



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 513**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 239/94** (2006.01)  
**C07D 211/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09152654 .1**  
96 Fecha de presentación : **27.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2053048**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.04.2009**

54 Título: **Procedimiento químico de sulfonación *in situ*.**

30 Prioridad: **30.09.2005 GB 0519879**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**24.01.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**24.01.2011**

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es: **Sependa, George, Joseph;**  
**Blixt, Jorgen;**  
**Golden, Michael, David;**  
**Hogan, Philip, John;**  
**Patel, Zakariya;**  
**Pittman, John, David;**  
**Wright, Nicholas, Cartwright, Alexander;**  
**Squire, Christopher, John;**  
**Montgomery, Francis, Joseph y**  
**Martin, David, Michael, Glanville**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 350 513 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).

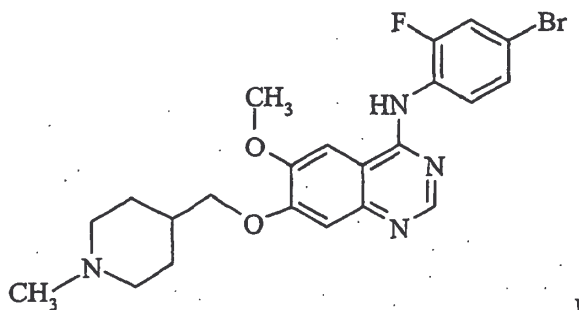
## DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a procedimientos para fabricar ciertos intermedios útiles en la fabricación de ciertos derivados de quinazolina.

En particular, la presente invención se refiere a procedimientos químicos y a intermedios útiles en la fabricación del compuesto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina. Este compuesto está comprendido dentro de la descripción amplia del documento WO 98/13354 y se encuentra ilustrado en el documento WO 01/32651, en los Ejemplos 2a, 2b y 2c.

El compuesto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina se describe en la presente memoria por medio de la Fórmula I:

10



I

y como ZD6474, el número de código por el cual es conocido el compuesto. El compuesto ZD6474 es conocido también como Vandetanib y como Zactima™.

La angiogénesis normal juega un importante papel en diversos procesos, que incluyen el desarrollo embrionario, la curación de heridas y diversos componentes de la función reproductora femenina. La angiogénesis indeseable o patológica ha sido asociada a estados morbosos que incluyen la retinopatía diabética, la psoriasis, el cáncer, la artritis reumatoide, el ateroma, el sarcoma de Kaposi y el hemangioma (Fan *et al.*, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Se cree que la alteración de la permeabilidad vascular juega un papel tanto en procesos fisiológicos normales como patológicos (Cullinan-Bove *et al.*, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger *et al.*, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Se han identificado varios polipéptidos con actividad promotora del crecimiento celular endotelial *in vitro*, entre ellos factores ácido y básico de crecimiento de fibroblastos (aFGF y bFGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En virtud de la expresión restringida de sus receptores, la actividad de factor de crecimiento del VEGF, en contraste con la de los FGFs, es relativamente específica hacia las células endoteliales. Pruebas recientes indican que el VEGF es un

importante estimulador de la angiogénesis tanto normal como patológica (Jakeman *et al.*, 1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolch *et al.*, 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36:139-155), y de la permeabilidad vascular (Connolly *et al.*, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024). El antagonismo de la acción del VEGF por secuestro del VEGF con anticuerpo puede dar como resultado la inhibición del crecimiento tumoral (Kim *et al.*, 1993, *Nature* 362: 841-844).

Las tirosina-cinasas de receptor (RTK, por sus siglas en inglés) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembranarias se componen, de manera característica, de un dominio extracelular de fijación al ligando conectado, mediante un segmento situado en la membrana plasmática, a un dominio intracelular de tirosina-cinasa. La fijación del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad de la tirosina-cinasa asociada al receptor, lo cual conduce a la fosforilación de los restos de tirosina tanto en el receptor como en otras moléculas intracelulares. Estos cambios en la fosforilación de la tirosina inician una cascada de señales que conduce a diversas respuestas celulares. Se han identificado hasta la fecha al menos diecinueve subfamilias distintas de RTK, definidas por la homología de secuencias de aminoácidos. Una de estas subfamilias está compuesta actualmente por el receptor de tirosina-cinasa similar a *fms*, Flt-1 (denominado también VEGFR-1), el receptor que contiene el dominio de inserción de cinasa, KDR (denominado también VEGFR-2 ó Flk-1) y otro receptor de tirosina-cinasa similar a *fms*, el Flt-4. Se ha demostrado que dos de estas RTK relacionadas, Flt-1 y KDR, se unen a VEGF con gran afinidad (De Vries *et al.*, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman *et al.*, 1.992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1.992, 187: 1579-1586). Se ha asociado la fijación de VEGF a estos receptores expresados en células heterólogas a cambios en el estado de fosforilación de la tirosina de las proteínas celulares y en los flujos de calcio.

El VEGF es un estímulo clave para la vasculogénesis y la angiogénesis. Esta citocina induce un fenotipo de crecimiento vascular rápido a través de la inducción de la proliferación de células endoteliales, la expresión y migración de proteasas, y la posterior organización de las células para formar un tubo capilar (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., y Connolly, D.T., *Science* (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A.; y Charles, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. y Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996). Además, el VEGF induce una significativa permeabilidad vascular (Dvorak, H.F., Detmar,

M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., y Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. y Williams, B. J. Physiol. (Lond.), 533: 263-272, 2001), promoviendo la formación de una red vascular inmadura, hiperpermeable, que es característica de la angiogénesis patológica.

Se ha demostrado que la activación del KDR es por sí sola suficiente para promover todas las respuestas fenotípicas principales al VEGF, entre ellas la proliferación, migración y supervivencia de células endoteliales, y la inducción de permeabilidad vascular (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H-J., y Dehio, C., EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. y Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B, Zioncheck, T.F., Pelletier, N. y Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001).

El ZD6474 es un potente inhibidor de la RTK de VEGF, y presenta también cierta actividad contra la RTK del factor de crecimiento epidérmico (EGF). El ZD6474 inhibe los efectos del VEGF, y tiene interés por sus efectos antiangiogénicos y/o de permeabilidad vascular. La angiogénesis y/o el incremento de la permeabilidad vascular están presentes en una amplia gama de estados morbosos que incluyen el cáncer (que comprende la leucemia, el mieloma múltiple y el linfoma), diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda, formación excesiva de cicatrices y adhesiones, linfodema, endometriosis, metrorragia funcional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinianos, entre ellas la degeneración macular asociada con la edad. Se ha demostrado que el ZD6474 muestra una actividad antitumoral de amplio espectro en diversos modelos, después de ser administrado por vía oral una vez al día (Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M. *et al.*, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. 2001; 42: resumen 3126).

El documento WO 98/13354 describe varias vías posibles para preparar compuestos de 4-anilinoquinazolina. Sin embargo, no hay en el documento WO 98/13354 ninguna divulgación específica de un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula I.

El documento WO 98/10767 también describe varias vías posibles para preparar compuestos de 4-anilinoquinazolina. Sin embargo, no hay en el documento WO 98/10767 ninguna divulgación específica de un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula I.

El documento WO 01/32651 describe varias vías alternativas para preparar un compuesto de la Fórmula I.

La vía que está descrita en el Ejemplo 2a del documento WO 01/32651 implica la reacción del compuesto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-  
5 -ilmetoxi)quinazolina con formaldehído acuoso, seguido de cianoborohidruro de sodio en una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano y metanol. El producto se purifica mediante cromatografía y se aísla como base libre. A continuación se convierte la base libre en la sal de hidrocloreto mediante reacción con cloruro de hidrógeno en una mezcla de disolventes de cloruro de metileno y metanol.

10 La vía que está descrita en el Ejemplo 2b del documento WO 01/32651 implica la reacción del compuesto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-(*terc.*-*butoxicarbonil*)piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina con formaldehído acuoso en ácido fórmico, seguido de reacción con hidróxido sódico en agua y extracción del producto con acetato de etilo. El producto se encuentra en forma de la base libre.

15 La vía que se describe en el Ejemplo 2c del documento WO 01/32651 implica la reacción del compuesto 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina con 4-bromo-2-fluoroanilina y cloruro de hidrógeno en isopropanol. El producto que se aísla se encuentra en forma de la sal de hidrocloreto. En un experimento de RMN, se disuelve en dimetilsulfóxido la sal de hidrocloreto, y se convierte en la base libre  
20 añadiendo carbonato potásico sólido. A continuación se convierte la base en la sal de trifluoroacetato añadiendo ácido trifluoroacético. En otro experimento, se suspende en cloruro de metileno la sal de hidrocloreto y se lava con hidrogenocarbonato sódico saturado para proporcionar la base libre.

El documento WO 01/32651 describe también vías para preparar los materiales  
25 de partida que se emplean en los Ejemplos 2a, 2b y 2c, tales como los compuestos 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-(*terc.*-*butoxicarbonil*)piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina y 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina. Algunas de estas vías se discuten más detalladamente a continuación.

30 Las vías descritas para preparar ZD6474 en el documento WO 01/32651 (en forma de la sal de hidrocloreto o de la base libre) están también descritas y/o citadas en publicaciones que se refieren a terapias combinadas que incluyen el ZD6474, tales como los documentos WO 03/039551, WO 2004/014383, WO 2004/014426, WO 2004/032937, WO 2004/071397 y documento WO 2005/004870.

35 Las vías existentes para preparar el compuesto de la Fórmula I son satisfacto-

rias para la síntesis de cantidades relativamente pequeñas del compuesto. Sin embargo, dichas vías implican una síntesis lineal, en vez de convergente, que requiere el uso de múltiples pasos de purificación y el aislamiento de un número sustancial de intermedios. En sí, el rendimiento global de la síntesis no es alto. Existe, por tanto, la  
5 necesidad de una síntesis más eficaz del compuesto de la Fórmula I, adecuada ser empleada en la preparación de mayores cantidades de ese compuesto. También existe la necesidad de una síntesis más eficiente de los compuestos intermedios útiles para la síntesis del compuesto de la Fórmula I, para ser empleada en la preparación de mayores cantidades de estos compuestos intermedios.

10 Preferiblemente, las nuevas síntesis deben minimizar el número de compuestos intermedios que necesiten ser aislados, y no deben implicar procedimientos de purificación costosos y que requieran mucho tiempo. Además, las nuevas síntesis deben formar de manera consistente compuestos de alta calidad, en particular con el fin de formar un compuesto de la Fórmula I de alta calidad para satisfacer los elevados  
15 requisitos de pureza de un producto farmacéutico. Las nuevas síntesis deben emplear también procedimientos y reactivos que puedan ser empleados con seguridad en unas instalaciones de fabricación, y que cumplan las normativas medioambientales.

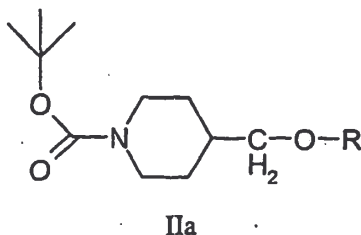
Los autores proporcionan ahora procedimientos mejorados para la fabricación de ZD6474, el compuesto de la Fórmula T.

20 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan procedimientos para la fabricación de compuestos intermedios claves que pueden ser empleados en la fabricación de ZD6474.

Los nuevos procedimientos son ventajosos porque permiten preparar los compuestos con alta calidad y elevado rendimiento a una escala mayor. Los procedimientos  
25 permiten una reducción sustancial en el número de compuestos intermedios que se deben aislar y, en general, son más convergentes que las vías anteriores. Estos cambios proporcionan significativas ventajas en tiempo y coste.

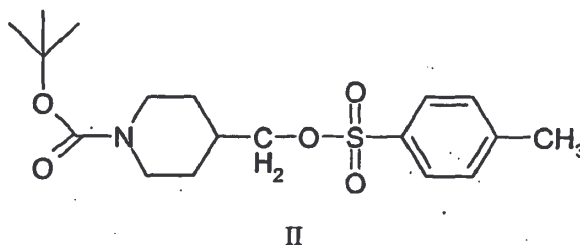
Para evitar dudas, el término "ZD6474", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a la base libre de ZD6474, salvo que se indique otra cosa.

30 Un intermedio clave que se puede emplear en la preparación de ZD6474 es un compuesto de Fórmula IIa



en donde R es un éster de sulfonato adecuado, tal como mesilato, esilato, besilato o tosilato.

