

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 899 145**

(51) Int. Cl.:
C07D 239/94 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2017 PCT/IN2017/050245**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2018 WO18189747**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2017 E 17749234 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.10.2021 EP 3609875**

(54) Título: **Un proceso mejorado para la preparación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina**

(30) Prioridad:

15.04.2017 IN 201741013419

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

10.03.2022

(73) Titular/es:

**NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)
Natco House, Road No: 2, Banjara Hills
Telangana, Hyderabad 500034, IN**

(72) Inventor/es:

**MUDDASANI, PULLA REDDY;
BUDIDETI, SHANKAR REDDY;
KONDURI, SRINIVASA KRISHNA MURTHY;
SAMATHAM, NAGALINGAM y
NANNAPANENI, VENKAIAH CHOWDARY**

(74) Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 899 145 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).

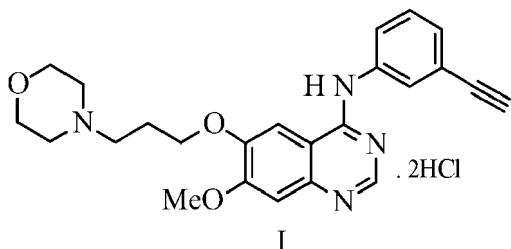
DESCRIPCIÓN

Un proceso mejorado para la preparación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I.

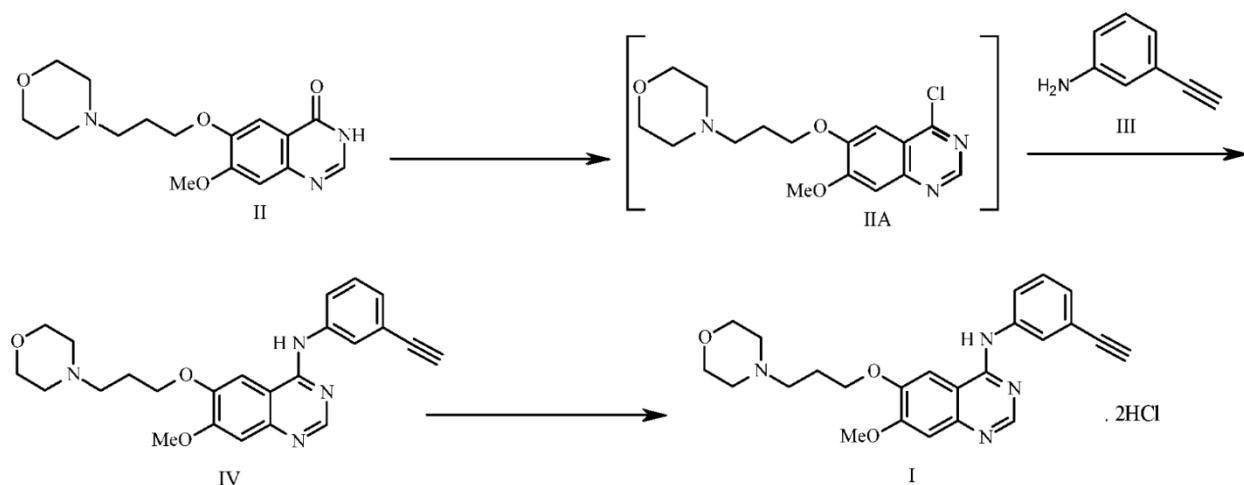
10

**Antecedentes de la invención**

15 El compuesto de fórmula I es una molécula orgánica pequeña que tiene el nombre IUPAC diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina. Se describe en la publicación PCT número WO2009090661A1, y se describe como un efecto inhibidor contra las enzimas tirosina cinasa del receptor de tipo EGF, efecto inhibidor contra los receptores del grupo Erb como los cánceres sensibles a tirosina cinasa Erb-2, Erb-3 y Erb-4.

20 Por lo tanto, el compuesto de fórmula I se está estudiando en ensayos clínicos de fase I y II para cáncer de mama HER2 positivo, cáncer de pulmón no microcítico resistente a fármacos.

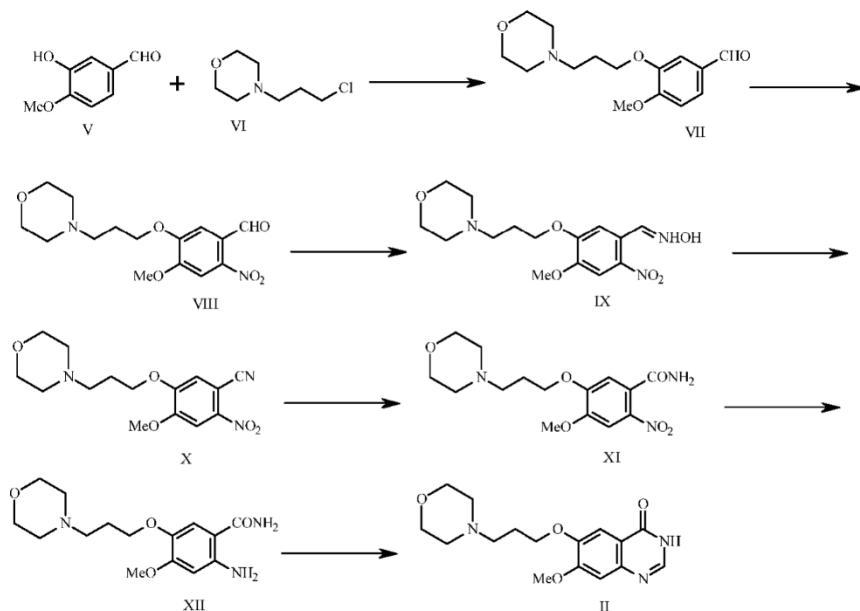
25 En el documento WO2009090661A1, el compuesto de fórmula I, como se muestra en el esquema 1, se prepara haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con un agente de cloración para obtener el compuesto de fórmula IIA y a continuación se hace reaccionar con 3-etinilanilina de fórmula III para obtener el compuesto de fórmula IV. El compuesto de fórmula IV se convierte en su correspondiente sal clorhidrato de fórmula I.



Esquema 1

30

Como se muestra en el esquema 2, desvelado en el documento WO2005070909A1, el compuesto de fórmula II se prepara a partir de isovanillina de fórmula V.



Esquema 2

El proceso para preparar el compuesto de fórmula II tiene las siguientes desventajas.

- 5 a) El proceso para preparar el compuesto de fórmula II no es comercialmente viable ya que la isovanillina de
fórmula III es muy costosa.
b) Los rendimientos aislados de intermedios de fórmula VII, VIII, IX, X, XI, XII y II son moderados.
c) El rendimiento total de la fórmula I es solo de aproximadamente el 10 %
d) El proceso demanda reactivos corrosivos como ácido nítrico, peróxido de hidrógeno y catalizador pirofórico
10 como Ni Raney.
e) El proceso implica procedimientos de tratamiento engorrosos

El documento CN 106432202 desvela derivados de quinazolina y aplicaciones de los mismos.

- 15 El documento WO 2005/070909 desvela un proceso para la preparación de gefitinib.

Weiyan Cheng *et al.* (Eur. J. Med. Chem. 89 (2015) 826-834) desvela el diseño, la síntesis y la evaluación biológica de 6-(nitroimidazol-1H-alquiloxil)-4-anilinoquinazolinas como inhibidores de EGFR eficientes que ejercen efectos citotóxicos tanto en condiciones de normoxia como de hipoxia.

