(12) **PATENT**

(19) NO (11) **330009** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 239/88 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
C07D 295/092 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20051104	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.09.09 PCT/GB2003/03923
(22)	Inng.dag	2005.03.01	(85)	Videreføringsdag	2005.03.01
(24)	Løpedag	2003.09.09	(30)	Prioritet	2002.09.13, GB, 02212454
(41)	Alm.tilgj	2005.06.01			
(45)	Meddelt	2011.02.07			

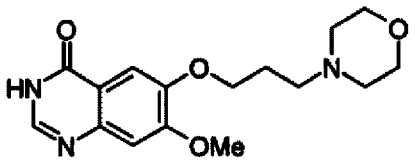
(73) Innehaver AstraZeneca AB, Västra Mälarehamnen 9, SE-15185 SÖDERTÄLJE, Sverige
(72) Oppfinner John Peter Gilday, c/o AstraZeneca Pharmaceuticals Severnside Site, Severn Road, GB-BS107ZW HALLEN, SOMERSET, Storbritannia
David Moody, c/o Avecia Ltd., Hexagon House, Blackley , GB-M98ZS MANCHESTER, Storbritannia
(74) Fullmektig Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinpropoksy)kinazolin, mellomprodukt for denne samt anvendelser for fremstilling av farmakologisk effektivt kinazolinderivat**

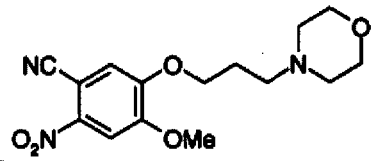
(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen angår kjemiske prosesser og mellomprodukter anvendelige ved fremstilling av kinazolinderivatet 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin. Spesielt angår oppfinnelsen fremgangsmåter for fremstilling av 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4dihydrokinazolin-4-on med formel (II) og 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2nitrobenzonitril med formel (III) og anvendelse av dem for fremstilling av nevnte kinazolinderivat.



II

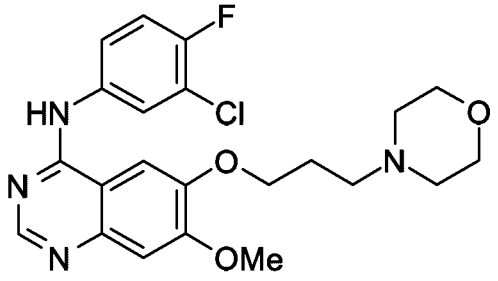


III

Foreliggende oppfinnelse angår forbedrede kjemiske prosesser og mellomprodukter anvendelige for fremstilling av farmakologisk effektivt kinazolinderivat. Spesielt angår foreliggende oppfinnelse kjemiske fremgangsmåter og mellomprodukter anvendelige ved fremstilling av kinazolinderivater eller farmasøytisk akseptable salter derav, som har anti-proliferativ aktivitet. Oppfinnelsen angår også fremgangsmåter for fremstilling av nevnte mellomprodukter og fremgangsmåter for fremstilling av slike kinazolinderivater ved å anvende nevnte mellomprodukter.

Spesielt angår foreliggende oppfinnelse kjemiske fremgangsmåter og mellomprodukter anvendelige ved fremstilling av kinazolin-derivatet 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, hvilken forbindelse er beskrevet i Eksempel 1 i internasjonal patentsøknad WO 96/33980. Denne forbindelsen er en inhibitor for epidermal vekstfaktorreseptor- (EGFR) familien av tyrosinkinase-enzymer så som erbB1 og har anti-proliferativ aktivitet så som anti-kreft aktivitet og er følgelig anvendelig ved metoder for behandling av proliferativ sykdom så som kreft i menneske- eller dyrekroppen.

Forbindelsen har strukturen med formel I



I

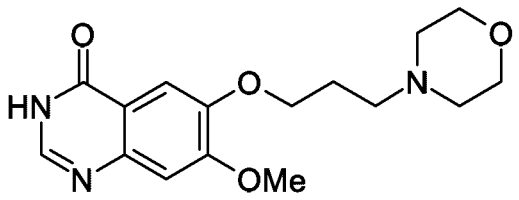
og er nå kjent som Iressa (registrert varemerke) og gefitinib (US-adoptert navn) og ved kodenummer ZD1839 og Chemical Abstracts Registry nummer 184475-35-2.

To ruter for fremstilling av forbindelsen med formel I er beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 96/33980. Hver rute involverer anvendelse av forbindelsen 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-6-hydroksy-7-metoksykinazolin som et mellomprodukt med dannelse av 3-morfolinopropoksy-sidekjede i 6-stilling som skjer ved slutten av syntesen. Disse eksisterende ruter er tilfredsstillende for syntese av relativt små mengder av forbindelsen med formel I, men de involverer lineære heller enn konvergente synteser, som hver krever multippel anvendelse av kromatografiske rensningstrinn og isolering av et vesentlig antall av mellomprodukter. Som sådanne er de totale utbytter av

disse synteser ikke høye. Det er derfor et behov for en mer effektiv syntese av forbindelsen med formel I egnet for anvendelse for å fremstille større mengder av den forbindelsen. Den nye syntesen må ikke involvere dyre og tidkrevende kromatografiske rensningsprosedyrer.

Vi har nå funnet en egnet fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel I. Den nye fremgangsmåten er fordelaktig ved at den tillater at sluttproduktet blir fremstilt med høy kvalitet og utbytte i stor skala. Fremgangsmåten er mer konvergent enn de tidligere ruter og tillater en vesentlig reduksjon i antallet mellomprodukter som må isoleres. Dette gir betydelige fordeler når det gjelder tid og kostnad. Kromatografiske rensningsprosedyrer er ikke nødvendige. Ifølge oppfinnelsen er fremgangsmåter tilveiebragt for fremstilling av nøkkel-mellomprodukter som kan anvendes ved fremstilling av forbindelsen med formel I.

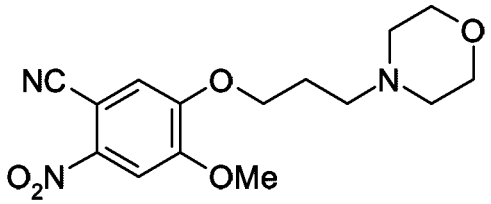
I henhold til et første aspekt av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4-dihydrokinazolin-4-on med Formel II



II

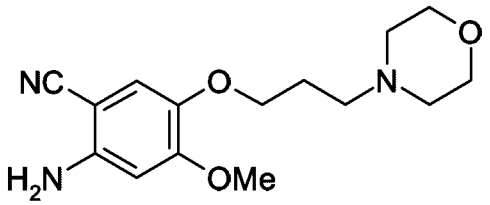
som omfatter:-

(a) reduksjon av 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril med Formel III



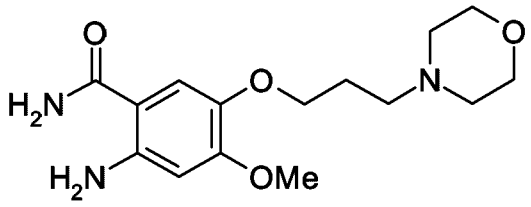
III

hvilket gir 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzonitril med formel IV



IV

(b) hydratisering av forbindelsen med formel IV, hvilket gir 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzamid med formel V



V

og

(c) cyklisering av forbindelsen med formel V med maursyre eller et reaktivt derivat derav, hvilket gir forbindelsen med formel II.