- 5 En una realización adicional el compuesto de Fórmula IIa es 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina, el compuesto de la Fórmula II:



- 10 El Ejemplo 2 del documento WO 01/32651 describe una vía para preparar un compuesto de la Fórmula II. La vía implica la reacción de 4-piperidincarboxilato de etilo con dicarbonato de di-*terc.*-butilo en un disolvente de acetato de etilo para proporcionar 4-(1-(*terc.*-butoxicarbonil)piperidin)carboxilato de etilo, el cual es aislado en forma de un aceite. A continuación se hace reaccionar el 4-(1-(*terc.*-butoxicarbonil)-
- 15 piperidin)carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano para proporcionar 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina, la cual es aislada. A continuación se hace reaccionar la 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-4--hidroximetilpiperidina con 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y cloruro de toluensulfonilo en un disolvente de *terc.*-butilmetil-éter para proporcionar el compuesto de la Fórmula II.

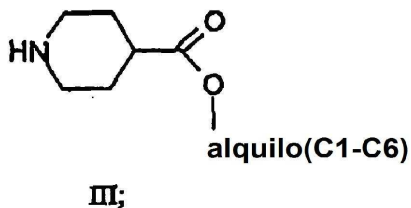
- 20 El documento EP-A-0317997 describe una vía para preparar un compuesto de la Fórmula II. La vía implica la reacción de 4-carboxipiperidina (también denominada ácido isonipecótico) con carbonato de sodio y dicarbonato de di-*terc.*-butilo en un disolvente de agua para proporcionar éster *terc.*-butilico de ácido 4-carboxi-piperidin-1-
- 25 ácido 4-carboxi-piperidin-1-carboxílico, el cual es aislado. Después se hace reaccionar el éster *terc.*-butilico de ácido 4-carboxi-piperidin-1-carboxílico con borano en un disolvente de tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto de la Fórmula II.

El documento WO 94/27965 describe una vía para preparar un compuesto de la Fórmula II. La vía implica la reacción de 4-hidroximetilpiperidina con dicarbonato de di-*terc.*-butilo en un disolvente de tetrahidrofurano para proporcionar 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc.*-butilo, el cual es aislado. Después se hace reaccionar la 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina con cloruro de toluensulfonilo y piridina para proporcionar el compuesto de la Fórmula II.

Las vías descritas en los documentos de la técnica anterior para preparar un compuesto de la Fórmula II son satisfactorias para la síntesis de cantidades relativamente pequeñas del compuesto. Sin embargo, todas ellas requieren el aislamiento de intermedios y, por tanto, incluyen múltiples pasos de aislamiento y/o purificación. Esto da como resultado un rendimiento global del compuesto de la Fórmula II satisfactorio a la pequeña escala empleada. Sin embargo, las vías descritas en los documentos de la técnica anterior son inadecuadas para ser empleadas a escala de fabricación, ya que incluyen múltiples pasos de aislamiento y/o purificación, que no pueden ser llevados a cabo de una manera eficaz a escala de fabricación. En particular, las vías descritas en los documentos de la técnica anterior son inadecuadas para ser empleadas en la fabricación de un producto farmacéutico de alta pureza.

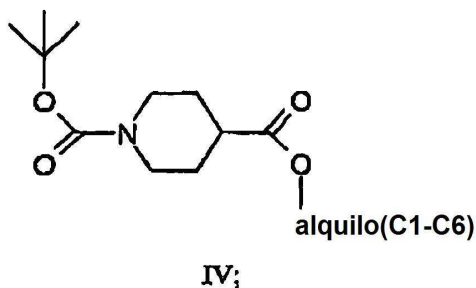
Existe, por tanto, la necesidad de una síntesis más eficaz de un compuesto de la Fórmula II adecuada para ser empleada en la fabricación de mayores cantidades de este compuesto. Preferiblemente, la nueva síntesis no debe implicar procesos de aislamiento y/o purificación costosos y que requieran mucho tiempo. Así, la nueva síntesis debería reducir el número de procesos de aislamiento y/o purificación requeridos, disminuyendo de este modo los costes y el tiempo de fabricación. Preferiblemente, la nueva síntesis debería minimizar el número de disolventes empleados a lo largo del proceso, lo cual disminuiría su impacto medioambiental y proporcionaría la posibilidad de recuperación de disolventes. Preferiblemente, la nueva síntesis debería proporcionar también un método robusto y fiable para aislar el compuesto de la Fórmula II y debería proporcionar de manera consistente compuesto de la Fórmula II de alta calidad, por ejemplo con el fin de satisfacer los requisitos regulatorios para la introducción de materiales de partida en la producción de productos farmacéuticos.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la Fórmula IIa a partir de un compuesto de 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III:



comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

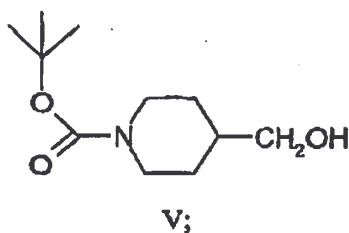
- 5 (a) hacer reaccionar el compuesto de 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III con dicarbonato de di-*terc.*-butilo en presencia de tolueno o xileno para formar una primera mezcla que comprende tolueno o xileno, *terc.*-butanol y un compuesto de la Fórmula IV:



10

(b) eliminar sustancialmente el *terc.*-butanol de la primera mezcla;

- 15 (c) hacer reaccionar *in situ* el compuesto de la Fórmula IV con un agente reductor adecuado en presencia de tolueno o xileno para formar una segunda mezcla que comprende tolueno, subproductos de reducción, entre ellos subproductos de tipo alcohol, y un compuesto de la Fórmula V:

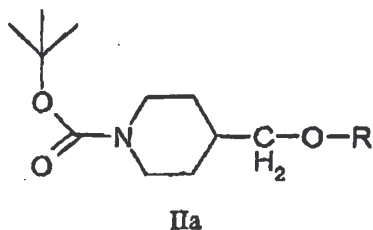


20

(d) eliminar sustancialmente los subproductos de tipo alcohol de la segunda

mezcla; y

- (e) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula V con un agente sulfonante adecuado in situ para formar un éster de sulfonato en presencia de una base adecuada y tolueno para formar el compuesto de la Fórmula IIa.



en donde R es un éster de sulfonato adecuado, tal como mesilato, esilato, besilato o tosilato. En una realización el agente sulfonante es cloruro de tosilo.

Para evitar dudas, la expresión '*in situ*' significa que la reacción se ha llevado a cabo sin aislar los reaccionantes que proceden del anterior paso de procedimiento.

El procedimiento de la presente invención es ventajoso por cuanto permite preparar un compuesto de la Fórmula IIa con alta calidad y elevado rendimiento a una escala mayor. Típicamente, cada uno de los pasos del procedimiento de la presente invención discurre con un rendimiento superior al 95%.

Todos los pasos del procedimiento de la presente invención se llevan a cabo en tolueno o xileno como disolvente. En otra realización todos los pasos de la presente invención se llevan a cabo en tolueno. Esto permite que el proceso se pueda conducir como un proceso continuo sin aislamiento y/o purificación de los compuestos intermedios de las Fórmulas IV y V. Esto reduce significativamente el tiempo y el coste de fabricar el compuesto de la Fórmula IIa a una escala mayor. El uso de un único disolvente tal como tolueno o xileno puede permitir también el reciclaje del disolvente, lo cual aumenta la eficiencia del procedimiento y proporciona ventajas medioambientales. El uso de tolueno o xileno como disolvente permite también una eliminación eficaz y conveniente de subproductos reactivos (tales como alcoholes), por ejemplo mediante destilación. La presencia de tales subproductos reactivos podría conducir a impurezas en el compuesto de la Fórmula IIa si no son eliminados en el momento adecuado.

Además, el uso de tolueno o xileno como disolvente en el procedimiento de la presente invención permite el aislamiento conveniente del compuesto de la Fórmula IIa mediante cristalización. Por ejemplo, se puede aislar el compuesto de la Fórmula IIa

con una pureza superior a 99,5% por cristalización directamente de la mezcla de reacción sin necesidad de más purificación. Esto resulta ventajoso, por ejemplo, cuando se ha de introducir el compuesto de la Fórmula IIa en una fase final dentro de la producción de un producto farmacéutico, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I, porque minimiza el riesgo de que se introduzcan impurezas en el producto farmacéutico.

El paso (a) del procedimiento utiliza un compuesto de 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III, en particular un compuesto de 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C4) de la Fórmula III. En particular, un compuesto de 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III adecuado, que puede utilizarse en el paso (a) puede ser, por ejemplo, 4-piperidincarboxilato de etilo. Un sinónimo para el 4-piperidincarboxilato de etilo es isonipecotato de etilo.

La reacción del paso (a) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 0 a 45°C, convenientemente en el intervalo de 15 a 35°C, más convenientemente en el intervalo de 25 a 30°C.

Los compuestos de 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III y el material de partida dicarbonato de di-*terc.*-butilo empleados en el paso (a) del procedimiento están disponibles comercialmente o bien se pueden preparar empleando métodos convencionales. Por ejemplo, los compuestos de 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III pueden ser preparados de la manera descrita en la solicitud de patente japonesa número JP 03002162 A2.

El *terc.*-butanol que se forma en el paso (a) es un subproducto de la reacción entre los compuestos de 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III y el dicarbonato de di-*terc.*-butilo. En el procedimiento de la presente invención, este subproducto es eliminado sustancialmente de la mezcla de reacción, de manera fácil y conveniente, por ejemplo por destilación en el paso (b).

Resulta ventajoso eliminar sustancialmente el subproducto *terc.*-butanol de la mezcla de reacción, por ejemplo mediante destilación en el paso (b), porque es probable que cualquier subproducto *terc.*-butanol que no haya sido eliminado reaccione con el agente reductor en el paso (c), reduciendo así la cantidad de agente reductor disponible para la deseada reacción con el compuesto de la Fórmula IV. Así, la eliminación del subproducto *terc.*-butanol en el paso (b) permite la correcta estequiometría de los reactivos en el paso (c) del procedimiento y, por tanto, una reacción más eficaz en este paso. Ello proporciona, a su vez, un elevado rendimiento y pureza del compuesto de la Fórmula V en el paso (c).

Con la expresión "sustancialmente eliminado" se quiere significar que es eliminado, por ejemplo mediante destilación, al menos 85% del subproducto *terc.*-butanol que se forma en el paso (a). Típicamente, la destilación se continúa hasta alcanzar una temperatura interna en el intervalo de entre 102 a 112°C. Convenientemente, la destilación del paso (b) se lleva a cabo, o bien a presión atmosférica, o bien bajo presión parcialmente reducida.

Los agentes reductores adecuados para ser empleados en el paso (c) incluyen hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, hidruro de litio y aluminio, e hidruro de diisobutilaluminio. Más en particular, el agente reductor utilizado en el paso (c) es hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio.

La reacción del paso (c) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 20 a 55°C, convenientemente en el intervalo de 30 a 50°C, más convenientemente en el intervalo de 35 a 45°C.

Como convendrá un especialista, la reacción del paso (c) proporciona típicamente subproductos de reducción además del compuesto deseado de la Fórmula V. Los subproductos de reducción incluyen subproductos de tipo alcohol. Los subproductos de tipo alcohol proceden de la porción -O-alquilo(C1-C6) del grupo éster en el compuesto de la Fórmula IV, y también pueden provenir del agente reductor. Por ejemplo, cuando el compuesto de la Fórmula IV es 4-(1-*terc.*-butoxicarbonil)-piperidin)carboxilato de etilo y el agente reductor utilizado en el paso (c) es hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, los subproductos de reducción típicos incluyen sales de aluminio y subproductos de tipo alcohol tales como etanol y 2-metoxietanol. Los subproductos de tipo alcohol son eliminados sustancialmente de la mezcla de reacción, de manera fácil y conveniente, por ejemplo por destilación en el paso (d).

Resulta ventajoso eliminar sustancialmente los subproductos de tipo alcohol en el paso (d) porque es probable que cualquiera de tales subproductos que no sea eliminado reaccione con el agente sulfonante en el paso (e), creando así impurezas que podrían contaminar el producto deseado y reducir la cantidad de agente sulfonante disponible para la reacción deseada con el compuesto de la Fórmula V. Así, la eliminación de los subproductos de tipo alcohol permite la correcta estequiometría de los reactivos en el paso (e) del procedimiento y, por tanto, una reacción más eficaz en este paso. Ello, a su vez, proporciona un elevado rendimiento y pureza del compuesto de la Fórmula II en el paso (e).

Con la expresión "sustancialmente eliminado" se quiere significar que son eliminados, por ejemplo mediante destilación, al menos 98% de los subproductos de tipo

alcohol que se forman en el paso (c). Típicamente, la destilación se continúa hasta alcanzar una temperatura interna en el intervalo de entre 102°C a 112°C. Convenientemente, la destilación del paso (d) se lleva a cabo, o bien a presión atmosférica, o bien bajo presión parcialmente reducida.