20 Sumario de la invención

De acuerdo con los informes de ensayos biológicos, se ha descubierto que el diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amino de fórmula I es una molécula pequeña prometedora que tiene un efecto
25 inhibidor contra enzimas de tirosina cinasa del receptor de tipo EGF y receptores del grupo Erb como los cánceres sensibles a tirosina cinasa Erb-2, Erb-3 y Erb-4.

Teniendo en cuenta las dificultades en la comercialización del proceso conocido, el objetivo fue desarrollar un proceso sencillo, económico y respetuoso con el medio ambiente para la producción comercial de diclorhidrato de N-(3-
30 etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amino de fórmula I.

La presente invención proporciona un proceso alternativo y mejorado para preparar el compuesto de fórmula I. En particular, el proceso de acuerdo con la presente invención proporciona un rendimiento mejorado del compuesto de
35 fórmula I.

35 El aspecto principal de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación del compuesto de fórmula I evitando reactivos costosos como isovanillina en el proceso.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación del compuesto de
40 fórmula I evitando los catalizadores pirofóricos como níquel Raney, y las reacciones de alta presión en el proceso.

Otro aspecto más de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación del compuesto

de fórmula I evitando los engorrosos procedimientos de tratamiento.

Otro aspecto más de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación del compuesto de fórmula I mejorando los plazos del proceso evitando el aislamiento de intermedios siempre que sea posible.

5 Otro aspecto más de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación del compuesto de fórmula I con un rendimiento global mejorado del compuesto de fórmula I.

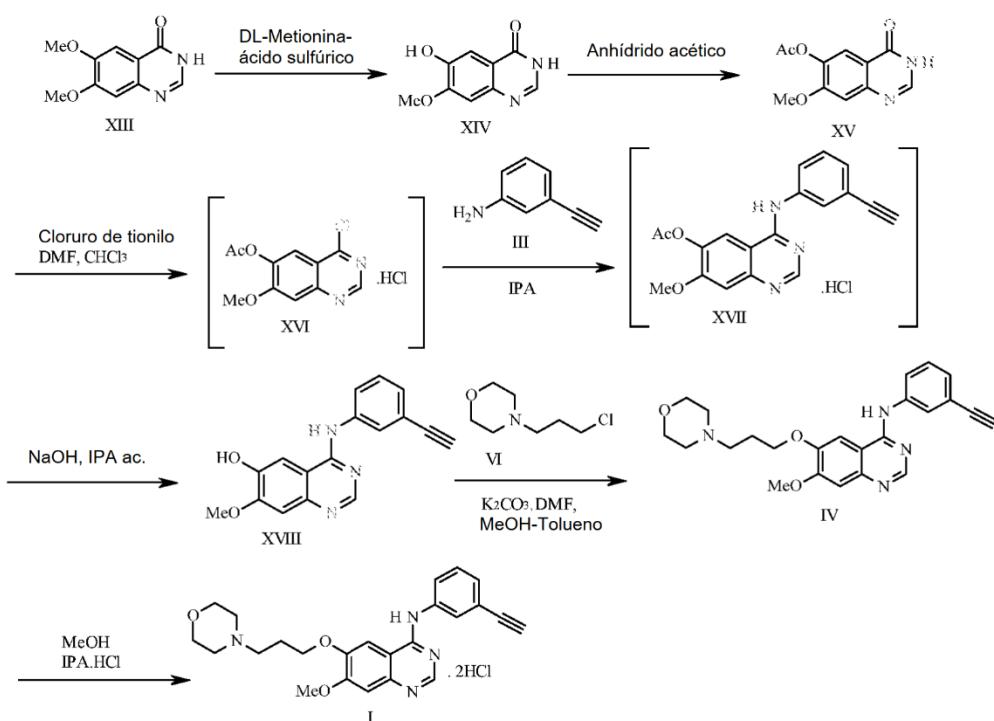
10 Por consiguiente, el aspecto principal de la presente invención para la preparación del compuesto de fórmula I, en el que el presente proceso usa 6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIII, disponible de forma fácil y económica, como material de partida para elaborar el compuesto de fórmula I. El compuesto de fórmula XIII está disponible comercialmente o se puede preparar fácilmente a partir de veratrol.

15 Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de:

- a) desmetilación selectiva de 6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIII usando medio de DL-metionina-ácido sulfúrico para obtener 6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV,
- 20 b) acetilación de 6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV en medio de anhídrido acético para obtener 6-acetoxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV,
- c) hacer reaccionar 6-acetoxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV con cloruro de tionilo en presencia de DMF en cloroformo para obtener clorhidrato de 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina de fórmula XVI como intermedio *in situ*,
- 25 d) hacer reaccionar *in situ* clorhidrato de 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina de fórmula XVI con 3-etinilanilina de fórmula III en medio de isopropanol para obtener clorhidrato de 6-acetoxi-4-(3-etinilanilino)-7-metoxiquinazolina de fórmula XVII como intermedio *in situ*,
- e) tratar *in situ* la sal clorhidrato de 6-acetoxi-4-(3-etinilanilino)-7-metoxiquinazolina de fórmula XVII con amoniaco acuoso en medio de metanol para obtener 4-(3-etinilanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina de fórmula XVIII,
- 30 f) hacer reaccionar 4-(3-etinilanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo del compuesto de fórmula VI en presencia de la base en DMF para obtener N-(3-etinifenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV,
- g) convertir el compuesto de fórmula IV en su sal diclorhidrato correspondiente de fórmula I.

35 Descripción detallada de la presente invención

La representación esquemática de la presente invención se da en el esquema 3 a continuación.



Esquema 3

Por consiguiente, en la etapa (i), se logra la desmetilación selectiva de 6,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIII usando un agente de desmetilación. El agente de desmetilación empleado puede ser una mezcla de DL-metionina-ácido sulfúrico, una mezcla de D-metionina-ácido sulfúrico, una mezcla de L-metionina-ácido sulfúrico, un medio de ácido bromhídrico acuoso o clorhidrato de piridina, preferentemente una mezcla de DL-metionina-ácido sulfúrico. Las

- 5 temperaturas a las que se realiza la desmetilación pueden ser de entre 25-100 °C, preferentemente a 90-95 °C. Una vez completada la reacción controlada por TLC, se enfrió la masa de reacción hasta aproximadamente la temperatura ambiente y se inactivó en hielo-agua y el pH se ajustó a aproximadamente un punto neutro con una base acuosa. La base se selecciona de amoniaco acuoso, hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio acuoso o cualquier otra base inorgánica equivalente, preferentemente hidróxido de sodio. Despues del ajuste del pH, el producto resultante se filtra 10 y se seca para proporcionar 6-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV en forma de un sólido cristalino. El rendimiento es superior al >90 %. La pureza por HPLC es >98 %

De acuerdo con la presente invención, en la etapa (ii), la 6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV se protege usando un agente de acilación en medio de disolvente puro o clorado como cloruro de metileno o cloroformo, preferentemente cloruro de metileno. El agente de acilación puede seleccionarse de anhídrido acético, cloruro de acetilo o cualquier otro cloruro de ácido equivalente, preferentemente anhídrido acético. Las temperaturas elevadas pueden ser de 50-150 °C, preferentemente a 120-125 °C. Una vez completada la reacción controlada por TLC, se enfrió la masa de reacción hasta aproximadamente la temperatura ambiente y se inactivó en hielo-agua. El producto resultante se filtra y se purifica mediante cristalización en dimetilformamida para proporcionar 6-acetoxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV en forma de un sólido cristalino. El rendimiento es superior al >75 %. La pureza por HPLC es superior al 98 %.

