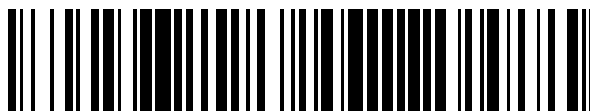


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 197**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**C07D 239/94** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2012 PCT/KR2012/008077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13051883**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12838558 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 2763981**

54 Título: **Procedimiento de preparación de clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6- iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona y productos intermedios usados en el mismo**

30 Prioridad:

**05.10.2011 KR 20110101422**

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

**24.07.2020**

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)  
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon,  
Hwaseong-si  
Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**BANG, KEUK CHAN;  
MOON, YOUNG HO y  
CHANG, YOUNG KIL**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 775 197 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

Procedimiento de preparación de clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona y productos intermedios usados en el mismo

5

## Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método mejorado de preparación de clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona, que inhibe de forma selectiva y eficaz el crecimiento de células cancerosas inducido por la sobreexpresión de un receptor del factor de crecimiento epidérmico y evita el desarrollo de resistencia a los fármacos causada por la mutación de una tirosina quinasa, y los productos intermedios usados en el mismo.

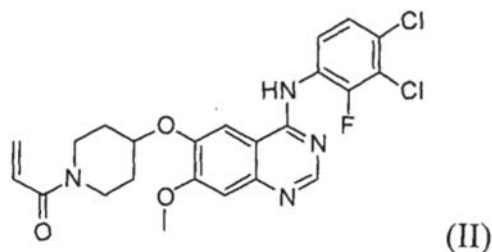
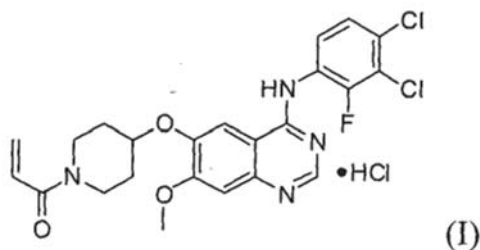
10

## Antecedentes de la invención

El siguiente clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona de fórmula (I) es un importante fármaco que tiene actividades antiproliferativas tales como actividad antitumoral, que se puede usar para tratar de forma selectiva y eficaz la resistencia a los fármacos causada por la mutación de la tirosina quinasa. Su forma de base libre, es decir, la 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona, que tiene la siguiente fórmula (II), se identifica como el número de registro CAS 1092364-38-9.

15

20

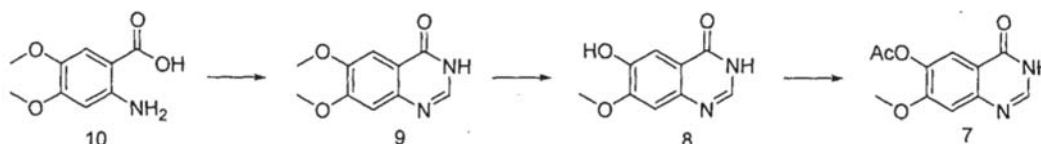


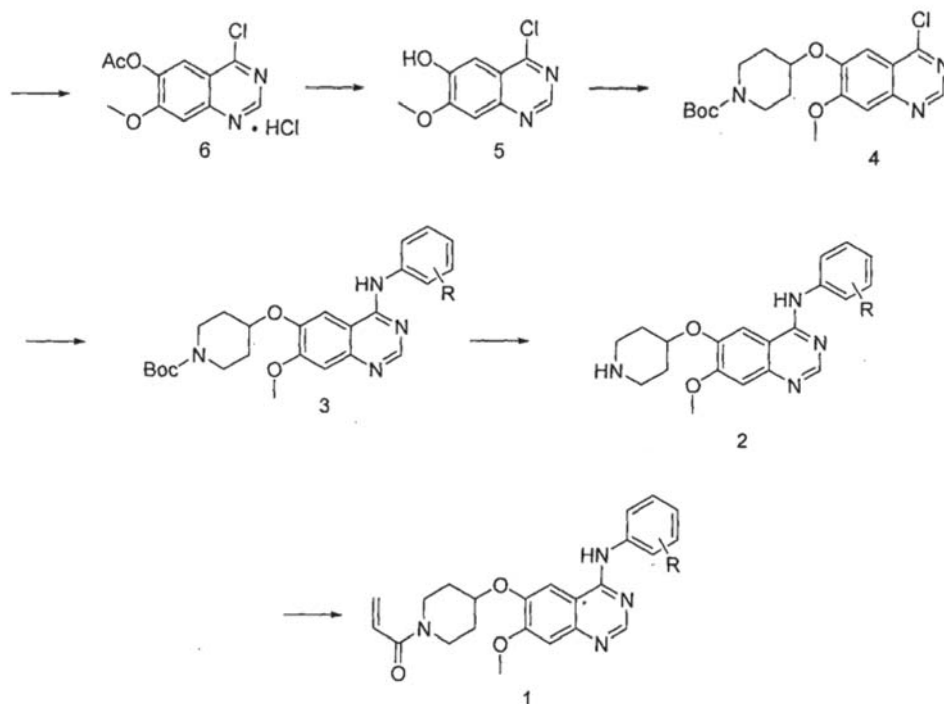
25

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse mediante, por ejemplo, el método desvelado en la patente coreana n.º 1013319, mostrándose su mecanismo de reacción en el siguiente Esquema de reacción 1. El compuesto de fórmula (II) preparado de acuerdo con el Esquema de reacción 1 puede hacerse reaccionar luego con ácido clorhídrico para producir el compuesto de fórmula (I).