5 La destilación del paso (d) también elimina típicamente cualquier cantidad de agua que estuviese presente. De nuevo, esto permite la correcta estequiometría de los reactivos en el paso (e) del procedimiento, porque es probable que cualquier cantidad de agua que no haya sido eliminada reaccione con el agente sulfonante del paso (e), reduciendo así la cantidad del agente sulfonante disponible para la reacción deseada  
10 con el compuesto de la Fórmula V. Con la expresión "sustancialmente eliminada" se quiere significar que después de la destilación queda menos de 20% en moles de agua.

Como convendrá un especialista, típicamente es necesario inactivar la mezcla de reacción del paso (c) para eliminar cualquier agente reductor sin reaccionar que  
15 esté presente, antes de llevar a cabo la reacción del paso (e). Típicamente, el paso de inactivación también elimina parte de los subproductos de reducción antes enumerados, por ejemplo las sales de aluminio y algunos, pero no todos, de los subproductos de tipo alcohol. En general, se pueden seleccionar agentes inactivantes adecuados de entre cualquier agente que se haya descrito en la bibliografía y/o que sea conocido  
20 para un especialista. Por ejemplo, cuando el agente reductor utilizado en el paso (c) es hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, el agente inactivante puede ser típicamente una disolución acuosa de tartrato de sodio y potasio (conocido también como "sal de Rochelle"). Típicamente, la fase acuosa resultante (que contiene el agente reductor inactivado) es eliminada posteriormente por separación. El paso de  
25 inactivación se lleva a cabo antes de la destilación del paso (d).

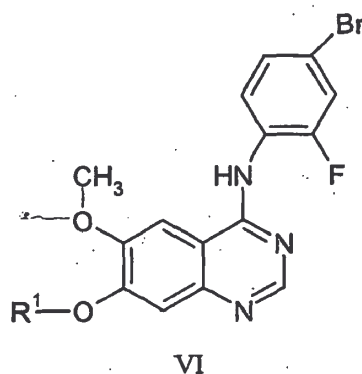
Una base adecuada para ser empleada en el paso (e) es una base de amina terciaria, por ejemplo trietilendiamina.

La reacción del paso (e) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo, por ejemplo, de 15 a 45°C, más convenientemente en el intervalo de 25 a 35°C.

30 Como convendrá un especialista, típicamente es necesario inactivar la mezcla de reacción en el paso (e) para eliminar cualquier agente sulfonante que esté presente. En general, se pueden seleccionar agentes inactivantes adecuados de entre cualquier agente que se haya descrito en la bibliografía y/o que sea conocido para un especialista. Por ejemplo, un agente inactivante adecuado puede ser una base tal  
35 como hidróxido de sodio o carbonato de potasio.

En un aspecto, el procedimiento para fabricar un compuesto de la Fórmula II puede incluir además el paso (f) de aislar y/o purificar el compuesto de la Fórmula II. El paso (f) puede comprender cualesquiera pasos o procedimientos adecuados para aislar el producto deseado que se encuentren descritos en la bibliografía y/o que sean conocidos para el especialista. Los pasos particulares a realizar serán aquellos que proporcionen un producto de alta calidad y elevada pureza. Por ejemplo, el paso (f) puede comprender los pasos de lavar el compuesto de la Fórmula II con agua y/o ácido cítrico acuoso. El paso (f), por ejemplo, puede comprender también cristalización con empleo de un sistema de disolventes adecuado. Un ejemplo de un sistema de disolventes adecuado es un sistema de disolventes que comprende tolueno e isohexano, el cual proporciona un compuesto de la Fórmula II con una pureza elevada, típicamente con una pureza superior a 98%, convenientemente superior a 99,5%, y con alto rendimiento, típicamente con un rendimiento superior a 80%, convenientemente superior a 85%. Como convendrá un especialista, el paso (f) puede comprender también el paso de someter a ciclos de temperatura (también denominado "envejecimiento de Östwald") al compuesto de la Fórmula II, con el fin de mejorar la forma física del producto, si fuera necesario.

Otro intermedio clave que se puede utilizar en la preparación de ZD6474 es un derivado protegido de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, el compuesto de la Fórmula VI:



en donde R<sup>1</sup> es un grupo protector lábil frente a los ácidos, tal como bencilo, bencilo sustituido, *tert.*-butilo, alilo o metoxietoximetilo.

Tanto el Ejemplo 2 del documento WO 01/32651 como el Ejemplo 24 del documento WO 97/32856 describen cada uno una vía para la preparación de una sal de hidrocloreto de un compuesto de la Fórmula VI en donde R<sup>1</sup> es bencilo. La vía

implica la reacción de una sal de hidrocloreto de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina con 4-bromo-2-fluoroanilina en un disolvente de 2-propanol, para proporcionar la sal de hidrocloreto del compuesto de la Fórmula VI, el cual es aislado. En el Ejemplo 2 del documento WO 01/32651 se indica que la sal de hidrocloreto de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina se prepara según el Ejemplo 1 del documento WO 97/22596. En el Ejemplo 1 del documento WO 97/22596, la sal de hidrocloreto de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina se prepara mediante la reacción de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona con cloruro de tionilo en un disolvente de *N,N*-dimetilformamida. El mismo procedimiento para la preparación de la sal de hidrocloreto de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina está descrito en el Ejemplo 4 del documento WO 97/32856.

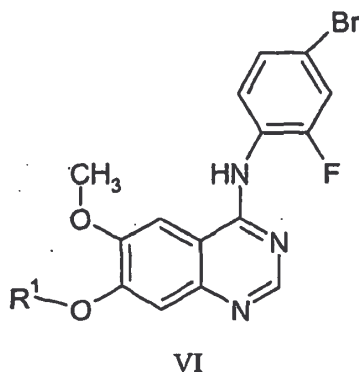
El documento WO 98/10767 describe una vía para preparar compuestos de 4-anilinoquinazolina disustituidos en las posiciones 6,7. La vía implica la reacción de un compuesto de quinazolinona disustituido en las posiciones 6,7 con un agente clorante y un catalizador en ausencia de disolvente, o con un agente clorante en presencia de un agente captador para proporcionar un compuesto de 4-cloroquinazolina disustituido en las posiciones 6,7. A continuación se hace reaccionar el compuesto de 4-cloroquinazolina disustituido en las posiciones 6,7 con un compuesto de anilina sustituida, opcionalmente en presencia de una base adecuada, para proporcionar una sal de hidrocloreto del compuesto de 4-anilinoquinazolina disustituido en las posiciones 6,7, el cual puede ser convertido después en la base libre. En el documento WO 98/10767 no existe descripción de 7-benciloxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina ni de un procedimiento para su preparación.

Las vías descritas en los documentos de la técnica anterior para preparar un compuesto de la Fórmula VI son satisfactorias para la síntesis de cantidades relativamente pequeñas del compuesto. Sin embargo, todas ellas requieren el aislamiento y/o purificación de compuestos intermedios. Esto da como resultado un rendimiento global satisfactorio, pero no elevado, del compuesto de la Fórmula VI.

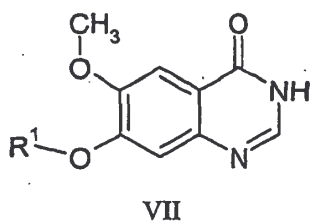
Existe, por tanto, la necesidad de una síntesis más eficaz de un compuesto de la Fórmula VI adecuada para el uso en la fabricación de mayores cantidades de este compuesto. Preferiblemente, la nueva síntesis no debe implicar procesos de aislamiento y/o purificación costosos y que requieran mucho tiempo. Así, la nueva síntesis debería reducir el número de procesos de aislamiento y/o purificación requeridos, disminuyendo de este modo los costes y el tiempo de fabricación. La

nueva síntesis debería permitir también el aislamiento eficaz del compuesto de la Fórmula VI en forma cristalina con pureza y rendimiento elevados, debiendo tener dicha forma cristalina buenas características de filtración.

Según un segundo aspecto, se proporciona un procedimiento para fabricar un compuesto de la Fórmula VI:



en donde R<sup>1</sup> es un grupo protector lábil frente a los ácidos; a partir de un compuesto de la Fórmula VII:



comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

15

(g) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII con un agente clorante adecuado, en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado, en donde la reacción se lleva a cabo:

20

(g-1) añadiendo una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una mezcla del agente clorante en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C, en el transcurso de aproximadamente 60 minutos; o bien

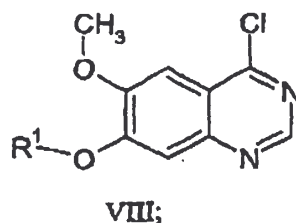
(g-2) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula

VII y la base en el disolvente a la temperatura ambiente, en el transcurso de aproximadamente 15 minutos, y calentando después la mezcla de reacción en el transcurso de aproximadamente 90 minutos hasta una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C y agitando la mezcla de reacción a dicha temperatura durante aproximadamente 1 hora; o bien

5

(g-3) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C, en el transcurso de aproximadamente 15 minutos, para formar un compuesto de la Fórmula VIII:

10



y

15

(h) hacer reaccionar *in situ* el compuesto de la Fórmula VIII con 4-bromo-2-fluoroanilina en presencia del disolvente empleado en el paso (g) para formar una sal de hidrocioruro del compuesto de la Fórmula VI;

y después de lo cual el compuesto de la Fórmula VI obtenido en la forma de la sal de hidrocioruro puede ser convertido en la base libre o en la forma de una sal

20

alternativa, si fuera necesario.

La expresión 'grupo protector lábil frente a los ácidos' hace referencia a grupos que son eliminados fácilmente en condiciones ácidas. Los métodos de protección adecuados son los conocidos por los especialistas en la técnica. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica habitual (para una ilustración véase T. W. Green, Protective grupos in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Los grupos protectores adecuados en R<sup>1</sup> incluyen bencilo, bencilo sustituido (por ejemplo (alcoxi C<sub>1-4</sub>)bencilo y (alquil C<sub>1-4</sub>)bencilo), *terc.*-butilo, 1,1-dimetil-1-etilmetilo, alilo, alilo sustituido (tal como (alquil C<sub>1-4</sub>)alilo) o metoxietoximetilo. En otra realización R<sup>1</sup> es bencilo.

30

El procedimiento del segundo aspecto es ventajoso porque permite preparar un

compuesto de la Fórmula VI con elevada pureza y alto rendimiento a una escala mayor. Típicamente, cada uno de los pasos del procedimiento del segundo aspecto discurre con un rendimiento superior al 90%.

5 Un disolvente adecuado para el paso (g) está seleccionado de un aril-alquil-éter, tal como anisol, un dialquil-éter tal como 1,2-dimetil-éter, un benceno sustituido con halo tal como clorobenceno o trifluorotolueno, o un benceno sustituido con alquilo tal como xileno, etilbenceno o tolueno. En una realización el disolvente para el paso (g) es anisol o tolueno. En otra realización el disolvente para el paso (g) es tolueno.

10 Los pasos (g) y (h) se llevan a cabo ambos en el mismo disolvente (estando dicho disolvente seleccionado de un disolvente adecuado tal como se ha descrito antes). Esto permite llevar a cabo el procedimiento como un proceso continuo, sin aislamiento y/o purificación del compuesto intermedio de la Fórmula VIII. Esto reduce significativamente el tiempo y el coste de fabricar el compuesto de la Fórmula VI a una escala mayor. Además, el uso de un único disolvente puede permitir el reciclaje del  
15 disolvente, lo cual aumenta la eficiencia del procedimiento y proporciona beneficios medioambientales. El uso de tolueno o anisol como disolvente de reacción es ventajoso, ya que estos disolventes minimizan la formación de subproductos que se pueden derivar de la dimerización del compuesto de la Fórmula VII, tal como se ha discutido antes. La elección del disolvente permite también el aislamiento fácil y  
20 conveniente del compuesto de la Fórmula VI. Por ejemplo, cuando la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, el compuesto de la Fórmula VI forma típicamente un sólido, pudiendo obtenerse después dicho sólido por cualquier método convencional.

El modo de adición de los reaccionantes en el paso (g) (es decir, tal como se  
25 ha descrito en los pasos (g-1), (g-2) y (g-3)) es ventajoso porque minimiza la formación de subproductos/impurezas en dicho paso. Típicamente, cualesquiera de dichos subproductos/impurezas se forman principalmente por dimerización del compuesto de la Fórmula VII. La disminución de la formación de subproductos/impurezas permite que el compuesto intermedio de la Fórmula VIII producido en el paso (g) sea empleado  
30 en el paso (h) sin aislamiento y/o purificación. La disminución de la formación de subproductos/impurezas en el paso (g) permite también una correcta estequiometría de los reaccionantes en el paso (h) del procedimiento y, por consiguiente, una reacción más eficaz en dicho paso. A su vez, esto proporciona un alto rendimiento y una elevada pureza del compuesto de la Fórmula VI en el paso (h).