De acuerdo con la presente invención, en la etapa (iii), la 6-acetoxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV se clora con un agente de cloración usando catalizador en un medio de disolvente puro o clorado a 60-65 °C. El agente de cloración puede seleccionarse de cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cualquier otro agente de cloración equivalente, preferentemente cloruro de tionilo. El catalizador se selecciona de dimetilformamida o piridina, preferentemente dimetilformamida. El disolvente de cloración se selecciona de cloruro de metileno o cloroformo, preferentemente cloroformo. Una vez completada la reacción controlada por HPLC, la masa de reacción se enfria a temperatura ambiente y se inactiva en una solución de base acuosa. La base se selecciona de bicarbonato 25 de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o cualquier otra base inorgánica equivalente, preferentemente bicarbonato de sodio. La capa orgánica resultante se separa y el disolvente se elimina por destilación completamente al vacío y el clorhidrato de 6-acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina resultante de fórmula XVI se aísla del alcohol isopropílico.

30 35 El producto húmedo de fórmula XVI se condensa adicionalmente con 3-etinilanilina de fórmula III en un medio de alcohol isopropílico. La temperatura a la que se realiza la reacción es la temperatura ambiente o la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo. Una vez completada la reacción controlada por HPLC, la mezcla de reacción se enfria a temperatura ambiente y se filtra para proporcionar clorhidrato de 6-acetoxi-4-(3-etinilanilino)-7-metoxiquinazolina de fórmula XVII en forma de un sólido cristalino. Posteriormente, el producto húmedo de fórmula 40 XVII se hidroliza con una solución de base acuosa en un medio de alcohol acuoso a temperatura elevada. La base se selecciona de hidróxido de potasio o hidróxido de sodio o cualquier otra base inorgánica equivalente, preferentemente hidróxido de sodio. El alcohol se selecciona de metanol o alcohol isopropílico, preferentemente alcohol isopropílico. La temperatura a la que se realiza la hidrólisis se encuentra en el intervalo de 25-70 °C, preferentemente a 40-50 °C. Una vez completada la reacción controlada por HPLC, la mezcla de reacción se enfria a temperatura ambiente y el 45 pH se ajusta a un punto neutro usando ácido clorhídrico diluido. El producto resultante se filtra, se lava con agua DM y se seca para obtener 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII en forma de un sólido cristalino. El rendimiento aislado del producto de fórmula XVIII se encuentra en el intervalo del 75-80 % del compuesto de fórmula XV y la pureza por HPLC es superior al 99 %.

50 55 De acuerdo con la presente invención, en la etapa (iv), 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII se condensa con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula IV en un medio de carbonato de potasio-DMF. La temperatura a la que se realiza la condensación se encuentra en el intervalo de 20-100 °C, preferentemente a 80-85 °C. Una vez completada la reacción controlada por HPLC, la masa de reacción se enfria a temperatura ambiente y las sales se filtran. El filtrado se inactiva en hielo-agua seguido de filtración y secado para proporcionar N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amino de fórmula IV en forma de un sólido cristalino. El producto se purifica adicionalmente a partir de un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos para producir el compuesto puro de fórmula IV. El rendimiento aislado se encuentra en el intervalo del 74-80 % y la pureza por HPLC es superior al 99,9 %.

60 65 De acuerdo con la presente invención, en la etapa (v), N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amino de fórmula IV se convierte en su sal diclorhidrato correspondiente de fórmula I usando ácido clorhídrico, gas cloruro de hidrógeno seco disuelto en disolvente orgánico. El disolvente orgánico se puede seleccionar de metanol, alcohol isopropílico, etanol, acetona, acetato de etilo o cualquier otro disolvente orgánico adecuado, preferentemente alcohol isopropílico. Una vez completada la formación de la sal, el producto se filtra y se lava con alcohol isopropílico para producir diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amino de fórmula I en forma de un sólido cristalino de color blanco. El rendimiento aislado es superior al 85 % y la pureza por HPLC es superior al

99,9 %.

El compuesto aislado de fórmula I tiene las siguientes características físicas.

- 5 FT-IR (Disco de KBr; λ cm-1): 3406 (estiramiento de N-H); 3063, 3000 (estiramiento de -C-H aromático); 2943, 2838 (estiramiento de -C-H alifático); 2623 (a, debido a la sal HCl); 2100 (estiramiento de -C=C-); 1633 (estiramiento de -C=N-); 1438 (plegamiento de N-H); 1282 (estiramiento de -C-N); 1219, 1159, 1002 (estiramiento de -C-O) ^1H RMN (DMSO-d6; 400 MHz, δ ppm): 2,33-2,35 (m, 2H); 3,12 (a, m, 2H); 3,29-3,34 (a, m, 2H); 3,48-3,51 (a, m, 2H); 3,80-3,85 (m, 2H); 3,96-4,0 (m, 5H); 4,28 (s, 1H), 4,38-4,41 (t, 2H); 7,39-7,41 (m, 2H); 7,47-7,51 (t, 1H); 7,83-7,85 (d, 1H); 7,92 (m, 1H); 8,61 (m, 1H); 8,86 (s, 1H); 11,04 (s, 1H), 11,72 y 15,40 (a, s, 2H) ^{13}C RMN (DMSO-d6; 100 MHz; δ ppm): 22,72, 15,10, 53,48, 56,49, 63,17, 67,28, 81,21, 82,94, 99,95, 105,64, 107,35, 121,90, 125,28, 127,54, 129,00, 129,17, 135,85, 137,33, 148,73, 148,93, 156,32, 158,13

Masa: 419,3 [M+H] $^+$

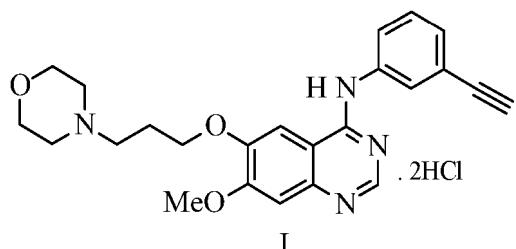
- 15 DSC: Pico observado a 279,55 °C

PXRD (2θ , °): 5,76, 6,76, 7,13, 7,64, 9,81, 12,62, 13,50, 13,97, 14,23, 15,27, 15,77, 17,22, 20,30, 20,60, 21,44, 22,42, 22,95, 24,81, 25,82, 27,37, 28,10, 28,53, 29,60, 30,75, 32,42, 34,15 ($\pm 0,2^\circ$)

- 20 De acuerdo con la presente invención, en la etapa (vi), el diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I se purifica opcionalmente mediante cristalización en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos seleccionados de metanol, etanol, alcohol isopropílico, ciclohexano, tolueno, n-heptano, metil t-butil éter, éter isopropílico o su mezcla, preferentemente metanol. La pureza por HPLC de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I después del aislamiento es superior al 99,9 %. El rendimiento aislado es superior al 90-95 %.

