



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014007718-5 B1



(22) Data do Depósito: 05/10/2012

(45) Data de Concessão: 22/02/2022

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAR HIDROCLORETO DE 1-(4-(4-(3,4-DICLORO-2-FLUOROFENILAMINO)-7-METOXIUINAZOLIN-6-ILOXI)PIPERIDIN-1-IL)-PROP-2-EN-1-ONA E INTERMEDIÁRIOS USADOS NO MESMO

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; A61K 31/517.

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2011 KR 10-2011-0101422.

(73) Titular(es): HANMI SCIENCE CO., LTD..

(72) Inventor(es): KEUK CHAN BANG; YOUNG HO MOON; YOUNG KIL CHANG.

(86) Pedido PCT: PCT KR2012008077 de 05/10/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/051883 de 11/04/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/03/2014

(57) Resumo: MÉTODO PARA PREPARAR HIDROCLORETO DE 1-(4-(4-(3,4- DICLORO-2-FLUOROFENILAMINO)-7-METOXIUINAZOLIN-6-ILOXI)PIPERIDIN-1-IL)-PROP-2-EN-1-ONA E INTERMEDIÁRIOS USADOS NO MESMO. A presente invenção se refere a um método aprimorado para preparar hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona, que seletiva mente e eficientemente inibe o desenvolvimento de células de câncer induzido por super expressão de um receptor de fator de desenvolvimento de epiderme (EGFR) e evita o desenvolvimento de resistência a fármaco causada por mutação de a tirosina quinase, e intermediários usados no mesmo.

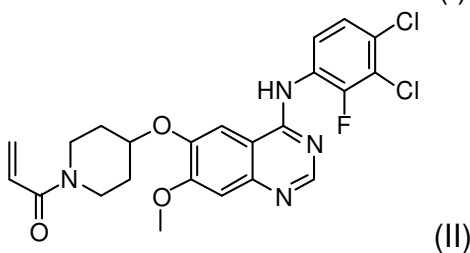
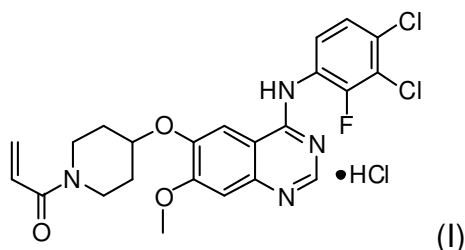
“MÉTODO PARA PREPARAR HIDROCLORETO DE 1-(4-(4-(3,4-DICLORO-2-FLUOROFENILAMINO)-7-METOXIQUINAZOLIN-6-ILOXI)PIPERIDIN-1-IL)-PROP-2-EN-1-ONA E INTERMEDIÁRIOS USADOS NO MESMO”

Campo da Invenção

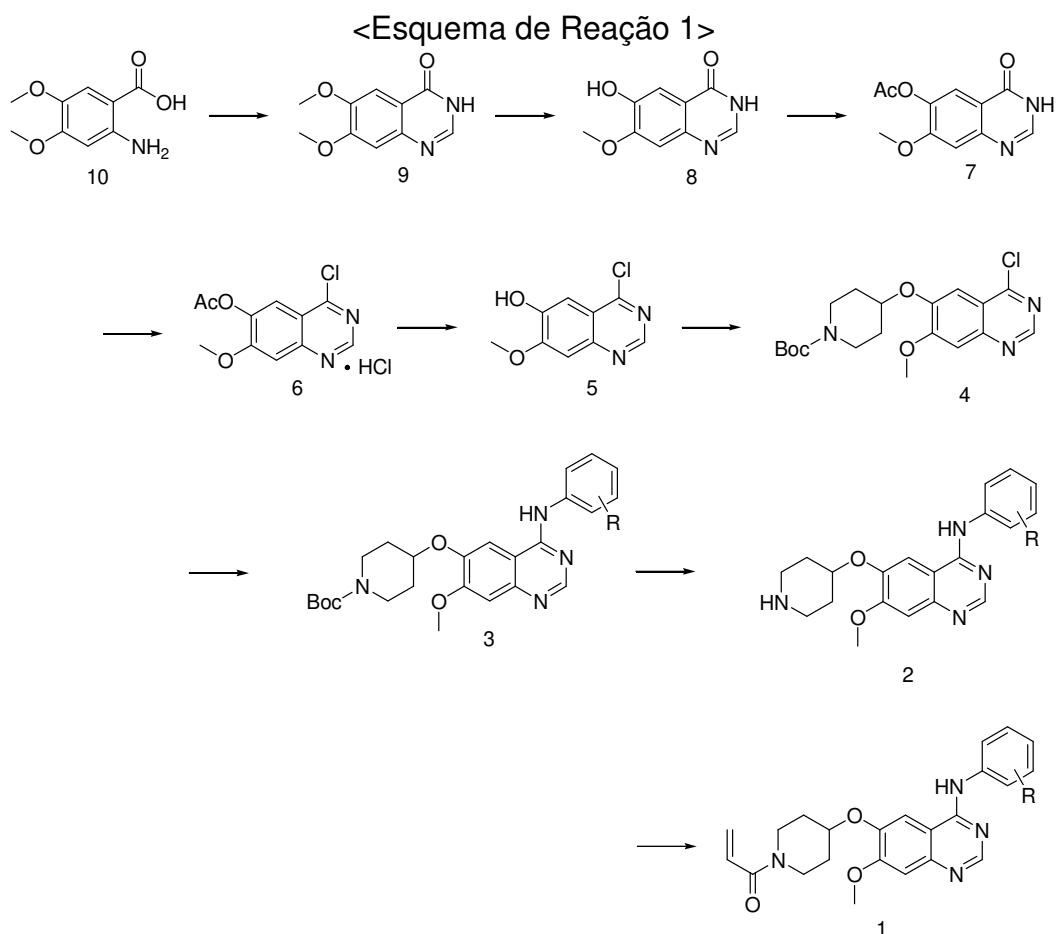
[001] A presente invenção se refere a um método aprimorado para preparar hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona, que seletivamente e eficientemente inibe o desenvolvimento de células de câncer induzido pela super expressão de um receptor de fator de desenvolvimento de epiderme e evita o desenvolvimento de resistência a fármaco causada por mutação de uma tirosina quinase, e intermediários usados no mesmo.

