

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 953**

51 Int. Cl.:

C07D 491/056 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 239/94 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2012 PCT/CN2012/087802**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13064128**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2012 E 12846055 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2796461**

54 Título: **Métodos de preparación de Icotinib e hidrocloreuro de Icotinib, e intermediarios de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2017

73 Titular/es:

**BETA PHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
589, Hongfeng Road
YuhangHangzhou, Zhejiang 311100, CN**

72 Inventor/es:

**HU, SHAOJING;
LONG, WEI;
WANG, FEI y
LI, ZONGQUAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 641 953 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

Métodos de preparación de Icotinib e hidroclicloruro de Icotinib, e intermediarios de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo técnico de la medicina, y en particular a métodos de preparación de intermedios de Icotinib, Icotinib e hidroclicloruro de Icotinib.

Antecedentes de la invención

10 Los receptores de tirosina quinasa son proteínas trans-membrana implicadas en la conversión de señal. Propagan las señales del factor de crecimiento, que van en cascada para controlar la proliferación celular, mutación, angiogénesis, apoptosis y otras características importantes, desde la superficie de la célula al interior celular. Una clase de dichos receptores de tirosina quinasa, tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se sobre-expresan en muchos tumores o cánceres humanos, que incluyen tumores o cánceres de cerebro, pulmón, hígado, vejiga, pecho, cabeza y cuello, esófago, tracto gastrointestinal, mama, ovario, cuello de útero o tiroides.

15 El EGFR se expresa en muchos tipos de células tumorales. Después de unirse con sus ligandos que incluyen factor de crecimiento epidérmico (EGF) o Factor de crecimiento de transformación α (TGF- α), el EGFR activa las tirosina quinasa en los dominios citoplasmáticos y da por resultado la transfosforilación de la tirosina en el hidroxilo terminal de EGFR. Entonces, el EGFR controla la transcripción de múltiples genes a través de diferentes canales de transducción de señal, regulando así la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. El EGFR está estrechamente relacionado con la metástasis tumoral, la proliferación vascular y la resistencia a los fármacos de quimioterapia.

Diversos estudios de biología molecular y celular y clínicos han demostrado o probado que el inhibidor de EGFR quinasa puede bloquear las transducciones de señal de EGFR relacionadas con la proliferación, metástasis y otras respuestas de células cancerígenas, y alcanzar así efectos terapéuticos anti-tumorales clínicos.

25 Dos inhibidores de EGFR quinasa orales con estructuras químicas similares son Gefitinib (Iressa, astraZeneca), aprobado por la FDA de EE.UU. para tratamiento de cáncer de células no pequeñas de pulmón avanzado en 2003, e Hidroclicloruro de Erlotinib (Tarceva, Roche y OSI), aprobado por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de cáncer de células no pequeñas de pulmón avanzado y cáncer de páncreas en 2004.

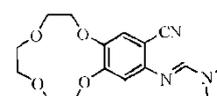
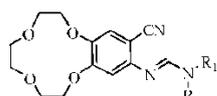
30 El inhibidor de EGFR tirosina quinasa (TKI) es un popular campo de investigación de una nueva generación de fármacos anti-tumorales dirigidos en el mundo. Los documentos US7078409B2 y CN130568C describen los métodos de preparación de Icotinib, y el documento WO2010/003313 describe un método de preparación de hidroclicloruro de Icotinib. Sin embargo, los métodos descritos por los documentos US7078409B2 y CN130568C necesitan el uso de reactivo altamente tóxico, es decir, agente clorante, tal como (COCl)₂ u oxocloruro de fósforo. Estos agentes clorantes altamente tóxicos, especialmente el agente clorante que contiene fósforo, son muy difíciles o costosos de eliminar completamente en las últimas reacciones. Por lo tanto, los métodos sintéticos existentes no solo son muy costosos sino que también provocan graves problemas de contaminación medioambiental, y presentan una amenaza significativa para la salud de los productores y usuarios. El método de preparación descrito en el documento WO2010/003313 usa catalizadores metálicos, que también son costosos y difíciles de separar o recuperar. Además, cualquier emisión directa de dicho metal y ligando fosfina provocará graves contaminaciones medioambientales.

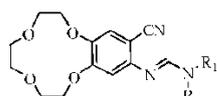
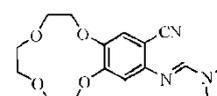
40 Los compuestos intermedios diseñados por la presente invención se usan para preparar Icotinib o hidroclicloruro de Icotinib. Estos métodos de preparación evitan el uso de reactivos altamente tóxicos, se realizan en condiciones de reacción suaves, y por consiguiente son más sencillos, más económicos, menos tóxicos y más seguros que los métodos sintéticos actualmente conocidos en la técnica.

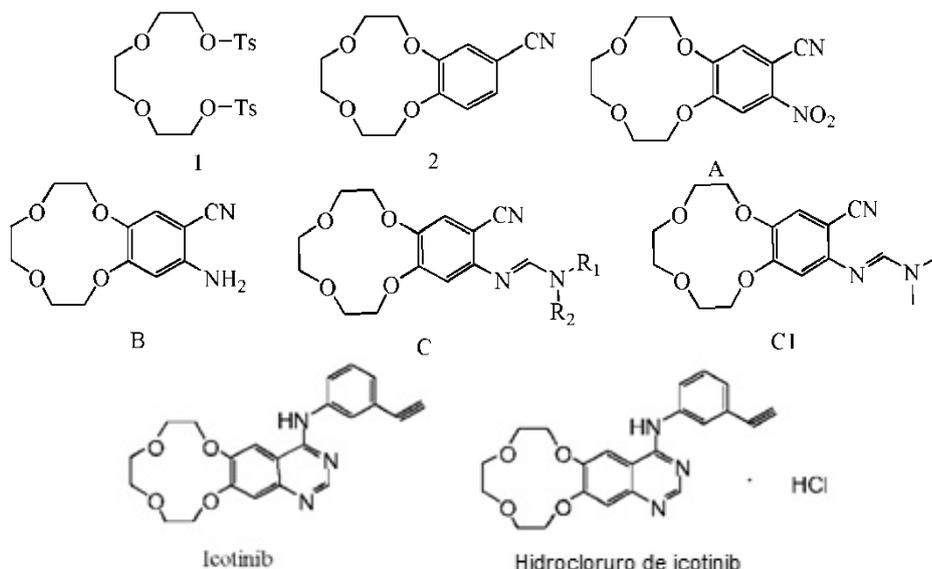
Descripción de la invención

45 La presente invención supera los problemas de la tecnología existente y proporciona métodos para preparar intermedios de Icotinib, es decir, compuesto A, compuesto B y compuesto C, además de métodos para preparar Icotinib e hidroclicloruro de Icotinib usando esos intermedios. Estos nuevos métodos son más respetuosos con el medioambiente y económicos, y pueden continuar en condiciones de reacción relativamente suaves y reducir las contaminaciones medioambientales.