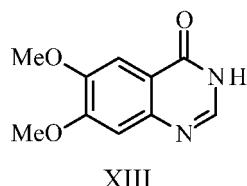
Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I

30

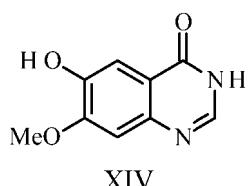


que comprende:-

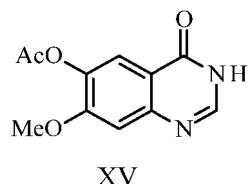
- 35 (i) la desmetilación selectiva de 6,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIII



- 40 se logra usando un agente de desmetilación para obtener 6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV



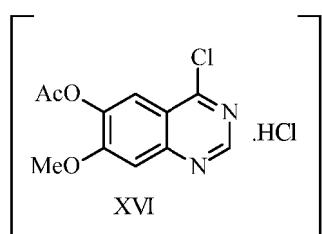
(ii) proteger 6-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV usando un agente de acilación para obtener 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV



5

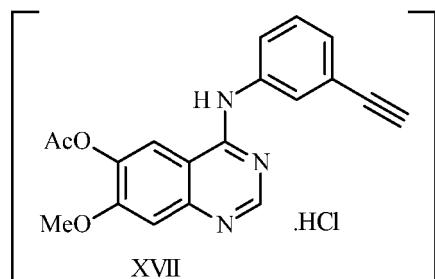
(iii) la cloración de 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV con agente de cloración en presencia de catalizador en un disolvente orgánico para obtener clorhidrato de acetato de (4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-ilo) del compuesto de fórmula XVI,

10



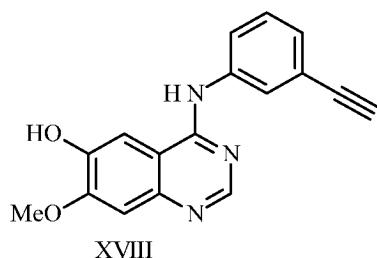
que se hace reaccionar *in situ* con 3-etinilanilina de fórmula III en un medio de disolvente alcohólico para obtener clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-il] de fórmula XVII

15



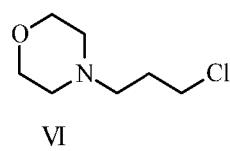
que además se somete a desprotección del resto acetoxi usando un medio alcohólico acuoso para obtener 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII

20

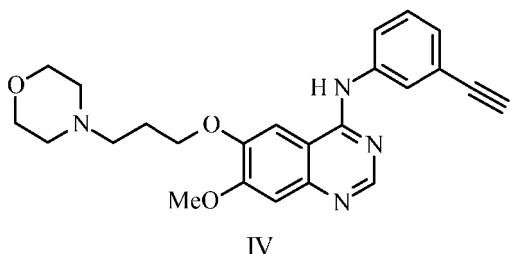


(iv) la condensación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula VI

25

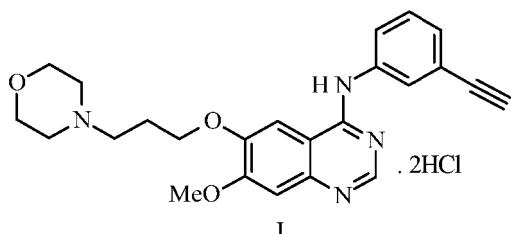


en un medio de dimetilformamida-carbonato de potasio (¿algún otro medio funcionará para esta reacción?) para obtener N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV



5

(v) la conversión de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV en una sal diclorhidrato de fórmula I usando gas de ácido clorhídrico disuelto en un medio de disolvente orgánico



10

(vi) opcionalmente, la purificación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I a partir de un disolvente alcohólico o una mezcla de disolventes orgánicos para eliminar impurezas o disolventes residuales.

15

De acuerdo con la presente invención:

En la etapa (i), se logra la desmetilación selectiva de 6,7-dimetoxi-quinoxolin-4(3H)-ona de fórmula XIII usando un agente de desmetilación. El agente de desmetilación empleado puede seleccionarse de DL-metionina-ácido sulfúrico, un medio de ácido bromhídrico acuoso o clorhidrato de piridina, preferentemente una mezcla de DL-metionina-ácido sulfúrico.

20

En la etapa (i), las temperaturas a las que se realiza la desmetilación pueden ser de entre 25-100 °C, preferentemente a 90-95 °C.

25 En la etapa (i), el pH se ajusta a aproximadamente un punto neutro con una base acuosa. La base se puede seleccionar de amoníaco acuoso, hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio acuoso o cualquier otra base inorgánica equivalente, preferentemente hidróxido de sodio. La pureza por HPLC de 6-hidroxi-7-metoxi-quinoxolin-4(3H)-ona de fórmula XIV en la etapa (i) después del aislamiento es >98 %.

30 El rendimiento del compuesto de fórmula XIV en la etapa (i) es >90 %.

En la etapa (ii), la protección de la 6-hidroxi-7-metoxi-quinoxolin-4(3H)-ona de fórmula XIV se logra usando un agente de acilación en disolvente puro o clorado como medio de cloruro de metileno o cloroformo, preferentemente cloruro de metileno. El agente de acilación puede seleccionarse de anhídrido acético, cloruro de acetilo o cualquier otro agente de acilación equivalente, preferentemente anhídrido acético.

La temperatura a la que se puede realizar la acilación en la etapa (ii) se encuentra en el intervalo de 0-150 °C, preferentemente a 120-125 °C.

40 Opcionalmente, en la etapa (ii) puede obtenerse 6-acetoxi-7-metoxi-quinoxolin-4(3H)-ona de fórmula XV por cristalización en dimetilformamida.

En la etapa (ii), la pureza por HPLC de 6-acetoxi-7-metoxi-quinoxolin-4(3H)-ona de fórmula XV después del aislamiento es superior al 98 %.

45

El rendimiento del compuesto de fórmula XV en la etapa (ii) se encuentra en el intervalo del 75-80 %.

En la etapa (iii), la cloración de 6-acetoxi-7-metoxi-quinoxolin-4(3H)-ona de fórmula XV se realiza con un agente de

cloración seleccionado de cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cualquier otro agente de cloración equivalente, preferentemente cloruro de tionilo.

- 5 El catalizador usado en la cloración de 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV en la etapa (iii) se selecciona de dimetilformamida o piridina, preferentemente dimetilformamida.
- El disolvente en la etapa (iii) se selecciona de cloruro de metilo o cloroformo, preferentemente cloroformo.
- 10 La base empleada en la etapa (iii) durante el tratamiento se selecciona de bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o cualquier otra base inorgánica equivalente, preferentemente bicarbonato de sodio.
- 15 En la etapa (iii) de la presente invención, el producto húmedo de clorhidrato de acetato de (4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-ilo) del compuesto de fórmula XVI se condensa adicionalmente con 3-etinilanilina de fórmula III en un medio de alcohol isopropílico para obtener clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ilo] de fórmula XVII.
- La temperatura a la que se realiza la reacción en la etapa (iii) es la temperatura ambiente o la temperatura de reflujo, preferentemente a la temperatura de reflujo.
- 20 En la etapa (iii) de la presente invención, la desprotección de clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ilo] de fórmula XVII se realiza con una solución de base acuosa en la que la base se selecciona de hidróxido de potasio o hidróxido de sodio o cualquier otra base inorgánica equivalente, preferentemente hidróxido de sodio.
- 25 En la etapa (iii), el disolvente orgánico empleado en la desprotección de clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ilo] de fórmula XVII se selecciona de metanol o alcohol isopropílico, preferentemente alcohol isopropílico.
- 30 La temperatura a la que se realiza la desprotección en la etapa (iii) se encuentra en el intervalo de 25-70 °C, preferentemente a 40-50 °C.
- En la etapa (iii), la pureza por HPLC de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII después del aislamiento se encuentra en el intervalo del 99-99,5 %.
- 35 El rendimiento del 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII en la etapa (iii) se encuentra en el intervalo del 75-80 %.
- En la etapa (iv) de la presente invención, la base empleada en la etapa de condensación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula VI es carbonato de potasio.
- 40 40 El disolvente empleado en la etapa (iv) de la presente invención en la condensación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula VI es dimetilformamida.
- 45 En la etapa (iv) de la presente invención, la temperatura a la que se realiza la condensación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula IV se encuentra en el intervalo de 20-100 °C, preferentemente a 80-85 °C.
- 50 En la etapa (iv) de la presente invención, la purificación de la N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina resultante de fórmula IV por cristalización se selecciona de un disolvente orgánico o mezcla de disolventes inorgánicos seleccionados de metanol, etanol, alcohol isopropílico, ciclohexano, tolueno, n-heptano, metil t-butil éter, éter isopropílico o su mezcla.
- 55 En la etapa (iv), la pureza por HPLC de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV después del aislamiento es superior al 99,9 %.
- 60 60 El rendimiento de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV en la etapa (iv) se encuentra en el intervalo de 74-80 %.
- En la etapa (v) de la presente invención, la N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV se convierte opcionalmente en diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I usando ácido clorhídrico, gas de ácido clorhídrico seco disuelto en metanol, etanol o alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo o cualquier disolvente orgánico adecuado diferente, preferentemente gas de ácido clorhídrico disuelto en alcohol isopropílico.
- 65 En la etapa (v) de la presente invención, el disolvente orgánico empleado para la formación de sal clorhidrato se selecciona de metanol, etanol o alcohol isopropílico, preferentemente metanol.