30

## &lt;Esquema de reacción 1&gt;





5

en donde R es halógeno.

10 En el Esquema de reacción 1, un compuesto de fórmula 10 se somete a una reacción de condensación con clorhidrato de formamidina a una temperatura alta (por ejemplo, 210 °C) para producir un compuesto de fórmula 9, que luego se somete a una reacción con *L*-metionina en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido metanosulfónico), por lo que el grupo metilo de la posición de C-6 del compuesto de fórmula 9 se elimina para producir un compuesto de fórmula 8.

15 Posteriormente, el compuesto de fórmula 8 se somete a una reacción de protección en una base (por ejemplo, piridina) y ácido acético anhidro para producir un compuesto de fórmula 7, que luego se somete a una reacción con un ácido inorgánico (por ejemplo, cloruro de tionilo u oxiclorigano de fósforo) en presencia de una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida en condiciones de reflujo para producir un compuesto de fórmula 6 en forma de hidrociorato.

20 El compuesto de fórmula 6 se añade bajo agitación a una solución de alcohol que contiene amoníaco (por ejemplo, una solución de metanol que contiene amoníaco 7 N), mediante lo que el grupo acetilo se elimina para producir un compuesto de fórmula 5. El compuesto de fórmula 5 se somete a la reacción de Mitsunobu con 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo para producir un compuesto de fórmula 4, que luego se somete a una reacción de sustitución con anilina en un disolvente orgánico (por ejemplo, 2-propanol o acetonitrilo) para producir un compuesto de fórmula 3. Se pueden emplear azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de di-*t*-butilo y trifenilfosfina para la reacción de Mitsunobu. El compuesto de fórmula 3 se somete a una reacción con un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico pesado) en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano), mediante lo que el grupo *t*-butoxicarbonilo se elimina para producir un compuesto de fórmula 2.

30 Posteriormente, para la producción de un compuesto de fórmula 1 (es decir, el compuesto de fórmula (II) de la presente invención), el compuesto de fórmula 2 se somete a una reacción de acilación con cloruro de acrililo en una mezcla de un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano) y agua, o en diclorometano, en presencia de una base inorgánica u orgánica (por ejemplo, bicarbonato de sodio, piridina o trietilamina). Como alternativa, el compuesto de fórmula 2 se somete a una reacción de condensación con ácido acrílico en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, hexafluorofosfato-metanaminio de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametileuropio (HATU)).

40 De acuerdo con el método anterior, sin embargo, la etapa para preparar el compuesto de fórmula 9 es peligrosa, ya que se realiza a alta temperatura sin disolvente, y la reacción puede no ser uniforme. Además, se usa una cantidad excesiva de cloruro de tionilo en la etapa para preparar el compuesto de fórmula 5, dando lugar a dificultades en las etapas posteriores. Por consiguiente, este método no es factible para la comercialización.

Los principales inconvenientes del método anterior de preparación del compuesto de fórmula (I) residen en que el rendimiento del producto final en la reacción acrílica es muy bajo (es decir, del 13 %) y que la reacción se ve acompañada de una serie de reacciones secundarias, lo que requiere una etapa de purificación mediante cromatografía en columna. Además, cuando el compuesto de fórmula 3 se prepara mediante la reacción de Mitsunobu, se formarían distintos subproductos, lo que requiere una etapa de purificación mediante cromatografía en columna. Dado que, en este caso, se requiere un costoso gel de sílice y una cantidad excesiva de disolventes de fase móvil, el método anterior no es factible para la comercialización.

Por lo tanto, los presentes inventores se han esforzado en desarrollar un método novedoso de preparación del compuesto de fórmula (I) con alta pureza y alto rendimiento, siendo el método económico y adecuado para la comercialización.

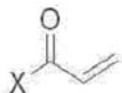
### Sumario de la invención

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un método de preparación de clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona.

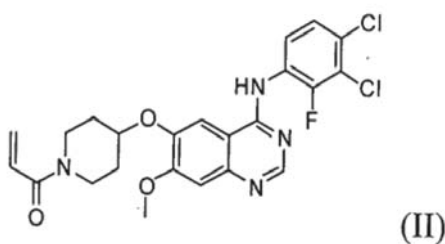
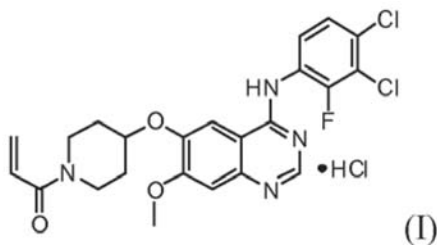
Es otro objeto de la presente invención proporcionar productos intermedios usados en la preparación de clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona.