50 Por conveniencia de ilustración en la presente solicitud, el compuesto 1 se refiere a 1,8-bis-(para-toluensulfonato)-3,6-dioxo-octano se denomina; el compuesto 2 se refiere a 3,4-benzo-12-corona-4-benzonitrilo; el compuesto A se refiere a 6-nitro-3,4-benzo-12-corona-4-benzonitrilo; el compuesto B se refiere a 6-amino-3,4-benzo-12-corona-4-

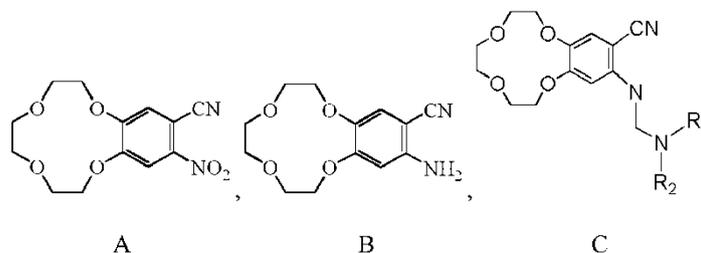


benzonitrilo; el compuesto C se refiere a ; el compuesto C1 se refiere a ; Icotinib se refiere a 4-[(3-etinilfenil)amino]-quinazolina y [6,7-b]-corona-4; el hidrocloreto de Icotinib se refiere a 4-[(3-etinilfenil)amino]-quinazolina e hidrocloreto de [6,7-b]-12-corona-4. Para estos compuestos, el compuesto A puede usarse para preparar el compuesto B, el compuesto B puede usarse para preparar el compuesto C, el compuesto C puede usarse para preparar Icotinib o hidrocloreto de Icotinib, y todos los compuestos A, B y C pueden usarse para preparar Icotinib e hidrocloreto de Icotinib. Las estructuras químicas de los Compuestos 1, 2, A, B, C y C1, Icotinib e hidrocloreto de Icotinib se muestran a continuación, respectivamente:



10

La presente invención proporciona en primer lugar un compuesto de fórmula A, B o C:



En donde,

Cada R_1 y R_2 es independientemente metilo, etilo, propilo o isopropilo; o,

15 R_1 y R_2 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros. Preferiblemente, cada uno de R_1 y R_2 es independientemente metilo o etilo.

La presente invención proporciona además algunas soluciones técnicas preferidas con respecto al compuesto C:

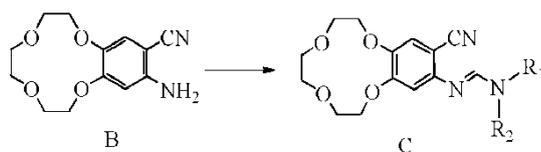
Preferiblemente, R_1 y R_2 son metilo.

Preferiblemente, R_1 y R_2 son etilo.

20 Preferiblemente, R_1 y R_2 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 3, 4 o 5 miembros.

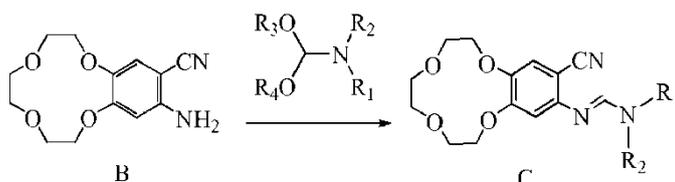
Preferiblemente, R_1 y R_2 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros.

La presente invención proporciona además un método para preparar un compuesto de fórmula C, en donde el compuesto C se prepara a partir del compuesto B, y el método comprende la siguiente etapa:



La presente invención proporciona además algunas soluciones técnicas preferidas para el método de preparación de un compuesto de fórmula C.

Preferiblemente, los métodos comprenden la siguiente etapa:



5

En donde,

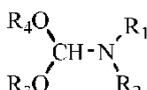
Cada uno de R₃ y R₄ es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo o bencilo; o

R₃ y R₄ forman un anillo de 3 a 7 miembros.

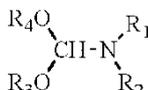
10 Preferiblemente, cada uno de R₃ y R₄ es independientemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo o bencilo.

Preferiblemente, R₃ y R₄ son metilo.

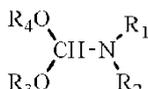
Preferiblemente, R₃ y R₄ son etilo.



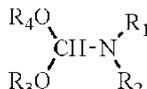
Preferiblemente, el compuesto B y $\begin{matrix} R_4O \\ | \\ CH-N \\ / \quad \backslash \\ R_3O \quad R_2 \end{matrix}$ reaccionan en dioxano o tolueno bajo estado de reflujo.



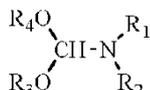
Preferiblemente, la relación molar de compuesto B y $\begin{matrix} R_4O \\ | \\ CH-N \\ / \quad \backslash \\ R_3O \quad R_2 \end{matrix}$ es 1:1,5 a 1:2,8.



15 Preferiblemente, la relación molar de compuesto B y $\begin{matrix} R_4O \\ | \\ CH-N \\ / \quad \backslash \\ R_3O \quad R_2 \end{matrix}$ es 1:2,0 a 1:2,5.

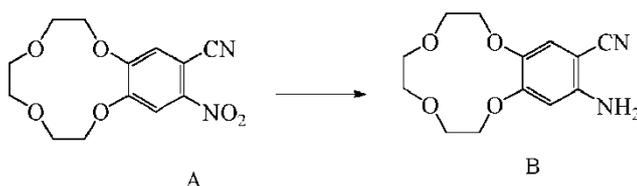


Preferiblemente, 11-30 mmoles de compuesto B y 25-67 mmoles de $\begin{matrix} R_4O \\ | \\ CH-N \\ / \quad \backslash \\ R_3O \quad R_2 \end{matrix}$ reaccionan en 140-180 mL de dioxano durante 10-15 horas bajo estado de reflujo.



Preferiblemente, $\begin{matrix} R_4O \\ | \\ CH-N \\ / \quad \backslash \\ R_3O \quad R_2 \end{matrix}$ es N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal, N,N-dimetilformamida-dietil-acetal o N,N-dimetilformamida-di-terc-butil-acetal.

20 La presente invención proporciona además un método para preparar un compuesto de fórmula B, en donde el compuesto de fórmula B se prepara a partir de un compuesto de fórmula A, y el método comprende la siguiente etapa:



La presente invención proporciona además algunas soluciones técnicas preferidas para el método de preparación de

un compuesto de fórmula B:

- 5 Preferiblemente, el compuesto A reacciona con una solución de agente dador de protones, hidruros metálicos, hidracina o amida de metal alcalino, por medio de reacción de hidrogenación catalítica o reacción de reducción que implica un metal; el metal es Mg, Al, Zn, Fe, Sn, Pb o Cu; el agente dador de protones es ácido acético, ácido fórmico y/o ácido trifluoroacético; el catalizador aplicado en la reacción de hidrogenación catalítica es paladio/carbono o níquel Raney; el hidruro metálico es hidruro sódico o hidruro de potasio; y el metal alcalino es sodio o potasio.
- Preferiblemente, el compuesto A, polvo ferroso, y solución de ácido acético en metanol se mezclan completamente y se calientan a reflujo hasta que la reacción está completa.
- 10 Preferiblemente, 85 mmoles-0,2 moles de compuesto A, 0,45-0,71 moles de polvo ferroso, y 900-1200 mL de ácido acético en solución de metanol se mezclan completamente y después se calientan a reflujo hasta que la reacción está completa. En cuanto a la solución de ácido acético en metanol, el porcentaje en peso de ácido acético es 3-7%.
- La presente invención también proporciona un método para preparar Icotinib, donde el compuesto C y m-aminofenilacetileno reaccionan en un ácido orgánico.
- 15 La presente invención proporciona además algunas soluciones técnicas preferidas para el método de preparación de Icotinib:
- Preferiblemente, la relación molar de compuesto C y m-aminofenilacetileno es 1:1 a 1:2.
- Preferiblemente, la relación molar de compuesto C y m-aminofenilacetileno es 1:1 a 1:1,5.
- Preferiblemente, el ácido orgánico es ácido acético, ácido fórmico y/o ácido trifluoroacético.
- 20 Preferiblemente, el compuesto C, m-aminofenilacetileno y el ácido orgánico se mezclan totalmente y después se hacen reaccionar a 70-150°C.
- Preferiblemente, la temperatura de reacción es 90-120°C y el ácido orgánico es ácido acético.
- Preferiblemente, N,N-dimetil-N'-(6-ciano-3,4-benzo-12-corona-4)formamidina, m-aminofenilacetileno y el ácido acético se mezclan completamente y después se hacen reaccionar a 70-150°C.
- 25 Preferiblemente, 9-25 mmoles de N,N-dimetil-N'-(6-ciano-3,4-benzo-12-corona-4)formamidina, 15-21 mmoles de m-aminofenilacetileno y 150-320 mL de ácido acético se mezclan completamente y después se hacen reaccionar a 90-120°C.
- Preferiblemente, 12-20 mmoles de N,N-dimetil-N'-(6-ciano-3,4-benzo-12-corona-4)formamidina, 17-20 mmoles de m-aminofenilacetileno y 200-260 mL de ácido acético se mezclan completamente y después se hacen reaccionar a 95-105°C.
- 30 La presente invención proporciona un nuevo método para preparar hidrocloreto de Icotinib. El Icotinib puede prepararse a partir del compuesto C según los métodos descritos en la presente invención. Entonces, el Icotinib resultante se disuelve en un alcohol inferior, y se añade cloruro de hidrógeno (gas o líquido) mientras se agita. Después que la reacción está completa, la mezcla de reacción se filtra.
- 35 La presente invención proporciona además algunas soluciones técnicas preferidas para el método de preparación de hidrocloreto de Icotinib:
- Preferiblemente, el alcohol inferior es metanol, etanol y/o isopropanol.
- Preferiblemente, la cantidad de Icotinib es 1,3-2,6 mmoles; el alcohol inferior es metanol, cuyo volumen es 30-60 mL.
- Preferiblemente, la cantidad de Icotinib es 1,8 mmoles; el alcohol inferior es metanol, cuyo volumen es 40 mL.
- 40 Como se usa en esta memoria, el término "agente dador de protones" se refiere a disolventes que pueden ofrecer protones, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.
- Como se usa en esta memoria, el término "alcohol inferior" se refiere a unidad o poliol de cadena lineal o cadena ramificada C₁-C₄, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol o etilenglicol, etc.
- 45 Como se usa en esta memoria, el término "R₁ y R₂, junto con el átomo de N al que están unidos" significa que R₁ y R₂ pueden unirse (con el átomo de nitrógeno unido a ellos) para formar un anillo de 3 a 7 miembros.
- Como se usa en esta memoria, el término "R₃ y R₄ forman un anillo de 3 a 7 miembros" significa que R₃ y R₄ pueden unirse (junto con el átomo de oxígeno unido a R₃, el átomo de carbono, y el átomo de oxígeno unido a R₄) para formar un anillo de 3 a 7 miembros.

Como se usa en esta memoria, el término "compuesto" se refiere a un compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Los métodos nuevos proporcionados por la presente invención pueden ser un sustituto para los métodos descritos en los documentos US7078409B2, CN130568C y WO2010/003313. Actualmente, la producción de medicina tipo TKI es grande. Nuestros nuevos métodos no usan materiales altamente tóxicos, y reducen en gran medida la emisión de contaminantes y contaminación medioambiental, llevando así a significativos beneficios económicos.

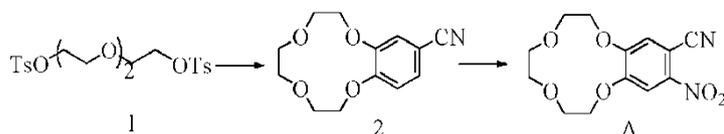
Ejemplos

La presente invención se ejemplifica adicionalmente, aunque no está limitada a, por los siguientes ejemplos, que solo pretenden ilustrar los métodos de preparación.

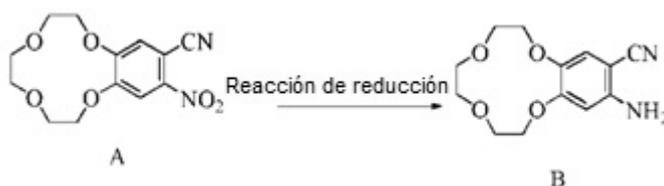
- 10 En los ejemplos de la presente invención, que solo ilustran las realizaciones para ayudar a los expertos en la técnica a entender completamente la invención aunque no para restringirla. Las técnicas o métodos de las realizaciones en la presente invención, a menos que se afirme expresamente otra cosa, son técnicas y métodos convencionales en la técnica.

Esquema sintético general

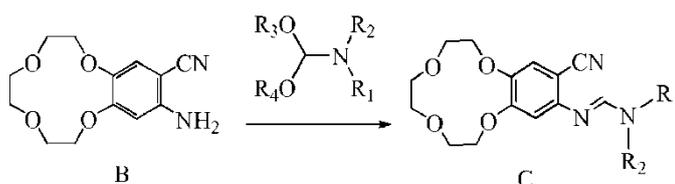
- 15 El compuesto A proporcionado por la presente invención puede prepararse, aunque no estar limitado a, mediante el siguiente esquema sintético:



El compuesto B proporcionado por la presente invención puede prepararse, aunque no estar limitado a, mediante el siguiente esquema sintético:



- 20 El compuesto C proporcionado por la presente invención puede prepararse, aunque no estar limitado a, mediante el siguiente esquema sintético:

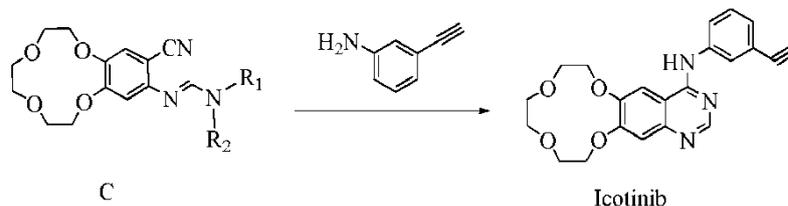


En donde,

- 25 Cada uno de R₁ y R₂ es independientemente metilo, etilo, propilo o isopropilo; o
 R₁ y R₂, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros.
 Cada uno de R₃ y R₄ se selecciona independientemente de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo y bencilo; o
 R₃ y R₄ juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

30

El compuesto C proporcionado por la presente invención puede usarse para la síntesis directa de Icotinib:

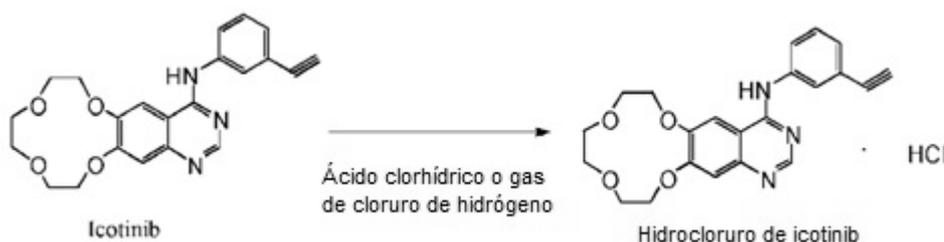


En donde,

Cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente de metilo, etilo, propilo e isopropilo; o

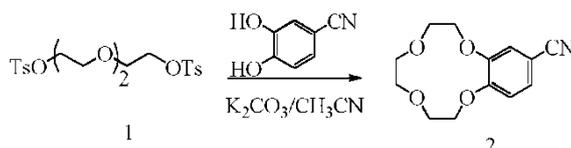
5 R₁ y R₂ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros.