En la etapa (v), la pureza por HPLC de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I después del aislamiento es superior al 99,9 %.

5 El rendimiento de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I en la etapa (v) está por encima del 85,0 %.

El producto aislado de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I en la etapa (vi) tiene las siguientes características físicas.

10 FT-IR (λ , cm⁻¹): 3406 (estiramiento de N-H); 3063, 3000 (estiramiento de -C-H aromático); 2943, 2838 (estiramiento de -C-H alifático); 2623 (a, debido a la sal HCl); 2100 (estiramiento de -C=C-); 1633 (estiramiento de -C=N-); 1438 (plegamiento de N-H); 1282 (estiramiento de -C-N); 1219, 1159, 1002 (estiramiento de -C-O) ¹H RMN (DMSO-d₆; 400 MHz, δ ppm): 2,33-2,35 (m, 2H); 3,12 (a, m, 2H); 3,29-3,34 (a, m, 2H); 3,48-3,51 (a, m, 2H); 3,80-3,85 (m, 2H); 3,96-4,0 (m, 5H); 4,28 (s, 1H); 4,38-4,41 (t, 2H); 7,39-7,41 (m, 2H); 7,47-7,51 (t, 1H); 7,83-7,85 (d, 1H); 7,92 (m, 1H); 8,61 (m, 1H); 8,86 (s, 1H); 11,04 (s, 1H); 11,72 y 15,40 (a, s, 2H) ¹³C RMN (DMSO-d₆; 100 MHz; δ ppm): 22,72, 15,10, 53,48, 56,49, 63,17, 67,28, 81,21, 82,94, 99,95, 105,64, 107,35, 121,90, 125,28, 127,54, 129,00, 129,17, 135,85, 137,33, 148,73, 148,93, 156,32, 158,13

20 DSC: Pico observado a 279,55 °C

PXRD (20, °): 5,76, 6,76, 7,13, 7,64, 9,81, 12,62, 13,50, 13,97, 14,23, 15,27, 15,77, 17,22, 20,30, 20,60, 21,44, 22,42, 22,95, 24,81, 25,82, 27,37, 28,10, 28,53, 29,60, 30,75, 32,42, 34,15 ($\pm 0,2^\circ$)

25 En la etapa (vi) de la presente invención, opcionalmente, la purificación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I por cristalización se selecciona de un disolvente orgánico o mezcla de disolventes inorgánicos seleccionados de metanol, etanol, alcohol isopropílico, ciclohexano, tolueno, n-heptano, metil t-butil éter, éter isopropílico o su mezcla, preferentemente metanol. En la etapa (vi), la pureza por HPLC de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I después del aislamiento es superior al 99,9 %.

30 El rendimiento de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I en la etapa (vi) se encuentra en el intervalo de 90-95 %.

35 Ventajas de la presente invención:

1. La presente invención proporciona un proceso mejorado para la preparación y el aislamiento de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I altamente pura.
2. El presente proceso produce diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I con >99,9 % de pureza por HPLC.
3. El presente proceso evita el uso de reactivos y reactantes costosos.
4. El presente proceso evita el uso de catalizadores pirofóricos y reacciones de alta presión.
5. El presente proceso mejora los plazos del proceso al evitar el aislamiento de intermedios.
6. El presente proceso evita los engorrosos procedimientos de tratamiento.
7. El presente proceso alcanza un rendimiento global del 33 %.
8. El presente proceso es factible en la producción a gran escala.
9. El presente proceso es rentable
10. Las materias primas usadas en el proceso están disponibles comercialmente.

50 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Difracción de polvo de rayos X de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I.

Figura 2: Calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I.

Habiendo descrito así la presente invención con referencia a determinadas realizaciones preferidas, la invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos que se exponen a continuación. Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ningún modo.

60

Ejemplo 1:

Preparación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I: Etapa 1: Preparación de 6-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV:

65 En un matraz de reacción se añadieron secuencialmente ácido sulfúrico concentrado (607,2 g; 25,5 equiv. mol.), 6,7-

dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XI (50 g; 1,0 equiv. mol.) y DL-metionina (41,5 g; 1,15 equiv. mol.) en agitación. La mas de reacción se calentó a 90-95 °C y se mantuvo durante aproximadamente 6 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, la masa de reacción se enfrió a 25-35 °C y se inactivó añadiendo copos de hielo (~1300 g) a 25-35 °C y se agitó durante 1 h. El producto resultante se filtró y el producto húmedo se suspendió en agua DM (800 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 7,5 con una solución de lejía. El producto se filtró, se lavó con agua DM y se secó a 70-75 °C para proporcionar 6-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV (41,0 g; 90,0 % en teoría).

Pureza por HPLC: >98 %

Etapa 2: Preparación de 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV:

En un matraz de reacción se añadieron anhídrido acético (864 g, 16,25 equiv. mol.) seguido de 6-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XII (100 g; 1,0 equiv. mol.) en agitación y la masa de reacción se calentó a 120-125 °C y se mantuvo durante aproximadamente 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara la reacción, la masa de reacción se enfrió a 25-35 °C y se inactivó en hielo-agua (2000 g) en agitación. La mezcla de producto resultante se calentó a 60-65 °C, se mantuvo durante 1 h y la masa de reacción se enfrió a 25-35 °C y se mantuvo en agitación durante 2 h. El producto resultante se aisló por filtración y se lavó con agua. El producto se purificó adicionalmente por recristalización en dimetilformamida para proporcionar 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV en forma de un sólido cristalino (90,0 g; 75 % en teoría).