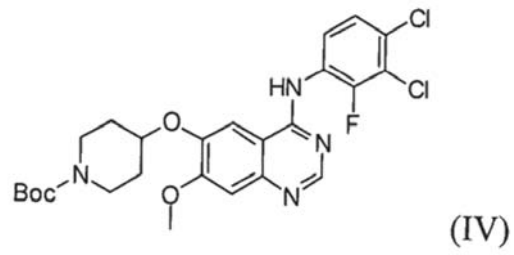
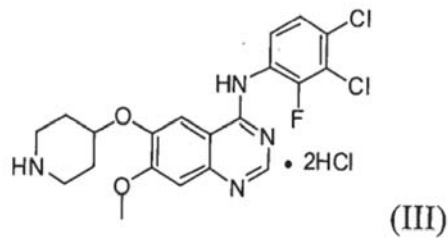
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona de fórmula (I), que comprende las etapas de:

- (1) someter un compuesto de fórmula (VIII) a una reacción con un agente halogenante en presencia de una base orgánica, seguida de una reacción con un compuesto de fórmula (X), para producir un compuesto de fórmula (VI);
- (2) someter el compuesto de fórmula (VI) a una reacción con una solución de amoníaco en un disolvente prótico polar para producir un compuesto de fórmula (V);
- (3) someter el compuesto de fórmula (V) a una reacción con un compuesto de fórmula (IX) en un disolvente aprótico polar inerte en presencia de una base para producir un compuesto de fórmula (IV);
- (4) someter el compuesto de fórmula (IV) a una reacción con ácido clorhídrico en un disolvente inerte para producir un compuesto de fórmula (III);
- (5) someter el compuesto de fórmula (III) a una reacción de acrilación con

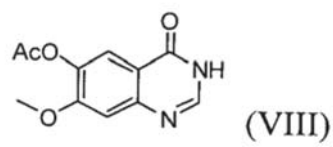
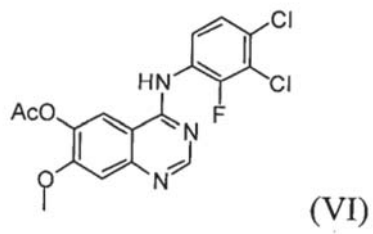
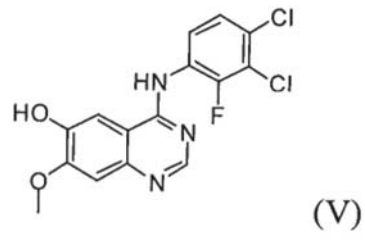


- (en donde X es halógeno) en presencia de una base para producir un compuesto de fórmula (II); y
- (6) someter el compuesto de fórmula (II) a una reacción con ácido clorhídrico para producir el compuesto de fórmula (I):

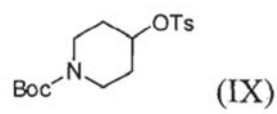


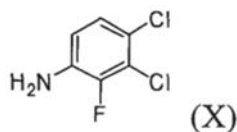


5



10



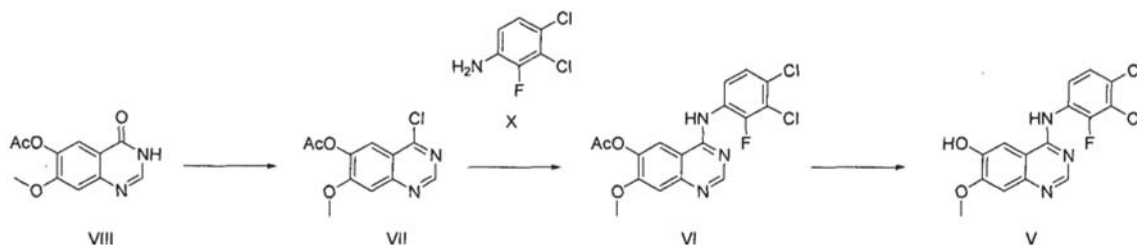


De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan diclorhidrato de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina de fórmula (III), 4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de fórmula (IV) y 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ol de fórmula (V), que se pueden usar como productos intermedios para preparar el compuesto de fórmula (I).

### Descripción detallada de la invención

El presente método se puede llevar a cabo como se muestra en los Esquemas de reacción 2 a 6 que se presentan a continuación. Las etapas (1) y (2) del presente método se pueden llevar a cabo de acuerdo con el Esquema de reacción 2:

<Esquema de reacción 2>



En la Etapa (1), se somete el compuesto de fórmula (VIII) como material de partida a una reacción con un agente halogenante en un disolvente tal como tolueno o benceno en presencia de una base orgánica, seguido de una reacción con el compuesto de fórmula (X), para producir acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ilo de fórmula (VI).

El compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse mediante el método desvelado en la patente coreana nº 1013319.

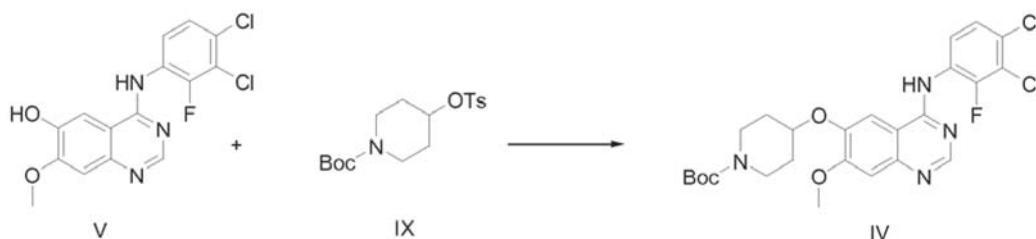
La base orgánica usada en la Etapa (1) del presente método puede seleccionarse del grupo que consiste en diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilpiridina, morfolina y una mezcla de las mismas; y el agente halogenante puede seleccionarse del grupo que consiste en cloruro de tionilo, cloruro de fosforosoxi y una mezcla de los mismos.

La reacción puede realizarse a una temperatura de 50 °C a 150 °C, preferentemente de 60 °C a 90 °C, más preferentemente, a aproximadamente 75 °C. Como resultado de la reacción con el agente halogenante, el compuesto de fórmula (VII) puede prepararse como está contenido en el disolvente orgánico, que no se puede separar fácilmente. Posteriormente, el compuesto de fórmula (VII) contenido en el disolvente orgánico se somete a una reacción con el compuesto de fórmula (X) para producir acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ilo de fórmula (VI).

En la Etapa (2), el compuesto de fórmula (VI) preparado en la Etapa (1) se somete a una reacción con una solución de amoníaco o gas de amoníaco en un disolvente prótico polar (por ejemplo, metanol, etanol y propanol) a una temperatura de 0 °C a 40 °C, preferentemente, de 10 °C a 30 °C, más preferentemente, de aproximadamente 25 °C, para producir 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ol de fórmula (V).

En la Etapa (3), como se ilustra en el Esquema de reacción 3, el compuesto de fórmula (V) se somete a una reacción con 4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de fórmula (IX) en un disolvente aprótico polar inerte en presencia de una base para producir 4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de fórmula (IV).

## &lt;Esquema de reacción 3&gt;



El disolvente aprótico polar inerte usado en la Etapa (3) del presente método se puede seleccionar del grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos. La base puede ser una sal de carbonato de metal alcalino seleccionada del grupo que consiste en hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y una mezcla de los mismos. La base se usa en una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares basándose en 1 equivalente molar del compuesto de fórmula (V). La reacción puede realizarse a una temperatura de 60 °C a 100 °C, preferentemente, de 70 °C a 90 °C, más preferentemente de aproximadamente 80 °C.

De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (IV) se puede preparar con alta pureza y alto rendimiento mediante recristalización simple con  $K_2CO_3$  en la Etapa (3) del presente método. Por el contrario, de acuerdo con el método convencional desvelado en la patente coreana n.º 1013319, es necesario emplear el costoso azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) como reactivo principal y purificar el producto mediante cromatografía en columna. Por consiguiente, el método convencional no solo es poco económico, sino que también es poco eficaz en comparación con el presente método en términos de rendimiento y de pureza (véase la Tabla 1).

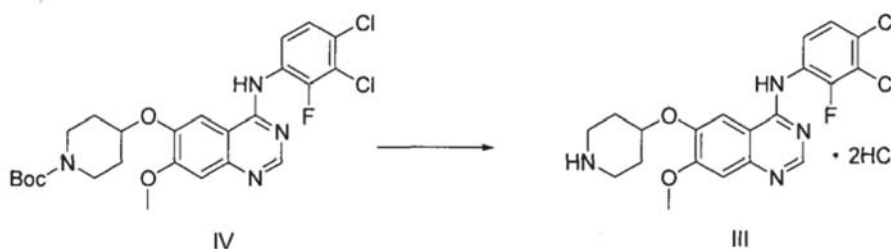
&lt;Tabla 1&gt;

	Reactivos principales*		Método de purificación	Rendimiento	Pureza
Método convencional	DIAD	1.300.000 KRW/kg	Cromatografía en columna	73%	95 %
Presente método	$K_2CO_3$	61.000 KRW/kg	Recristalización	83 %	> 98 %

\*Precio basado en el Manual de Aldrich (2009-2010)

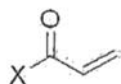
En la Etapa (4), como se representa en el Esquema de reacción 4, el compuesto de fórmula (IV) se somete a una reacción con ácido clorhídrico en un disolvente inerte para producir diclorhidrato de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina de fórmula (III).