For fremgangsmåtetrinn (a) kan reduksjonen hensiktsmessig utføres ved hvilken som helst av de mange prosedyrer kjent for en slik omdannelse. Reduksjonen kan utføres, for eksempel ved hydrogenering av en løsning av nitroforbindelsen i nærvær av en egnet metall-katalysator så som palladium eller platina på en inert bærer så som karbon og/eller bariumsulfat og i et inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel så som vann, et polart protisk løsningsmiddel så som metanol eller etanol eller et polart aprotisk løsningsmiddel så som etylacetat. Et ytterligere egnet reduksjonsmiddel er for eksempel et aktivert metall så som aktivert jern (produsert ved vasking av jernpulver med en fortynnet løsning av en syre så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre eller eddiksyre). Således kan for eksempel reduksjonen utføres ved oppvarmning av en blanding av nitroforbindelsen og det aktiverte metall i et egnet løsningsmiddel eller fortynningsmiddel så som et polart protisk løsningsmiddel eller en blanding av vann og en alkohol, for eksempel metanol eller etanol, ved en temperatur i området, for eksempel 30 til 150°C, hensiktsmessig ved eller nær 70°C. Ytterligere egnede reaksjonsbetingelser omfatter for eksempel anvendelse av ammonium-formiat eller hydrogengass i nærvær av en katalysator, for eksempel en metallisk katalysator så som palladium-på-karbon. Hensiktsmessig blir reduksjonen utført i nærvær av et vann-

oppløselig uorganisk reduksjonsmiddel så som natrium-ditionitt og ved en temperatur i området, for eksempel 20 til 100°C, hensiktsmessig ved eller nær 50°C.

For fremgangsmåtetrinn (b) kan reaksjonen hensiktsmessig utføres ved hvilken som helst av de mange prosedyrer kjent for en slik omdannelse. Hydratiseringen kan utføres for eksempel ved reaksjon under sure eller basiske betingelser. En egnet base er for eksempel et alkalimetall-, jordalkalimetall- eller ammoniumkarbonat eller -hydroksyd, for eksempel natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd eller ammoniumhydroksyd. Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres i nærvær av vann og et egnet løsningsmiddel eller fortynningsmiddel så som et polart protisk løsningsmiddel så som metanol, etanol, propanol, butanol eller pentanol. Reaksjonen kan utføres ved en temperatur i området 20 til 150°C, hensiktsmessig ved eller nær 75°C. Hensiktsmessig blir hydratiserings-reaksjonen utført i nærvær av en alkalimetall-base så som kaliumhydroksyd, i et polart protisk løsningsmiddel så som 2-butanol, *tert*-butanol eller *tert*-amylalkohol og ved en temperatur i området for eksempel 60 til 100°C, hensiktsmessig ved eller nær 80°C.

For fremgangsmåtetrinn (c), er et egnet reaktivt derivat av maursyre for eksempel et maursyreamid så som formamid eller N,N-dimetylformamid; et blandet anhydrid, for eksempel et anhydrid dannet ved omsetning av maursyre og et klorformiat så som isobutylklorformiat; reaksjonsproduktet av maursyre med et karbodiimid så som dicykloheksylkarbodiimid eller 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid; eller reaksjonsproduktet av maursyre med en blanding av en azo-forbindelse så som dietyl- eller di-*tert*-butyl-azodikarboksylat og et fosfin så som trifenylfosfin.

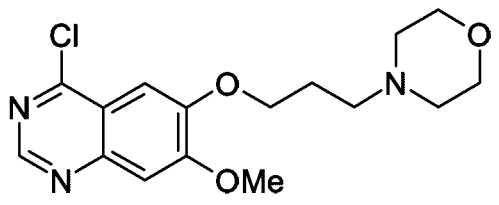
Cykliseringsreaksjonen kan hensiktsmessig utføres i nærvær av et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel, for eksempel et polart aprotisk løsningsmiddel så som acetonitril, etylacetat, tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan eller et dipolart, aprotisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidin-2-on eller dimetylsulfoksyd. Hensiktsmessig kan reaksjonen utføres i nærvær av et overskudd av formamid som virker som en reaktant og som et løsningsmiddel. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført ved en temperatur i området for eksempel 50 til 150°C, hensiktsmessig ved eller nær 100°C. Hensiktsmessig blir cykliseringsreaksjonen utført i nærvær av maursyre og formamid og ved en temperatur i området for eksempel 50 til 150°C, hensiktsmessig ved eller nær 100°C.

Mellomproduktet med formel IV er en ny forbindelse som utgjør et ytterligere trekk ved foreliggende oppfinnelse. Hensiktsmessig blir mellomproduktene med formel IV og V ikke isolert som sådanne, men blir hver fremstilt og anvendt som en løsning i et organisk løsningsmiddel. Derved kan forbindelsen med formel II fremstilles fra forbindelsen med formel III i en ett-kar prosedyre.

Dette første aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelsen med formel II i kommersielt akseptable utbytter og med høy kvalitet. Fremstilling av forbindelsen med formel II er tidligere beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 01/04102 i Eksempel 25, hvor synteseveien involverer spaltning av forbindelsen med formel I under sure betingelser ved forhøyet temperatur. Forbindelsen med formel II er gitt Chemical Abstracts Registry nummer 199327-61-2. Forbindelsen med formel V er også en kjent forbindelse. Den er beskrevet i japansk patentsøknad nr. 11292855 i Referanseeksempel 3 hvor det er angitt at forbindelsen kan syntetiseres fra den tilsvarende 4,5-disubstituerte antranilsyre. Forbindelsen med formel V er gitt Chemical Abstracts Registry nummer 246512-44-7.

Fremgangsmåter for fremstilling av kinazolin-4-oner er beskrevet i patentsøknader WO 03/051849 (publisert 26. juni, 2003) og WO 03/064377 (publisert 7. august, 2003) som involverer cyklisering av 2-aminobenzosyrederivater, for eksempel ved anvendelse av ammoniakk og maursyre eller et derivat derav så som en maursyreester eller en ortomaursyreester.

Forbindelsen med formel II kan omdannes til forbindelsen med formel I ved anvendelse av konvensjonelle metoder. For eksempel kan forbindelsen med formel II omsettes med et halogeneringsmiddel så som tionylklorid, fosforoksyklorid eller en blanding av karbontetraklorid og trifenylfosfin for å gi 4-klor-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin med formel VI



VI

som kan omsettes med 3-klor-4-fluoranilin i en fortrengningsreaksjon for å gi forbindelsen med formel I.