Pureza por HPLC: >98 %

Etapa 3: Preparación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVII:

i) **Preparación de HCl de acetato de (4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-ilo) (XVI):** En un matraz de reacción se añadieron cloroformo (2100 ml), 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV (150,0 g; 1,0 equiv. mol.) y dimetilformamida (45 g; 0,96 equiv. mol.) en agitación. A esto, se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (114,3 g; 1,5 equiv. mol.) a 25-35 °C. Después de la adición, la masa de reacción se calentó a la temperatura de refluxo y se mantuvo durante aproximadamente 5 h. El progreso de la reacción se monitorizó por HPLC. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio en agitación y la capa orgánica resultante se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhídrico y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar clorhidrato de acetato de (4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-ilo) del compuesto de fórmula XVI en forma de un sólido húmedo de color amarillo pálido. El producto húmedo se purificó por trituración con alcohol isopropílico, se filtró y el sólido húmedo (~280 g) se usó tal cual en la siguiente etapa sin secado adicional. Pureza por HPLC: >95,0 %

ii) **Preparación de clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ilo] de fórmula XVII:** En un matraz de reacción el producto húmedo anterior de fórmula XVI (~280 g) se suspendió en alcohol isopropílico (4200 ml) y se condensó con 3-etinilanilina de fórmula III (65,7 g; 1,15 equiv. mol. con respecto a la fórmula XV) y se calentó a la temperatura de refluxo. La masa de reacción se mantuvo en agitación durante aproximadamente 3 h. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de que se completara la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El producto húmedo (~230 g) de clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ilo] de fórmula XVII se usó en la siguiente etapa sin secado.

Pureza por HPLC: >99,0 %

iii) **Preparación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII:** En un matraz de reacción alcohol isopropílico acuoso al 20 % v/v (2,25 l) seguido de hidróxido de sodio (76,85 g, 3,0 equiv. mol. con respecto a la fórmula XV). A la solución resultante se le añadió clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ilo] de fórmula XVII (~230 g), se calentó a 45-50 °C y se mantuvo en agitación durante aproximadamente 3 h. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de que se completara la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a aproximadamente 7 con HCl dil. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a 65-75 °C para obtener 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII (143,0 g; 77,0 % en teoría basándose en la fórmula XV)

Pureza por HPLC: >99 %.

Etapa 4: Preparación de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV:

En un matraz de reacción se añadieron dimetilformamida (460 ml) seguido de carbonato de potasio (62,7 g; 1,15 equiv. mol.), 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII (115,0 g; 1,0 equiv. mol.) y cloruro de 3-morfolinopropilo del compuesto de fórmula VI (73,7 g; 1,14 equiv. mol.). La suspensión resultante se calentó y se mantuvo a 80-85 °C durante aproximadamente 3 h. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Después de que se completara la reacción, la masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se inactivó con agua (~1700 ml) a temperatura ambiente en agitación y el producto resultante se filtró y se lavó con agua seguido de alcohol isopropílico para proporcionar el compuesto de fórmula IV (~160 g, producto húmedo) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto se purificó adicionalmente por cristalización en una mezcla de tolueno-metanol para

proporcionar 123 g (74,6 % en teoría) de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV en forma de un sólido cristalino.

Pureza por HPLC: 99,9 %

5

Etapa 5: Preparación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina de fórmula I:

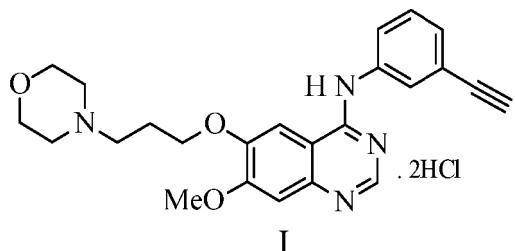
En un matraz de reacción se añadieron metanol (2,025 l) seguido de 90 g de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV y se calentaron hasta su disolución a 50-55 °C. Después de que se completara la disolución, la solución se aclaró con carbón activado y se filtró. El filtrado se calentó en un matraz de reacción limpio a 50-55 °C y se añadió IPA.HCl (~131 g; 2,25 equiv. mol.) en agitación. El precipitado espeso resultante se mantuvo en agitación a temperatura de reflujo durante aproximadamente 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con metanol y se secó a 60-65 °C para obtener diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina de fórmula I (91,4 g; 86,5 % en teoría) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Pureza por HPLC: >99,9 %

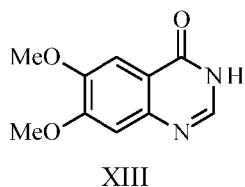
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I que comprende las etapas de:

5

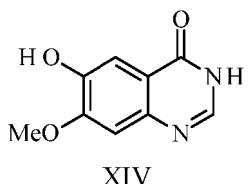


a) desmetilación selectiva de 6,7-dimetoxi-quinoxolin-4(3H)-ona de fórmula XIII



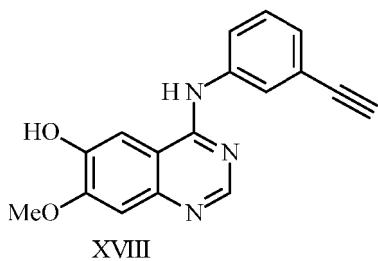
10

usando un agente de desmetilación para obtener 6-hidroxi-7-metoxi-quinoxolin-4(3H)-ona de fórmula XIV,



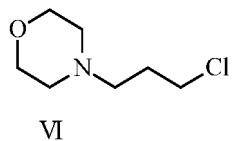
15

b) conversión de 6-hidroxi-7-metoxi-quinoxolin-4(3H)-ona de fórmula XIV en 4-(3-etinilanilino)-7-metoxiquinoxolin-6-ol de fórmula XVIII,



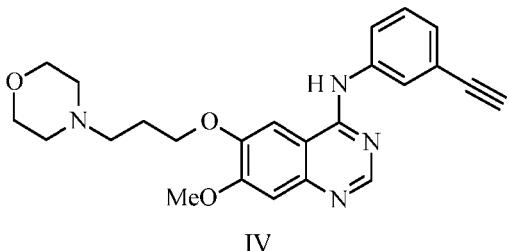
20

c) condensación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinoxolin-6-ol de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula VI,



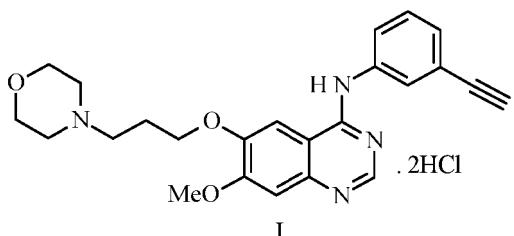
25

en un medio de dimetilformamida-carbonato de potasio para obtener N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV,



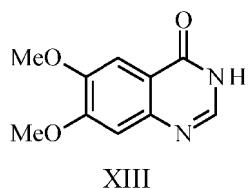
d) conversión de N-(3-ethinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV en una sal diclorhidrato de fórmula I usando gas de ácido clorhídrico disuelto en un medio de disolvente orgánico.

