,548 (s, 4H), 3,118-3,214 (d, 4H), 3,591 (s, 2H), 4,340 (s, 2H), 6,165 (s, 1H), 7,984 (s, 1H), 11,312-11,736 (d, 1H) (que desaparecieron después de la adición de D<sub>2</sub>O), 12,824 (s, 1H) (que desapareció después de la adición de D<sub>2</sub>O).

RMN de <sup>13</sup>C (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 21,262, 25,943, 40,916, 41,092, 51,096, 54,578, 58,671, 84,015, 122,143, 145,407, 157,651, 162,424, 163,743, 165,864, 1,70,532.

ESI: (M + 1): 406,48, M: 405,47.

**Empleando el método sintético antes mencionado:**

**Preparado a partir de anhídrido del ácido benzoico se obtuvo ácido 2-(6-(4-(2-benzoiloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es benzoilo) (rendimiento: 74,2 %).**

5 Análisis elemental:  $C_{22}H_{24}N_6O_4S$ , Calculado: C, 56,40; H, 5,16; N, 17,94;  
Hallado: C, 56,45; H, 5,11; N, 17,92.

**Ejemplo 15: Síntesis de Dasatinib protegido con acetilo (Compuesto 19, Pg es acetilo) (no de acuerdo con esta invención)**

10

**Método A:**

Se mezclaron ácido 2-(6-(4-(2-acetoxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es acetilo) (30 g, 0,074 mol), dicloruro de metileno (270 ml) y DMF (3 ml) en un matraz de cuatro bocas y se enfrió. A continuación se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (12,7 ml) en dicloruro de metileno (30 ml), controlando la temperatura entre 0 °C y 5 °C. Después de añadir, la mezcla se calentó y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró y la torta se mezcló con dicloruro de metileno (300 ml) en un matraz de reacción y se enfrió a 0 °C con agitación. Se añadió gota a gota 2-cloro-6-metilanilina (Compuesto 8) (13,6 ml, 0,11 mol), así como una solución de DIPEA (21 ml, 0,12 mol) en dicloruro de metileno (30 ml). Después de la adición, se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la reacción, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó durante 30 minutos. Se filtró y la torta se secó hasta constancia de peso a 60 °C para dar el Compuesto objetivo 19 (Pg es acetilo) (rendimiento: 40,8 %).

Punto de fusión: 295,2 °C

Pureza: 98,5 % (HPLC, método de normalización).

25

Condiciones del ensayo de la HPLC	
Fase móvil	Metanol/dihidrógeno fosfato potásico 0,05M pH = 2,5 (55/45)
Longitud de onda de detección (λ)	300 nm
Tiempo de retención (T <sub>R</sub> )	12,315 min

Análisis elemental:  $C_{24}H_{28}ClN_7O_3S$ , Calculado: C, 54,38; H, 5,32; N, 18,50; Hallado: C, 54,42; H, 5,40; N, 18,55.

RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): δ (ppm) 2,030 (s, 3H), 2,245 (s, 3H), 2,372-2,414 (d, 3H), 2,584-2,605 (t, 6H), 3,517 (s, 4H), 4,133-4,155 (t, 2H), 6,056 (s, 1H), 7,248-7,305 (m, 2H), 7,400-7,414 (t, 1H), 8,226 (s, 1H), 9,883 (s, 1H), 11,845 (s, 1H).

30

RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 2,020-2,055 (d, 3H), 2,240-2,278 (d, 3H), 2,367-2,441 (t, 3H), 2,491-2,501 (d, 4H), 2,546-2,592 (c, 2H), 3,423 (s, 1H), 3,514 (s, 1H), 4,122-4,144 (t, 1H), 6,054 (s, 1H), 7,240-7,296 (m, 2H), 7,391-7,406 (d, 1H), 8,230 (m, 1H).

35

RMN de  $^{13}C$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ): δ (ppm) 18,759, 21,237, 26,034, 44,053, 52,866, 56,480, 61,695, 83,198, 126,080, 127,458, 128,594, 129,473, 132,921, 134,036, 139,297, 141,320, 157,532, 160,411, 163,001, 165,617, 170,780.

ESI: (M) 531,29

**Empleando el método sintético antes mencionado:**

40

**Preparado a partir de ácido 2-(6-(4-(2-benzoiloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino) tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es benzoilo) se obtuvo Dasatinib protegido con un grupo benzoilo (Compuesto 19) (rendimiento: 43,1 %).**

Análisis elemental:  $C_{29}H_{30}ClN_7O_3S$ , Calculado: C, 58,83; H, 5,11; N, 16,56;

45

Hallado: C, 58,89; H, 5,19; N, 16,58.