35 En un aspecto, los pasos (g) y (h) se llevan a cabo ambos en tolueno como

disolvente. En otro aspecto, los pasos (g) y (h) se llevan a cabo ambos en anisol como disolvente. En aún otro aspecto, los pasos (g) y (h) se llevan a cabo en un disolvente mezcla de tolueno y anisol.

Un agente clorante adecuado para ser empleado en el paso (g) es oxiclورو de fósforo. Típicamente, en el paso (g), se emplea un exceso molar de agente clorante respecto al compuesto de la Fórmula VII. Se puede emplear, por ejemplo, un exceso molar en el intervalo de 1,3 a 2,0, convenientemente en el intervalo de 1,7 a 1,8.

Una base adecuada para el uso en el paso (g) es una base seleccionada de trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina. En particular, la base es *N,N*-diisopropiletilamina. El uso de *N,N*-diisopropiletilamina como base en el paso (g) es ventajoso porque minimiza la formación de subproductos que pueden derivarse de la dimerización del compuesto de la Fórmula VII, tal como se ha discutido más arriba (por ejemplo en comparación con el uso de trietilamina como base en el paso (g)). La adición de una fuente de cloruro a la mezcla de reacción (tal como, por ejemplo, hidrocloreuro de trietilamina) puede disminuir también la formación de tales subproductos.

En el paso (g-1), la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C, convenientemente en el intervalo de 65 a 80°C, más convenientemente en el intervalo de 70 a 75°C.

En el paso (g-2), la adición de los reaccionantes se lleva a cabo a temperatura ambiente. Con la expresión "temperatura ambiente" se quiere significar una temperatura en el intervalo de 10 a 30°C, especialmente una temperatura en el intervalo de 15 a 25°C, más especialmente una temperatura de aproximadamente 20°C. A continuación se calienta la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C, convenientemente en el intervalo de 75 a 85°C, más convenientemente en el intervalo de 80 a 85°C.

En el paso (g-3), la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C, convenientemente en el intervalo de 75 a 85°C, más convenientemente en el intervalo de 80 a 85°C.

En el paso (g), el término "aproximadamente" se utiliza en las expresiones "de aproximadamente 60 minutos", "de aproximadamente 15 minutos", "de aproximadamente 90 minutos" y "de aproximadamente 1 hora" para indicar que los períodos de tiempo señalados no deben tomarse como valores absolutos ya que, como convendrán los especialistas en la técnica, los períodos de tiempo pueden variar ligeramente. Por ejemplo, los períodos de tiempo señalados pueden variar en  $\pm 50\%$ , particularmente en  $\pm 15\%$ , particularmente en  $\pm 10\%$  de los valores señalados en el

paso (g).

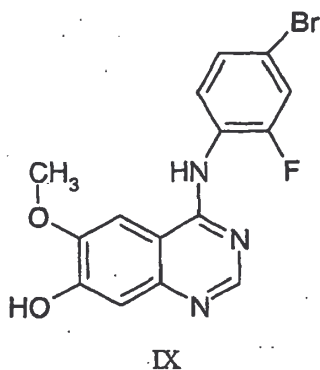
Como convendrá un especialista, en el paso (g), la mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en un disolvente adecuado adoptará típicamente la forma de una suspensión. La mezcla del agente clorante en un disolvente seleccionado de tolueno y anisol adoptará típicamente la forma de una solución. Sin embargo, diversos factores pueden hacer que estas formas varíen. Tales factores pueden incluir, por ejemplo, la cantidad de cada uno de los reaccionantes añadida al disolvente, la base o agente clorante particular seleccionados para ser empleados en el paso (g) y/o la temperatura seleccionada para ser empleada en el paso (g).

La reacción del paso (h) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 85°C, convenientemente en el intervalo de 65 a 80°C, más convenientemente en el intervalo de 70 a 75°C.

En un aspecto, después del paso (h) del procedimiento, el compuesto de la Fórmula VI se utiliza directamente en otro procedimiento (por ejemplo, en un procedimiento para fabricar 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6--metoxiquinazolina tal como se discute más adelante). En otro aspecto, después del paso (h) del procedimiento, el compuesto de la Fórmula VI es aislado y/o purificado, por ejemplo antes de su almacenamiento, manipulación y/o reacción ulterior. Por tanto, en un aspecto, el procedimiento para fabricar un compuesto de la Fórmula VI incluye además el paso (i) de aislar el compuesto de la Fórmula VI. El paso (i) puede comprender cualesquiera pasos o procedimientos adecuados para aislar el producto deseado que se encuentren descritos en la bibliografía y/o que sean conocidos para el especialista. Los pasos particulares a realizar serán aquellos que proporcionen un producto de alta calidad y elevada pureza. Se puede enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, a la cual el compuesto de la Fórmula VI típicamente forma un sólido, y el sólido así formado puede separarse por cualquier método convencional, por ejemplo por filtración.

Tanto el compuesto de la Fórmula VII como el material de partida 4-bromo-2-fluoroanilina están comercialmente disponibles, o bien pueden prepararse mediante métodos convencionales. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula VII, en la cual R<sup>1</sup> es bencilo, puede prepararse tal como se describe en el Ejemplo 2, preparación de materiales de partida.

Otro intermedio clave que se puede utilizar en la preparación de ZD6474 es un derivado protegido de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, el compuesto de la Fórmula IX:



5 Tanto el Ejemplo 2 del documento WO 01/32651 como el Ejemplo 24 del documento WO 97/32856 describen cada uno una vía para la preparación de una sal de hidrocloreto de un compuesto de la Fórmula IX. La vía implica la reacción de una sal de hidrocloreto de 7-benciloxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina con ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto de la Fórmula IX.

10 Tal como se ha descrito antes, el documento WO 98/10767 describe una vía para la preparación de compuestos de 4-anilinoquinazolina disustituidos en las posiciones 6,7. En el documento WO 98/10767 no existe descripción de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina ni de un procedimiento para su preparación.

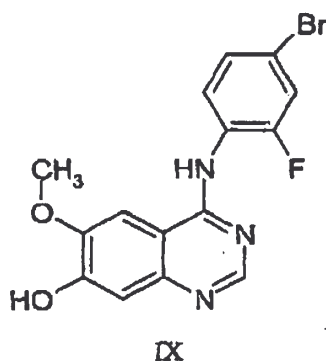
15 Las vías descritas en los documentos de la técnica anterior para preparar un compuesto de la Fórmula IX son satisfactorias para la síntesis de cantidades relativamente pequeñas del compuesto. Sin embargo, todas ellas requieren el aislamiento y/o purificación de compuestos intermedios. Esto da como resultado un rendimiento global satisfactorio, pero no elevado, del compuesto de la Fórmula IX.

20 Existe, por tanto, la necesidad de una síntesis más eficaz del compuesto de la Fórmula IX adecuada para preparar mayores cantidades de este compuesto. Preferiblemente, la nueva síntesis no debería implicar procedimientos de purificación costosos y que requieran mucho tiempo. Así, la nueva síntesis debería reducir el número de procesos de aislamiento y/o purificación requeridos, disminuyendo de este modo los costes y el tiempo de fabricación. Preferiblemente, la nueva síntesis debería  
25 minimizar el número de disolventes empleados a lo largo del proceso, lo cual mejoraría su impacto medioambiental y proporcionaría la posibilidad de recuperación de disolventes. La nueva síntesis debería permitir también la cristalización eficaz del compuesto de la Fórmula IX en forma cristalina con buenas características de filtración

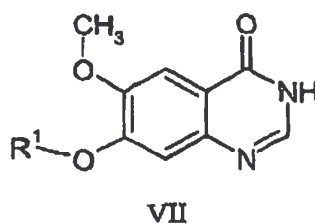
y con pureza y rendimiento elevados.

Según un tercer aspecto, se proporciona un procedimiento para fabricar 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, un compuesto de la Fórmula IX:

5



a partir de un compuesto de la Fórmula VII:



10

comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

(g) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII con un agente clorante adecuado, en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado, en donde la reacción se lleva a cabo:

15

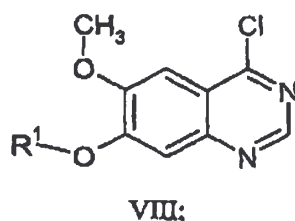
(g-1) añadiendo una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una mezcla del agente clorante en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C, en el transcurso de aproximadamente 60 minutos; o bien

20

(g-2) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a la temperatura ambiente, en el transcurso de aproximadamente 15 minutos, y calentando después la mezcla de reacción en

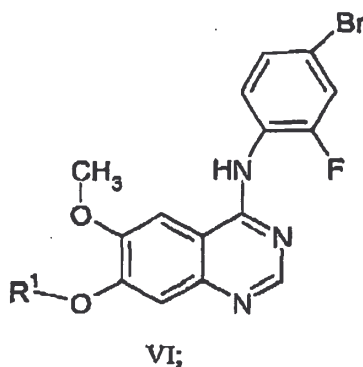
el transcurso de aproximadamente 90 minutos hasta una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C y agitando la mezcla de reacción a dicha temperatura durante aproximadamente 1 hora; o bien

5 (g-3) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C en el transcurso de aproximadamente 15 minutos, para formar un compuesto de la Fórmula VIII:



10

(h) hacer reaccionar *in situ* el compuesto de la Fórmula VIII con 4-bromo-2-fluoroanilina en presencia del disolvente empleado en el paso (g) para formar un compuesto de la Fórmula VI;



15

y

(j) eliminar R<sup>1</sup> del compuesto de la Fórmula VI *in situ* en presencia del disolvente empleado en los pasos (g) y (h) para formar el compuesto de la Fórmula IX o una sal del mismo;

20

y tras de lo cual, se puede convertir el compuesto de la Fórmula IX obtenido en forma de la base libre, a una forma salina, y se puede convertir el compuesto de la Fórmula IX obtenido en forma de una sal, en la base libre o en la forma de una sal alternativa, si fuera necesario.

El procedimiento del tercer aspecto resulta ventajoso porque permite preparar el compuesto de la Fórmula IX con elevada pureza y alto rendimiento, a una escala mayor. Típicamente, cada uno de los pasos del procedimiento del tercer aspecto discurre con un rendimiento de al menos 95%. Típicamente, el procedimiento del tercer aspecto produce el compuesto de la Fórmula IX con un rendimiento de al menos 85%.

Los pasos (g), (h) y (j) se llevan a cabo todos en el mismo disolvente, estando seleccionado dicho disolvente de un aril-alquil-éter, tal como anisol, un dialquil-éter tal como 1,2-dimetil-éter, un benceno sustituido con halo tal como clorobenceno o trifluorotolueno, o un benceno sustituido con alquilo tal como xileno, etilbenceno o tolueno. En una realización, el disolvente para los pasos (g), (h) y (j) es anisol o tolueno. En otra realización, el disolvente para los pasos (g), (h) y (j) es tolueno. Esto permite que el proceso se pueda llevar a cabo como un proceso continuo sin aislamiento y/o purificación de los compuestos intermedios de las Fórmulas VIII y VI. Esto reduce de manera significativa el tiempo y el coste de fabricar el compuesto de la Fórmula IX a una escala mayor. El uso de un único disolvente puede permitir el reciclaje del disolvente, lo cual aumenta la eficiencia del procedimiento y proporciona beneficios medioambientales. El uso de estos disolventes como disolvente de reacción es ventajoso, ya que estos disolventes minimizan la formación de subproductos que se pueden derivar de la dimerización del compuesto de la Fórmula VII, tal como se ha discutido antes. La elección del disolvente permite también el aislamiento fácil y conveniente del compuesto de la Fórmula VI. Por ejemplo, cuando se enfría la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, el compuesto de la Fórmula VI típicamente forma un sólido, que puede ser separado después por cualquier método convencional.

Tal como se ha discutido antes, el modo de adición de los reaccionantes en el paso (g) (es decir, como se ha descrito en los pasos (g-1), (g-2) y (g-3)) resulta ventajoso porque minimiza la formación de subproductos/impurezas en este paso (siendo formados en su mayor parte dichos subproductos/impurezas, típicamente, por dimerización del compuesto de la Fórmula VII). Esto permite que el compuesto intermedio de la Fórmula VIII producido en el paso (g) sea utilizado en el paso (h) sin aislamiento y/o purificación. La disminución de la formación de subproductos/impurezas en el paso (g) permite una correcta estequiometría de los reaccionantes en el paso (h) del procedimiento y, por tanto, una reacción más eficaz en ese paso. A su vez, esto proporciona un alto rendimiento y una elevada pureza del compuesto de

la Fórmula VI en el paso (h).