Antecedentes da Invenção

[002] Hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona de fórmula (I) abaixo é um importante fármaco tendo atividades antiproliferativas tais como atividade anti-tumor, que pode ser usado para seletivamente e eficientemente tratar resistência a fármaco causada por mutação de tirosina quinase. A sua forma de base livre, *isto é*, 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona tendo a fórmula (II) abaixo é identificada com o número de registro CAS 1092364-38-9.



[003] O composto de fórmula (II) pode ser preparado, por exemplo, pelo método descrito na patente Coreana No. 1013319, o mecanismo de reação do mesmo sendo mostrado no Esquema de Reação 1 abaixo. O composto de fórmula (II) preparado de acordo com o Esquema de Reação 1 pode então ser reagido com ácido clorídrico para produzir o composto de fórmula (I).



em que R é halogênio.

[004] No Esquema de Reação 1, um composto de fórmula 10 é submetido a uma reação de condensação com hidrocloreto de formamidina a uma alta temperatura (por exemplo, 210 °C) para produzir um composto de fórmula 9, que é então submetido a uma reação com *L*-metionina em um ácido orgânico (por exemplo, ácido metanosulfônico), com o que o grupo metila na posição de C-6 do composto de fórmula 9 é removido para produzir um composto de fórmula 8.

[005] Subsequentemente, o composto de fórmula 8 é submetido a uma reação de proteção em uma base (por exemplo, piridina) e ácido acético anídrico para produzir um composto de fórmula 7, que é então submetido a uma reação com um ácido inorgânico (por exemplo, cloreto de tionila ou oxi-cloreto de fósforo) na presença de uma quantidade catalítica de *N,N*-dimetilformamida sob uma condição de refluxo para produzir um composto de fórmula 6 na forma hidrocloreto.

[006] O composto de fórmula 6 é adicionado sob agitação a uma solução alcoólica contendo amônia (por exemplo, uma solução de metanol contendo amônia 7N), com o que o grupo acetila é removido para produzir um composto de fórmula 5. O composto de fórmula 5 é submetido à reação de Mitsunobu com *tert*-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato para produzir um composto de fórmula 4, que é então submetido a uma reação de substituição com anilina em um solvente orgânico (por exemplo, 2-propanol ou acetonitrila) para produzir um composto de fórmula 3. Diisopropil azodicarboxilato, dietil azodicarboxilato ou di-*t*-butil azodicarboxilato, e trifenilfosfina pode ser empregado para a reação de Mitsunobu. O composto de fórmula 3 é submetido a uma reação com um ácido orgânico ou inorgânico (por exemplo, ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico pesado) em um solvente orgânico (por exemplo, diclorometano), com o que o grupo *t*-butoxicarbonil é removido para produzir um composto de fórmula 2.

[007] Subsequentemente, para a produção de um composto de fórmula 1 (*isto* é, o composto de fórmula (II) da presente invenção), o composto de fórmula 2 é submetido a uma reação de acilação com cloreto de acrilóila em uma mistura de um solvente orgânico (por exemplo, tetrahidrofurano) e água, ou em diclorometano, na presença de uma base inorgânica ou orgânica (por exemplo, bicarbonato de sódio, piridina ou trietilamina). Alternativamente, o composto de fórmula 2 é submetido a uma reação de condensação com ácido acrílico na presença de um agente de acoplamento (por exemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) ou európio

hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil (HATU)).

[008] De acordo com o método acima, entretanto, a etapa para preparar o composto de fórmula 9 é perigosa uma vez que a mesma é conduzida a uma alta temperatura sem um solvente, e a reação pode não proceder uniformemente. Adicionalmente, uma quantidade excessiva de cloreto de tionila é usada na etapa para preparar o composto de fórmula 5, ocasionando dificuldades nas etapas subsequentes. Assim, esse método não é possível para comercialização.

[009] Os principais inconvenientes do método acima para preparar o composto de fórmula (I) residem em que o rendimento do produto final na reação acrílica é muito baixo (*isto é*, 13%) e que a reação é acompanhada por uma série de reações colaterais, que requer uma etapa de purificação por cromatografia de coluna. Ainda, quando o composto de fórmula 3 é preparado pela reação de Mitsunobu, vários subprodutos podem ser formados, que necessita da etapa de purificação por cromatografia de coluna. Uma vez que sílica gel antieconômica e uma quantidade excessiva de solventes de fase móvel é necessária em tais casos, o método acima não é possível para comercialização.