Fortrengningsreaksjonen kan hensiktsmessig utføres i nærvær av en egnet syre eller i nærvær av en egnet base. En egnet syre er for eksempel en uorganisk syre så som for eksempel hydrogenklorid eller hydrogenbromid. En egnet base er for eksempel en organisk aminbase så som for eksempel pyridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimetylaminopyridin, trietylamin, morfolin, N-metylmorfolin eller diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, eller, for eksempel et alkali- eller jordalkalimetallkarbonat eller -hydroksyd, for eksempel natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalsiumkarbonat, natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, eller, for eksempel et alkalimetallhydrid, for eksempel natriumhydrid. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i nærvær av et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel, for eksempel en alkohol så som isopropanol, *sek*-butanol eller *tert*-butanol, en ester så som etylacetat, et halogenert løsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform eller karbontetraklorid, en eter så som tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan, et aromatisk løsningsmiddel så som toluen eller et dipolart, aprotisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidin-2-on eller dimetylsulfoksyd. Reaksjonen blir hensiktsmessig utført ved en temperatur i området for eksempel 10 til 250°C, hensiktsmessig i området 40 til 120°C.

Typisk kan fortrengningsreaksjonen utføres i nærvær av et protisk løsningsmiddel så som isopropanol og ved en temperatur i området, for eksempel 25 til 150°C, hensiktsmessig ved eller nær tilbakeløpstemperaturen til reaksjonsløsningsmidlet. Eventuelt kan fortrengningsreaksjonen utføres i nærvær av en syre, for eksempel hydrogenkloridgass i dietyleter eller hydrogenkloridet dannet når forbindelsen med Formel II blir omsatt med et halogeneringsmiddel så som tionylklorid.

Forbindelsen med formel I kan oppnås fra denne prosessen i form av den frie basen eller alternativt kan den oppnås i form av et syreaddisjonssalt så som et hydrokloridsalt. Når det er ønsket å oppnå den frie basen fra saltet, kan saltet behandles med en egnet base, for eksempel en organisk aminbase så som for eksempel pyridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimetylaminopyridin, trietylamin, morfolin, N-metylmorfolin eller diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, eller for eksempel et alkali- eller jordalkalimetallkarbonat eller -hydroksyd, for eksempel natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalsiumkarbonat, natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd.

Hensiktsmessig blir mellomproduktet med formel VI ikke isolert som sådant, men blir anvendt som en løsning eller oppslemning i et organisk løsningsmiddel. Derved kan forbindelsen med formel I fremstilles fra forbindelsen med formel II i en ett-kar prosedyre. En illustrasjon av omdannelsen av forbindelsen med formel II til forbindelsen med formel I er gitt nedenfor i Eksempler 2 til 4.

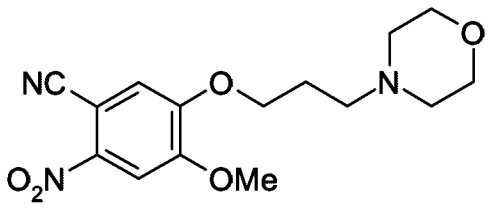
Fremgangsmåtene beskrevet i Eksempler 3 og 4 nedenfor angår dannelse av et mono-solvat med dimetylsulfoksyd av forbindelsen med formel I og dets omdannelse tilbake til forbindelsen med formel I. Disse trinn utgjør en rensningsprosedyre som gir forbindelsen med formel I med større renhet og i et høyere totalt utbytte.

Hver av forbindelsene med formel II og Formel III og mellomproduktene med formel IV og Formel V er anvendelige ved fremgangsmåter for fremstilling av farmakologisk effektive kinazolinderivater så som forbindelsen med formel I.

2-nitrobenzonitril-forbindelsen med formel III er en ny forbindelse som danner utgangsmaterialet for fremgangsmåten som resulterer i fremstilling av forbindelsen med Formel II. Som sådan er forbindelsen med formel III et nytt kjemisk mellomprodukt som utgjør et ytterligere trekk ved foreliggende oppfinnelse.

En fremgangsmåte for fremstilling av mono-nitrert aromatiske eter-forbindelser er beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 02/48089 (publisert 20. juni, 2002). Det er beskrevet der at for eksempel en 4-alkoksybenzosyreester kan mono-nitreres ved omsetning med 1 til 2 ekvivalenter av salpetersyre i nærvær av svovelsyre og et organisk løsningsmiddel. Det er beskrivelse av forbindelsen metyl-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzoat (Eksempler 5 og 6 derav) men 2-nitrobenzonitril-forbindelsen med formel III er ikke beskrevet.

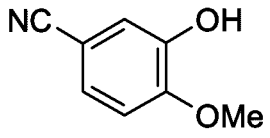
I henhold til et andre aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril med formel III



III

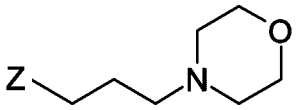
som omfatter:-

(a) kobling av 3-hydroksy-4-metoksybenzonitril med formel VII



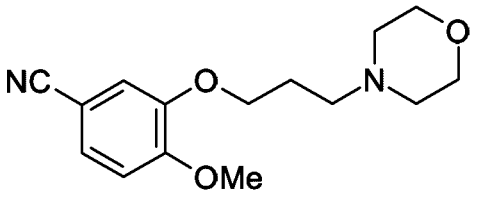
VII

med et 3-morfolinopropan-derivat med formel VIII



VIII

hvor Z er en utskiftbar gruppe, hvilket gir 4-metoksy-3-(3-morfolinopropoksy)-benzonitril med formel IX



IX

og

(b) nitrering av forbindelsen med formel IX, hvilket gir 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril med formel III.

For fremgangsmåtetrinn (a) kan koblingstrinnet hensiktsmessig være en alkyleringsreaksjon som kan utføres ved hvilken som helst av de mange prosedyrer kjent for en slik omdannelse. For en alkyleringsreaksjon er en egnet utskiftbar gruppe Z for eksempel en halogen-, alkoksy-, aryloksy- eller sulfonyloksy-gruppe, for eksempel klor, brom, metoksy, fenoksy, metansulfonyloksy eller 4-toluensulfonyloksy. Alkyleringen kan utføres for eksempel i nærvær av en egnet base og i et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel og ved en temperatur i området for eksempel 10 til 150°C, hensiktsmessig ved eller nær 80°C.

En egnet base er for eksempel en organisk aminbase så som for eksempel pyridin, 2,6-lutidin, kollidin, 4-dimetylaminopyridin, trietylamin, morfolin, N-metylmorfolin eller diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en, eller for eksempel et alkali- eller jordalkalimetallkarbonat eller -hydroksyd, for eksempel natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalsiumkarbonat, natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, eller for eksempel et alkalimetallhydrid, for eksempel natriumhydrid.

Et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel er for eksempel en alkohol så som metanol, etanol eller isopropanol, et halogenert løsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform eller karbontetraklorid, et aromatisk løsningsmiddel så som toluen, et polart aprotisk løsningsmiddel så som acetonitril, etylacetat, tetrahydrofuran eller 1,4-dioksan eller et dipolart, aprotisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metylpyrrolidin-2-on eller dimetylsulfoksyd.

