

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 863**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2014 PCT/KR2014/000752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14116070**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2014 E 14743689 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2948441**

54 Título: **Método para preparar 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona**

30 Prioridad:

28.01.2013 KR 20130009282

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

10.04.2018

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
214 Muha-ro Paltan-myeon Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

**BANG, KEUK CHAN;
JUNG, JAE HYUK y
MOON, YOUNG HO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 662 863 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

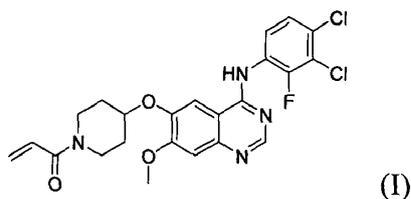
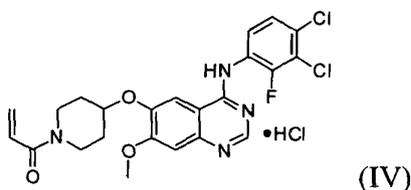
Método para preparar 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo método para preparar 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, una forma de base libre de un fármaco específico (forma de clorhidrato) que puede inhibir selectiva y eficazmente la resistencia a los fármacos inducida por el crecimiento de las células cancerosas y las mutaciones de tirosina quinasa. Mediante el método de la invención, el compuesto objetivo se puede preparar en un proceso mucho más simple en comparación con los métodos convencionales.

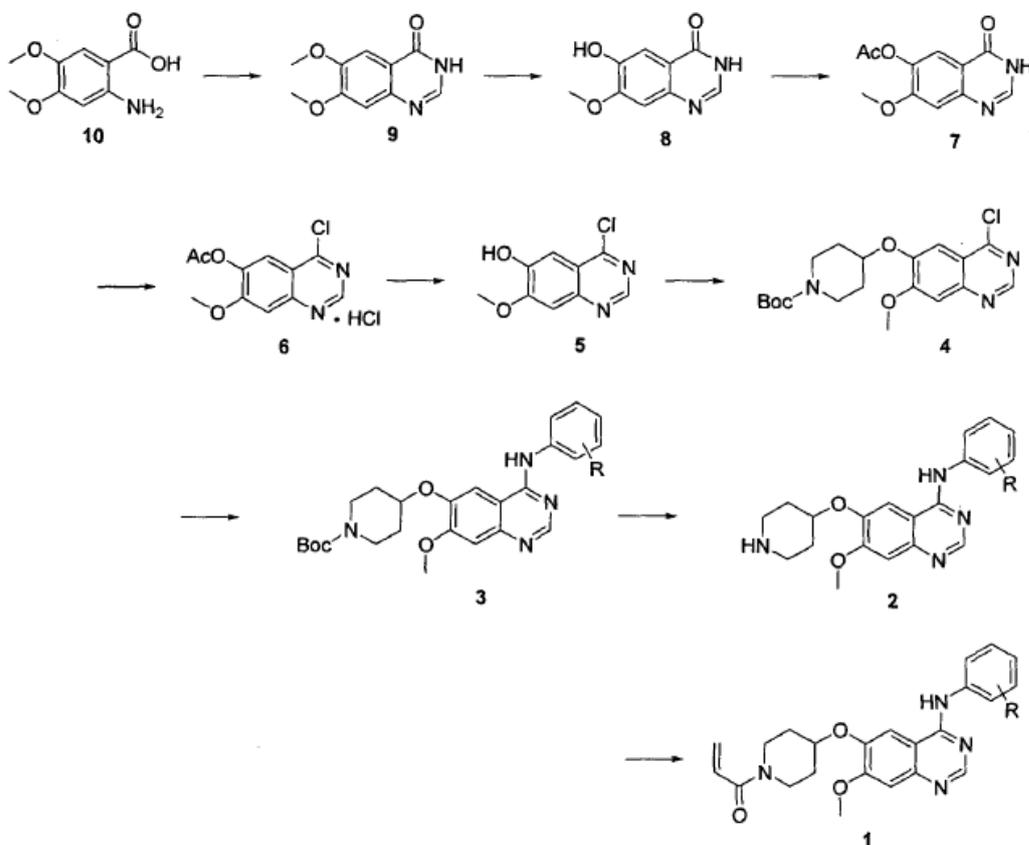
Antecedentes de la invención

- 10 Se sabe que el clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, como se representa por la fórmula (IV) a continuación, tiene actividades antiproliferativas tales como actividades anticancerígenas, y se considera como un fármaco importante que puede inhibir de forma selectiva y eficaz la resistencia a los fármacos inducida por el crecimiento de las células cancerosas y las mutaciones de tirosina quinasa. La forma de base libre del compuesto de fórmula (IV), es decir, 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, como se representa por la fórmula (I) a continuación, también se conoce con el Número de registro CAS 1092364-38-9.