5



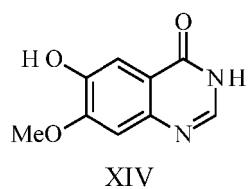
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

- 10 i) desmetilación selectiva de 6,7-dimetoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIII



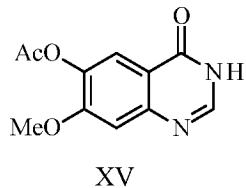
usando un agente de desmetilación para obtener 6-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV,

15



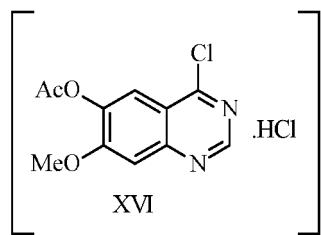
ii) protección de 6-hidroxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XIV usando un agente de acilación para obtener 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV,

20



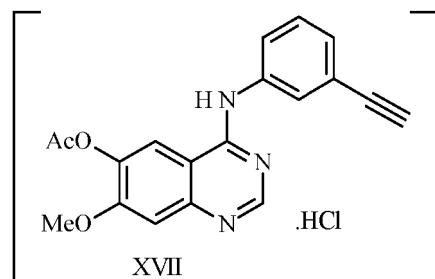
iii) cloración de 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV con un agente de cloración en presencia de catalizador en un disolvente orgánico para obtener clorhidrato de acetato de (4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-ilo) del compuesto de fórmula XVI,

25



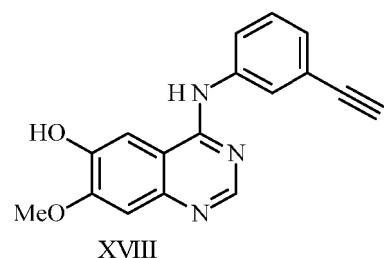
que se hace reaccionar *in situ* con 3-etinylanilina de fórmula III en un medio de disolvente alcohólico para obtener clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-il] de fórmula XVII,

5



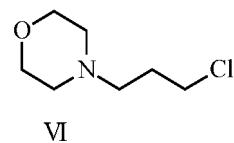
que además se somete a desprotección del resto acetoxi usando un medio alcohólico acuoso para obtener 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII,

10



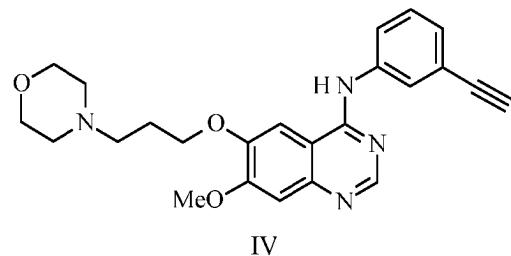
iv) condensación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula VI,

15



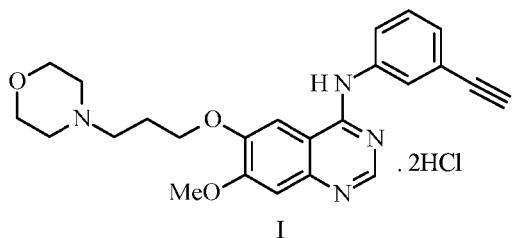
en un medio de dimetilformamida-carbonato de potasio para obtener N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV,

20



v) conversión de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV en una sal diclorhidrato de fórmula I usando gas de ácido clorhídrico disuelto en un medio de disolvente orgánico,

25



vi) opcionalmente, purificación de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I a partir de un disolvente alcohólico o una mezcla de disolventes orgánicos.

- 5 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en la etapa (i),
- (a) el agente de desmetilación empleado puede seleccionarse de DL-metionina-ácido sulfúrico, medio acuoso de ácido bromhídrico o clorhidrato de piridina
 - 10 (b) las temperaturas a las que se realiza la desmetilación pueden ser de entre 25-100 °C,
 - (c) la base empleada puede seleccionarse de amoniaco acuoso, hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio acuoso o cualquier otra base inorgánica equivalente.
- 15 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en la etapa (ii),
- (a) el agente de acilación puede seleccionarse de anhídrido acético, cloruro de acetilo,
 - 20 (b) un disolvente orgánico empleado en la etapa (ii) se selecciona de un medio de cloruro de metileno o de cloroformo,
 - (c) la temperatura a la que se puede realizar la acilación en la etapa (ii) se encuentra en el intervalo de 0-150 °C,
 - (d) opcionalmente, en la etapa (ii) puede obtenerse 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV por cristalización en dimetilformamida.
- 25 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en la etapa (iii),
- (a) la cloración de 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV se realiza con un agente de cloración seleccionado de cloruro de oxalilo, oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo,
 - 30 (b) el catalizador usado en la cloración de 6-acetoxi-7-metoxi-quinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV en la etapa (iii) se selecciona de dimetilformamida o piridina,
 - (c) el disolvente empleado en la cloración de 6-acetoxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona de fórmula XV en la etapa (iii) se selecciona de cloruro de metileno o cloroformo
 - 35 (d) la base empleada en la etapa (iii) durante el tratamiento se selecciona de bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio,
 - (e) en la etapa (iii) de la presente invención, el producto húmedo de clorhidrato de acetato de (4-cloro-7-metoxi-quinazolin-6-ilo) del compuesto de fórmula XVI se condensa adicionalmente con 3-etinilanilina de fórmula III en un medio de alcohol isopropílico para obtener clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ilo] de fórmula XVII,
 - 40 (f) la temperatura a la que se realiza la condensación en la etapa (iii) es la temperatura ambiente o la temperatura de refluxo,
 - (g) la desprotección del compuesto resultante de clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ilo] de fórmula XVII se realiza una solución de base acuosa en la que la base se selecciona de hidróxido de potasio o hidróxido de sodio,
 - (h) el disolvente orgánico empleado en la desprotección de clorhidrato de acetato de [4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ilo] de fórmula XVII se selecciona de metanol o alcohol isopropílico,
 - 45 (i) la temperatura a la que se realiza la desprotección se encuentra en el intervalo de 25-70 °C, preferentemente a 40-50 °C,
- 50 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en la etapa (iv),
- (a) la base empleada en la etapa de condensación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula VI es carbonato de potasio,
 - 55 (b) el disolvente empleado en la condensación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula VI es dimetilformamida,
 - (c) la temperatura a la que se realiza la condensación de 4-(3-etinilanilino)-7-metoxi-quinazolin-6-ol de fórmula XVIII con cloruro de 3-morfolinopropilo de fórmula VI se encuentra en el intervalo de 20-100 °C, preferentemente a 60-70 °C,
 - (d) la purificación de la N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV resultante por cristalización se selecciona de un disolvente orgánico o mezcla de disolventes inorgánicos seleccionados de

metanol, etanol, alcohol isopropílico, ciclohexano, tolueno, n-heptano, metil t-butil éter, éter isopropílico o su mezcla.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en la etapa (v),

(a) la N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula IV se convierte opcionalmente en diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I usando ácido clorhídrico, gas de ácido clorhídrico seco disuelto en metanol, etanol o alcohol isopropílico, acetona, acetato de etilo,

(b) el disolvente orgánico empleado para la formación de sal clorhidrato se selecciona de metanol, etanol o alcohol isopropílico,

(c) el producto aislado de diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I tiene las siguientes características físicas y cristalinas

(i) FT-IR (λ , cm⁻¹): 3406 (estiramiento de N-H); 3063, 3000 (estiramiento de -C-H aromático); 2943, 2838 (estiramiento de -C-H alifático); 2623 (a, debido a la sal HCl); 2100 (estiramiento de -C=C-); 1633 (estiramiento de -C=N-); 1438 (plegamiento de N-H); 1282 (estiramiento de -C-N); 1219, 1159, 1002 (estiramiento de -C-O)

(ii) ¹H RMN (DMSO-d₆; 400 MHz, δ ppm): 2,33-2,35 (m, 2H); 3,12 (a, m, 2H); 3,29-3,34 (a, m, 2H); 3,48-3,51 (a, m, 2H); 3,80-3,85 (m, 2H); 3,96-4,0 (m, 5H); 4,28 (s, 1H), 4,38-4,41 (t, 2H); 7,39-7,41 (m, 2H); 7,47-7,51 (t, 1H); 7,83-7,85 (d, 1H); 7,92 (m, 1H); 8,61 (m, 1H); 8,86 (s, 1H); 11,04 (s, 1H), 11,72 y 15,40 (a, s, 2H)