Alternativt, for fremgangsmåtetrinn (a), kan koblingstrinnet hensiktsmessig være en dehydratiseringsreaksjon som kan utføres i nærvær av et egnet dehydratiseringsmiddel. For en dehydratiseringsreaksjon er en egnet utskiftbar gruppe Z for eksempel en hydroksygruppe. Et egnet dehydratiseringsmiddel er for eksempel et karbodiimid-reagens så som dicykloheksylkarbodiimid eller 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid eller en blanding av en azo-forbindelse så som dietyl- eller di-*tert*-butyl-azodikarboksylat og et fosfin så som trifenylfosfin. Dehydratiseringsreaksjonen blir hensiktsmessig utført i nærvær av et egnet inert løsningsmiddel eller fortynningsmiddel, for eksempel et halogenert løsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform eller karbontetraklorid og ved en temperatur i området, for eksempel 10 til 150°C, hensiktsmessig ved eller nær omgivelsestemperatur.

Hensiktsmessig blir koblingsreaksjonen utført som en alkyleringsreaksjon i nærvær av et alkalimetallkarbonat så som kaliumkarbonat, i et dipolart, aprotisk løsningsmiddel så som N,N-dimetylformamid og ved en temperatur i området for eksempel 40 til 120°C, hensiktsmessig ved eller nær 80°C.

For fremgangsmåtetrinn (b), kan nitreringstrinnet hensiktsmessig utføres ved hvilken som helst av de mange prosedyrer kjent for en slik omdannelse. Hensiktsmessig kan nitreringen utføres ved anvendelse av konsentrert salpetersyre, eventuelt i nærvær av konsentrert svovelsyre og eventuelt i nærvær av et polart protisk løsningsmiddel så som eddiksyre, ved en temperatur i området for eksempel 0 til 80°C, hensiktsmessig ved eller nær omgivelsestemperatur. Hensiktsmessig er svovelsyre-konsentrasjonen større enn 50% (vekt/vekt % med vann), fortrinnsvis ca. 70%. Ved fullføring av reaksjonen blir reaksjonsblandingen nøytralisert med en vandig base så som natrium- eller ammoniumhydroksyd-løsning og forbindelsen med Formel III blir ekstrahert inn i et organisk løsningsmiddel.

Mellomproduktet med formel IX er en ny forbindelse som utgjør et ytterligere trekk ved foreliggende oppfinnelse. Videre er mellomproduktet med formel IX anvendelig ved fremgangsmåter for fremstilling av farmakologisk effektive kinazolinderivater så som forbindelsen med formel I. Hensiktsmessig blir mellomproduktet med formel IX ikke isolert som sådant, men blir fremstilt og anvendt som en løsning i et organisk løsningsmiddel. Derved kan forbindelsen med formel III fremstilles fra forbindelsen med formel VII i en ett-kar prosedyre.

Dette andre aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelsen med formel III i kommersielt akseptable utbytter og med høy kvalitet.

Fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen gir betydelig forbedrede utbytter og kvalitet av mellomprodukter enn de tidligere anvendt for fremstilling av forbindelsen med formel I. Hensiktsmessig kan forbindelsen med formel VII omdannes til forbindelsen med Formel III i en ett-kar prosedyre, hvilken forbindelse kan omdannes til forbindelsen med formel II i en andre ett-kar prosedyre, hvilken forbindelse så kan omdannes til forbindelsen med formel I i en tredje ett-kar prosedyre. Således kan forbindelsen med formel I fremstilles med foregående isolering av bare to mellomprodukter.

Oppfinnelsen blir ytterligere illustrert av de følgende Eksempler.

Eksempel 1

Fremstilling av 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4-dihydrokinazolin-4-on

Natrium-ditionitt (89%, 81,4 kg) ble satt til en omrørt oppslemning av 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril (48,8 kg) i vann (867 liter) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 50°C i omtrent 2 timer for å fullføre reaksjonen. Temperaturen på reaksjonsblandingen ble hevet til omtrent 70°C og en konsentrert vandig saltsyreløsning (36%, 270 kg) ble tilsatt over 3 timer. Den resulterende blandingen ble avkjølt til 20-25°C og natriumhydroksyd-lut (47%, 303,7 kg) ble tilsatt mens omrøring av reaksjonsblandingen ble fortsatt. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med to porsjoner av metylenklorid (henholdsvis 1082 kg og 541 kg) og de samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann (510 liter). Den organiske fasen ble konsentrert ved destillasjon for å fjerne 800 liter løsningsmiddel. Det ble således

oppnådd en metylenklorid-løsning (503,5 kg) inneholdende 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzonitril (46,3 kg, 99% utbytte) egnet for anvendelse i neste trinn.

[En porsjon av 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzonitril ble isolert ved anvendelse av den følgende prosedyre:-

En prøve av metylenklorid-løsningen ble inndampet. Det ble således oppnådd 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzonitril som et fast stoff, sm.p. 87,5°C; NMR Spektrum: ($DMSOd_6$) 1,79 (m, 2H), 2,36 (t, 4H), 2,36 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,86 (t, 2H), 5,66 (br s, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,89 (s, 1H); Massespektrum: $M+H^+$ 292.]

Etter repetisjon av reduksjonstrinnet ble en metylenklorid-løsning (894,3 kg) inneholdende 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzonitril (81,6 kg) tilsatt porsjonsvis til *tert*-amylalkohol (186 kg) og den resulterende blandingen ble destillert inntil temperaturen på destillatet nådde 57°C. Ytterligere *tert*-amylalkohol (726 kg) ble tilsatt porsjonsvis og destillering ble fortsatt inntil det gjenværende volum av reaksjonsblandingen var omtrent 770 liter. Kaliumhydroksyd (flak-form; 51 kg) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 79°C i 4 timer. Den resulterende blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur for å gi en løsning av 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzamid som ble anvendt uten å bli isolert.

[En porsjon av 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzamidet ble isolert ved anvendelse av den følgende prosedyre:-

En prøve av *tert*-amylalkohol-løsning ble inndampet for å gi en olje. Metylendiklorid og vann ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp. Den resulterende blandingen fikk avkjøles til omgivelsestemperatur. Det utfelte faste stoff ble isolert. Filtratet ble tørket over magnesiumsulfat og inndampet, hvilket ga en olje. Det utfelte faste stoff og oljen ble samlet, oppløst i varm etylacetat og vasket med vann. Den varme organiske løsning ble separert og isoheksan ble tilsatt for å initiere krystallisasjon. Den resulterende blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fellingen ble isolert, vasket med kald etylacetat og tørket. Det ble således oppnådd 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzamid som et fast stoff, sm.p. 153,5°C; NMR Spektrum: ($DMSOd_6$) 1,8 (m, 2H), 2,4 (t, 4H), 2,4 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,43 (br s, 2H), 6,81 (br s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,56 (br s, 1H); Massespektrum: $M+H^+$ 310.]