## &lt;Esquema de reacción 4&gt;



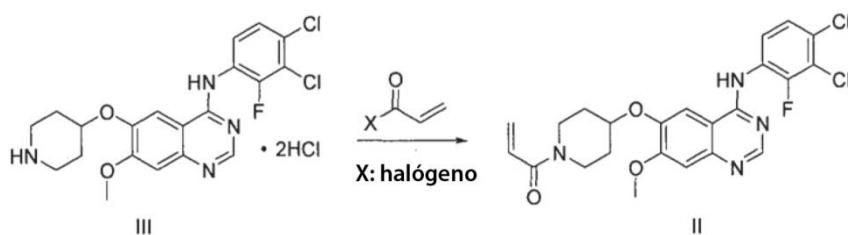
El disolvente inerte usado en la Etapa (4) del presente método puede seleccionarse del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetona y una mezcla de los mismos. El ácido clorhídrico se puede usar en una cantidad de 3 a 10 equivalentes molares basándose en 1 equivalente molar del compuesto de fórmula (IV). La reacción se puede realizar bajo agitación durante 1 a 24 horas a una temperatura de 0 °C a 60 °C, preferentemente, de 10 °C a 40 °C, más preferentemente de aproximadamente 25 °C.

En la Etapa (5), como se muestra en el Esquema de reacción 5, el compuesto de fórmula (III) se somete a una reacción de acrilación con



(en donde X es halógeno), por ejemplo, cloruro de acrililo en presencia de una base para producir 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona de fórmula (II).

## &lt;Esquema de reacción 5&gt;



5 La Etapa (5) del presente método se puede realizar 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 dicho disolvente orgánico y agua. Se prefiere una mezcla de un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, 1,4-dioxano y acetonitrilo, y agua.

10 La base empleada en la Etapa (5) se puede seleccionar del grupo que consiste en una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina o dietilamina. En esta reacción, la base se puede usar en una cantidad de 3 a 5 equivalentes molares basándose en 1 equivalente molar del compuesto de fórmula (III). La reacción acrílica se puede realizar bajo agitación durante de 20 minutos a 3 horas a una temperatura de -30 °C a 20 °C, Preferentemente, de aproximadamente 0 °C.

15 Tras finalizar la reacción, la mezcla resultante se somete a recristalización con una acetona acuosa en una cantidad de 15 a 30 (p/v) veces basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (III).

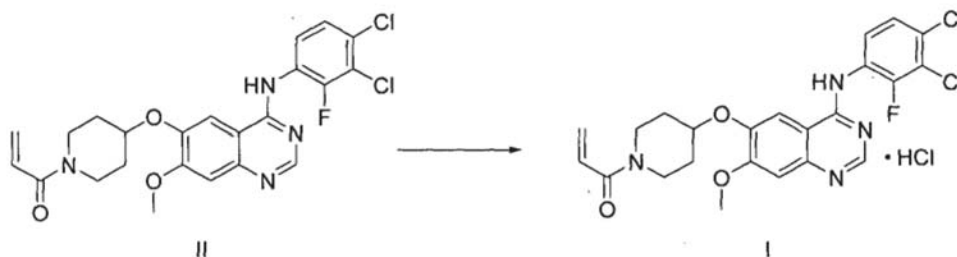
20 De acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar con alta pureza y rendimiento mediante recristalización simple en la Etapa (5) del presente método. Entretanto, de acuerdo con el método convencional desvelado en la patente coreana n.º 1013319, requiere la purificación del producto mediante cromatografía en columna. Por consiguiente, el método convencional es poco eficaz en comparación con el presente método en términos de rendimiento y pureza (véase la Tabla 2).

&lt;Tabla 2&gt;

	Método de purificación	Rendimiento	Pureza
Método convencional	Cromatografía en columna	13 %	95 %
Presente método	Recristalización (solución acuosa de acetona)	75 %	>98 %

30 En la Etapa (6), como se demuestra en el Esquema de reacción 6, el compuesto de fórmula (II) se somete a una reacción con ácido clorhídrico en un disolvente orgánico para producir clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona de fórmula (I).

## &lt;Esquema de reacción 6&gt;



35 El disolvente orgánico usado en la Etapa (6) del presente método puede seleccionarse del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano y una mezcla de los mismos. La reacción se puede realizar a una temperatura de 0 °C a 60 °C, preferentemente, de 10 °C a 40 °C, más preferentemente de aproximadamente 25 °C.

40 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos novedosos tales como diclorhidrato de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina de fórmula (III), 4-(4-(3,4-dicloro-2-

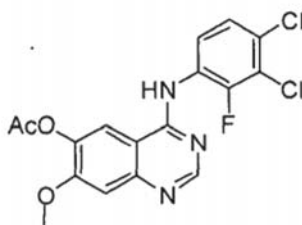


5 fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo de fórmula (IV) y 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ol de fórmula (V)), que son los productos intermedios clave usados en el presente método. Estos compuestos se pueden usar en la preparación de clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona de fórmula (I), que inhibe de forma selectiva y eficaz el crecimiento de células cancerosas inducido por la sobreexpresión de un receptor del factor de crecimiento epidérmico y evita el desarrollo de resistencia a los fármacos causada por la mutación de una tirosina quinasa.