- 20 El compuesto de fórmula (I) anterior puede prepararse por el método descrito en la patente KR No. 1013319, y el procedimiento de reacción detallado se describe en el esquema de reacción 1 a continuación. El compuesto de fórmula (I) preparado por el esquema de reacción (I) siguiente puede hacerse reaccionar con ácido clorhídrico para producir una sal de clorhidrato del mismo, es decir, el compuesto de fórmula (IV):

Esquema 1 de Reacción



en donde R es halógeno.

5 De acuerdo con el método de preparación como se describe en el esquema de reacción 1 anterior, el compuesto **10** se somete a una reacción de condensación con clorhidrato de formamidina a alta temperatura, p.ej., 210°C, para producir el compuesto **9**, que luego se deja reaccionar con L-metionina en un ácido orgánico tal como ácido metilsulfónico, por lo que el grupo metilo en la posición C-6 del compuesto **9** se elimina para obtener el compuesto **8**.

10 Posteriormente, el compuesto **8** se somete a una reacción de protección en ácido acético anhidro y una base tal como piridina, para producir el compuesto **7**, que luego se somete a una reacción con ácidos inorgánicos tales como cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo y similares, en presencia de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida en condiciones de reflujo, para obtener compuesto **6** en forma de clorhidrato.

15 El compuesto **6** así obtenido se somete a una reacción de desprotección agitando en una disolución de alcohol que contiene amoníaco (p.ej., disolución 7N de amoníaco en metanol) para producir el compuesto **5**. El compuesto **5** se somete a una reacción de Mitsunobu con el compuesto 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo para producir el compuesto **4**, que luego se somete a una reacción de sustitución con anilina en un disolvente orgánico tal como 2-propanol o acetonitrilo, para obtener el compuesto **3**. El compuesto **3** se somete a una reacción con un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico fuerte en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, por lo que el grupo de *t*-butoxicarbonilo se desprotege para obtener el compuesto **2**. En la reacción de Mitsunobu anterior, se puede usar azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de di-*t*-butilo, y trifenilfosfina.

20 El compuesto **1**, es decir, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, se prepara sometiendo el compuesto **2** así obtenido a una reacción de acilación con cloruro de acrililo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano y similares, o en diclorometano en presencia de una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio o una base orgánica tal como piridina o trietilamina. Alternativamente, el compuesto **2** se somete a una reacción de condensación con ácido acrílico mediante el uso de un agente de acoplamiento, p.ej., 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanamino (HATU).

De acuerdo con el método descrito anteriormente, sin embargo, la etapa para preparar el compuesto **9** puede ser peligrosa porque esta etapa se realiza a alta temperatura sin disolvente, y la reacción puede no proceder de manera

uniforme. Además, se usa una cantidad excesiva de cloruro de tionilo en la etapa para preparar el compuesto **5**, lo que dificulta las etapas siguientes. Por lo tanto, este método no es adecuado para la comercialización.

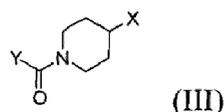
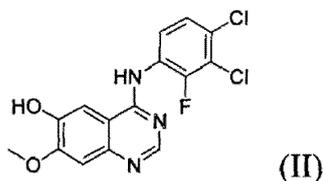
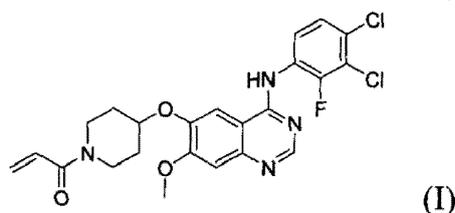
El inconveniente más notable de este método para preparar el compuesto **1** es que el rendimiento de la reacción de acrilización es muy bajo, p.ej., 13 %, y también la reacción es 5 acompañada por una serie de reacciones secundarias, y por lo tanto, requiere un proceso de purificación usando cromatografía en columna. Además, en el caso donde el compuesto **3** se prepara mediante la reacción de Mitsunobu, se pueden formar diversos subproductos, que requieren una etapa de purificación usando cromatografía en columna, que requiere un costoso gel de sílice y una cantidad excesiva de disolventes de fase móvil. Por lo tanto, este método no es factible para la comercialización.