En un aspecto, los pasos (g), (h) e (i) se llevan todos a cabo en tolueno como disolvente. El empleo de tolueno como disolvente en el paso (j) en donde R<sup>1</sup> es bencilo resulta ventajoso porque el tolueno actúa capturando el catión bencilo que se genera durante la reacción de desprotección. Esto ayuda a disminuir las impurezas benciladas que potencialmente se pudieran formar en el paso (j) del procedimiento. El tolueno proporciona también una cristalización más robusta del compuesto IX y una forma cristalina del compuesto IX con características de filtración superiores.

En otro aspecto, los pasos (g), (h) y (j) se llevan a cabo todos en un único disolvente tal como anisol, clorobenceno, trifluorotolueno, xileno o etilbenceno.

Un agente clorante adecuado para ser empleado en el paso (g) es el oxiclورو de fósforo. Típicamente, en el paso (g) se emplea un exceso molar de agente clorante respecto al compuesto de la Fórmula VII. Se puede emplear, por ejemplo, un exceso molar en el intervalo de 1,3 a 2,0, convenientemente en el intervalo de 1,7 a 1,8.

Una base adecuada para el uso en el paso (g) es una base seleccionada de trietilamina, tripropilamina y N,N-diisopropiletilamina. En particular, la base es trietilamina. El uso de trietilamina como base en el paso (g) resulta ventajoso porque permite una cristalización más robusta del compuesto IX y una forma cristalina del compuesto IX con características de filtración superiores.

En el paso (g-1), la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C, convenientemente en el intervalo de 65 a 75°C, más convenientemente en el intervalo de 70 a 75°C.

En el paso (g-2), la adición de los reaccionantes se lleva a cabo a temperatura ambiente. Con la expresión "temperatura ambiente" se quiere significar una temperatura en el intervalo de 10 a 30°C, especialmente una temperatura en el intervalo de 15 a 25°C, más especialmente una temperatura de aproximadamente 20°C. A continuación se calienta la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C, convenientemente en el intervalo de 75 a 85°C, más convenientemente en el intervalo de 80 a 85°C.

En el paso (g-3), la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C, convenientemente en el intervalo de 75 a 85°C, más convenientemente en el intervalo de 80 a 85°C.

En el paso (g), la expresión "de aproximadamente" se utiliza en las expresiones "de aproximadamente 60 minutos", "de aproximadamente 15 minutos", "de aproximadamente 90 minutos" y "de aproximadamente 1 hora" para indicar que los períodos de

tiempo señalados no deben tomarse como valores absolutos porque, como convendrán los especialistas en la técnica, los períodos de tiempo pueden variar ligeramente. Por ejemplo, los períodos de tiempo señalados pueden variar en  $\pm 50\%$ , particularmente  $\pm 15\%$ , particularmente en  $\pm 10\%$  de los valores señalados en el paso (g).

Como convendrá un especialista, en el paso (g) la mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en un disolvente adecuado adoptará típicamente la forma de una suspensión. La mezcla del agente clorante en un disolvente seleccionado de tolueno y anisol adoptará típicamente la forma de una solución. Sin embargo, diversos factores pueden hacer que estas formas varíen. Tales factores pueden incluir, por ejemplo, la cantidad de cada uno de los reaccionantes añadida al disolvente y la base o agente clorante particulares seleccionados para ser empleados en el paso (g).

La reacción del paso (h) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C, convenientemente 60 a 85°C, convenientemente en el intervalo de 65 a 80°C, más convenientemente en el intervalo de 70 a 75°C.

En este aspecto, después de la preparación del compuesto de la Fórmula VI en el paso (h), el compuesto es utilizado directamente en el paso (j) para preparar un compuesto de la Fórmula IX. En otras palabras, no se aísla el compuesto de la Fórmula VI como tal, sino que se emplea como una disolución o suspensión en un disolvente seleccionado de un aril-alquil-éter, tal como anisol, un dialquil-éter tal como 1,2-dimetoxietano, un benceno sustituido con halo tal como clorobenceno o trifluorotolueno, o un benceno sustituido con alquilo tal como xileno, etilbenceno o tolueno. En una realización, el disolvente para el paso (j) es anisol o tolueno. En otra realización el disolvente para el paso (j) es tolueno. De este modo, el compuesto de la Fórmula IX puede ser preparado a partir de un compuesto de la Fórmula VII en un procedimiento que usa un solo recipiente (denominado en inglés "one-pot procedure").

Un método adecuado para eliminar *in situ* en el paso (j) el grupo protector lábil frente a los ácidos es la reacción con un ácido, por ejemplo el ácido trifluoroacético. Opcionalmente, se puede utilizar un segundo ácido (tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno) además de, o en lugar de, el ácido trifluoroacético. Cuando se emplea un ácido para eliminar R<sup>1</sup> en el paso (j), entonces el compuesto de la Fórmula IX se obtiene en forma de una sal. El uso del ácido trifluoroacético en el paso (j) es ventajoso porque permite un fácil aislamiento del compuesto de la Fórmula IX, por ejemplo por cristalización en el seno de ácido trifluoroacético mediante la adición de agua y enfriamiento, o bien mediante la adición de una base de metal alcalino acuosa

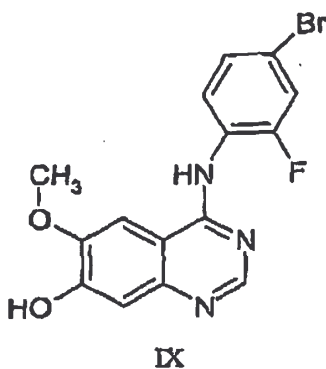
tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, más preferiblemente hidróxido de potasio seguido de agua y enfriamiento. El sólido cristalino así formado se puede separar por cualquier método convencional, por ejemplo por filtración.

5 La reacción del paso (j) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C, convenientemente 60 a 80°C, más convenientemente en el intervalo de 70 a 75°C.

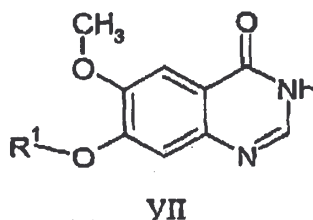
En un aspecto, después del paso (j) del procedimiento, el compuesto de la Fórmula IX es aislado y/o purificado. Se pueden emplear cualesquiera pasos o  
10 procedimientos adecuados para aislar y/o purificar el producto deseado que estén descritos en la bibliografía y/o que sean conocidos para un especialista. Los pasos particulares a realizar serán aquellos que proporcionen un producto de alta calidad y elevada pureza. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula IX se puede aislar en el seno de ácido trifluoroacético mediante la adición de agua y enfriamiento, o bien, más  
15 preferiblemente, mediante la adición de una base de metal alcalino acuosa tal como hidróxido de potasio y agua, y enfriamiento, tal como se ha discutido antes.

Según un cuarto aspecto, se proporciona un procedimiento para fabricar 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, un compuesto de la Fórmula IX:

20



a partir de un compuesto de la Fórmula VII:



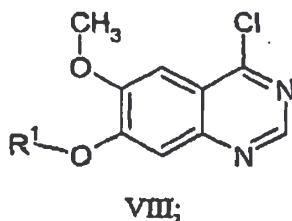
comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

- 5 (g) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII con un agente clorante adecuado, en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado seleccionado de tolueno y anisol, en donde la reacción se lleva a cabo:

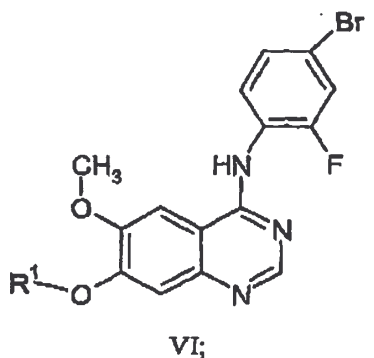
10 (g-1) añadiendo una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una mezcla del agente clorante en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C, en el transcurso de aproximadamente 60 minutos; o bien

15 (g-2) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a temperatura ambiente en el transcurso de un período de aproximadamente 15 minutos y calentando después la mezcla de reacción, en el transcurso de aproximadamente 90 minutos, hasta una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C y agitando la mezcla de reacción a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora; o bien

20 (g-3) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C en el transcurso de aproximadamente 15 minutos,  
para formar un compuesto de la Fórmula VIII:



(h) hacer reaccionar *in situ* el compuesto de la Fórmula VIII con 4-bromo-2-fluoroanilina en presencia del disolvente empleado en el paso (g) para formar el compuesto de la Fórmula VI:



5

(i) aislar el compuesto de la Fórmula VI, y

(k) eliminar R<sup>1</sup> del compuesto de la Fórmula VI para formar el compuesto de la Fórmula IX o una sal del mismo;

10

y tras de lo cual se puede convertir el compuesto de la Fórmula IX obtenido en forma de la base libre a una forma salina, y se puede convertir el compuesto de la Fórmula IX obtenido en forma de una sal a la base libre o a la forma de una sal alternativa tal como una sal de ácido trifluoroacético o sal de hidrocloreuro, si fuera necesario.

15

El procedimiento del cuarto aspecto es ventajoso porque permite preparar un compuesto de la Fórmula IX con elevada pureza y alto rendimiento a una escala mayor.

Los pasos (g) y (h) se llevan a cabo todos en el mismo disolvente, estando seleccionado dicho disolvente de un aril-alquil-éter tal como anisol, un dialquil-éter tal como 1,2-dimetil-éter, un benceno sustituido con halo tal como clorobenceno o trifluorotolueno, o un benceno sustituido con alquilo tal como xileno, etilbenceno o tolueno. En una realización, el disolvente para los pasos (g) y (h) es anisol o tolueno. En otra realización, el disolvente para los pasos (g) y (h) es tolueno. Esto permite llevar a cabo el procedimiento como un proceso continuo, sin aislamiento y/o purificación del compuesto intermedio de la Fórmula VIII. Esto reduce de manera significativa el tiempo y el coste de fabricar el compuesto de la Fórmula IX a una escala mayor. El uso de un único disolvente en los pasos (g) y (h) puede permitir el

25

reciclaje del disolvente, lo cual aumenta la eficiencia del procedimiento y proporciona beneficios medioambientales. El uso de tolueno o anisol como disolvente de reacción en los pasos (g) y (h) es ventajoso, ya que estos disolventes minimizan la formación de subproductos que se pueden derivar de la dimerización del compuesto de la  
5 Fórmula VII, tal como se ha discutido antes. La elección del disolvente permite también el aislamiento fácil y conveniente del compuesto de la Fórmula VI. Por ejemplo, cuando la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, el compuesto de la Fórmula VI forma típicamente un sólido, pudiendo obtenerse después dicho sólido por cualquier método convencional.

10 Tal como se ha discutido antes, el modo de adición de los reaccionantes en el paso (g) (es decir, como se ha descrito en los pasos (g-1), (g-2) y (g-3)) resulta ventajoso porque minimiza la formación de subproductos/impurezas en este paso (siendo formados en su mayor parte dichos subproductos/impurezas, típicamente, por dimerización del compuesto de la Fórmula VII). Esto permite que el compuesto  
15 intermedio de la Fórmula VIII producido en el paso (g) sea utilizado en el paso (h) sin aislamiento y/o purificación. La disminución de la formación de subproductos/impurezas en el paso (g) permite una correcta estequiometría de los reaccionantes en el paso (h) del procedimiento y, por tanto, una reacción más eficaz en este en ese paso. A su vez, esto proporciona un alto rendimiento y una elevada pureza del  
20 compuesto de la Fórmula VI en el paso (h).

En un aspecto, los pasos (g) y (h) se llevan a cabo ambos en tolueno como disolvente. En otro aspecto, los pasos (g) y (h) se llevan a cabo ambos en anisol como disolvente.

Un agente clorante adecuado para ser empleado en el paso (g) es el oxiclورو de fósforo. Típicamente, en el paso (g) se emplea un exceso molar de agente clorante  
25 respecto al compuesto de la Fórmula VII. Se puede emplear, por ejemplo, un exceso molar en el intervalo de 1,3 a 2,0, convenientemente en el intervalo de 1,7 a 1,8.

Una base adecuada para ser empleada en el paso (g) es una base seleccionada de trietilamina y N,N-diisopropiletilamina. En una realización, la base es trietilamina.  
30 El uso de trietilamina como base en el paso (g) resulta ventajoso porque permite una cristalización más robusta del compuesto IX y una forma cristalina del compuesto IX con características de filtración superiores.

En otra realización, la base es N,N-diisopropiletilamina. El uso de N,N-diisopropiletilamina como base en el paso (g) es ventajoso porque minimiza la  
35 formación de subproductos que pueden derivarse de la dimerización del compuesto de

la Fórmula VII, tal como se ha discutido más arriba (por ejemplo en comparación con el uso de trietilamina como base en el paso (g)). La adición de una fuente de cloruro a la mezcla de reacción (tal como, por ejemplo, hidrocloreuro de trietilamina) puede disminuir también la formación de tales subproductos.