10 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmulas (I) y (II) se pueden preparar con un alto rendimiento mediante un método simple y de bajo coste. De acuerdo con el presente método, el compuesto de fórmula (VIII) se puede convertir de manera sencilla en el compuesto de fórmula (VI) *in situ*, y el compuesto de fórmula (V) se puede producir sin ninguna etapa especial de purificación. Además, el método convencional de preparación de los compuestos de fórmula (II), (III) y (IV) requiere una etapa de purificación o extracción adicional mediante, por ejemplo, cromatografía en columna, lo que le hace menos factible para la comercialización. Sin embargo, el presente método permite producir el producto final con alta pureza y alto rendimiento mediante la adición de un disolvente a la mezcla de reacción para producir el producto en fase sólida, y recristalizar y filtrar el producto.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

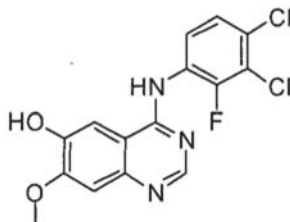
20 **Ejemplo 1: Preparación de acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (el compuesto de fórmula (VI))**



25 Se añadió acetato de 7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-ilo (100 g) a tolueno (850 ml) y *N,N*-diisopropil-etilamina (82,5 ml). Se añadió cloruro de fosforosoxi (100 ml) a lo largo de 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. Tras finalizar la reacción, se enfrió la mezcla resultante hasta 25 °C. El sólido así obtenido se filtró a presión reducida y se lavó con tolueno (400 ml). Se añadió isopropanol (1.000 ml) al sólido, que luego se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se filtró y se lavó con isopropanol (400 ml). El sólido se secó a 40 °C en un horno para producir el compuesto de fórmula (VI) (143 g, rendimiento: 83 %).

30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 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).

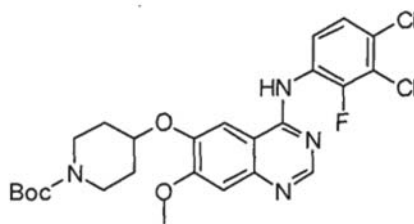
35 **Ejemplo 2: Preparación de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ol (el compuesto de fórmula (V))**



40 Se mezcló el acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ilo (100 g) con metanol (1.000 ml). La mezcla se enfrió hasta de 10 a 15 °C, se le añadió una solución de amoníaco (460 g) y se agitó durante 3 horas a 25 °C. El sólido así obtenido se filtró y se lavó con una mezcla de disolventes de metanol (200 ml) y agua (200 ml). El sólido resultante se secó a 40 °C en un horno para producir el compuesto de fórmula (V) (74 g, rendimiento: 83 %).

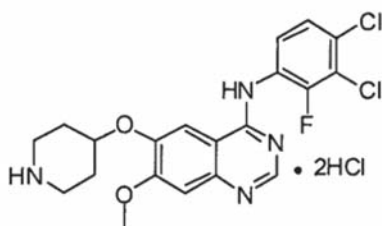
45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) δ 9,57 (a, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

**Ejemplo 3: Preparación de 4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (el compuesto de fórmula (IV))**



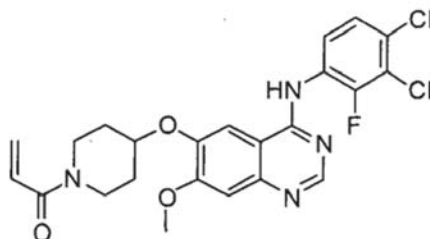
- Se mezcló 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ol (60 g) con *N*-dimetilformamida (360 ml) con agitación, seguido de la adición de 4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 g) y carbonato de potasio (72 g) a la mezcla. La temperatura de reacción se elevó a 70 °C y la mezcla se agitó durante 14 horas. La temperatura de la solución resultante se enfrió hasta 25 °C, y se añadió lentamente agua (480 ml) a la misma. El sólido así obtenido se filtró y se secó. El sólido se disolvió en un disolvente mixto (600 ml) de diclorometano y metanol. Luego, se añadió carbono activo (6 g) a ello, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de Celite, se destiló a presión reducida, se le añadió acetona (300 ml) y se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetona (100 ml). El sólido se secó a 40 °C en un horno para producir el compuesto de fórmula (IV) (75 g, rendimiento: 83 %).  
 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) δ 8,69 (s, 1H), 8,47 (t, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

- Ejemplo 4: Preparación de diclorhidrato de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (el compuesto de fórmula (III))**



- Se añadió acetona (740 ml) a 4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 g), que luego se agitó. La mezcla se añadió con ácido clorhídrico (145 ml) durante 10 minutos y se agitó durante 5 horas. Tras finalizar la reacción, la mezcla resultante se filtró y el sólido así obtenido se lavó con acetona (73 ml). El sólido se secó a 30 °C en un horno para producir el compuesto de fórmula (III) (71 g, rendimiento: 99 %).  
 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8,12,95 (s a, 1H), 9,42 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,69-7,56 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,29-3,20 (m, 4H), 2,33-2,30 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H).