El hidrocloreto de Icotinib puede prepararse mediante una reacción entre Icotinib y ácido clorhídrico o gas cloruro de hidrógeno:



Ejemplo 1 Síntesis del compuesto A

10 1. Síntesis del compuesto 2

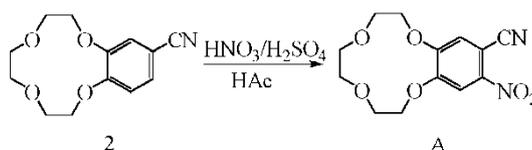


Se añadieron 3,4-dihidroxifenilnitrilo (79,5 g), carbonato de potasio (272 g) y acetonitrilo (6 L) en el matraz de reacción de tres cuellos de 10 L. La mezcla de reacción se agitó hasta disolución y se calentó a reflujo. Después la solución de acetonitrilo del compuesto 1 (compuesto 1, 200 g; acetonitrilo, 2 L) se añadió en gotas bajo condición de reflujo. Después de su finalización mediante monitorización de HPLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para eliminar el disolvente. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró, y el resto se disolvió en éter de petróleo y se evaporó. El residuo se purificó para dar el compuesto 2 (18,9 g).

15 ¹HRMN (CDCl₃-δ ppm): 7,30~7,33 (m, 1H); 7,25 (s, 1H); 6,97-6,99 (d, 1H); 4,19~4,23 (m, 4H); 3,83~3,91 (m, 4H); 3,77 (s, 4H).

MS: (M+H)⁺ 250

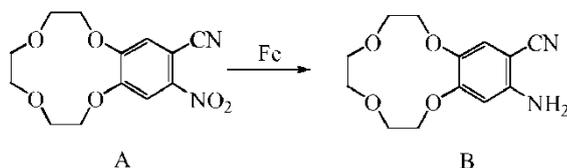
2. Síntesis del compuesto A



El compuesto 2 (41,6 g) se disolvió en ácido acético (580 mL) y se calentó a 30°C, se añadió en gotas ácido nítrico fumante (83 mL) a la solución. Después se añadió en gotas el ácido sulfúrico concentrado (42 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se hizo reaccionar toda la noche. Después de que la reacción estuvo completa mediante monitorización de TLC, la solución de reacción se extendió en hielo agua hasta que apareció precipitado, se filtró, y el sólido se lavó con agua fría (500 mL x 2), y se secó al vacío a 35°C para dar productos en bruto del compuesto A (46 g), que se purificó después mediante recrystalización con isopropanol para dar el compuesto A (33 g).

¹HRMN (CDCl₃-δ ppm): 7,90 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 4,33~4,369 (m, 4H); 3,87~3,89 (m, 4H); 3,737 (s, 4H).

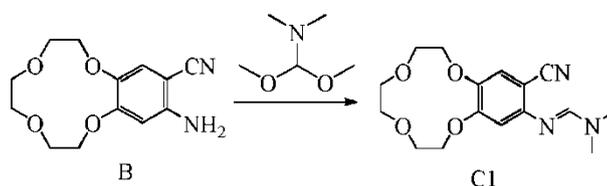
Ejemplo 2 Síntesis del compuesto B



5 Se añadieron compuesto A (32 g), polvo ferroso (30,5 g), ácido acético al 5% en solución de metanol (1070 mL) en un matraz de reacción de 2 L y se calentaron a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró después de que se completara la reacción mediante monitorización de TLC. La solución de reacción concentrada se disolvió en acetato de etilo, se filtró y se secó mediante sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄), el disolvente se eliminó para dar el compuesto B (23 g).

10 ¹HRMN (d₆-DMSO-δ ppm): 7,07 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 5,73 (s, 2H); 3,95~4,22 (m, 4H); 3,77~3,78 (m, 2H); 3,34~3,62 (m, 6H).

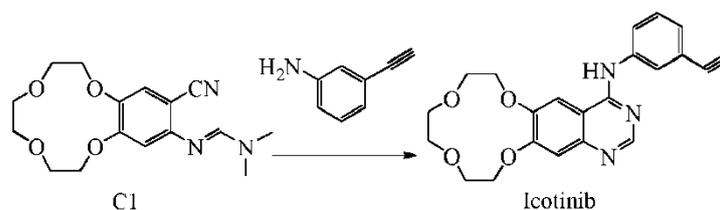
Ejemplo 3 Síntesis del compuesto C1



15 Se añadieron compuesto B (5 g), N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal (5 g) y dioxano (160 mL) en un matraz de tres cuellos de 500 mL, se calentaron a reflujo y la reacción se monitorizó por TLC. La mezcla se hizo reaccionar durante 12 horas. Después de su finalización, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para dar el compuesto C1 (5,8 g).

¹HRMN (CDCl₃-δ ppm): 7,56 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 4,12~4,18 (m, 4H); 3,89~3,91 (m, 2H); 3,78~3,80 (m, 6H); 3,07 (s, 6H).

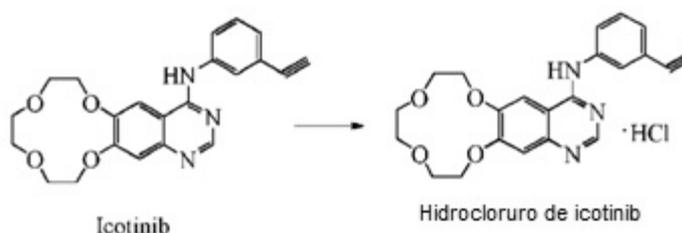
Ejemplo 4 Síntesis de Icotinib



20 Se añadieron compuesto C1 (5 g), m-aminofenilacetileno (2,2 g) y ácido acético (230 mL) en un matraz de reacción de 500 mL, se calentaron a 100°C, y la reacción se monitorizó por TLC. Después de su finalización, la mezcla de reacción se evaporó, se añadió metanol y después la mezcla se dispersó de una sacudida, se filtró y se lavó con metanol para dar Icotinib (5 g).

25 ¹HRMN (d₆-DMSO-δ ppm): 11,98 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,04~8,05 (m, 1H); 7,90~7,92 (m, 1H); 7,38~7,42 (m, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,20~7,22 (m, 1H); 4,29~4,30 (m, 4H); 4,21 (s, 1H); 3,74~3,81 (m, 4H); 3,64 (s, 4H); 1,91 (s, 3H).