Løsningen således oppnådd ble surgjort med maursyre (45,8 kg) og den resulterende blandingen ble konsentrert ved destillasjon under redusert trykk (0,12 bar) for å fjerne 460 liter løsningsmiddel. Formamid (438 kg) ble tilsatt og destillering ved redusert trykk (0,12 bar) ble fortsatt inntil destilleringstemperaturen nådde 95°C. Blandingen ble oppvarmet i ytterligere 5 timer ved omtrent 100°C. Blandingen ble avkjølt til 20°C og det resulterende faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket etter tur med vann, isopropanol og *tert*-butyl-metyleter og tørket. Det ble således oppnådd 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4-dihydrokinazolin-4-on (63 kg); NMR Spektrum: ($DMSOd_6$) 1,93 (m, 2H), 2,37 (t, 4H), 2,43 (t, 2H), 3,58 (t, 4H), 3,91 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,05 (bred s, 1H); Massespektrum: $M+H^+$ 320.

Eksempel 2

Fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin

Mens temperaturen til reaksjonsblandingen ble holdt ved ca. 50°C, ble fosforoksyklorid (365 kg) satt til en omrørt oppslemning av 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4-dihydrokinazolin-4-on (220 kg), trietylamin (105 kg) og toluen (1790 liter). Den resulterende blandingen ble omrørt ved ca. 50°C i 5 timer for å fullføre dannelsen av 4-klor-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin.

Den resulterende omrørte oppslemning ble avkjølt til ca. 0°C og isopropanol (527 liter) ble tilsatt mens temperaturen til reaksjonsblandingen ble holdt mellom 0° og 5°C. Reaksjonsmassen ble oppvarmet til ca. 20°C og holdt ved denne temperatur i ca. 1 time. En løsning av 3-klor-4-fluoranilin (168 kg) i isopropanol (228 liter) ble tilsatt og den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt og oppvarmet til ca. 66°C og holdt ved denne temperatur i ca. 1 time. Blandingen ble omrørt og avkjølt til ca. 30°C og isopropanol (662 liter) og vann (1486 liter) ble tilsatt etter tur. En blanding av vandig natriumhydroksyd-lut (47% vekt/vekt, 755 kg) og vann (40 liter) ble satt porsjonsvis til den omrørte reaksjonsblanding. Den resulterende blandingen ble oppvarmet til ca. 64°C og de to væske-faser fikk separere. Det lavere vandige lag ble tappet av. Den gjenværende organiske fase ble initielt avkjølt til ca. 30°C, oppvarmet til ca. 50°C og til slutt avkjølt til ca. 20°C med en hastighet på ca. 10°C pr. time. Det resulterende faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket etter tur med isopropanol og etylacetat og

tørket med varm nitrogengass (60°C). Det ble således oppnådd 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin (224 kg), sm.p. ca. 194°C til 198°C.

Eksempel 3

Fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-mono-solvat med dimetylsulfoksyd

Med oppvarming til ca. 75°C ble 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin (204 kg) oppløst i en blanding av etylacetat (1021 liter) og dimetylsulfoksyd (181 liter) inneholdende diatoméjord filterhjelp (5 kg). Den resulterende blandingen ble filtrert og etylacetat (78 liter) ble anvendt for å vaske filterhjelp-faststoff. Filtratet og vaskevæsker ble samlet og avkjølt initielt til ca. 10°C. Blandingen ble deretter oppvarmet til ca. 40°C i 1 time. Den varme blandingen ble avkjølt til 0°C med en hastighet på ca. 10°C pr. time. Det resulterende faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering. Det ble således oppnådd tittelforbindelsen som et mono-solvat med dimetylsulfoksyd, sm.p. ca. 194°C til 198°C som inntreffer etter en endoterm ved omtrent 130°C relatert til et DMSO desolvateringspunkt i området ca. 125°C til 135°C.

Eksempel 4

Desolvatering av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-kinazolin-mono-solvat med dimetylsulfoksyd

4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-mono-solvat med dimetylsulfoksyd (fra Eksempel 3) ble vasket med etylacetat (581 liter). Det vaskede faste stoffet ble blandet med etylacetat (895 liter) og den resulterende oppslemning ble omrørt og oppvarmet til 34°C i ca. 1 time. Blandingen ble deretter avkjølt til 0°C og holdt ved denne temperatur i 2 timer for å tillate at krystallisasjon skjer. Det resulterende faste stoffet ble separert ved filtrering, vasket med etylacetat (580 liter) og tørket i en strøm av varm nitrogengass (60°C). Det ble således oppnådd 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-kinazolin (161 kg), sm.p. ca. 194°C til 198°C.

Eksempel 5

Fremstilling av 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril

En blanding av 3-hydroksy-4-metoksybenzonitril (34,3 kg), kaliumkarbonat (54,5 kg) og N,N-dimetylformamid (226 kg) ble omrørt og oppvarmet til omtrent 85°C. En toluenløsning (91,4 kg) inneholdende N-(3-klorpropyl)morfolin (41,1 kg) ble satt til den oppvarmede blanding og den resulterende blandingen ble oppvarmet til ca. 85°C i ytterligere 10 timer. Størstedelen av N,N-dimetylformamidet ble fjernet ved vakuum-destillering og residuet ble fortynnet med vann (286 liter). Den vandige blandingen ble ekstrahert med tre porsjoner av en 1:1 blanding av heptan og etylacetat (henholdsvis 239 liter, 139 liter og 139 liter). De samlede organiske lag ble vasket med vann, konsentrert til omtrent 150 liter ved vakuumdestillasjon og fortynnet med iseddik (133 kg). Ytterligere løsningsmiddel ble fjernet ved vakuum-destillering. Tilsetning av iseddik (84 kg) ga en løsning av 4-metoksy-3-(3-morfolinopropoksy)benzonitril (62,5 kg) i eddiksyre (122 kg) som ble anvendt uten ytterligere rensning.

[En porsjon av 4-metoksy-3-(3-morfolinopropoksy)benzonitrilet ble isolert ved anvendelse av den følgende prosedyre:-

En prøve av heptan- og etylacetat-løsningen ble vasket med vann og inndampet for å gi en olje. Oljen ble fordelt mellom *tert*-butyl-metyleter og vann. Den organiske løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og inndampet. Residuet ble utgnidd under heptan og det resulterende faste stoffet ble isolert og tørket ved omgivelsestemperatur. Det ble således oppnådd 4-metoksy-3-(3-morfolinopropoksy)benzonitril, sm.p. 52,4°C; NMR Spektrum: ($DMSOd_6$) 1,87 (m, 2H), 2,38 (t, 4H), 2,38 (t, 2H), 3,57 (t, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (s, 1H); Massespektrum: $M+H^+$ 277.]

Mens temperaturen til reaksjonsblandingen ble avkjølt til under eller lik 20°C, ble en løsning av 4-metoksy-3-(3-morfolinopropoksy)benzonitril (62,5 kg) i eddiksyre (122 kg) satt til en omrørt blanding av svovelsyre (70%, 245 kg) og salpetersyre (70%, 31 kg). Etter 2 timer ble ytterligere salpetersyre (3,4 kg) tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt ved omtrent 20°C i 50 timer. Blandingen således oppnådd ble satt til vann (1115 liter) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til 30-35°C. Blandingen ble gjort basisk til omtrent pH 11 ved tilsetning av konsentrert natriumhydroksyd-lut. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med tre porsjoner av

metylenklorid (henholdsvis 679 kg, 272 kg og 272 kg) og de samlede organiske ekstrakter ble filtrert for å fjerne partikkelformig stoff. Metylenkloridet ble fjernet ved en sekvens av destillerings/tilsetnings-trinn som involverer tilsetning av seks like porsjoner av etylacetat (totalt 840 liter). Det ble således oppnådd en oppvarmet (65°C) løsning av reaksjonsproduktet i etylacetat (360 liter). Løsningen ble avkjølt til 5°C og fellingen ble isolert ved filtrering. Det ble således oppnådd 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril (56,4 kg), sm.p. 127°C; NMR Spektrum: ($DMSOd_6$) 1,92 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,24 (t, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (s, 1H); Massespektrum: $M+H^+$ 322.