5 En el paso (g-1), la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 60 a 80°C, convenientemente en el intervalo de 65 a 75°C, más convenientemente en el intervalo de 70 a 75°C.

En el paso (g-2), la adición de los reaccionantes se lleva a cabo a temperatura ambiente. Con la expresión "temperatura ambiente" se quiere significar una  
10 temperatura en el intervalo de 10 a 30°C, especialmente una temperatura en el intervalo de 15 a 25°C, más especialmente una temperatura de aproximadamente 20°C. A continuación se calienta la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C, convenientemente en el intervalo de 75 a 85°C, más convenientemente en el intervalo de 80 a 85°C.

15 En el paso (g-3), la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C, convenientemente en el intervalo de 75 a 85°C, más convenientemente en el intervalo de 80 a 85°C.

En el paso (g), la expresión "de aproximadamente" se utiliza en las expresiones "de aproximadamente 60 minutos", "de aproximadamente 15 minutos", "de aproxima-  
20 damente 90 minutos" y "de aproximadamente 1 hora" para indicar que los períodos de tiempo señalados no deben tomarse como valores absolutos porque, como convendrán los especialistas en la técnica, los períodos de tiempo pueden variar ligeramente. Por ejemplo, los períodos de tiempo señalados pueden variar en  $\pm 50$  %, particularmente  $\pm 15$  %, particularmente en  $\pm 10$  % de los valores señalados en el  
25 paso (g).

Como convendrá un especialista, en el paso (g) la mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en un disolvente adecuado adoptará típicamente la forma de una suspensión. La mezcla del agente clorante en un disolvente seleccionado de tolueno y anisol adoptará típicamente la forma de una disolución. Sin embargo, diversos factores  
30 pueden hacer que estas formas varíen. Tales factores pueden incluir, por ejemplo, la cantidad de cada uno de los reaccionantes añadida al disolvente y la base o agente clorante particulares seleccionados para ser empleados en el paso (g).

La reacción del paso (h) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C, convenientemente 60 a 90°C, convenientemente en el intervalo de 65 a  
35 80°C, más convenientemente en el intervalo de 70 a 75°C.

En este aspecto, después de la preparación del compuesto de la Fórmula VI en el paso (h), el compuesto es aislado y, opcionalmente, purificado en el paso (i) del procedimiento. Después se usa el compuesto aislado de la Fórmula VI en el paso (k) para preparar un compuesto de la Fórmula IX, bien sea inmediatamente o después de estar almacenado durante un período de tiempo adecuado. El aislamiento del compuesto de la Fórmula VI en el paso (i) en donde R<sup>1</sup> es bencilo resulta ventajoso porque permite una elección más amplia de métodos para eliminar el grupo bencilo del compuesto de la Fórmula VI en el paso (k), por ejemplo si se compara con cuando este paso se lleva a cabo *in situ*.

10 El paso (k) en el cual R<sup>1</sup> es bencilo puede comprender cualesquiera pasos o procedimientos adecuados para eliminar el grupo bencilo que se hayan descrito en la bibliografía y/o que sean conocidos para un especialista. Los pasos particulares a realizar serán aquellos que proporcionen un producto de alta calidad y elevada pureza. Por ejemplo, en el paso (k) el grupo bencilo puede ser eliminado por reacción con un agente de hidrogenación adecuado, tal como paladio sobre carbono, por ejemplo en presencia de un agente moderador adecuado, tal como bromuro de zinc o yoduro de zinc. El uso de un agente de hidrogenación resulta ventajoso porque proporciona un método sumamente eficaz de eliminar el grupo bencilo en el paso (k) y porque permite la eliminación eficaz de subproductos de los efluentes de desecho.

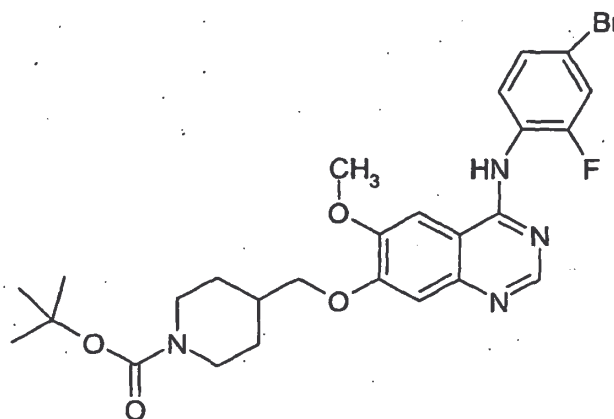
20 Otro método adecuado para eliminar el grupo protector lábil frente a los ácidos en donde R<sup>1</sup> es un grupo bencilo en el paso (k) es la reacción con un ácido, tal como ácido trifluoroacético. Opcionalmente, se puede utilizar un segundo ácido (tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno) además de, o en lugar de, el ácido trifluoroacético. Cuando se emplea un ácido para eliminar el grupo bencilo en el paso (k), entonces el compuesto de la Fórmula IX se obtiene en forma de una sal. El uso del ácido trifluoroacético en el paso (k) es ventajoso porque permite un fácil aislamiento del compuesto de la Fórmula IX, por ejemplo por cristalización en el seno de ácido trifluoroacético mediante la adición de agua y enfriamiento, o bien, más preferiblemente, mediante la adición de una base de metal alcalino acuosa tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, más preferiblemente hidróxido de potasio seguido de agua y enfriamiento. El sólido cristalino así formado se puede separar por cualquier método convencional, por ejemplo por filtración.

30 La reacción del paso (k) en donde R<sup>1</sup> es bencilo se puede llevar a cabo a cualquier temperatura y en cualquier disolvente adecuados para el método particular de eliminación del grupo bencilo que se esté empleando. Los ejemplos de disolventes

adecuados para la eliminación basada en ácido del grupo bencilo incluyen etanol, un aril-alquil-éter tal como anisol, un dialquil-éter tal como 1,2-dimetil-éter, un benceno sustituido con halo tal como clorobenceno o trifluorotolueno o un benceno sustituido con alquilo tal como xileno, etilbenceno o tolueno, o bien diclorometano.

5 En un aspecto, después del paso (k) del procedimiento, el compuesto de la Fórmula IX es aislado y/o purificado. Se pueden emplear cualesquiera pasos o procedimientos adecuados para aislar y/o purificar el producto deseado que estén descritos en la bibliografía y/o que sean conocidos para un especialista. Los pasos  
10 particulares a realizar serán aquellos que proporcionen un producto de alta calidad y elevada pureza.

Otro intermedio clave que se puede utilizar en la preparación de ZD6474 es 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, el compuesto de la Fórmula X:



X

15

El Ejemplo 2 del documento WO 01/32651 describe una vía para la preparación de un compuesto de la Fórmula X. La vía implica la reacción de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina con carbonato de potasio y 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina en un disolvente de *N,N*-dimetilformamida para proporcionar el compuesto de la Fórmula X.  
20

Tal como se ha descrito más arriba, el documento WO 98/10767 describe una vía para preparar compuestos de 4-anilinoquinazolina disustituidos en las posiciones 6,7. No existe en el documento WO 98/10767 divulgación de 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina o de un  
25 procedimiento para su preparación.

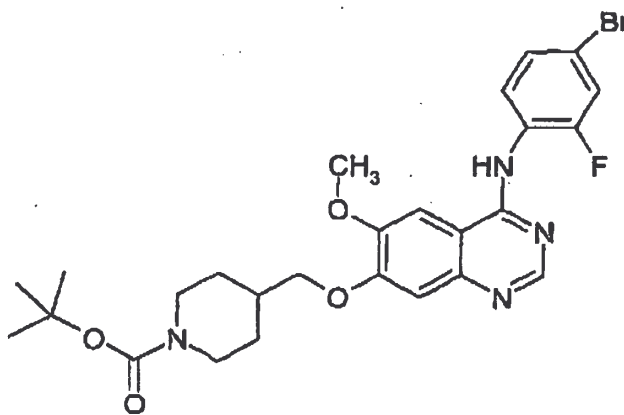
Las vías descritas en los documentos de la técnica anterior para preparar un compuesto de la Fórmula X son satisfactorias para la síntesis de cantidades relativamente pequeñas del compuesto. Sin embargo, existe la necesidad de una síntesis más eficaz del compuesto de la Fórmula X, adecuada ser empleada en la

5 preparación de mayores cantidades de ese compuesto. Preferiblemente, la nueva síntesis no debería implicar procedimientos de purificación costosos y que requieran mucho tiempo. Así, la nueva síntesis debería reducir el número de procesos de aislamiento y/o purificación requeridos, disminuyendo de este modo los costes y el tiempo de fabricación. Preferiblemente, la nueva síntesis debería minimizar el número

10 de disolventes empleados a lo largo del proceso, lo cual mejoraría su impacto medioambiental y proporcionaría la posibilidad de recuperación de disolventes. La nueva síntesis también debería proporcionar el compuesto de la Fórmula X con pureza y rendimiento elevados.

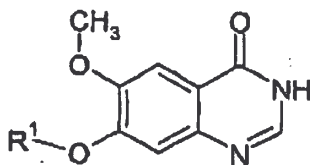
Según un quinto aspecto, se proporciona un procedimiento para fabricar 7-(1-*tert.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-anilino)-6-

15 metoxiquinazolina, un compuesto de la Fórmula X:



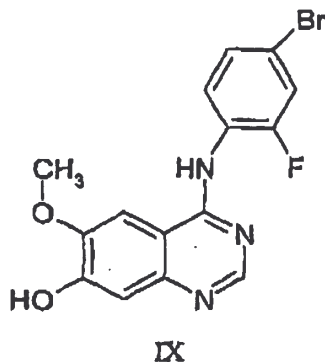
X

20 a partir de un compuesto de la Fórmula VII:



VII;

comprendiendo dicho procedimiento los pasos de convertir el compuesto de la Fórmula VII en un compuesto de la Fórmula IX:



5

llevando a cabo un procedimiento tal como se ha descrito más arriba en relación con el tercer o cuarto aspecto; y

- 10 (l) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IX con un compuesto de la Fórmula II tal como se ha definido antes en presencia de una base adecuada, para proporcionar un compuesto de la Fórmula X o una sal del mismo; y tras de lo cual se puede convertir el compuesto de la Fórmula X obtenido en forma de la base libre, bien sea en formas solvatadas o en formas no solvatadas, a una forma salina, y se puede convertir el compuesto de la Fórmula X obtenido en
- 15 forma de una sal, a la base libre o a la forma de una sal alternativa, si fuera necesario.

El procedimiento del quinto aspecto es ventajoso porque permite preparar el

20 compuesto de la Fórmula X con pureza y rendimiento elevados, a una escala mayor. Típicamente, el procedimiento del quinto aspecto discurre con un rendimiento superior al 80%. El procedimiento del quinto aspecto es ventajoso también por al menos las razones discutidas más arriba en relación con el tercer y cuarto aspectos.

Típicamente, el compuesto de la Fórmula IX se aísla y/o purifica antes de llevar

25 a cabo el paso (1), por ejemplo empleando cualesquiera pasos o procedimientos adecuados que estén descritos en la bibliografía y/o que sean conocidos por un especialista, tal como se ha discutido más arriba.

En otra realización, después de la fabricación del compuesto de la Fórmula IX

en el paso (j) en donde R<sup>1</sup> es bencilo (o bencilo sustituido) y cuando se utiliza la hidrogenación como método de desprotección del grupo bencilo, el compuesto se emplea directamente en el paso (1) para preparar un compuesto de la Fórmula X. En otras palabras, el compuesto de la Fórmula IX no es aislado como tal, sino que se emplea en forma de una disolución o suspensión en un disolvente adecuado tal como N-metilpirrolidona, dimetilformamida o dimetilacetamida. En una realización, el disolvente para el paso (j) es N-metilpirrolidona. De este modo, el compuesto de la Fórmula X puede ser preparado a partir de un compuesto de la Fórmula VIII en un procedimiento que usa un solo recipiente (denominado en inglés "one-pot procedure").

10 Una base adecuada para ser empleada en el paso (1) está seleccionada de carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, *terc.*-butóxido de potasio, e hidróxido de potasio.

El paso (1) se puede llevar a cabo en cualquier disolvente adecuado y a cualquier temperatura adecuada.

15 Cuando la base empleada en el paso (1) está seleccionada de carbonato de sodio y carbonato de potasio, los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, metiletil-cetona y N,N-dimetilformamida. En este aspecto, el paso (1) se puede llevar a cabo típicamente a una temperatura en el intervalo de 60 a 120°C, convenientemente 20 70 a 105°C, convenientemente en el intervalo de 80 a 100°C, convenientemente en el intervalo de 70-90°C, convenientemente en el intervalo de 90 a 95°C. En una realización adicional, en el intervalo de 75-85°C.