**Método B:**

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido 2-(6-(4-(2-acetiloxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es acetilo) (8,5 g, 0,021 mol), PDCCP (3,4 ml, 0,023 mol) y 2-cloro-6-metilanilina (Compuesto 8) (2,8 ml, 0,023 mol) en dicloruro de metileno (34 ml) mediante agitación y después de enfriar hasta a 0 °C se añadió gota a gota trietilamina (8,4 ml, 0,062 mol). Después de la adición, se hizo reaccionar por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 10 minutos y luego se filtró. La torta se secó hasta constancia de peso por subida a 60 °C para dar el Compuesto objetivo 19 en forma de sólido de color amarillo claro a blanco grisáceo 19 (Pg es acetilo) (7,98 g, rendimiento: 71,7 %).

50

Punto de fusión: 295,5 °C

Análisis elemental:  $C_{24}H_{28}ClN_7O_3S$ , Calculado: C, 54,38; H, 5,32; N, 18,50;

55

Hallado: C, 54,32; H, 5,38; N, 18,57.

60

**Empleando el método sintético antes mencionado:**

**Preparado a partir de ácido 2-(6-(4-(2-benzoiloxietil)piperazin)-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico (Compuesto 17, Pg es benzoilo) se obtuvo Dasatinib protegido con el grupo benzoilo: Compuesto 19 (Pg es benzoilo) (rendimiento: 76,3 %).**

5 Análisis elemental: C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S, Calculado: C, 58,83; H, 5,11; N, 16,56; Hallado: C, 58,87; H, 5,19; N, 16,61.

**Ejemplo 16: Síntesis de Dasatinib (Compuesto 1) (no de acuerdo con esta invención)**

10 Se mezclaron hidróxido de sodio (9,5 g, 0,24 mol), agua (150 ml) y Dasatinib protegido con acetilo (Compuesto 19, Pg es acetilo) en un matraz de cuatro bocas y se hizo reaccionar durante 2 horas a 50 °C con aislamiento térmico. Después se enfrió hasta por debajo de 25 °C y el valor de pH se ajustó a 4 con ácido clorhídrico (6 N). Los granos crecieron a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración con bomba de aire, se obtuvo Dasatinib

15 bruto (Compuesto 1) (pureza: 97,6 %), que se añadió en DMSO (100 ml) y se disolvió con agitación mediante calentamiento a 60-70 °C. Con aislamiento térmico, se añadió la mezcla de agua y etanol (1:1, 400 ml) y después los cristales precipitaron por agitación, se enfrió a 0 °C para hacer crecer el grano durante 2 h. Después de la filtración por bomba de aire, la torta se lavó con agua y a continuación con una mezcla de agua y etanol (1:1) y se secó con bomba de aire. Con pentóxido de fósforo como un desecante auxiliar, la torta se secó en vacío (-0,095 MPa) a

20 aproximadamente 50 °C para dar Dasatinib (24,5 g, rendimiento: 88,7 %, pureza: 99,93 %).

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,243 (s, 3H), 2,411-2,440 (s, 3H), 2,484-2,507 (d, 4H), 3,513-3,554 (c, 6H), 4,443-4,464 (t, 1H), 6,052 (s, 1H), 7,246-7,304 (m, 2H), 7,398-7,413 (d, 1H), 8,223 (s, 1H), 9,881 (s, 1H), 11,474 (s, 1H).

**Empleando el método sintético antes mencionado:**

25 **Preparado a partir Dasatinib protegido con benzoilo (Compuesto 19, Pg es bencilo) se obtuvo Dasatinib: Compuesto 1 (rendimiento: 82,5 %, pureza: 99,55 %).**

**Ejemplo 17: Síntesis de Dasatinib (Compuesto 1)**

30 Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron 2-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino) tiazol-5-formiato de metilo (Compuesto 6) (0,5 g, 1,3 mmol), PDCP (0,2 ml, 1,5 mmol) y 2-cloro-6-metilnilina (Compuesto 8) (0,18 ml, 1,5 mmol) en dicloruro de metileno (10 ml) mediante agitación y a continuación se añadió gota a gota trietilamina (0,55 ml, 4 mmol) enfriando a 0 °C. Cuando terminó la adición, reaccionó en agitación a temperatura

35 ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se agitó durante 10 minutos y luego se filtró. La torta se secó hasta constancia de peso por subida a 60 °C para dar Dasatinib (Compuesto 1) (0,2 g, rendimiento: 32,0 %)

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 2,238 (s, 3H), 2,406-2,431 (d, 5H), 2,497-2,502 (d, 4H), 3,398-3,524 (c, 6H), 4,335-4,457 (c, 1H), 6,049 (s, 1H), 7,254-7,305 (t, 2H), 7,386-7,410 (d, 1H), 8,218 (s, 1H), 9,876 (s, 1H), 11,469 (s, 1H).