[010] Portanto, os presentes inventores se esforçaram em desenvolver um novo método para preparar o composto de fórmula (I) em alta pureza e rendimento, o método sendo econômico e adequado para comercialização.

Sumário da Invenção

[011] Assim sendo, é um objetivo da presente invenção proporcionar um método para preparar hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona.

[012] É outro objetivo da presente invenção proporcionar intermediários usados na preparação de hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona.

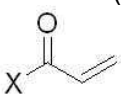
[013] De acordo com um aspecto da presente invenção, é proporcionado um método para preparar hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona de fórmula (I), que compreende as etapas de:

(1) submeter um composto de fórmula (VIII) a uma reação com um agente de halogenação na presença de uma base orgânica, seguido por uma reação com um composto de fórmula (X), para produzir um composto de fórmula (VI);

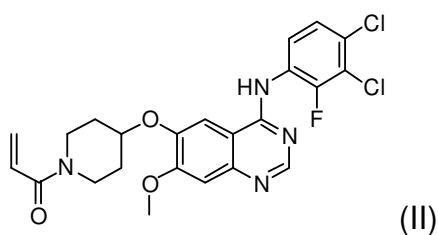
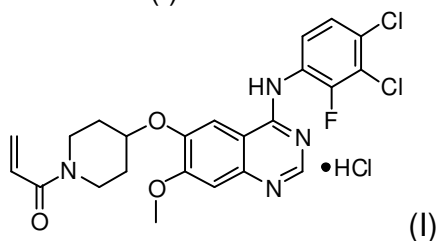
(2) submeter o composto de fórmula (VI) a uma reação com uma solução de amônia em um solvente prótico polar para produzir um composto de fórmula (V);

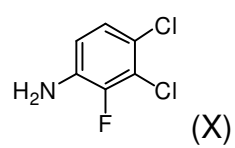
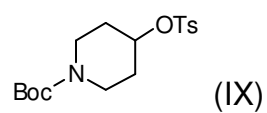
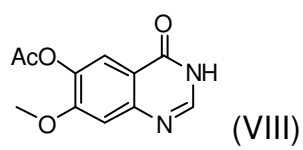
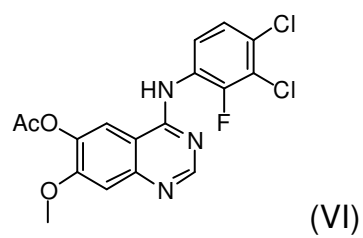
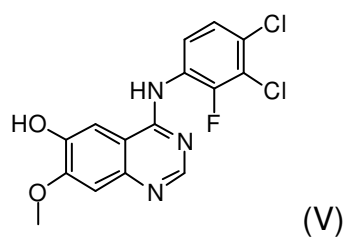
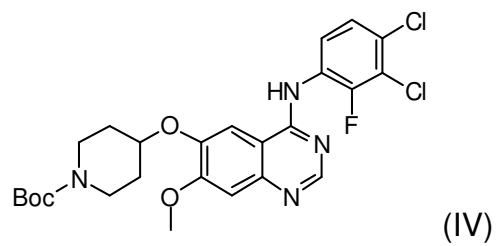
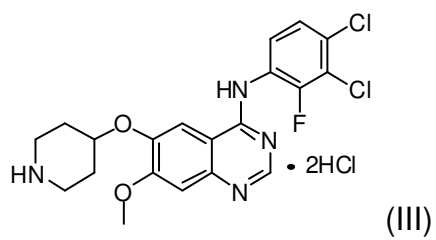
(3) submeter o composto de fórmula (V) a uma reação com um composto de fórmula (IX) em um solvente prótico polar inerte na presença de uma base para produzir um composto de fórmula (IV);

(4) submeter o composto de fórmula (IV) a uma reação com ácido clorídrico em um solvente inerte para produzir um composto de fórmula (III);

(5) submeter o composto de fórmula (III) a uma reação de acilação com  (em que X é halogênio) na presença de uma base para produzir um composto de fórmula (II); e

(6) submeter o composto de fórmula (II) a uma reação com ácido clorídrico para produzir o composto de fórmula (I):



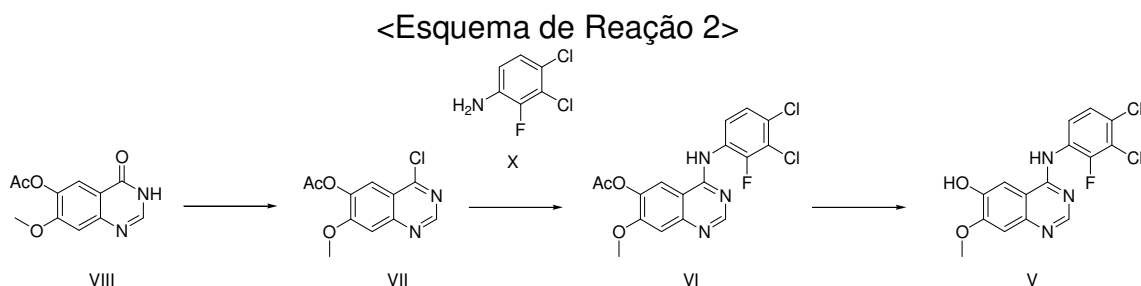


[014] De acordo com outro aspecto da presente invenção, é proporcionado

dihidrocloridrato de N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina de fórmula (III), *tert*-butil 4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de fórmula (IV) e 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol de fórmula (V), que podem ser usados como intermediários para preparar o composto de fórmula (I).