25 Cuando la base empleada en el paso (1) está seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, un aril-alquil-éter tal como anisol, un dialquil-éter tal como 1,2-dimetoxietano, un benceno sustituido con halo tal como clorobenceno o trifluorotolueno, o un benceno sustituido con alquilo tal como xileno, etilbenceno o tolueno, o bien acetonitrilo. En una realización, el disolvente para el paso (1) es anisol o tolueno. En otra realización el disolvente para el paso (1) es tolueno. En este aspecto, el paso (1) se puede llevar a 30 cabo típicamente a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C, convenientemente en el intervalo de 65 a 85°C, convenientemente en el intervalo de 70 a 80°C. En este aspecto, el paso (1) se puede llevar a cabo convenientemente añadiendo agua, la base (tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) y un catalizador de transferencia de fase adecuado, en tolueno, a la mezcla de 35 reacción. Los catalizadores de transferencia de fase adecuados incluyen, por ejemplo,

bromuro de tetrabutilamonio y Adogen® 464 (cloruro de metiltrialquil(C<sub>8-10</sub>)-amonio, CAS 63393-96-4).

En un aspecto, el procedimiento del quinto aspecto puede incluir el paso (m) de aislar el compuesto de la Fórmula X. El paso (m) puede comprender cualesquiera  
5 pasos o procedimientos adecuados para aislar el compuesto de la Fórmula X que se encuentren descritos en la bibliografía y/o que sean conocidos para el especialista.

Por ejemplo, cuando la base empleada en el paso (1) está seleccionada de carbonato de sodio y carbonato de potasio, el paso (m) puede comprender los pasos de:

10

(m-1) añadir agua y permitir que se produzca la cristalización del compuesto de la Fórmula X, separar el compuesto de la Fórmula X y lavar el compuesto de la Fórmula X con agua, seguida de un disolvente seleccionado de acetato de etilo, acetato de butilo y acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de 25 a 55°C,  
15 convenientemente de 45 a 55°C; o bien

15

(m-2) añadir agua y un alcohol seleccionado de metanol, etanol, isopropanol y n-propanol (particularmente isopropanol) y permitir que se produzca la cristalización del compuesto de la Fórmula X, separar el compuesto de la Fórmula X y lavar el compuesto de la Fórmula X con una mezcla de agua y el alcohol seleccionado de  
20 metanol, etanol, isopropanol y n-propanol, seguida de un disolvente seleccionado de acetato de etilo, acetato de butilo y acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de 25 a 55°C, convenientemente de 45 a 55°C.

20

Los pasos (m-1) y (m-2) son ventajosos porque resultan eficaces para eliminar  
25 compuesto de la Fórmula IX sin reaccionar, así como impurezas que se forman habitualmente durante el paso (1) del procedimiento. Dichas impurezas incluyen las formadas por reacción del compuesto de la Fórmula II en el átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo de quinazolina en lugar de en la posición deseada en el sustituyente hidroxilo.

25

Cuando la base empleada en el paso (1) está seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, el paso (m) puede comprender los pasos de permitir que se produzca la cristalización del compuesto de la Fórmula X (por ejemplo que cristalice en el seno de la fase de tolueno) y separar el compuesto de la Fórmula X por cualquier método convencional. Este aspecto resulta ventajoso porque el compuesto de la  
30 Fórmula X cristaliza directamente de la mezcla de reacción con elevado rendimiento

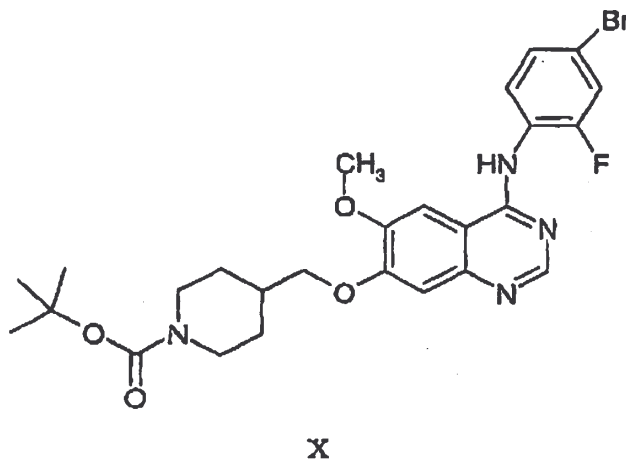
30

35

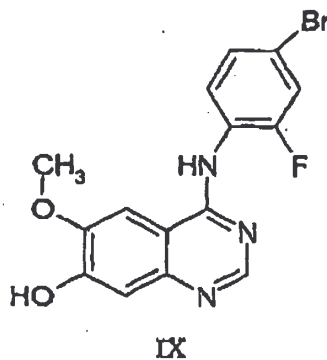
(por ejemplo un rendimiento de al menos 80%) y alta calidad sin necesidad de purificar adicionalmente el producto.

En los pasos (m), el compuesto de la Fórmula X así formado (que se aísla, por ejemplo, en forma de un sólido cristalino) puede ser separado por cualquier método  
5 convencional, por ejemplo mediante filtración. Si fuera necesario, después se puede lavar el sólido cristalino separado con el disolvente adecuado, y después se puede secar.

Según un sexto aspecto, se proporciona un procedimiento para fabricar 7-(1-  
terc.-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2--fluoroanilino)-6-  
10 metoxiquinazolina, un compuesto de la Fórmula X:



a partir de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, un compuesto de  
15 la Fórmula IX:



comprendiendo dicho procedimiento

(l) haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula IX con un compuesto de la Fórmula II tal como se ha definido antes en presencia de una base adecuada, para proporcionar un compuesto de la Fórmula X o una sal del mismo; y

5 (m) aislando el compuesto de la Fórmula X de la siguiente manera:

(m-1) añadiendo agua y permitiendo que se produzca la cristalización del compuesto de la Fórmula X, separando el compuesto de la Fórmula X y lavando el compuesto de la Fórmula X con agua, seguida de un disolvente seleccionado de acetato de etilo, acetato de butilo y acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de 25 a 55°C, convenientemente de 45 a 55°C; o bien

10

(m-2) añadiendo agua y un alcohol seleccionado de metanol, etanol, isopropanol y n-propanol (particularmente isopropanol) y permitiendo que se produzca la cristalización del compuesto de la Fórmula X, separando el compuesto de la Fórmula X y lavando el compuesto de la Fórmula X con una mezcla de agua y el alcohol seleccionado de metanol, etanol, isopropanol y n-propanol, seguida de un disolvente seleccionado de acetato de etilo, acetato de butilo y acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de 25 a 55°C, convenientemente de 25 a 55°C;

15

y tras de lo cual el compuesto de la Fórmula X obtenido en forma de la base libre, bien sea en formas solvatadas o en formas no solvatadas (o solvato de disolventes de NMP, acetato de etilo o una mezcla de ambos), puede ser convertido a una forma salina y el compuesto de la Fórmula X obtenido en forma de una sal puede ser convertido en la base libre o en forma de una sal alternativa, si fuera necesario.

20

25

El procedimiento del sexto aspecto es ventajoso porque permite preparar el compuesto de la Fórmula X con pureza y rendimiento elevados, a una escala mayor. Típicamente, cada uno de los pasos del procedimiento del sexto aspecto discurre con un rendimiento superior al 80%.

30

El procedimiento permite la eliminación eficaz de cualquier compuesto de la Fórmula IX sin reaccionar, así como de cualesquiera impurezas que se forman habitualmente durante el paso (1) del procedimiento. Dichas impurezas incluyen las formadas por reacción del compuesto de la Fórmula II en el átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo de quinazolina en lugar de en la posición deseada en el

35

sustituyente hidroxilo.

Una base adecuada para ser empleada en el paso (1) está seleccionada de carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y carbonato de potasio.

5 El paso (1) se puede llevar a cabo en cualquier disolvente adecuado y a cualquier temperatura adecuada.

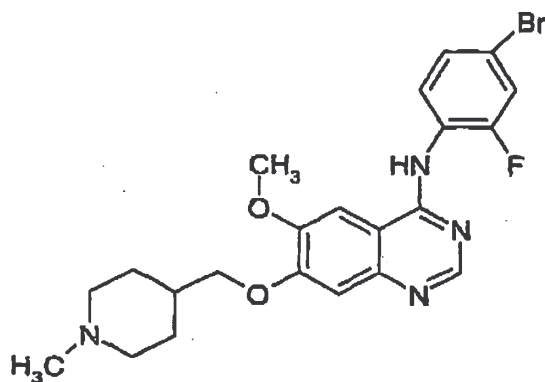
Cuando la base empleada en el paso (1) está seleccionada de carbonato de sodio y carbonato de potasio, los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, *N*-metilpirrolidona, *N*-etilpirrolidona y *N,N*-dimetilformamida. En este aspecto, el paso (1) puede llevarse a cabo, típicamente, a una temperatura en el intervalo de 70 a 105°C, convenientemente de 80 a 100°C, más convenientemente de 90 a 95°C.

10 Los pasos (m-1) y (m-2) son ventajosos porque resultan eficaces para eliminar compuesto de la Fórmula IX sin reaccionar, así como impurezas que se forman habitualmente durante el paso (1) del procedimiento. Dichas impurezas incluyen las formadas por reacción del compuesto de la Fórmula II en el átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo de quinazolina en lugar de en la posición deseada en el sustituyente hidroxilo.

15 En los pasos (m-1) y (m-2), el sólido cristalino así formado puede aislarse por cualquier método convencional, por ejemplo mediante filtración. Si fuera necesario, después se puede lavar con el disolvente adecuado el sólido cristalino separado, y después se puede secar.

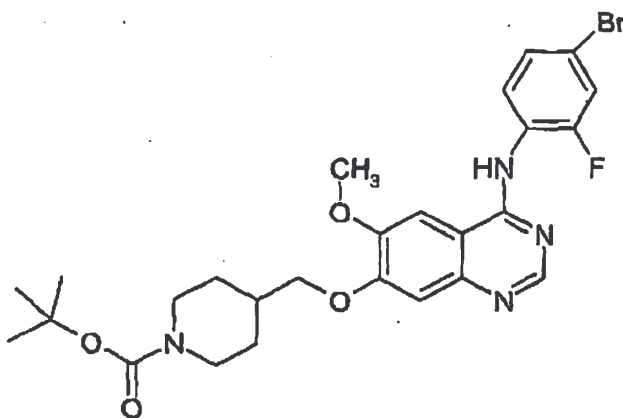
20 El compuesto de la Fórmula II utilizado en el paso (1) de los procedimientos de los aspectos quinto y sexto se puede obtener mediante cualquier método de la bibliografía o convencional. En un aspecto, el compuesto de la Fórmula II empleado en el paso (1) de los aspectos quinto o sexto se prepara según el procedimiento de la invención que se ha discutido más arriba.

25 Según un séptimo aspecto, se proporciona un procedimiento para fabricar ZD6474:



ZD6474

a partir de un compuesto de la Fórmula X:



X

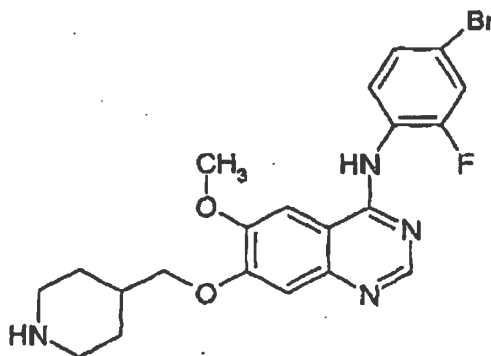
5

comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

- 10 (n) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula X con ácido fórmico y formaldehído o un polímero de formaldehído, convenientemente en agua a una temperatura en el intervalo de 70 a 95°C, convenientemente 70 a 90°C para formar una sal de ácido fórmico con ZD6474;
- 15 (o) añadir un disolvente orgánico inerte seleccionado de tetrahidrofurano, butironitrilo y metanol, y una base adecuada, con el fin de formar la base libre de ZD6474; tras de lo cual se puede convertir el ZD6474, obtenido en forma de la base libre, en una sal farmacéuticamente aceptable, si fuera necesario.

En el paso (n) del procedimiento del séptimo aspecto, la reacción discurre a

través de un intermedio transitorio, siendo dicho intermedio la 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, un compuesto de la Fórmula XI:



XI

5

El procedimiento del séptimo aspecto resulta ventajoso porque permite preparar el ZD6474 con pureza y rendimiento elevados, a una escala mayor. Típicamente, cada uno de los pasos del procedimiento del séptimo aspecto discurre con un  
10 rendimiento superior al 90%.