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

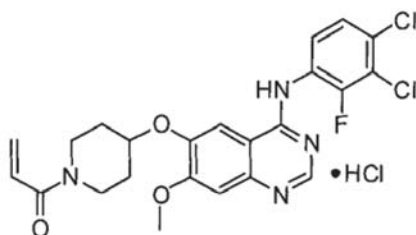


- Se añadieron diclorhidrato de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (100 g) e hidrogenocarbonato de sodio (66 g) a una mezcla disolvente de tetrahidrofurano (630 ml) y agua (1 l), y se enfrió la temperatura de la mezcla de reacción hasta 0 °C con agua helada. Se añadió lentamente cloruro de acrililo (24 ml) diluido con tetrahidrofurano (370 ml) a la mezcla de reacción durante 30 minutos, seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos. Tras finalizar la reacción, se añadió acetona acuosa (2,0 l) a la mezcla resultante, que se agitó durante 12 horas y se filtró para producir 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (72 g, rendimiento: 75 %). El sólido así obtenido se disolvió en un disolvente mixto de

diclorometano (200 ml) y metanol (100 ml), se añadió acetato de etilo (1,2 l) y se agitó durante 12 horas. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El sólido se secó a 40 °C en un horno para producir el compuesto de fórmula (II) (55 g, rendimiento: 76 %, rendimiento total = 57 %).

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ 8,68(s, 1H), 8,39 (t, 3H), 7,31 (m, 3H), 6,61 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 1,86 (m, 4H).

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



10

Se añadió 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (150 g) a metanol (700 ml). A ello, se añadió ácido clorhídrico (38,2 ml) diluido con metanol (300 ml), seguido de agitación durante 24 horas. El sólido así obtenido se filtró y se lavó con acetona (100 ml). El sólido resultante se secó a 40 °C en un horno durante 24 horas para producir el compuesto de fórmula (I) (131 g, rendimiento: 81 %).

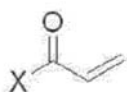
15

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 MHz, ppm)  $\delta$ 12,31 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,12-6,06 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,06-3,88 (m, 5H), 3,51 (t, 1H), 3,32 (t, 1H), 2,10 (t, 1H), 1,60 (t, 1H).

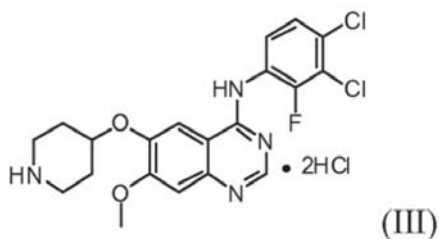
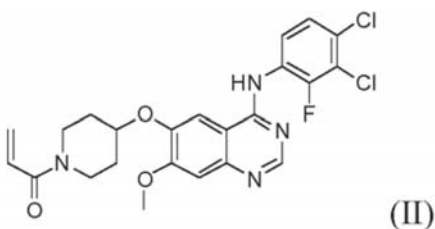
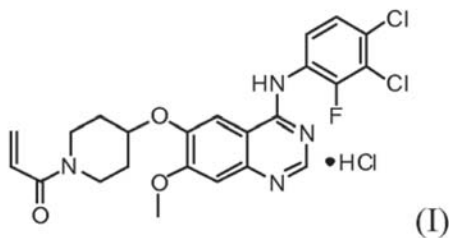
## REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un clorhidrato de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona de fórmula (I), que comprende las etapas de:

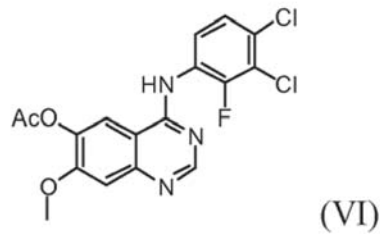
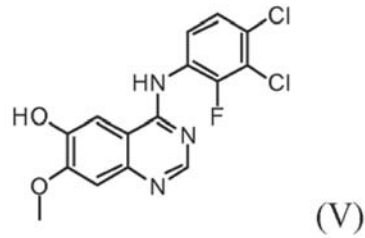
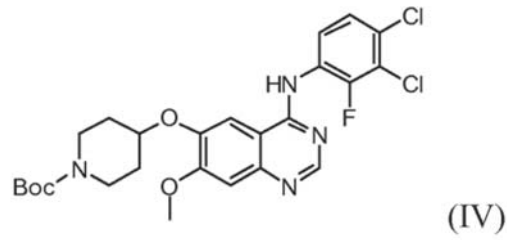
- 5 (1) someter un compuesto de fórmula (VIII) a una reacción con un agente halogenante en presencia de una base orgánica, seguida de una reacción con un compuesto de fórmula (X), para producir un compuesto de fórmula (VI);  
 10 (2) someter el compuesto de fórmula (VI) a una reacción con una solución de amoníaco en un disolvente prótico polar para producir un compuesto de fórmula (V);  
 (3) someter el compuesto de fórmula (V) a una reacción con un compuesto de fórmula (IX) en un disolvente aprótico polar inerte en presencia de una base para producir un compuesto de fórmula (IV);  
 (4) someter el compuesto de fórmula (IV) a una reacción con ácido clorhídrico en un disolvente inerte para producir un compuesto de fórmula (III);  
 15 (5) someter el compuesto de fórmula (III) a una reacción de acrilación con