Descrição Detalhada da Invenção

[015] O presente método pode ser realizado como mostrado nos Esquemas de Reação 2 a 6 abaixo. As etapas (1) e (2) do presente método podem ser realizadas de acordo com o Esquema de Reação 2:



[016] Na etapa (1), o composto de fórmula (VIII) como um material de partida é submetido a uma reação com um agente de halogenação em um solvente tal como tolueno ou benzeno na presença de uma base orgânica, seguido por uma reação com o composto de fórmula (X), para produzir acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ila de fórmula (VI).

[017] O composto de fórmula (VIII) pode ser preparado pelo método descrito na Patente Coreana No. 1013319.

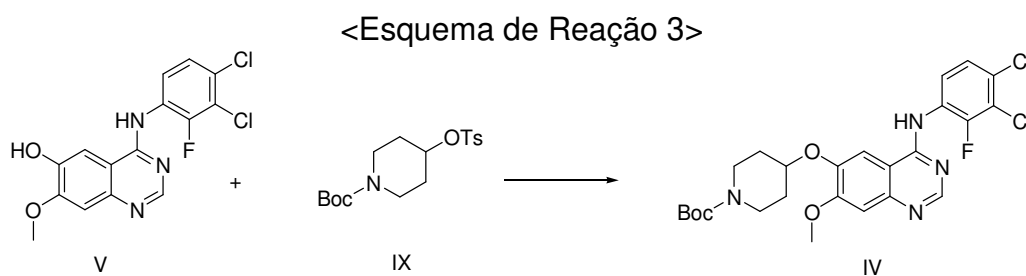
[018] A base orgânica usada na Etapa (1) do presente método pode ser selecionada a partir do grupo que consiste de diisopropilamina, trietilamina, diisopropil etilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilpiridina, morfolina e uma mistura das mesmas; e o agente de halogenação pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de cloreto de tionila, oxi-cloreto de fósforo e uma mistura dos mesmos.

[019] A reação pode ser conduzida a uma temperatura de 50 °C a 150 °C, preferivelmente 60 °C a 90 °C, mais preferivelmente cerca de 75°C. Como um

resultado da reação com o agente de halogenação, o composto de fórmula (VII) pode ser preparado como contido no solvente orgânico, que não pode ser prontamente separado. Subsequentemente, o composto de fórmula (VII) contido no solvente orgânico é submetido a uma reação com o composto de fórmula (X) para produzir acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ila de fórmula (VI).

[020] Na etapa (2), o composto de fórmula (VI) preparado na Etapa (1) é submetido a uma reação com uma solução de amônia ou gás de amônia em um solvente prótico polar (por exemplo, metanol, etanol e propanol) a uma temperatura de 0 °C a 40 °C, preferivelmente 10 °C a 30 °C, mais preferivelmente cerca de 25°C, para produzir 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol de fórmula (V).

[021] Na etapa (3), como ilustrado no Esquema de Reação 3, o composto de fórmula (V) é submetido a uma reação com *tert*-butil 4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de fórmula (IX) em um solvente prótico polar inerte na presença de uma base para produzir *tert*-butil 4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de fórmula (IV).



[022] O solvente prótico polar inerte usado na Etapa (3) do presente método pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, dimetil sulfóxido e uma mistura das mesmas. A base pode ser um sal de carbonato de metal alcalino selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio e uma mistura dos mesmos. A base é usada em uma quantidade de 1 a 5 equivalentes molares com base em 1 equivalente molar do composto de

fórmula (V). A reação pode ser conduzida a uma temperatura de 60 °C a 100 °C, preferivelmente 70 °C a 90 °C, mais preferivelmente cerca de 80 °C.

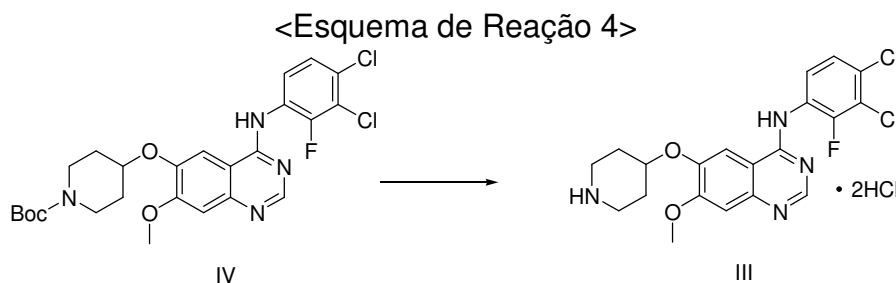
[023] De acordo com uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (IV) pode ser preparado em alta pureza e rendimento por simples recristalização por K_2CO_3 na Etapa (3) do presente método. Em contraste, de acordo com o método convencional descrito na Patente Coreana No. 1013319, é necessário se empregar diisopropil azodicarboxilato (DIAD) caro como o principal reagente e purificar o produto por cromatografia de coluna. Assim, o método convencional não é apenas antieconômico, mas é também ineficaz em comparação ao presente método em termos de rendimento e pureza (Vide Tabela 1).