- 10 Por consiguiente, los presentes inventores se han esforzado por desarrollar un nuevo método para preparar el compuesto de fórmula (I) con alta pureza y alto rendimiento, que también es económico y factible para la comercialización.

Sumario de la invención

- 15 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un método novedoso y simple para preparar 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula (I), que comprende la etapa de permitir que el compuesto de fórmula (II) reaccione con el compuesto de fórmula (III) en un disolvente aprótico polar inerte en presencia de una base:

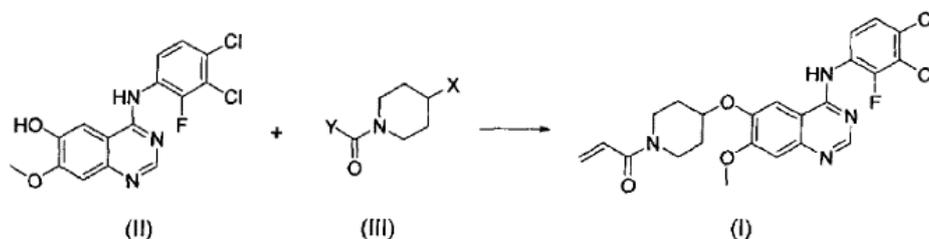


- 20 en donde X es tosiloxi (OT), mesiloxi (OMs), trifluorometanosulfonato, fluorosulfonato o halógeno; y Y es etenilo o halogenoetilo.

Descripción detallada de la invención

- 25 De acuerdo con el método de la presente invención, el compuesto de fórmula (I), es decir, 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, se puede preparar permitiendo que el compuesto de fórmula (II), es decir, 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol, reaccione con el compuesto de fórmula (III) en un disolvente aprótico polar inerte en presencia de una base. Este mecanismo se describe en el esquema de reacción 2 a continuación:

- 30 Esquema 2 de reacción



en donde X e Y son los mismos que se han definido anteriormente.

Los ejemplos particulares del disolvente aprótico polar inerte usado en la reacción anterior incluyen *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos.

- 5 Ejemplos particulares de la base utilizada en la reacción anterior son carbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y una mezcla de los mismos. Preferiblemente, la base se usa en una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares en base a 1 equivalente molar del compuesto de fórmula (II).

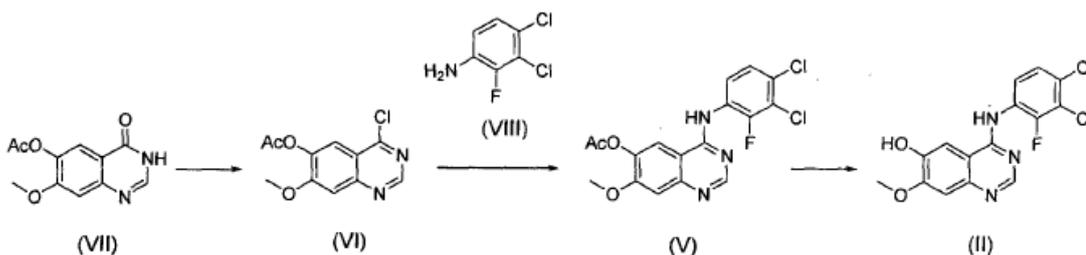
La reacción anterior puede realizarse a una temperatura de 60°C a 100°C, preferiblemente de 70°C a 90°C, más preferiblemente de 70°C a 80°C.

- 10 El compuesto de fórmula (II), que se usa como material de partida en la presente invención, se puede preparar mediante las siguientes etapas (véase el esquema de reacción 3 a continuación):

- 15 (i) someter un compuesto de fórmula (VII) a una reacción con un agente halogenante en presencia de una base orgánica para producir el compuesto de fórmula (VI), que luego se somete a una reacción con un compuesto de fórmula (VIII) para obtener el compuesto de fórmula (V), es decir, acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo ; y

- (ii) someter el compuesto de fórmula (V) a una reacción con una disolución de amoníaco en un disolvente prótico polar.