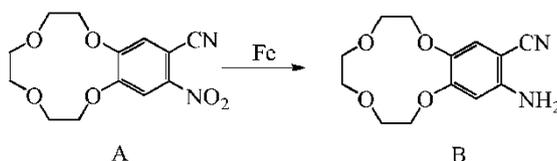
Ejemplo 5 Síntesis de hidrocloreto de Icotinib



Se añadieron Icotinib (700 mg) y metanol (40 mL) en un matraz de reacción de 100 mL, se añadió gas de cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico concentrado mientras se agitaba. Después de su finalización, la mezcla de reacción se filtró para dar productos en bruto de hidrocloreto de Icotinib, que se purificó después mediante recristalización con isopropanol para dar hidrocloreto de Icotinib (760 mg).

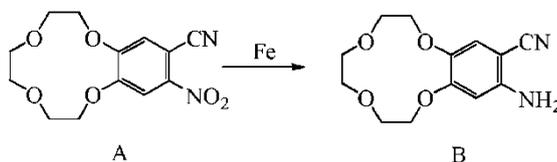
- 5 $^1\text{HRMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO-}d_5$ ppm): 11,37 (s, 1H); 8,87 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,78~7,80 (d, 1H); 7,48~7,52 (m, 1H); 7,40~7,41 (m, 2H); 4,36~4,38 (d, 4H); 4,30 (s, 1H); 3,75~3,81 (d, 4H); 3,61 (s, 4H).

Ejemplo 6 Síntesis del compuesto B



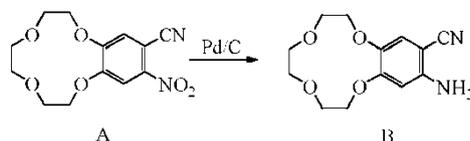
- 10 Se usaron compuesto A (25 g), polvo ferroso (25 g), y ácido acético al 3% en solución de metanol (900 mL), y las demás secuencias y condiciones fueron iguales a como se describen en el Ejemplo 2 para dar el compuesto B (16,6 g).

Ejemplo 7 Síntesis del compuesto B



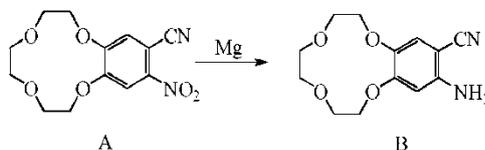
- 15 Se usaron compuesto A (40 g), polvo ferroso (40 g) y ácido acético al 7% en solución de metanol (1200 mL) y las demás secuencias y condiciones fueron las mismas que se describen en el Ejemplo 2 para dar el compuesto B (28,4 g).

Ejemplo 8 Síntesis del compuesto B



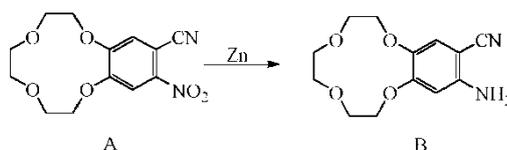
- 20 Se añadieron compuesto A (25 g), Pd/C (5 g) y ácido acético al 3% en solución de metanol (900 mL) en un matraz de reacción de 2 L, se añadió gas hidrógeno, y la reacción se monitorizó por TLC. Después de su finalización, la mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se eliminó para dar el compuesto B (17 g).

Ejemplo 9 Síntesis del compuesto B



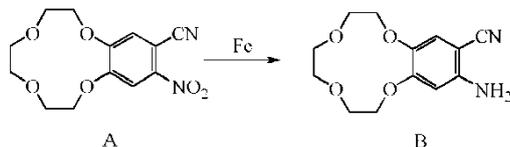
- 25 Se usaron compuesto A (40 g), cinta de magnesio (17 g), y ácido acético al 5% en solución de metanol (1200 mL), y las demás secuencias y condiciones fueron las mismas que se describen en el Ejemplo 2 para dar el compuesto B (25,2 g).

Ejemplo 10 Síntesis del compuesto B



- 30 Se usaron compuesto A (25 g), polvo de zinc (32,5 g) y ácido acético al 5% en solución de metanol (900 mL), y las demás secuencias y condiciones fueron las mismas que se describen en el Ejemplo 2 para dar el compuesto B (17,1 g).

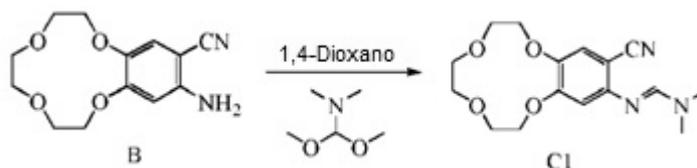
Ejemplo 11 Síntesis del compuesto B



Se usaron compuesto A (25 g), polvo ferroso (28 g) y ácido trifluoroacético al 5% en solución de metanol (700 mL), y las demás secuencias y condiciones fueron las mismas que se describen en el Ejemplo 2 para dar el compuesto B (16 g).

5

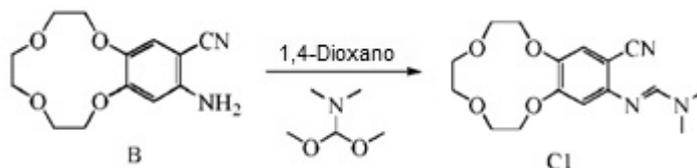
Ejemplo 12 Síntesis del compuesto C1



Se usaron compuesto B (3 g), N,N-dimetilformamida-dimetilacetal (3 g), dioxano (140 mL), el tiempo de reflujo fue 10-11 horas, y las demás secuencias y condiciones fueron las mismas que se describen en el Ejemplo 3 para dar el compuesto C1 (3,2 g).

10

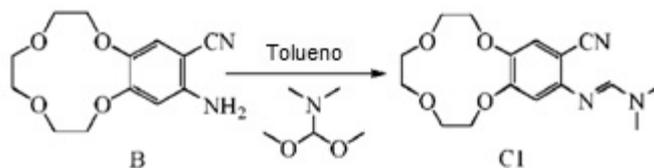
Ejemplo 13 Síntesis del compuesto C1



Se usaron compuesto B (8 g), N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal (8 g), dioxano (180 mL), el tiempo de reflujo fue 12-13 horas, y las demás secuencias y condiciones fueron las mismas que se describen en el Ejemplo 3 para dar el compuesto C1 (8,7 g).

15

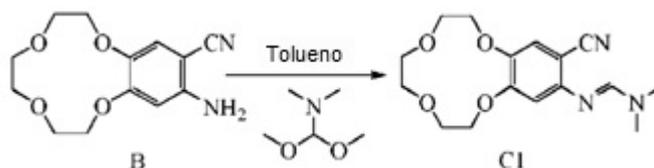
Ejemplo 14 Síntesis del compuesto C1



Se usaron compuesto B (3 g), N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal (3 g), tolueno (140 mL), el tiempo de reflujo fue 13-15 horas, y las demás secuencias y condiciones fueron las mismas que se describen en el Ejemplo 3 para dar el compuesto C1 (2,9 g).

20

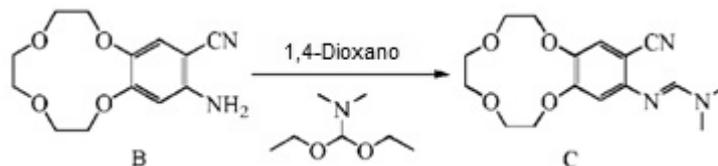
Ejemplo 15 Síntesis del compuesto C1



El tiempo de reacción fue 10 horas, y las demás secuencias y condiciones fueron las mismas que se describen en el Ejemplo 14 para dar el compuesto C1 (2,6 g).