<Tabela 1>

	Reagentes principais*		Método de purificação	Rendimento	Pureza
Método convencional	DIAD	1,300,000 KRW/kg	Cromatografia de coluna	73 %	95 %
Método presente	K_2CO_3	61,000 KRW/kg	Recristalização	83 %	> 98%

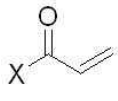
*Price com base em Aldrich Handbook (2009 - 2010)

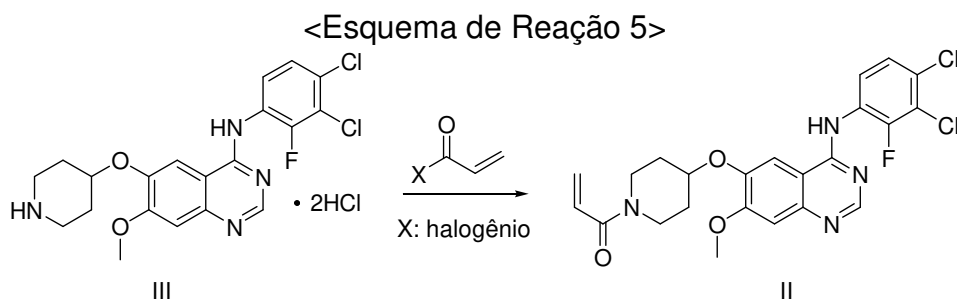
[024] Na etapa (4), como ilustrado no Esquema de Reação 4, o composto de fórmula (IV) é submetido a uma reação com ácido clorídrico em um solvente inerte para produzir dihidrocloridrato de N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina de fórmula (III).



[025] O solvente inerte usado na Etapa (4) do presente método pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, acetato de etila, acetato de metila, acetona e uma mistura dos mesmos. Ácido clorídrico pode ser

usado em uma quantidade de 3 a 10 equivalentes molares com base em 1 equivalente molar do composto de fórmula (IV). A reação pode ser conduzida sob agitação por 1 a 24 horas a uma temperatura de 0 °C a 60 °C, preferivelmente 10 °C a 40 °C, mais preferivelmente cerca de 25 °C.

[026] Na etapa (5), como mostrado no Esquema de Reação 5, o composto de fórmula (III) é submetido a uma reação de acilação com  (em que X é halogênio), por exemplo, cloreto de acrilóila na presença de uma base para produzir 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona de fórmula (II).



[027] A etapa (5) do presente método pode ser conduzida em um solvente orgânico tais como tetrahidrofurano, acetato de etila, acetona, 1,4-dioxano, acetonitrila, diclorometano, tetracloreto de carbono, clorofórmio, *N,N*-dimetil formamida ou dimetilsulfóxido, ou em uma mistura do referido solvente orgânico e água. Preferida é uma mistura de um solvente orgânico selecionado a partir do grupo que consiste de tetrahidrofurano, acetato de etila, acetona, 1,4-dioxano e acetonitrila, e água.

[028] A base empregada na Etapa (5) pode ser selecionada a partir do grupo que consiste de uma base inorgânica tais como carbonato de sódio, carbonato de cálcio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou carbonato de cério, ou uma base orgânica tais como diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina ou dietilamina. Na referida reação, a base pode ser usada em uma quantidade de 3 a 5 equivalentes molares com base em 1 equivalente molar do

composto de fórmula (III). A reação acrílica pode ser conduzida sob agitação por 20 minutos a 3 horas a uma temperatura de -30°C a 20°C, preferivelmente cerca de 0°C.

[029] Com a conclusão da reação, a mistura resultante é submetida a recristalização com uma acetona aquosa em uma quantidade de 15 a 30 (peso em volume) vezes com base na quantidade do composto de fórmula (III).

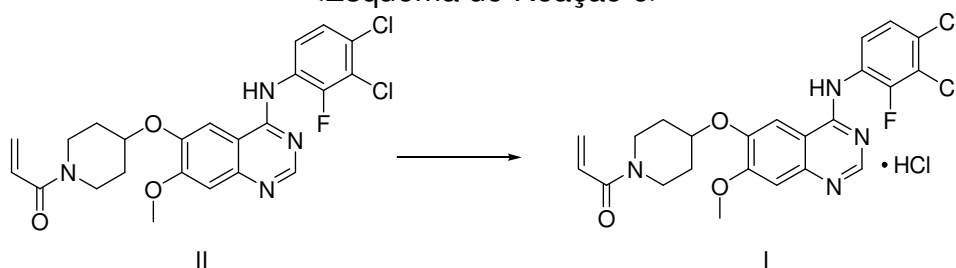
[030] De acordo com uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (II) pode ser preparado em alta pureza e rendimento por simples recristalização na Etapa (5) do presente método. Nesse meio tempo, de acordo com o método convencional descrito na Patente Coreana No. 1013319, ele requer purificação do produto por cromatografia de coluna. Assim sendo, o método convencional é ineficaz em comparação ao presente método em termos de rendimento e pureza (vide a Tabela 2).

<Tabela 2>

	Método de purificação	Rendimento	Pureza
Método convencional	Cromatografia de coluna	13 %	95 %
Presente método	Recristalização (solução de acetona aquosa)	75 %	> 98 %

[031] Na etapa (6), como demonstrado no Esquema de Reação 6, o composto de fórmula (II) é submetido a uma reação com ácido clorídrico em um solvente orgânico para produzir hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona de fórmula (I).

<Esquema de Reação 6>



[032] O solvente orgânico usado na Etapa (6) do presente método pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, isopropanol,

butanol, acetato de etila, acetona, tetrahidrofurano, acetonitrila, 1,4-dioxano e uma mistura dos mesmos. A reação pode ser conduzida a uma temperatura de 0 °C a 60 °C, preferivelmente 10 °C a 40 °C, mais preferivelmente cerca de 25 °C.