Esquema 3 de reacción



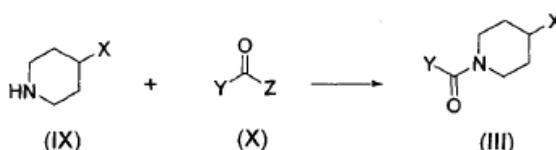
- 20 Los ejemplos particulares de la base orgánica utilizada en la etapa (i) anterior incluyen diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilpiridina, morfolina y una mezcla de los mismos. Los ejemplos particulares del agente de halogenación incluyen cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo y una mezcla de los mismos. La reacción anterior se puede llevar a cabo de 50°C a 150°C, preferiblemente de 60°C a 90°C, más preferiblemente a aproximadamente 75°C. En esta etapa, el compuesto de fórmula (VI) se prepara en forma de una disolución que lo contiene en un disolvente orgánico, en lugar de una forma aislada. Posteriormente, el compuesto de fórmula (VI) contenido en el disolvente orgánico se deja reaccionar con el compuesto de fórmula (VIII) para obtener el compuesto de fórmula (V), es decir, acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo.
- 25

El compuesto de fórmula (VII), que se usa como material de partida de la reacción anterior, se puede preparar mediante el método descrito en la patente coreana No. 1013319.

- 30 En la siguiente etapa (ii), el compuesto de fórmula (V) preparado en la etapa anterior (i) se deja reaccionar con una disolución de amoníaco o gas de amoníaco en un disolvente prótico polar (p.ej., metanol, etanol, propanol y una mezcla de los mismos) a una temperatura de 0°C a 40°C, preferiblemente de 10°C a 30°C, más preferiblemente a aproximadamente 25°C, para obtener 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol de fórmula (II).

- 35 Además, el compuesto de fórmula (III), que se usa como material de partida de la presente invención, se puede preparar permitiendo que el compuesto de fórmula (IX) o su sal reaccione con el compuesto de fórmula (X) en presencia de una base o un agente de acoplamiento de amida (véase el esquema de reacción 4 a continuación):

Esquema 4 de reacción



en donde X e Y son los mismos que se han definido anteriormente; y Z es halógeno o hidroxilo.

La reacción anterior puede realizarse en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua.

5 Ejemplos particulares de la base incluyen una base inorgánica tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de cesio, una base orgánica tal como diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y dietilamina, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos particulares del agente de acoplamiento de amida incluyen 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio, *N,N'*-dodiclohexilcarboimida, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, *N,N'*-diisopropilcarboimida, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tris (dimetilamino)fosfonio y una mezcla de los mismos. La base o el agente de acoplamiento de amida se puede usar en una cantidad de 3 a 5 equivalentes molares en base a 1 equivalente molar del compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo.

15 La sal del compuesto de fórmula (IX) anterior es preferiblemente una sal de clorhidrato (sal de 2HCl) o una sal de bromhidrato (sal de 2HBr). La reacción anterior se puede llevar a cabo a una temperatura de -30°C a 30°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a la temperatura ambiente, mediante agitación durante un período de tiempo adecuado.

De acuerdo con el método de la presente invención, el compuesto objetivo de fórmula (I), 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidina-1-il)prop-2-en-1-ona, se puede preparar con alta pureza y alto rendimiento mediante un método simple.

20 Además, el clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidina-1-il)prop-2-en-1-ona, que puede selectiva y eficazmente inhibir la resistencia a los fármacos inducida por el crecimiento de células cancerosas y mutaciones de tirosina quinasa, se puede preparar permitiendo que el compuesto de fórmula (I) reaccione con ácido clorhídrico en un disolvente orgánico (p.ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano y una mezcla de los mismos) a una temperatura de 0°C a 60°C, preferiblemente de 10°C a 40°C, más preferiblemente a aproximadamente 25°C.

En lo sucesivo, la presente invención se describe más específicamente mediante los siguientes ejemplos, pero estos se proporcionan solo a título de ilustración, y la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de preparación 1: Preparación de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol, compuesto de fórmula (II)

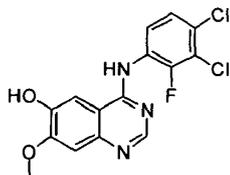
30 Etapa (i): Preparación de acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo, compuesto de fórmula (V)



35 Se añadió acetato de 7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo (100 g) a tolueno (850 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (82,5 ml). Se añadió oxiclорuro de fósforo (100 ml) a la misma durante 20 minutos a 75°C, seguido de agitación durante 3 horas. Se añadieron tolueno (450 ml) y 3,4-dicloro-2-fluoroanilina (84,6 g) a la mezcla resultante, seguido de agitación durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla resultante se enfrió a 25°C, y el sólido así obtenido se filtró a presión reducida y se lavó con tolueno (400 ml). Se añadió isopropanol (1000 ml) al sólido, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El sólido así obtenido se filtró y se lavó con isopropanol (400 ml), y luego se secó a 40°C en un horno para obtener el compuesto objetivo (143 g, rendimiento: 83%).