3-hydroksy-4-metoksybenzonitril-løsningen anvendt som utgangsmateriale ble oppnådd som følger:-

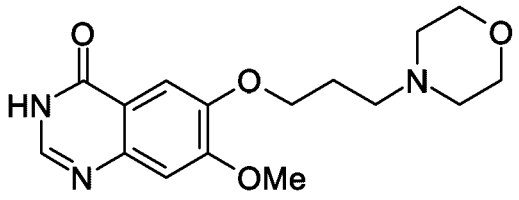
3-hydroksy-4-metoksybenzaldehyd (36,7 kg) og natriumformiat (30,6 kg) ble satt til maursyre (96%, 204 kg) og den resulterende blandingen ble oppvarmet til omtrent 85°C. Hydroksylaminsulfat (21,6 kg) ble tilsatt i åtte like porsjoner med 30 minutters intervaller og blandingen ble oppvarmet til 85°C i 5 timer. Den resulterende blandingen ble avkjølt til omtrent 25°C og satt til en løsning av natriumklorid (140 kg) i vann (700 liter). Det resulterende faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket, hvilket ga 3-hydroksy-4-metoksybenzonitril (34 kg, 94%; Chemical Abstracts Registry Nummer 52805-46-6).

N-(3-klorpropyl)morfolin-løsningen anvendt som utgangsmateriale ble oppnådd som følger:-

En blanding av morfolin (178,5 kg) og toluen (560 liter) ble omrørt og oppvarmet til omtrent 77°C. 1-brom-3-klorpropan (147 kg) ble tilsatt langsomt over omtrent 2 timer og den resulterende blandingen ble oppvarmet ved omtrent 77°C i ytterligere 20 timer. Blandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og fortynnet med ytterligere toluen (293 liter). Blandingen ble ekstrahert med fortynnet vandig saltsyreløsning (18%, 206 kg). Det vandige laget ble separert, gjort basisk til pH 9-10 ved tilsetning av konsentrert vandig natriumhydroksyd-løsning og ekstrahert med toluen (250 liter). Det resulterende toluenlag ble konsentrert ved destillasjon inntil et destillat som har k.p. 56°C ved 0,065 bar ble oppnådd. Det ble således oppnådd en toluenløsning (129 kg) inneholdende N-(3-klorpropyl)morfolin (58 kg; Chemical Abstracts Registry Nummer 7357-67-7) som ble anvendt uten ytterligere rensning.

Patentkrav

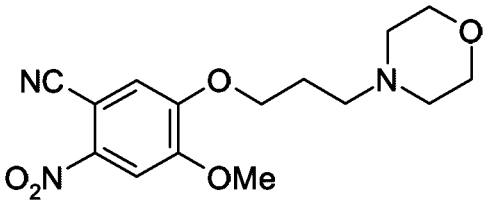
1. Fremgangsmåte for fremstilling av 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4-dihydrokinazolin-4-on med formel II



II

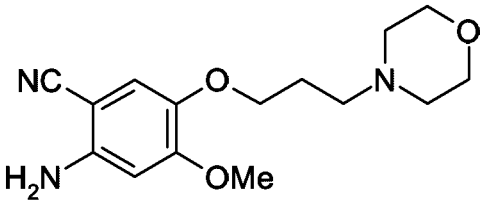
som omfatter:-

(a) reduksjon av 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril med Formel III



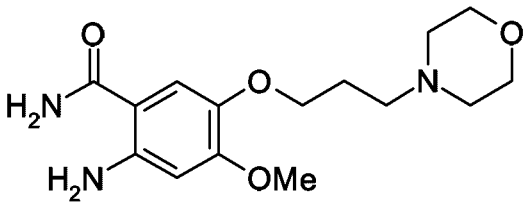
III

hvilket gir 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzonitril med formel IV



IV

(b) hydratisering av forbindelsen med formel IV, hvilket gir 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzamid med formel V



V

og

(c) cyklisering av forbindelsen med formel V med maursyre eller et reaktivt derivat derav, hvilket gir forbindelsen med formel II.

2. Mellomprodukt med formel III egnet for anvendelse ved fremgangsmåten ifølge krav 1.

3. Mellomprodukt med formel IV egnet for anvendelse ved fremgangsmåten ifølge krav 1.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor mellomproduktene med formel IV og V ikke blir isolert som sådanne, men blir hver fremstilt og anvendt som en løsning i et organisk løsningsmiddel.

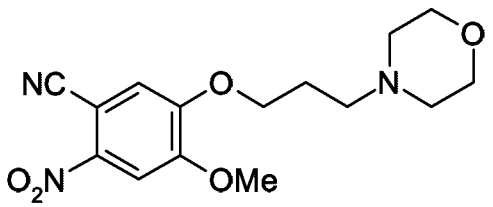
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor trinn (a) blir utført i nærvær av et vann-oppløselig uorganisk reduksjonsmiddel.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor trinn (a) blir utført ved hydrogenering i nærvær av en egnet metall-katalysator.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor trinn (b) blir utført i nærvær av en alkalimetall-base og i et polart protisk løsningsmiddel.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor trinn (c) blir utført i nærvær av formamid.

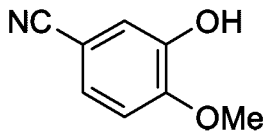
9. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril med formel III



III

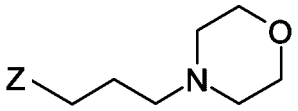
som omfatter:-

(a) kobling av 3-hydroksy-4-metoksybenzonitril med formel VII



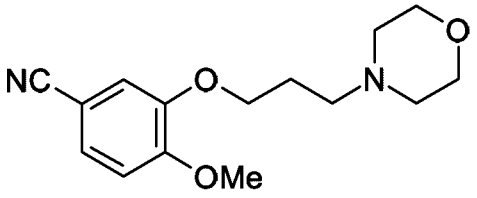
VII

med et 3-morfolinopropan-derivat med formel VIII



VIII

hvor Z er en utskiftbar gruppe, hvilket gir 4-metoksy-3-(3-morfolinopropoksy)-benzonitril med formel IX



IX

og

(b) nitrering av forbindelsen med formel IX, hvilket gir 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril med formel III.