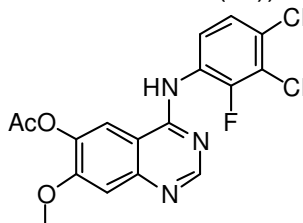
[033] De acordo com a presente invenção, são proporcionados os referidos novos compostos como dihidrocloridrato de N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina de fórmula (III), *terc*-butil 4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de fórmula (IV), e 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol de fórmula (V)), que são os intermediários chave usados no presente método. Os referidos compostos podem ser usados na preparação hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona de fórmula (I), que seletivamente e eficientemente inibe o desenvolvimento de células de câncer induzido por super expressão de um receptor de fator de desenvolvimento de epiderme e evita o desenvolvimento de resistência a fármaco causada por mutação de a tirosina quinase.

[034] De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmulas (I) e (II) podem ser preparados em alto rendimento por um método simples e de baixo custo. De acordo com o presente método, o composto de fórmula (VIII) pode ser simplesmente convertido no composto de fórmula (VI) em *situ*, e o composto de fórmula (V) pode ser produzido sem qualquer etapa de purificação especial. Ainda, o método convencional para preparar os compostos de fórmulas (II), (III) e (IV) necessita de uma etapa de purificação adicional ou de extração, por exemplo, por cromatografia de coluna, que a torna menos possível para comercialização. Entretanto, o presente método torna possível se produzir o produto final em alta pureza e rendimento ao se adicionar um solvente a uma mistura de reação para produzir o produto em fase sólida e recristalizar e filtrar o produto.

[035] Os exemplos a seguir são pretendidos para ilustrar adicionalmente a

presente invenção sem limitar o seu âmbito.

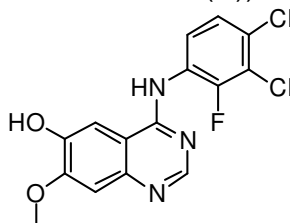
Exemplo 1: Preparação de acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ila (o composto de fórmula (VI))



[036] Acetato de 7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-ila (100 g) foi adicionado ao tolueno (850 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (82,5 mL). Cloreto de oxiloreto de fósforo (100 mL) foi adicionado ao mesmo por 20 minutos a 75 °C, seguido por agitação por 3 horas. Tolueno (450 mL) e 3,4-dicloro-2-fluoroanilina (84,6 g) foram adicionados à mistura resultante, seguido por agitação por 2 horas. Com a conclusão da reação, a mistura resultante foi resfriada a 25 °C. O sólido assim obtido foi filtrado sob uma pressão reduzida e lavado com tolueno (400 mL). Isopropanol (1,000 mL) foi adicionado ao sólido, que foi então agitado por 2 horas. O sólido resultante foi filtrado e lavado com isopropanol (400 mL). O sólido foi seco a 40°C em um forno para produzir o composto de fórmula (VI) (143 g, rendimento: 83%).

[037] ¹H-NMR (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).

Exemplo 2: Preparação de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (o composto de fórmula (V))

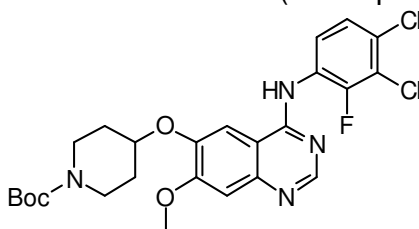


[038] Acetato de 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ila (100 g) foi misturado com metanol (1,000 mL). A mistura foi resfriada a 10 a 15 °C, adicionado com uma solução de amônia (460 g), e agitada por 3 horas a 25 °C. O

sólido assim obtido foi filtrado e lavado com uma mistura de solvente de metanol (200 mL) e água (200 mL). O sólido resultante foi seco a 40 °C em um forno para produzir o composto de fórmula (V) (74 g, rendimento: 83%).

[039] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm) δ 9.57 (br, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

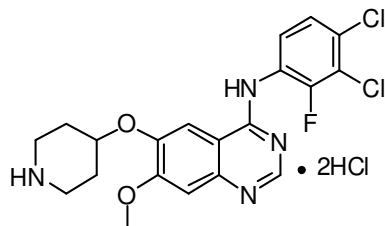
Exemplo 3: Preparação de *terc*-butil-4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato (o composto de fórmula (IV))



[040] 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol (60 g) foi misturado com *N*-dimetilformamida (360 mL) sob agitação, seguido por adição de *terc*-butil 4-(tosiloxi)piperidin-1-carboxilato (120 g) e carbonato de potássio (72 g) à mistura. A temperatura da reação foi elevada a 70 °C, e a mistura foi agitada por 14 horas. A temperatura da solução resultante foi resfriada a 25°C, e água (480 mL) foi lentamente adicionada à mesma. O sólido assim obtido foi filtrado e seco. O sólido foi dissolvido em uma mistura de solvente (600 mL) de diclorometano e metanol. Carbone ativo (6 g) foi então adicionado ao mesmo, seguido por agitação por 30 minutos. A mistura resultante foi filtrada através de um acolchoamento de Celite, destilada sob uma pressão reduzida, adicionada com acetona (300 mL), e agitada por 2 horas. O sólido resultante foi filtrado e lavado com acetona (100 mL). O sólido foi seco a 40°C em um forno para produzir o composto de fórmula (IV) (75 g, rendimento: 83%).