(iii) ¹³C RMN (DMSO-d₆; 100 MHz; δ ppm): 22,72, 15,10, 53,48, 56,49, 63,17, 67,28, 81,21, 82,94, 99,95, 105,64, 107,35, 121,90, 125,28, 127,54, 129,00, 129,17, 135,85, 137,33, 148,73, 148,93, 156,32, 158,13

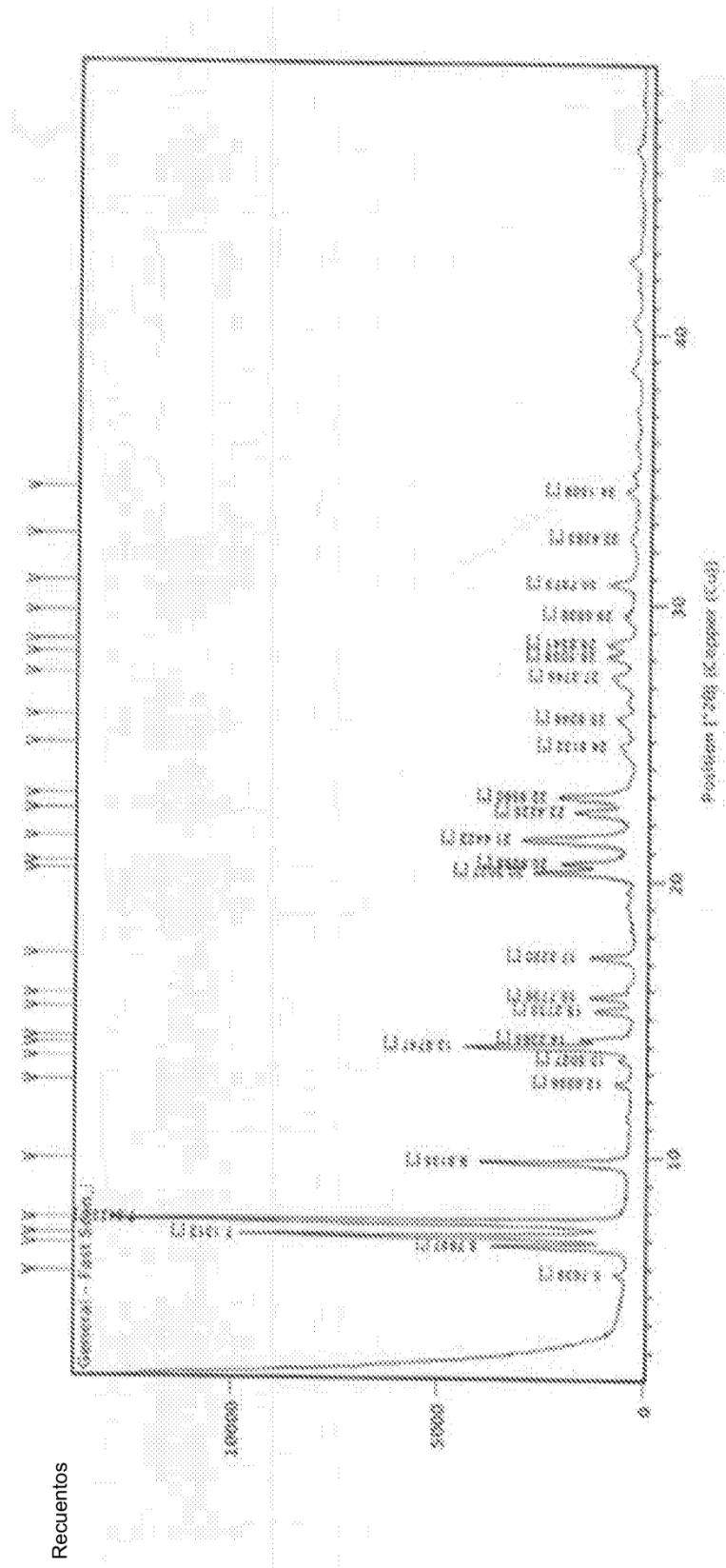
(iv) DSC: Pico observado a 279,55 °C

(v) PXRD (20, °): 5,76,6,76,7,13,7,64,9,81, 12,62, 13,50, 13,97, 14,23, 15,27, 15,77, 17,22, 20,30, 20,60, 21,44, 22,42, 22,95, 24,81, 25,82, 27,37, 28,10, 28,53, 29,60, 30,75, 32,42, 34,15 ($\pm 0,2$ °)

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que, en la etapa (vi),

(a) el diclorhidrato de N-(3-etinilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I puede purificarse por cristalización en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes inorgánicos seleccionados de metanol, etanol, alcohol isopropílico, ciclohexano, tolueno, n-heptano, metil t-butil éter, éter isopropílico o su mezcla.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de desmetilación empleado puede seleccionarse de una mezcla de DL-metionina-ácido sulfúrico, medio acuoso de ácido bromhídrico o clorhidrato de piridina.



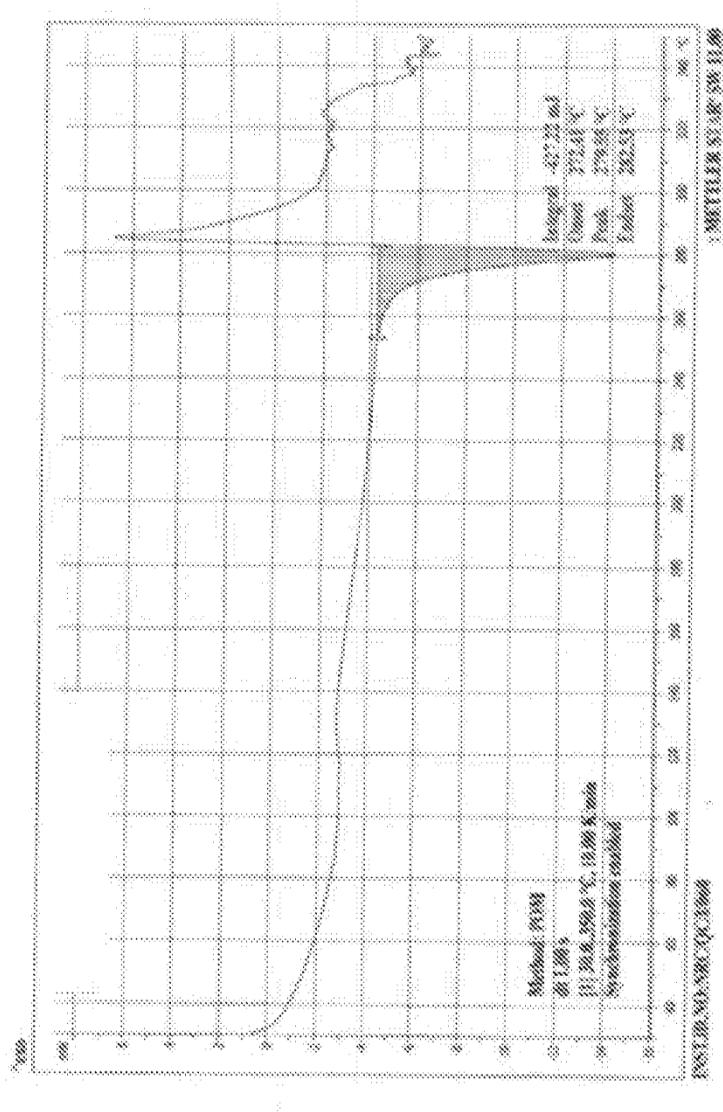


Figura 2: Calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de diclorhidrato de N-(3-etilfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina de fórmula I.