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm) δ 8,92 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Etapa (ii): Preparación de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol, compuesto de fórmula (II)



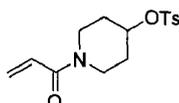
45 El acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (100 g) preparado en la etapa (i) se mezcló con metanol (1,000 ml). La mezcla se enfrió de 10 a 15°C, se le añadió una disolución de amoníaco (460 g) y se agitó durante 3 horas a 25°C. El sólido así obtenido se filtró y se lavó con un disolvente mixto de metanol (200 ml) y

agua (200 ml). El sólido resultante se secó a 40°C en un horno para obtener el compuesto objetivo (74 g, rendimiento: 83%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm) δ 9,57 (sa, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,68 (s, 1 H), 7,61-7,52 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 3,97 (s, 3 H).

5 **Ejemplo 1: Preparación de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona, compuesto de fórmula (I)**

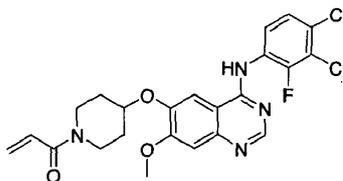
Etapa (1-1): Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 1-acriloilpiperidin-4-ilo, compuesto de fórmula (III)



10 Clorhidrato de 4-metilbencenosulfonato de piperidin-4-ilo (200 g, 685 mmoles), tetrahidrofurano (THF, 1,6 l) y NaHCO₃ (172 g, 2047 mmoles) se añadieron a agua (2 l) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió a esto una disolución preparada añadiendo cloruro de acrililo (56 ml, 519 mmoles) a THF (0,4 l) durante 30 minutos, seguido de agitación durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió MeOH (0,4 l) para extinguir. La disolución se extrajo con éster etílico (2 l) y se lavó con agua (2 l). La capa orgánica se separó, se destiló a presión reducida, y el residuo así obtenido se recristalizó en diclorometano-hexano para obtener el compuesto objetivo (174 g, rendimiento: 82%).

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Etapa (1-2): Preparación de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi) piperidin-1-yl) prop-2-en-1-ona, compuesto de fórmula (I)

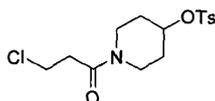


20 Se mezclaron 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (12 g, 34 mmoles) preparado en el ejemplo de preparación 1, 4-metilbencenosulfonato de 1-acriloilpiperidin-4-ilo (16 g, 51 mmoles) preparado en la etapa (1-1), K₂CO₃ (9,4 g, 68 mmoles) y dimetilacetamida (DMAc, 300 ml). La temperatura de reacción se elevó a 70°C, y la mezcla se agitó durante 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con éster etílico (300 ml) y luego se lavó con agua (300 ml). La capa orgánica se separó y se destiló a presión reducida. El residuo así obtenido se solidificó mediante la adición de éster etílico, se filtró y se secó para obtener el compuesto objetivo (12,8 g, rendimiento: 77%).

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (sa, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6,15- 6,08 (m, 1 H), 5,70-5,66 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,87 (m, 2 H), 3,48 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 1,70 (m, 1H).

30 **Ejemplo 2: Preparación de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona, compuesto de fórmula (I)**

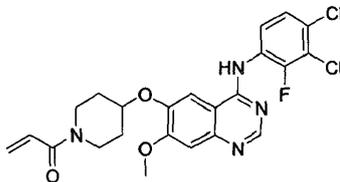
Etapa (2-1): Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 1-(3-cloropropanoil)piperidin-4-ilo, compuesto de fórmula (III)



35 Se mezclaron clorhidrato de 4-metilbencenosulfonato de piperidin-4-ilo (20 g, 68 mmoles) y diclorometano (200 ml), y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron a esto trietilamina (29 ml, 205 mmoles) y cloruro de 3-cloropropionilo (7,9 ml, 82 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con éster etílico (200 ml) y se lavó con agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se destiló a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó para obtener el compuesto objetivo (18 g, rendimiento: 76%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 2H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.64-3.57 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 4H).