[041] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 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).

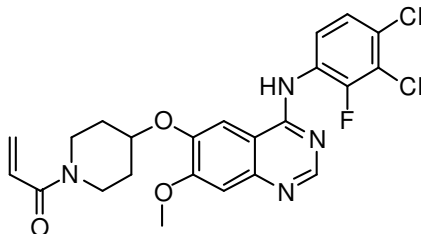
Exemplo 4: Preparação de dihidrocloridrato de *N*-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (o composto de fórmula (III))



[042] Acetona (740 mL) foi adicionado a *terc*-butil 4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato (75 g), que foi então agitada. A mistura foi adicionada com ácido clorídrico (145 mL) por 10 minutos e agitada por 5 horas. Com a conclusão da reação, a mistura resultante foi filtrada, e o sólido assim obtido foi lavado com acetona (73 mL). O sólido foi seco a 30°C em um forno para produzir o composto de fórmula (III) (71 g, rendimento: 99%).

[043] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz, ppm) δ 12.95 (bs, 1H), 9.42 (bs, 1H), 9.18 (bs, 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).

Exemplo 5: Preparação de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (o composto de fórmula (II))

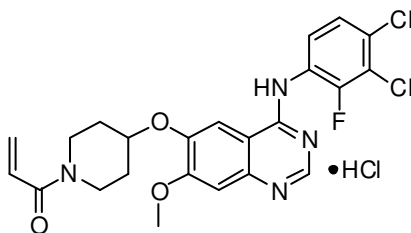


[044] Dihidrocloridrato de N-(3,4-dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (100 g) e hidrogenocarbonato de sódio (66 g) foram adicionados a uma mistura de solvente de tetrahidrofurano (630 mL) e água (1 L), e a temperatura da mistura de reação foi resfriada a 0 °C com água gelada. Cloreto de acríloila (24 mL) diluído com tetrahidrofurano (370 mL) foi lentamente adicionado à mistura de reação por 30 minutos, seguido por agitação a 0 °C por 30 minutos. Com a conclusão da reação, acetona aquosa (2.0 L) foi adicionada à mistura resultante, que foi agitada por 12 horas e filtrada para produzir 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (72 g,

rendimento: 75%). O sólido assim obtido foi dissolvido em uma mistura de solvente de diclorometano (200 mL) e metanol (100 mL), adicionado com acetato de etila (1.2 L), e agitado por 12 horas. O sólido resultante foi filtrado e lavado com acetato de etila (100 mL). O sólido foi seco a 40°C em um forno para produzir o composto de fórmula (II) (55 g, rendimento: 76%, total rendimento = 57%).

[045] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ 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).

Exemplo 6: Preparação de hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (o composto de fórmula (I))



[046] 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidine-1-il)prop-2-en-1-ona (150 g) foi adicionado a metanol (700 mL). Ácido clorídrico (38.2 mL) diluído com metanol (300 mL) foi adicionado ao mesmo, seguido por agitação por 24 horas. O sólido assim obtido foi filtrado e lavado com acetona (100 mL). O sólido resultante foi seco a 40°C em um forno por 24 horas para produzir o composto de fórmula (I) (131 g, rendimento: 81%).

[047] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm) δ 12.31 (bs, 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).

[048] Embora a presente invenção tenha sido descrita com relação às modalidades específicas acima, deve ser reconhecido que várias modificações e mudanças podem ser feitas na presente invenção por aqueles versados na técnica

que também se inserem no âmbito da presente invenção como definida pelas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

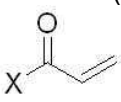
1. Método para preparar um hidrocloreto de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-prop-2-en-1-ona de fórmula (I), **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:

(1) submeter um composto de fórmula (VIII) a uma reação com um agente de halogenação na presença de uma base orgânica, seguido por uma reação com um composto de fórmula (X), para produzir um composto de fórmula (VI);

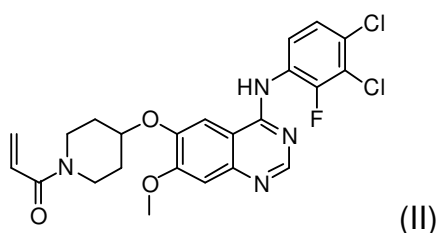
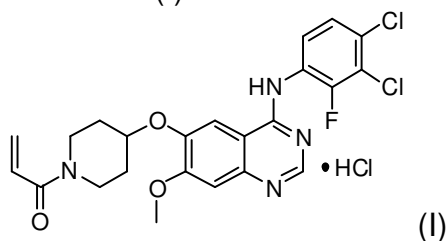
(2) submeter o composto de fórmula (VI) a uma reação com uma solução de amônia em um solvente prótico polar para produzir um composto de fórmula (V);