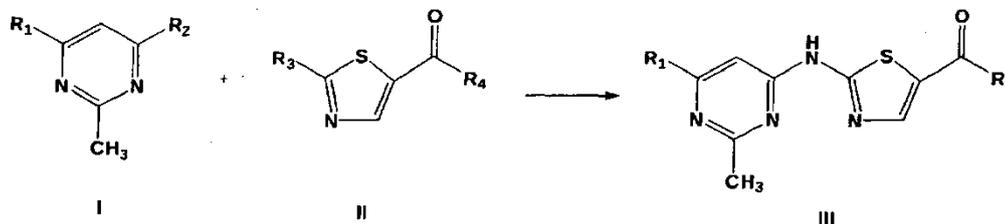
ESI (M + 1): 490,33.

**Aplicación industrial**

45 Las vías de síntesis y el método de Dasatinib proporcionadas en la presente invención son simples y con altos rendimientos, más adecuadas para la producción industrial.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para sintetizar Dasatinib, que incluye las siguientes etapas: el compuesto de Fórmula I reacciona con el compuesto de Fórmula II para dar el compuesto de Fórmula III:



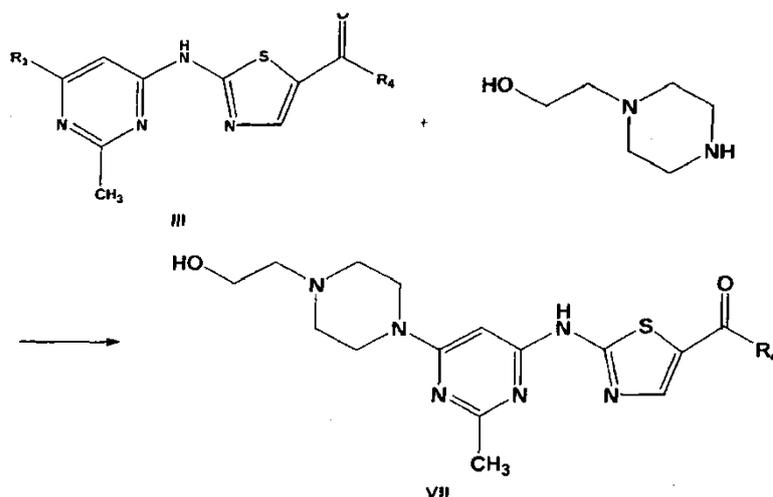
en la que,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-ilo y amino; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-ilo;

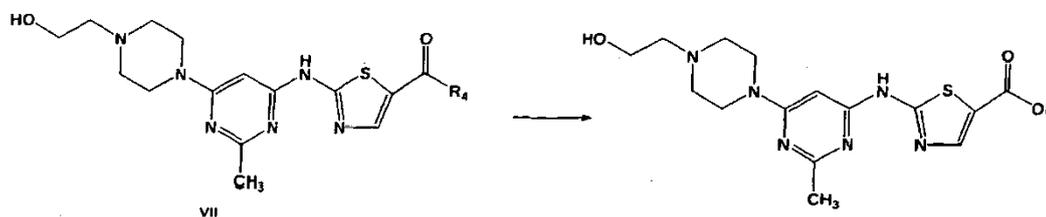
R<sub>3</sub> en la Fórmula II se selecciona de halo y amino, con la condición de que cuando R<sub>3</sub> es amino, uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> debe ser halógeno; y cuando R<sub>3</sub> es halógeno, uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> debe ser amino.