Etapa (2-2): Preparación de 1- (4- (3,4-dicloro-2-fluorofenilamino) -7-metoxiquinazolin-6-iloxi) piperidin-1-il) prop-2-en-1 -ona, compuesto de fórmula (I)



5

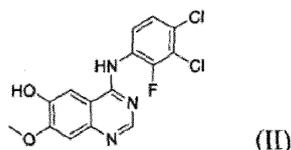
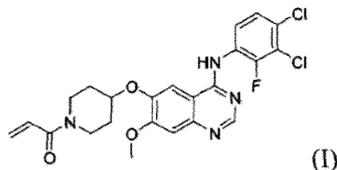
Se repitió el procedimiento de la etapa (1-2) del ejemplo 1, excepto que se usó 4-metilbencenosulfonato de 1-(3-cloropropanoil)piperidin-4-ilo (13 g, 35 mmoles) preparado en la etapa (2-1) anterior, en vez de 4-metilbencenosulfonato de 1-acriloilpiperidin-4-ilo (16 g, 51 mmoles) preparado en la etapa (1-1), para obtener el compuesto objetivo (7,4 g, rendimiento: 58%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (sa, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.15- 6.08 (m, 1 H), 5.70-5.66 (m, 1 H), 4.78 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.87 (m, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H) , 1.70 (m, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el compuesto de fórmula (I), que comprende la etapa de permitir que el compuesto de fórmula (II) reaccione con el compuesto de fórmula (III) en un disolvente aprótico polar inerte en presencia de una base:

5



en donde X es tosiloxi (OT), mesiloxi (OMs), trifluorometanosulfonato, fluorosulfonato o halógeno; y Y es etenilo o halogenoetilo.

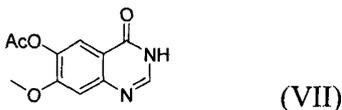
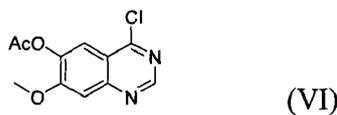
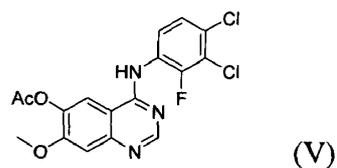
2. El método de la reivindicación 1, en el que el disolvente aprótico polar inerte se selecciona del grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos.

3. El método de la reivindicación 1, en el que la base es un carbonato de metal alcalino seleccionado del grupo que consiste en bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y una mezcla de los mismos.

4. El método de la reivindicación 1, en el que la base se usa en una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares en base a 1 equivalente molar del compuesto de fórmula (II).

5. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara (i) sometiendo un compuesto de fórmula (VII) a una reacción con un agente halogenante en presencia de una base orgánica para producir el compuesto de fórmula (VI), que luego se somete a una reacción con un compuesto de fórmula (VIII) para obtener el compuesto de fórmula (V); y (ii) someter el compuesto de fórmula (V) a una reacción con una disolución de amoníaco en un disolvente prótico polar:

20



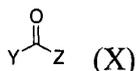
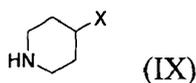
25

6. El método de la reivindicación 5, en el que la base orgánica se selecciona del grupo que consiste en diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilpiridina, morfolina y una mezcla de las mismas.

7. El método de la reivindicación 5, en el que el agente de halogenación se selecciona del grupo que consiste en cloruro de tionilo, oxiclóruo de fósforo y una mezcla de los mismos.

8. El método de la reivindicación 5, en el que el disolvente prótico polar se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol y una mezcla de los mismos.

- 5 9. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (III) se prepara permitiendo que el compuesto de fórmula (IX) o su sal reaccione con el compuesto de fórmula (X) en presencia de una base o un agente de acoplamiento de amida:



- 10 en donde X e Y son los mismos que se han definido en la reivindicación 1; y Z es halógeno o hidroxilo.

10. El método de la reivindicación 9, en el que la reacción entre el compuesto de fórmula (IX) o su sal y el compuesto de fórmula (X) se realiza en un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico y agua; y el disolvente orgánico es tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

- 15 11. El método de la reivindicación 9, en el que la base utilizada en la reacción entre el compuesto de fórmula (IX) o su sal y el compuesto de fórmula (X) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de cesio, diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, dietilamina, y una mezcla de los mismos.

- 20 12. El método de la reivindicación 9, en el que el agente de acoplamiento de amida se selecciona del grupo de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, *N,N'*-díciclohexilcarboimida, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, *N,N'*-diisopropilcarboimida, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio y una mezcla de los mismos.

13. El método de la reivindicación 9, en el que la sal del compuesto de fórmula (IX) es una sal de clorhidrato o bromhidrato.