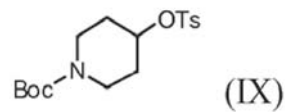
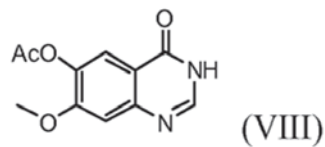
- (en donde X es halógeno) en presencia de una base para producir un compuesto de fórmula (II); y  
 20 (6) someter el compuesto de fórmula (II) a una reacción con ácido clorhídrico para producir el compuesto de fórmula (I):



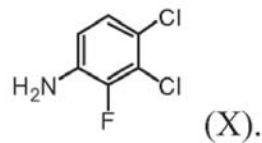
25



5



10



2. El método de la reivindicación 1, en donde la Etapa (1) se realiza en un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en tolueno, benceno y una mezcla de los mismos.

15

3. El método de la reivindicación 1, en donde dicha base orgánica de la Etapa (1) se selecciona entre el grupo que consiste en diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilpiridina, morfolina y una mezcla de las mismas.

20

4. El método de la reivindicación 1, en donde dicho agente halogenante de la Etapa (1) se selecciona entre el grupo que consiste en cloruro de tionilo, cloruro de fosforosoxi y una mezcla de los mismos.

5. El método de la reivindicación 1, en donde dicho disolvente prótico polar de la Etapa (2) se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propanol y una mezcla de los mismos.

6. El método de la reivindicación 1, en donde dicho disolvente aprótico polar inerte de la Etapa (3) se selecciona entre el grupo que consiste en *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, dimetilsulfóxido y una mezcla de los mismos.

5 7. El método de la reivindicación 1, en donde dicha base de la Etapa (3) es una sal de carbonato de metal alcalino seleccionada del grupo que consiste en hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y una mezcla de los mismos.

10 8. El método de la reivindicación 7, en donde dicha base se emplea en una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares basándose en 1 equivalente molar del compuesto de fórmula (V).

9. El método de la reivindicación 1, en donde dicho disolvente inerte de la Etapa (4) se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, acetato de metilo, acetona y una mezcla de los mismos.

15 10. El método de la reivindicación 1, en donde dicho ácido clorhídrico de la Etapa (4) se emplea en una cantidad de 3 a 10 equivalentes molares basándose en 1 equivalente molar del compuesto de fórmula (IV).

20 11. El método de la reivindicación 1, en donde la Etapa (5) se realiza en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, 1,4-dioxano, acetonitrilo, diclorometano, tetracloruro de carbono, cloroformo, *N,N*-dimetilformamida y dimetilsulfóxido, o una mezcla de dicho disolvente orgánico y agua.

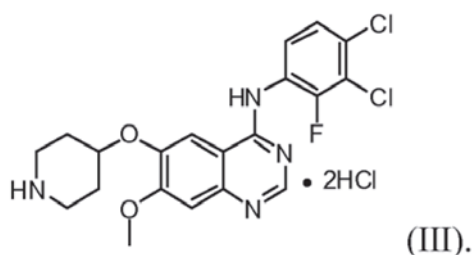
25 12. El método de la reivindicación 1, en donde dicha base de la Etapa (5) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de cesio, diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y dietilamina.

13. El método de la reivindicación 1, en donde dicha base de la Etapa (5) se emplea en una cantidad de 3 a 5 equivalentes molares basándose en 1 equivalente molar del compuesto de fórmula (III).

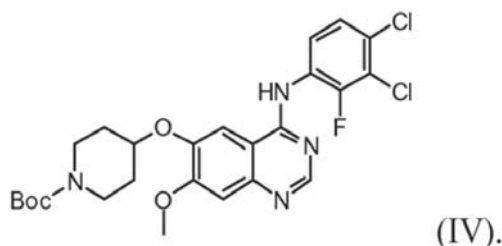
30 14. El método de la reivindicación 1, en donde la Etapa (5) comprende además someter el compuesto de fórmula (II) a recristalización con una acetona acuosa en una cantidad de 15 a 30 (p/v) veces basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (III).

35 15. El método de la reivindicación 1, en donde la Etapa (6) se realiza en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo, 1,4-dioxano y una mezcla de los mismos.

40 16. Diclorhidrato de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina de fórmula (III):



45 17. 4-(4-(3,4-Dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo de fórmula (IV):



18. 4-(3,4-Dicloro-2-fluorofenilamin)-7-metoxiquinazolin-6-ol de fórmula(V):