R<sub>4</sub> en la Fórmula II, Fórmula III y Fórmula VII es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido;

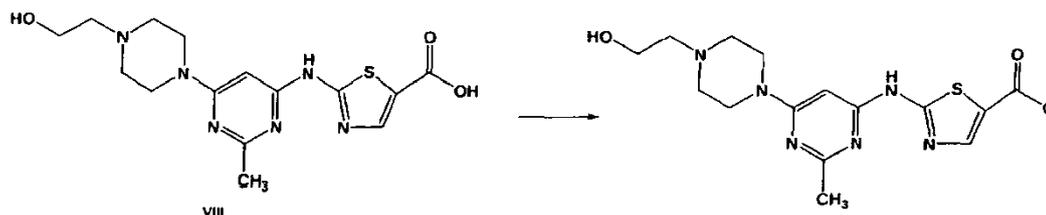
cuando R<sub>1</sub> en la Fórmula I y III es halógeno, el método incluye además que el compuesto de Fórmula III reacciona con 1-(2-hidroxiethyl) piperazina para producir el compuesto de la Fórmula VII:



el compuesto de Fórmula VII se hidroliza para dar el compuesto de la Fórmula VIII:

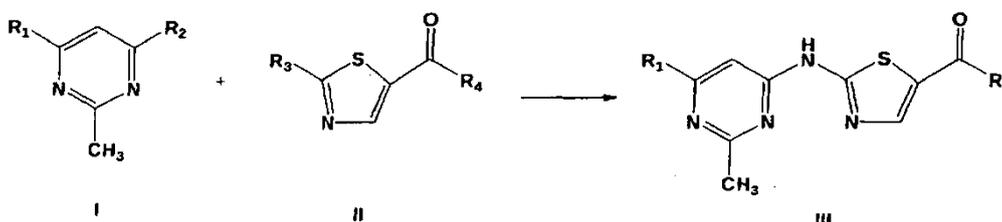


el compuesto de Fórmula VIII se convierte en el compuesto de Fórmula IX por la acción de agentes de cloración;



el compuesto de Fórmula IX reacciona con 2-cloro-6-metilanilina para dar Dasatinib;  
 como alternativa, el compuesto de Fórmula VIII reacciona con 2-cloro-6-metil-anilina en presencia de un agente de condensación de amidación para dar Dasatinib.

- 5 2. Un método para sintetizar Dasatinib, que incluye las siguientes etapas: el compuesto de Fórmula I reacciona con el compuesto de Fórmula II para producir el compuesto de Fórmula III:



10 en la que,

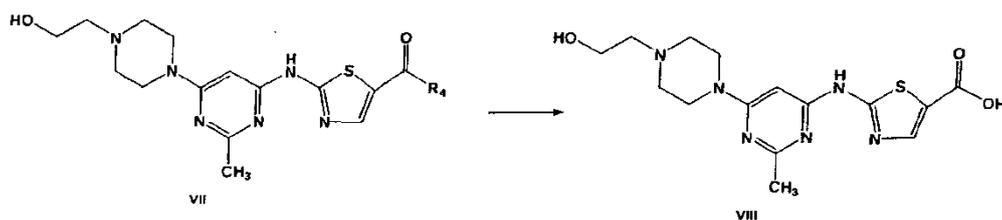
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno independientemente de halógeno, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo y amino; con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean ambos 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo;

15 R<sub>3</sub> en la Fórmula II se selecciona de halo y amino, con la condición de que cuando R<sub>3</sub> es amino, uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> debe ser halógeno;

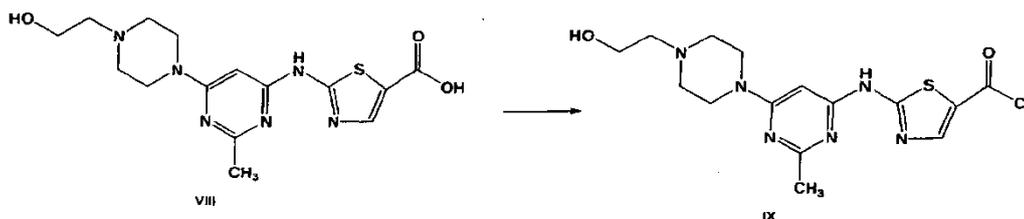
y cuando R<sub>3</sub> es halógeno, uno de R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> debe ser amino.

R<sub>4</sub> en la Fórmula II, Fórmula III y Fórmula VII es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido;

20 cuando R<sub>1</sub> en la Fórmula I y la Fórmula III es 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, el método incluye además que el compuesto de Fórmula III (es decir, el compuesto de Fórmula VII) se hidroliza para dar el compuesto de la Fórmula VIII:



25 el compuesto de Fórmula VIII se convierte en el compuesto de Fórmula IX por la acción de agentes de cloración:

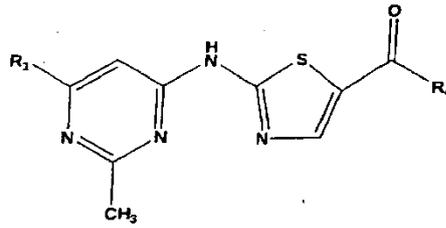


30 el compuesto de Fórmula IX reacciona con 2-cloro-6-metilanilina para dar Dasatinib;  
 como alternativa, el compuesto de Fórmula VIII reacciona con 2-cloro-6-metil-anilina en presencia de un agente de condensación de amidación para producir Dasatinib.