10. Mellomprodukt med formel IX egnet for anvendelse ved fremgangsmåten ifølge krav 9.

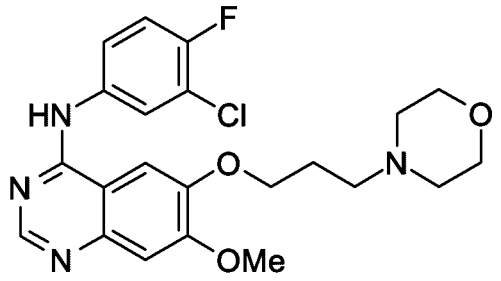
11. Fremgangsmåte ifølge krav 9 hvor mellomproduktet med formel IX ikke blir isolert som sådant, men blir fremstilt og anvendt som en løsning i et organisk løsningsmiddel.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 9 hvor koblingsreaksjonen i trinn (a) blir utført som en alkyleringsreaksjon i nærvær av et alkalimetallkarbonat.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 9 hvor koblingsreaksjonen i trinn (a) blir utført som en dehydratiseringsreaksjon i nærvær av en azo-forbindelse og et fosfin.

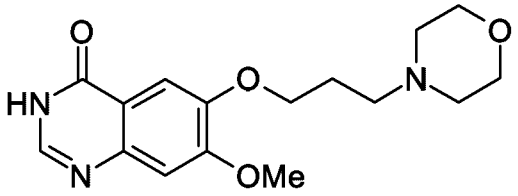
14. Fremgangsmåte ifølge krav 9 hvor trinn (b) blir utført i nærvær av salpetersyre.

15. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, forbindelsen med formel I



I

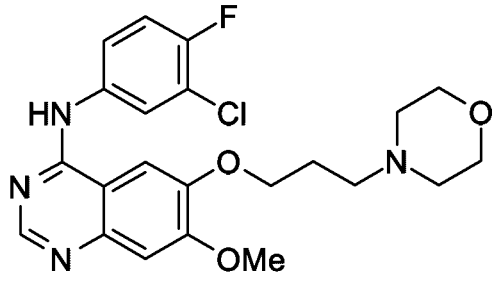
som omfatter trinn (a), (b) og (c) ifølge krav 1 for fremstilling av 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4-dihydrokinazolin-4-on med formel II



II

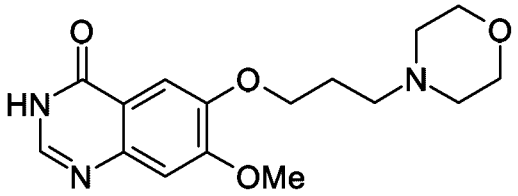
og omdannelse av forbindelsen med formel II til forbindelsen med formel I.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, forbindelsen med formel I



I

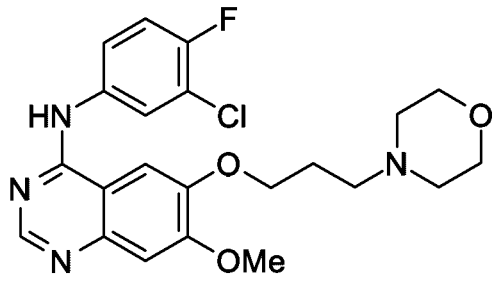
som omfatter trinn (b) og (c) ifølge krav 1 for fremstilling av 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4-dihydrokinazolin-4-on med formel II



II

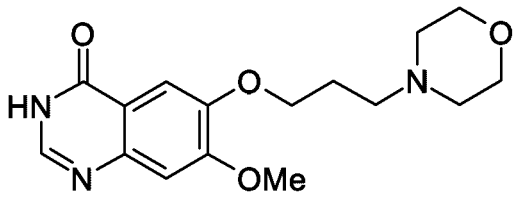
og omdannelse av forbindelsen med formel II til forbindelsen med formel I.

17. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, forbindelsen med formel I



I

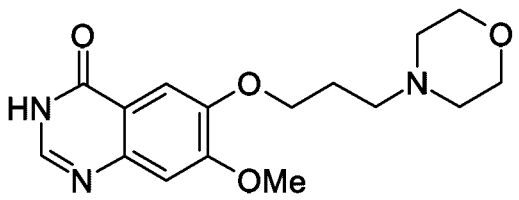
som omfatter trinn (c) ifølge krav 1 for fremstilling av 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4-dihydrokinazolin-4-on med formel II



II

og omdannelse av forbindelsen med formel II til forbindelsen med formel I.

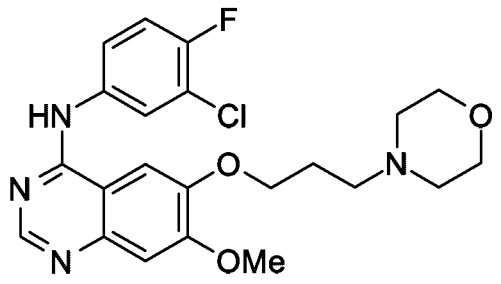
18. Anvendelse av 7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-3,4-dihydrokinazolin-4-on med formel II



II

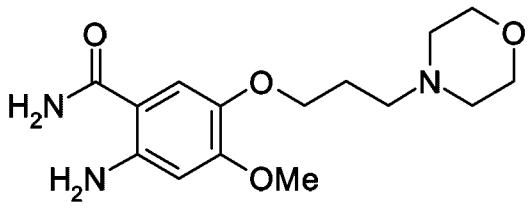
ved fremstilling av et farmakologisk effektivt kinazolinderivat.

19. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, forbindelsen med formel I



I

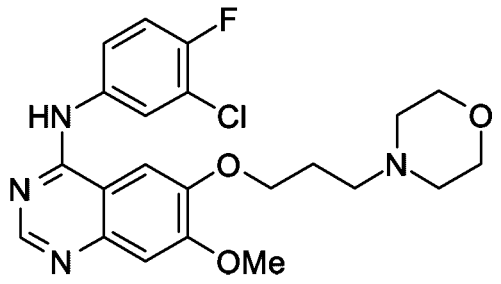
som omfatter trinn (a) og (b) ifølge krav 1 for fremstilling av 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzamid med formel V



V

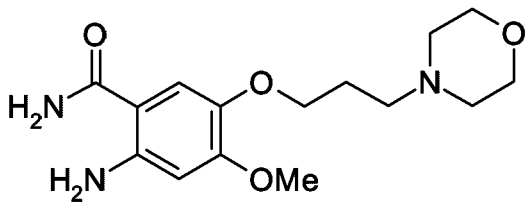
og omdannelse av forbindelsen med formel V til forbindelsen med formel I.

20. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, forbindelsen med formel I



I

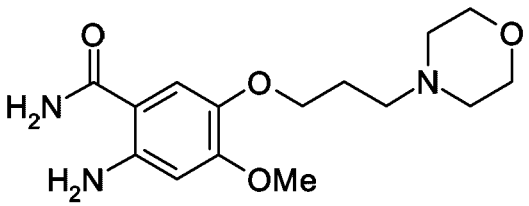
som omfatter trinn (b) ifølge krav 1 for fremstilling av 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzamid med formel V



V

og omdannelse av forbindelsen med formel V til forbindelsen med formel I.