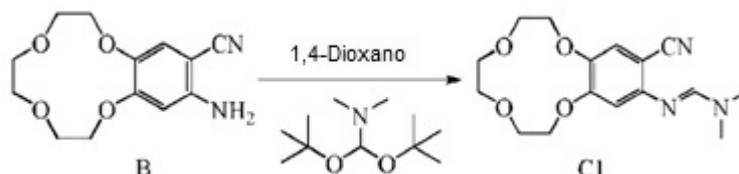
25

Ejemplo 16 Síntesis del compuesto C1



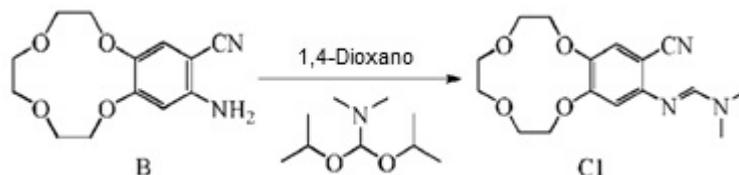
- 5 Se añadieron compuesto B (3 g), N,N-dimetilformamida-dietil-acetal (3,7 g) y dioxano (140 mL) en un matraz de tres cuellos de 500 mL, se calentaron a reflujo, y la reacción se monitorizó por TLC. El tiempo de reacción es aproximadamente 11-12 horas. Después de su finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para dar el compuesto C1 (2,5 g).

Ejemplo 17 Síntesis del compuesto C1



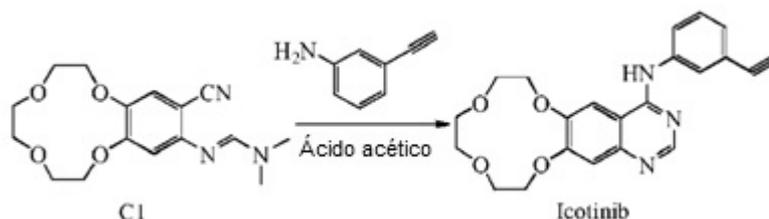
- 10 Se disolvieron compuesto B (3 g) y N,N-dimetilformamida-di-t-butil-acetal (5,1 g) en dioxano (140 mL), se calentaron a reflujo, y la reacción se monitorizó por TLC. El tiempo de reacción es aproximadamente 11-12 horas. Después de su finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para dar compuesto C1 (2,6 g).

Ejemplo 18 Síntesis de compuesto C1



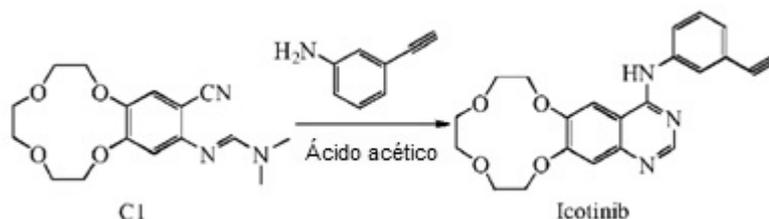
- 15 Se disolvieron compuesto B (3 g) y N,N-dimetilformamida-diisopropil-acetal (4,4 g) en dioxano (140 mL), se calentaron a reflujo y la reacción se monitorizó por TLC. El tiempo de reacción es aproximadamente 11-12 horas. Después de su finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para dar compuesto C1 (2,4 g).

Ejemplo 19 Síntesis de Icotinib



- 20 Se añadieron compuesto C1 (3 g), m-aminofenilacetileno (1,3 g) y ácido acético (130 mL) en un matraz de reacción de 250 mL, se calentaron a 70-80°C, y la mezcla de reacción se monitorizó por TLC. Después de su finalización, la mezcla de reacción se evaporó, se añadió metanol y después la mezcla se dispersó de una sacudida, se filtró y se lavó con metanol para dar Icotinib (2,8 g).

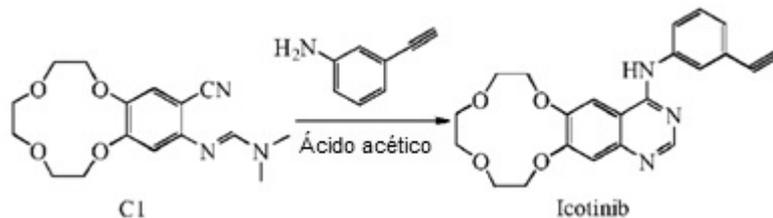
Ejemplo 20 Síntesis de Icotinib



25

Se disolvieron compuesto C1 (8 g) y m-aminofenilacetileno (3,5 g) en ácido acético (380 mL), se calentaron a 100-120°C, y la reacción se monitorizó por TLC. Después de su finalización, la mezcla de reacción se evaporó, se añadió etanol, y después la mezcla se dispersó de una sacudida, se filtró y se lavó con etanol para dar Icotinib (7,2 g).

Ejemplo 21 Síntesis de Icotinib

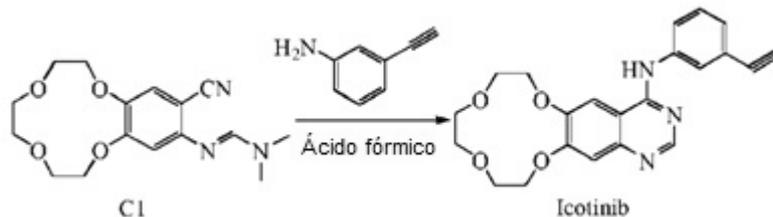


5 La temperatura de reacción de 120-150°C, y las demás secuencias y condiciones fueron las mismas que se describen en el Ejemplo 4 para dar Icotinib (2,2 g).

Ejemplo 22 Síntesis de Icotinib

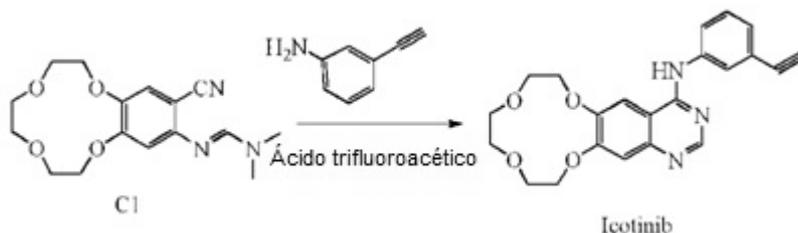
10 Se añadieron compuesto C1 (3 g), m-aminofenilacetileno (1,8 g) y ácido acético (130 mL) en un matraz de reacción de 250 mL, se calentaron a 90-100°C, y la reacción se monitorizó por TLC. Después de su finalización, la mezcla de reacción se evaporó, se añadió isopropanol, y la mezcla se dispersó entonces de una sacudida, se filtró y se lavó con isopropanol para dar Icotinib (2,9 g).