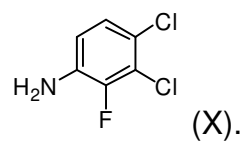
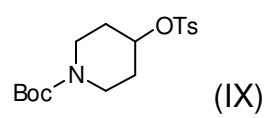
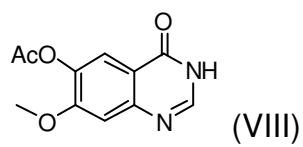
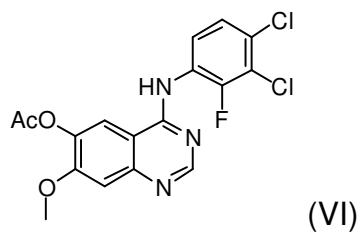
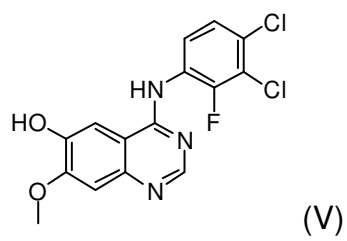
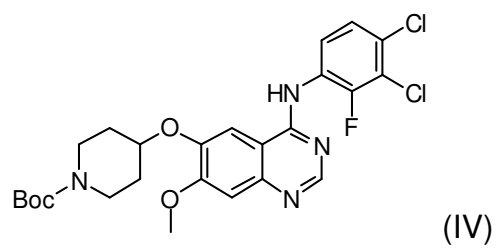
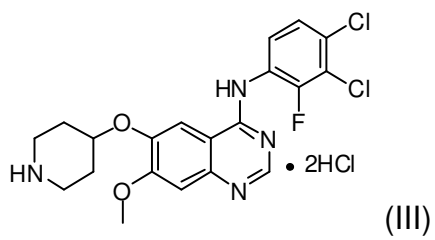
(3) submeter o composto de fórmula (V) a uma reação com um composto de fórmula (IX) em um solvente aprótico polar inerte na presença de uma base para produzir um composto de fórmula (IV);

(4) submeter o composto de fórmula (IV) a uma reação com ácido clorídrico em um solvente inerte para produzir um composto de fórmula (III);

(5) submeter o composto de fórmula (III) a uma reação de acilação com , em que X é halogênio, na presença de uma base para produzir um composto de fórmula (II); e

(6) submeter o composto de fórmula (II) a uma reação com ácido clorídrico para produzir o composto de fórmula (I):





2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a etapa (1) é conduzida em um solvente selecionado do grupo que consiste em tolueno, benzeno e uma mistura dos mesmos.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida base orgânica na etapa (1) é selecionada do grupo que consiste em diisopropilamina, trietilamina, diisopropil etilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilpiridina, morfolina e uma mistura das mesmas.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido agente de halogenação na etapa (1) é selecionado do grupo que consiste em cloreto de tionila, oxi-cloreto de fósforo e uma mistura dos mesmos.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido solvente prótico polar na etapa (2) é selecionado do grupo que consiste em metanol, etanol, propanol e uma mistura dos mesmos.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido solvente aprótico polar inerte na etapa (3) é selecionado do grupo que consiste em *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona, dimetil sulfóxido e uma mistura dos mesmos.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida base na etapa (3) é um sal de carbonato de metal alcalino selecionado do grupo que consiste em hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio e uma mistura dos mesmos.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida base é empregada em uma quantidade de 1 a 5 equivalentes molares com base em 1 equivalente molar do composto de fórmula (V).

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido solvente inerte na etapa (4) é selecionado do grupo que consiste em metanol, etanol, propanol, acetato de etila, acetato de metila, acetona e uma mistura

dos mesmos.

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido ácido clorídrico na etapa (4) é empregado em uma quantidade de 3 a 10 equivalentes molares com base em 1 equivalente molar do composto de fórmula (IV).

11. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a etapa (5) é conduzida em um solvente orgânico selecionado do grupo que consiste em tetrahydrofurano, acetato de etila, acetona, 1,4-dioxano, acetonitrila, diclorometano, tetracloreto de carbono, clorofórmio, *N,N*-dimetil formamida e dimetilsulfóxido, ou uma mistura do referido solvente orgânico e água.

12. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida base na etapa (5) é selecionada do grupo que consiste em carbonato de sódio, carbonato de cálcio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de cério, diisopropilamina, trietilamina, diisopropiletilamina e dietilamina.

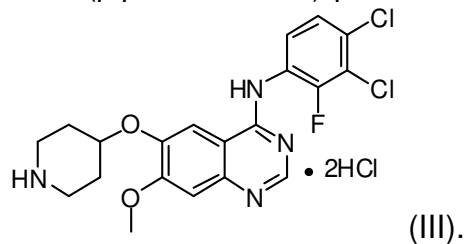
13. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a referida base na etapa (5) é empregada em uma quantidade de 3 a 5 equivalentes molares com base em 1 equivalente molar do composto de fórmula (III).

14. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a etapa (5) compreende ainda submeter o composto de fórmula (II) a recristalização com uma acetona aquosa em uma quantidade de 15 a 30 (peso/volume) vezes com base na quantidade do composto de fórmula (III).

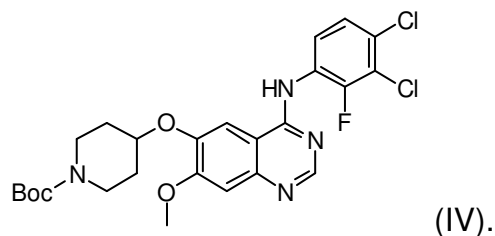
15. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a etapa (6) é conduzida em um solvente orgânico selecionado do grupo que consiste em metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetato de etila, acetona, tetrahydrofurano, acetonitrila, 1,4-dioxano e uma mistura dos mesmos.

16. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é dihidrocloreto de N-(3,4-

dicloro-2-fluorofenil)-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina de fórmula (III):



17. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é *terc*-butil 4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de fórmula (IV):



18. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é 4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ol de fórmula (V):