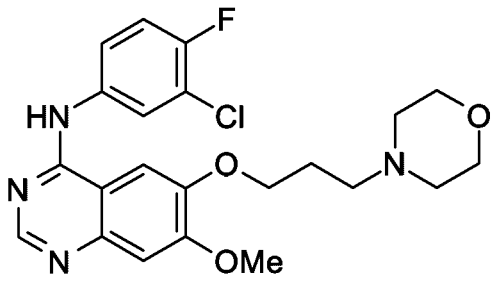
21. Anvendelse av 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzamid med formel V



V

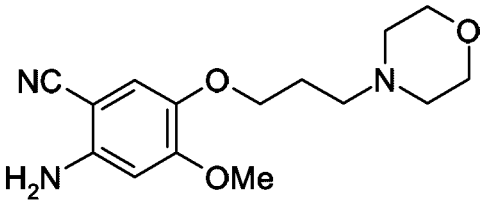
for fremstilling av et farmakologisk effektivt kinazolinderivat.

22. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, forbindelsen med formel I



I

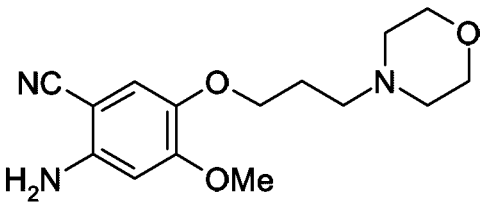
som omfatter trinn (a) ifølge krav 1 for fremstilling av 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzonitril med formel IV



IV

og omdannelse av forbindelsen med formel IV til forbindelsen med formel I.

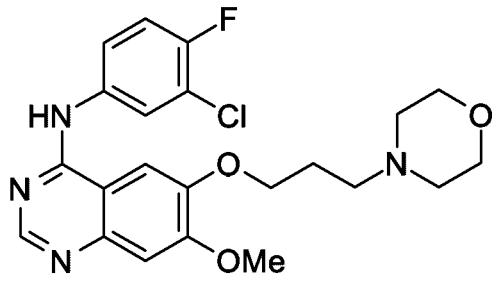
23. Anvendelse av 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzonitril med formel IV



IV

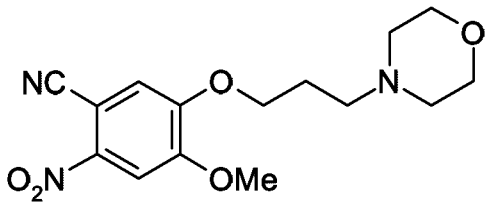
for fremstilling av et farmakologisk effektivt kinazolinderivat.

24. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, forbindelsen med formel I



I

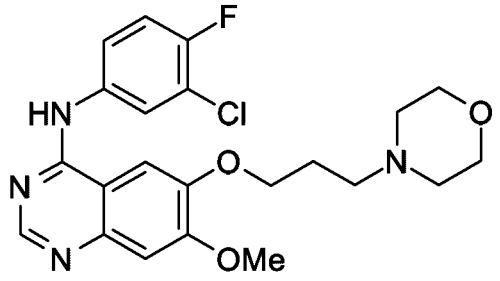
som omfatter trinn (a) og (b) ifølge krav 9 for fremstilling av 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril med formel III



III

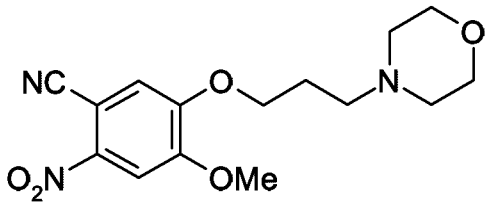
og omdannelse av forbindelsen med formel III til forbindelsen med formel I.

25. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, forbindelsen med formel I



I

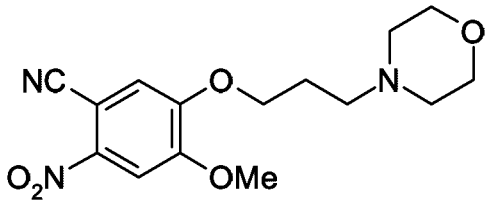
som omfatter trinn (b) ifølge krav 9 for fremstilling av 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril med formel III



III

og omdannelse av forbindelsen med formel III til forbindelsen med formel I.

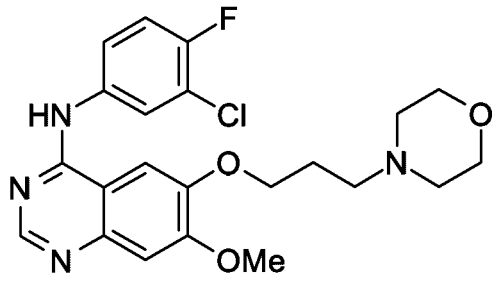
26. Anvendelse av 4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)-2-nitrobenzonitril med formel III



III

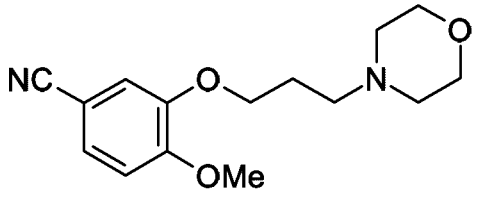
ved fremstilling av et farmakologisk effektivt kinazolinderivat.

27. Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin, forbindelsen med formel I



I

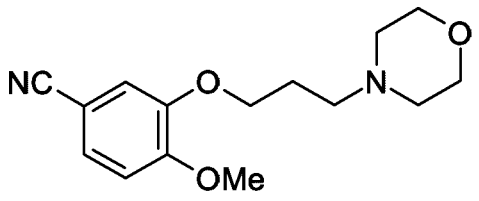
som omfatter trinn (a) ifølge krav 9 for fremstilling av 4-metoksy-3-(3-morfolinopropoksy)benzonitril med formel IX



IX

og omdannelse av forbindelsen med formel IX til forbindelsen med formel I.

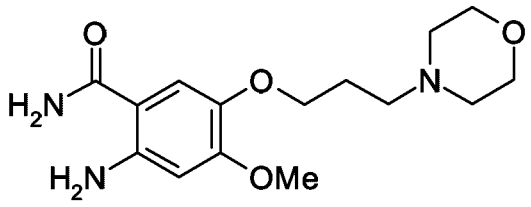
28. Anvendelse av 4-metoksy-3-(3-morfolinopropoksy)benzonitril med formel IX



IX

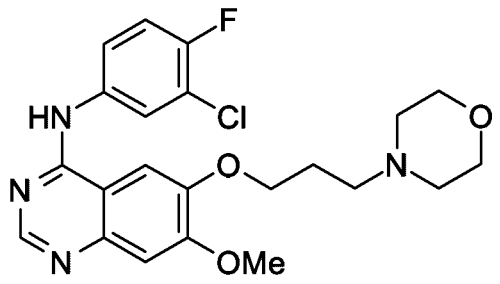
for fremstilling av et farmakologisk effektivt kinazolinderivat.

29. Anvendelse av 2-amino-4-metoksy-5-(3-morfolinopropoksy)benzamid med formel V



V

for fremstilling av 4-(3'-klor-4'-fluoranilino)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)-kinazolin, forbindelsen med formel I



I