Ejemplo 23 Síntesis de Icotinib



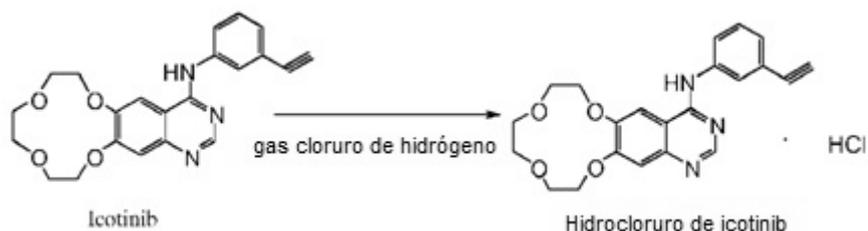
15 Se disolvieron compuesto C1 (3 g) y m-aminofenilacetileno (1,3 g) en ácido fórmico (130 mL), se calentaron a 80-90°C, y la reacción se detectó por TLC. Después de su finalización, la mezcla de reacción se evaporó, se añadió metanol y después la mezcla se dispersó de una sacudida, se filtró y se lavó con metanol para dar Icotinib (2,7 g).

Ejemplo 24 Síntesis de Icotinib



20 Se disolvieron compuesto C1 (3 g) y m-aminofenilacetileno (1,3 g) en ácido trifluoroacético (130 mL), se calentaron a 70-80°C, y la reacción se monitorizó por TLC. Después de su finalización, la mezcla de reacción se evaporó, se añadió metanol y después la mezcla se dispersó de una sacudida, se filtró y se lavó con metanol para dar Icotinib (2,7 g).

Ejemplo 25 Síntesis de hidrocloreto de Icotinib



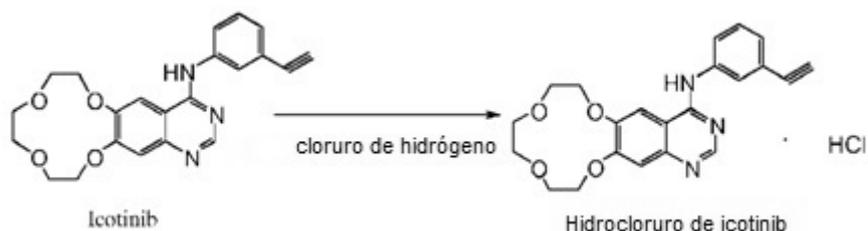
25

Se añadió Icotinib en un matraz de reacción de 1000 mL y se disolvió con 30 mL de etanol. Se añadió gas de cloruro de hidrógeno mientras se agitaba. Después de su finalización, la mezcla de reacción se filtró para dar producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por recristalización con alcohol de isopropilo para dar hidrocloreto de Icotinib (515 mg).

5 Ejemplo 26 Síntesis de hidrocloreto de Icotinib

Se añadió Icotinib (500 mg) en un matraz de reacción de 100 mL y se disolvió con 40 mL de THF. Se añadió gas de cloruro de hidrógeno mientras se agitaba. Después de su finalización, la mezcla de reacción se filtró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por recristalización con alcohol isopropílico para dar hidrocloreto de Icotinib (500 mg).

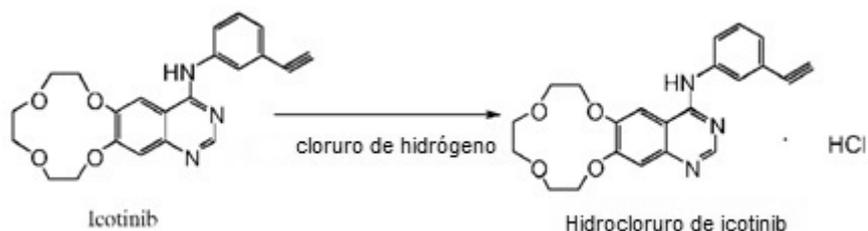
10 Ejemplo 27 Síntesis de hidrocloreto de Icotinib



Se añadió Icotinib (500 mg) en un matraz de reacción de 100 mL y se disolvió con 50 mL de alcohol isopropílico. Se añadió gas de cloruro de hidrógeno mientras se agitaba. Después de su finalización, la mezcla de reacción se filtró para dar producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por recristalización con alcohol isopropílico para dar hidrocloreto de Icotinib (500 mg).

15

Ejemplo 28 Síntesis de hidrocloreto de Icotinib



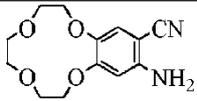
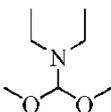
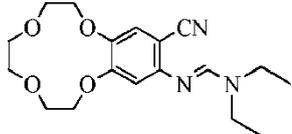
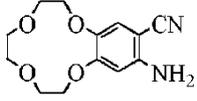
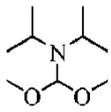
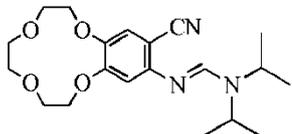
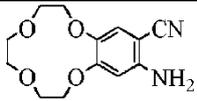
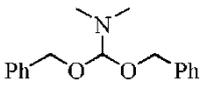
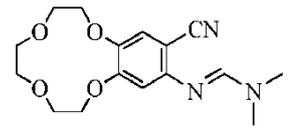
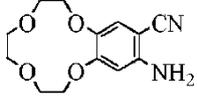
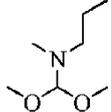
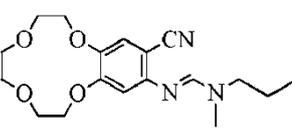
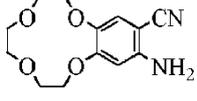
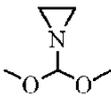
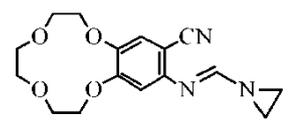
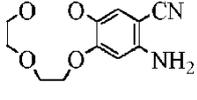
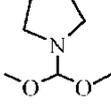
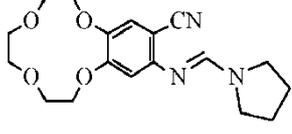
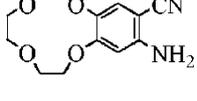
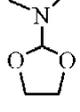
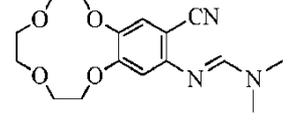
Se añadió Icotinib (1000 mg) en un matraz de reacción de 100 mL y se disolvió con 60 mL de metanol. El ácido clorhídrico concentrado se añadió en gotas mientras se agitaba hasta que el pH se ajustó a 2,0. Después de su finalización, la mezcla de reacción se filtró para dar producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por recristalización con alcohol isopropílico para dar hidrocloreto de Icotinib (1000 mg).

20

Los siguientes compuestos ilustrativos en la Tabla 1 se prepararon mediante métodos similares como se describe anteriormente.