- 35 3. El método de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que, los agentes de cloración se seleccionan de entre tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo, preferiblemente cloruro de oxalilo.

- 40 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que, el agente de condensación de amidación se selecciona de entre éster fenílico del ácido fosforodiclórico (PDCP), dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), preferiblemente, éster fenílico del ácido fosforodiclórico (PDCP).

5. Un compuesto de Fórmula III,



5 en la que, R<sub>1</sub> es 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo;  
R<sub>4</sub> es hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, pentiloxi, hexiloxi, cloro o bromo.

10 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionado de uno cualquiera de los siguientes compuestos:

15 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de metilo;  
2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de etilo;  
2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formiato de isopropilo;  
ácido 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-fórmico; y  
cloruro de 2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-formilo.

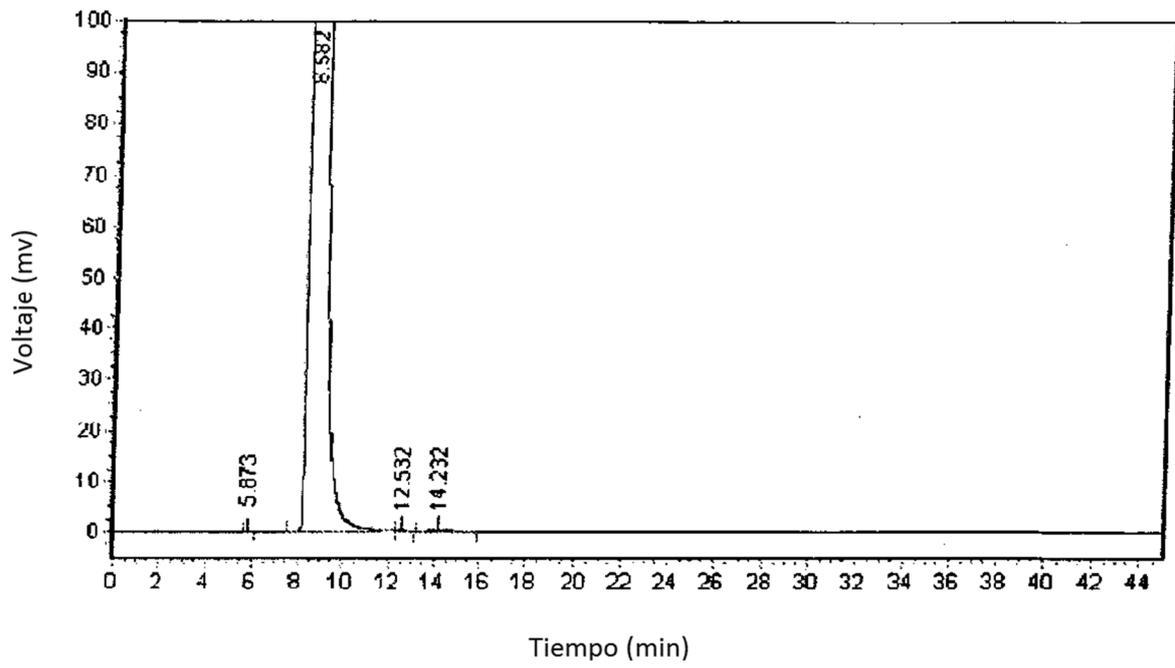


Fig.1

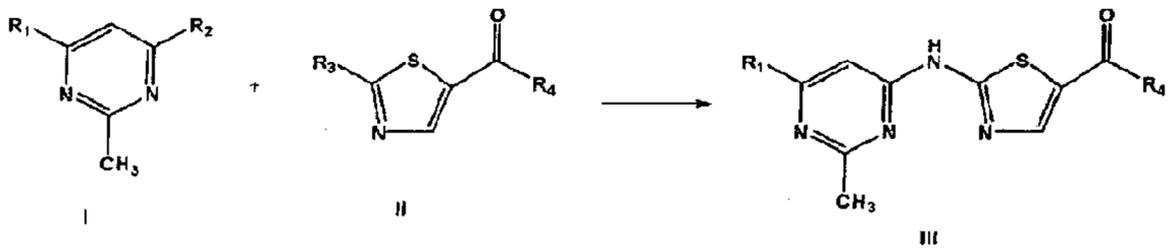


Fig.2