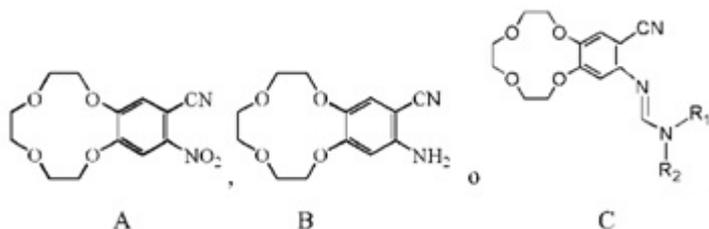
Tabla 1

Ejemplo	Reactivo 1	Reactivo 2	Producto	[M+H] ⁺
29	 B			348,3
30	 B			334,3

31	 B			348,3
32	 B			376,3
33	 B			320,3
34	 B			348,3
35	 B			318,4
36	 B			346,3
37	 B			320,3

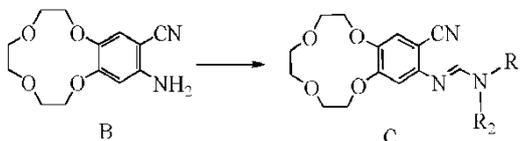
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula A, B o C:

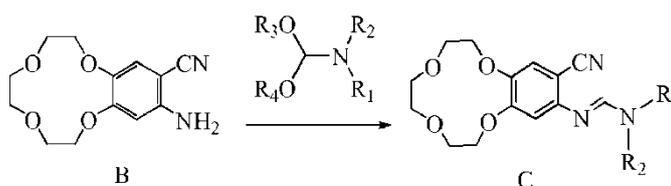


En donde:

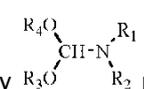
- 5 Cada uno de R₁ y R₂ es independientemente metilo, etilo, propilo o isopropilo; o R₁ y R₂, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros.
- 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde cada uno de R₁ y R₂ es independientemente metilo o etilo.
- 3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₁ y R₂ son ambos metilo.
- 4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₁ y R₂ son ambos etilo.
- 10 5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₁ y R₂, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 3, 4 o 5 miembros.
- 6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₁ y R₂, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros.
- 15 7. Un método para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto C se prepara a partir del compuesto B, y el método comprende la etapa de:

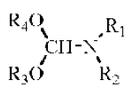


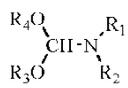
8. El método según la reivindicación 7, que comprende la etapa de:

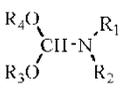


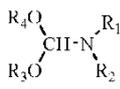
En donde:

- 20 Cada uno de R₃ y R₄ es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, normal-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo o bencilo; o R₃ y R₄ juntos forman un anillo de 3 a 7 miembros.
- 9. El método según la reivindicación 8, en donde cada uno de R₃ y R₄ es independientemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo o bencilo.
- 25 10. El método según la reivindicación 8, en donde R₃ y R₄ son ambos metilo.
- 11. El método según la reivindicación 8, en donde R₃ y R₄ son ambos etilo.
- 12. El método según la reivindicación 8, en donde el compuesto B y  reaccionan en dioxano o tolueno bajo reflujo.

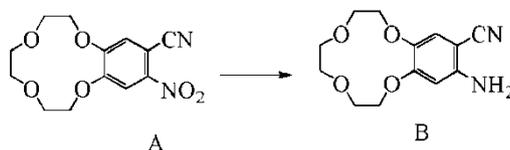
13. El método según la reivindicación 12, en donde la relación molar del compuesto B y  es 1:1,5-1:2,8.

14. El método según la reivindicación 12, en donde la relación molar del compuesto B y  es 1:2,0-1:2,5.

15. El método según la reivindicación 12, en donde 11-30 mmoles de compuesto B y 25-67 mmoles de  reaccionan en 140-180 mL de dioxano bajo reflujo durante 10-15 horas.

5 16. El método según la reivindicación 12, en donde  es N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal, N,N-dimetilformamida-dietil-acetal o N,N-dimetilformamida-di-terc-butil-acetal.

17. Un método para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto B se prepara a partir del compuesto A, y el método comprende la etapa de:



10 18. El método según la reivindicación 17, en donde el compuesto A reacciona con una solución de agente dador de protones, hidruro metálico, hidracina o amoniaco alcalino por medio de reacción de hidrogenación catalítica o reacción de reducción que implica un metal; el metal es Mg, Al, Zn, Fe, Sn, Pb o Cu; el agente dador de protones es ácido acético, ácido fórmico y/o ácido trifluoroacético (TFA); el catalizador aplicado en la reacción de hidrogenación catalítica es Pd/Carbono o Ni Raney; el hidruro metálico es hidruro sódico o hidruro de potasio; y el metal alcalino es sodio o potasio.

19. El método según la reivindicación 18, en donde el compuesto A, polvo ferroso, y ácido acético en solución de metanol se mezclan completamente, y se calientan a reflujo hasta que la reacción está completa.

20 20. El método según la reivindicación 18, en donde 85 mmoles-0,2 moles de compuesto A, 0,45-0,71 moles de polvo ferroso y 900-1200 mL de ácido acético en solución de metanol se mezclan completamente, y se calientan a reflujo hasta que la reacción está completa, y el porcentaje en masa de ácido acético en el ácido acético en solución de metanol es 3-7%.

21. Un método para preparar Icotinib a partir de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la reacción entre el compuesto C y m-aminofenilacetileno se da en un ácido orgánico.

25 22. El método según la reivindicación 21, en donde la relación molar del compuesto C y m-aminofenilacetileno es 1:1-1:2.

23. El método según la reivindicación 21, en donde la relación molar de compuesto C y m-aminofenilacetileno es 1:1-1:1,5.

24. El método según la reivindicación 21, en donde el ácido orgánico es ácido acético, ácido fórmico y/o ácido trifluoroacético.

30 25. El método según la reivindicación 21, en donde el compuesto C, m-aminofenilacetileno y el ácido orgánico se mezclan completamente y reaccionan a 70-150°C.

26. El método según la reivindicación 21, en donde la temperatura de reacción es 90-120°C, y el ácido orgánico es ácido acético.

35 27. El método según la reivindicación 21, en donde N,N-dimetil-N'-(6-ciano-3,4-benzo-12-corona-4)formamidina, m-aminofenilacetileno y ácido acético se mezclan completamente y reaccionan a 70-150°C.

28. El método según la reivindicación 21, en donde 9-25 mmoles de N,N-dimetil-N'-(6-ciano-3,4-benzo-12-corona-4)formamidina, 15-21 mmoles de m-aminofenilacetileno y 150-320 mL de ácido acético se mezclan completamente y reaccionan a 90-120°C.

40 29. El método según la reivindicación 21, en donde 12-20 mmoles de N-dimetil-N'-(6-ciano-3,4-benzo-12-corona-4)formamidina, 17-20 mmoles de m-aminofenilacetileno y 200-260 mL de ácido acético se mezclan completamente y

reaccionan a 95-105°C.

- 5 30. Un método para preparar hidrocloreto de Icotinib a partir de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto C es una materia prima, y el método comprende usar un método según cualquiera de las reivindicaciones 21-29 para preparar Icotinib, disolver el Icotinib en un alcohol o poliol de cadena lineal o cadena ramificada C₁-C₄, añadir gas de cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico mientras se agita, y después filtrar el Icotinib después de que la reacción está completa.
31. El método según la reivindicación 30, en donde el alcohol o poliol de cadena lineal o cadena ramificada C₁-C₄ es metanol, etanol y/o isopropanol.
- 10 32. El método según la reivindicación 30, en donde la cantidad de Icotinib es 1,3-2,6 mmoles; el alcohol o poliol de cadena lineal o cadena ramificada C₁-C₄ es metanol, y su volumen es 30-60 mL.
33. El método según la reivindicación 30, en donde la cantidad de Icotinib es 1,8 mmoles; el alcohol o poliol de cadena lineal o cadena ramificada C₁-C₄ es metanol, y su volumen es 40 mL.