El compuesto de la Fórmula X empleado en el paso (n) del procedimiento del séptimo aspecto puede obtenerse por cualquier método de la bibliografía o convencional (por ejemplo, tal como se describe en el documento WO 01/32651 discutido más arriba). De manera alternativa, en un aspecto, el compuesto de la Fórmula X empleado  
15 en el paso (n) del séptimo aspecto se prepara según el procedimiento del quinto o el sexto aspecto, tal como se ha descrito más arriba.

El paso (n) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 70 a 95°C, convenientemente 70 a 90°C, convenientemente en el intervalo de 75 a 85°C, más convenientemente a aproximadamente 80°C.

20 Preferiblemente, el paso (n) se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de nitrógeno. Esto resulta ventajoso porque el procedimiento del paso (n) puede producir hidrógeno y monóxido de carbono gaseosos como subproductos, debiendo ser retirado el hidrógeno gaseoso del recipiente de reacción de una manera segura y eficaz.

25 En el paso (n), se produce la sal de ácido fórmico con ZD6474. Esta sal se convierte en la base libre de ZD6474 en el paso (o) del procedimiento.

En el paso (n) los ejemplos de polímeros de formaldehído incluyen

paraformaldehído y s-trioxano (1,3,5-trioxano).

Un disolvente orgánico inerte adecuado para ser empleado en el paso (o) está seleccionado de tetrahidrofurano, butironitrilo y metanol (en particular tetrahidrofurano o metanol). El disolvente orgánico inerte se añade a la mezcla de reacción después de que reacción del paso (n) se ha completado. Como convendrá un especialista, puede ser necesario enfriar la mezcla de reacción antes de añadir el disolvente orgánico inerte.

Una base adecuada para ser empleada en el paso (o) es el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio (en particular el hidróxido de potasio). La adición de una base en el paso (o) convierte la sal de ácido fórmico con ZD6474 en la base libre de ZD6474.

Cuando el disolvente orgánico inerte empleado en el paso (o) está seleccionado de tetrahidrofurano y butironitrilo, el producto ZD6474 es transferido, de hecho, de la fase acuosa a la fase orgánica. Ello se debe a que, una vez formada, la base libre de ZD6474 es preferentemente soluble en el disolvente orgánico inerte (mientras que la sal de ácido fórmico de ZD6474 es soluble en la fase acuosa). Cuando el disolvente orgánico inerte empleado en el paso (o) es metanol, la base libre de ZD6474 típicamente cristaliza directamente en el seno de la mezcla de reacción. Cuando la base es hidróxido de potasio, esto resulta particularmente ventajoso, ya que la sal de formiato es completamente soluble en el disolvente metanol, y no contamina el compuesto ZD6474 aislado. Esto proporciona también un compuesto cristalino con buenas características de filtración (puede ser aislado tanto en la forma de anhídrido, como en la forma de un metanoato o de un metanoato-hidrato mixto). Así, el paso (o) del procedimiento resulta ventajoso porque ayuda al aislamiento y purificación del producto ZD6474 y los simplifica, en particular cuando el procedimiento se lleva a cabo a escala mayor.

El paso (o) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30 a 70°C, convenientemente en el intervalo de 40 a 65°C, más convenientemente en el intervalo de 40 a 60°C.

En un aspecto, el procedimiento del séptimo aspecto puede incluir el paso (p) de aislar y/o purificar la base libre de ZD6474. El paso (p) puede comprender cualesquiera pasos o procedimientos adecuados para aislar y/o purificar la base libre de ZD6474 que se hayan descrito en la bibliografía y/o que sean conocidos para un especialista. De manera alternativa, por ejemplo, cuando el disolvente orgánico inerte empleado en el paso (o) está seleccionado de tetrahidrofurano y butironitrilo, el paso

(p) puede comprender los pasos de:

(p-1) separar y eliminar la fase acuosa de la fase orgánica;

(p-2) añadir acetato de n-butilo a la fase orgánica;

5 (p-3) lavar la fase orgánica con agua y separar y eliminar la fase acuosa de la fase orgánica;

(p-4) añadir tetrahidrofurano y acetato de n-butilo a la fase orgánica;

(p-5) destilar la fase orgánica para eliminar sustancialmente el agua y el tetrahidro-  
furano y para proporcionar una suspensión de ZD6474 en, predominantemente,  
10 acetato de n-butilo;

(p-6) permitir que se complete la cristalización de ZD6474; y

(p-7) separar el ZD6474.

Los pasos (p-1), (p-2) y (p-3) son ventajosos porque eliminan de manera fácil y  
rápida sales de ácido fórmico y formaldehído o polímero de formaldehído residuales  
15 del producto ZD6474 disuelto en la fase orgánica.

En un aspecto, los pasos (p-1), (p-2), (p-3) y (p-4) se llevan a cabo cada uno a  
una temperatura en el intervalo de 50 a 65°C, convenientemente en el intervalo de  
55 a 65°C, más convenientemente de aproximadamente 60°C.

Típicamente, los pasos (p-1), (p-2) y (p-3) pueden ser repetidos dos veces ca-  
20 da uno antes de llevar a cabo el paso (p-4).

El paso (p-5) elimina sustancialmente cualquier agua y tetrahidrofurano que  
estén presentes en la fase orgánica que ha sido separada de la fase acuosa en los  
pasos (p-1) y (p-3). La destilación se lleva a cabo de modo tal que proporcione una  
composición de disolvente que contenga aproximadamente 90% peso/peso de acetato  
25 de n-butilo. En otras palabras, la disolución de ZD6474 en, predominantemente,  
acetato de n-butilo es una disolución de ZD6474 en una composición de disolvente  
que contiene aproximadamente 90% peso/peso de acetato de n-butilo. Típicamente, la  
destilación se prolonga hasta que se alcanza una temperatura interna en el intervalo  
de 90 a 110°C, convenientemente 90 a 104°C, convenientemente en el intervalo de  
30 100-110°C. La destilación del paso (p-5) se lleva a cabo convenientemente a presión  
atmosférica (o a presión reducida, pero más convenientemente a la presión del  
ambiente).

Para evitar dudas en (p-6), cuando se hace referencia a 'permitir que se com-  
plete la cristalización de ZD6474', esto significa que el proceso de cristalización se ha  
35 completado en las condiciones empleadas, y no significa que haya cristalizado el

100% del ZD6474 presente en la mezcla de reacción.

Un paso alternativo (p) de aislamiento y/o purificación de la base libre de ZD6474, cuando el disolvente orgánico inerte empleado en el paso (o) es tetrahidrofurano, puede comprender los pasos de:

5

(p-8) añadir agua a la disolución de ZD6474 en la fase orgánica obtenida después del paso (p-1) con el fin de permitir que se produzca la cristalización de ZD6474, y (p-9) separar el ZD6474.

10

En cada uno de los pasos de aislamiento precedentes, el sólido cristalino así formado puede aislarse por cualquier método convencional, por ejemplo mediante filtración. Si fuera necesario, después se puede purificar adicionalmente el sólido cristalino separado, y después se puede secar.

15

El paso (p) de aislar el producto ZD6474 resulta ventajoso porque proporciona ZD6474 con un elevado rendimiento (por ejemplo típicamente con un rendimiento superior a 90%) y alta pureza (por ejemplo típicamente con una pureza superior a 99%). Además, el paso (p) proporciona una forma de ZD6474 que es fácilmente filtrable a una escala mayor.

20

En otro aspecto, el ZD6474 preparado según el procedimiento del séptimo aspecto, tal como se ha discutido más arriba, puede ser purificado adicionalmente. La purificación adicional de ZD6474 puede comprender cualesquiera pasos o procedimientos para aislar y/o purificar ZD6474 que hayan sido descritos en la bibliografía y/o que sean conocidos por el especialista. De manera alternativa, la purificación adicional del ZD6474 puede comprender los pasos de calentar una suspensión del ZD6474 tal como ha sido preparado en el procedimiento del séptimo aspecto en una mezcla de tetrahidrofurano, agua y acetato de butilo a reflujo, enfriar la mezcla resultante hasta una temperatura en el intervalo de 50 a 65°C (convenientemente de aproximadamente 60°C), separando las fases acuosa y orgánica, y filtrando la fase orgánica. Después se puede combinar el filtrado con más tetrahidrofurano y acetato de butilo, y calentar la mezcla resultante hasta una temperatura en el intervalo de 90 a 110°C, convenientemente 90 a 110°C (convenientemente en el intervalo de 100 a 110°C), antes de enfriarla a una temperatura en el intervalo de 40 a -10°C, convenientemente 25 a 0°C (convenientemente en el intervalo de 0 a 10°C, más convenientemente de aproximadamente 5°C y, en una realización adicional, a una temperatura de aproximadamente 25 °C) para proporcionar una suspensión de ZD6474. A continuación se puede

25  
30  
35

separar el ZD6474 mediante cualquier método convencional, por ejemplo por filtración, y opcionalmente lavarlo con acetato de etilo. Esto resulta ventajoso porque el procedimiento descrito reduce el nivel de agua al final de la destilación a un valor por debajo de 1%, asegurando así que se produzca la forma anhidra de ZD6474.

5 De manera alternativa, por ejemplo cuando el disolvente orgánico inerte empleado en el paso (o) es tetrahidrofurano, el paso (p) puede comprender los pasos de:

(p-1) separar y eliminar la fase acuosa de la fase orgánica;

(p-2) filtrar la fase orgánica;

10 (p-3) añadir acetato de n-butilo a la fase orgánica;

(p-4) lavar la fase orgánica con agua y separar y eliminar la fase acuosa de la fase orgánica;

(p-5) añadir tetrahidrofurano y acetato de n-butilo a la fase orgánica;

15 (p-6) destilar la fase orgánica para eliminar sustancialmente el agua y el tetrahidrofurano y para proporcionar una suspensión de ZD6474 en, predominantemente, acetato de n-butilo;

(p-7) enfriar y agregar tetrahidrofurano adicional; y

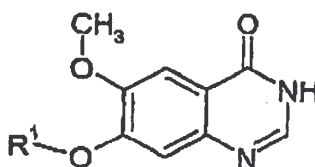
(p-8) permitir que se complete la cristalización de ZD6474; y

(p-9) separar el ZD6474.

20

El paso (p-7) es ventajoso porque mejora la calidad del producto obtenido al solubilizar las impurezas en las aguas madres. Esto permite encadenar en una solo paso la producción del API (el ingrediente activo farmacéutico, en inglés "Active Pharmaceutical Ingredient") bruto y el aislamiento del API purificado.

25 Según un octavo aspecto, se proporciona un procedimiento para fabricar ZD6474 a partir de un compuesto de la Fórmula VII:



VII

30 comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

(g) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII con un agente clorante adecuado, en presencia de una base adecuada y un disolvente seleccionado de clorobenceno, trifluorotolueno, xileno, etilbenceno, tolueno y anisol, más específicamente anisol y tolueno, en donde la reacción se lleva a cabo:

5

(g-1) añadiendo una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una mezcla del agente clorante en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C, convenientemente 60 a 80°C, en el transcurso de aproximadamente 60 minutos; o bien

10

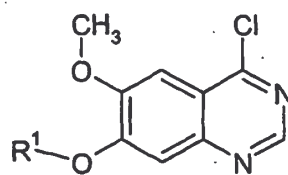
(g-2) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula VIII y la base en el disolvente a temperatura ambiente en el transcurso de un período de aproximadamente 15 minutos y calentando después la mezcla de reacción en el transcurso de un período de aproximadamente 90 minutos a una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C y agitando la mezcla de reacción a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora; o bien

15

(g-3) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, convenientemente 70 a 90°C en el transcurso de aproximadamente 15 minutos,

20

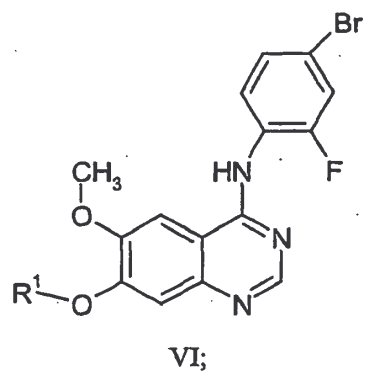
para formar un compuesto de la Fórmula VIII:



VIII;

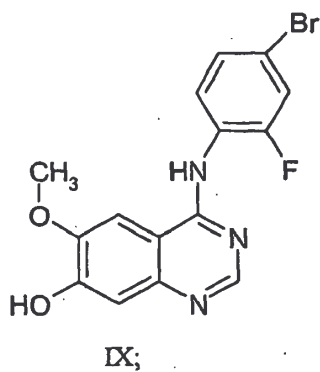
25

(h) hacer reaccionar *in situ* el compuesto de la Fórmula VIII con 4-bromo-2-fluoroanilina en presencia del disolvente empleado en el paso (g) para formar un compuesto de la Fórmula VI;



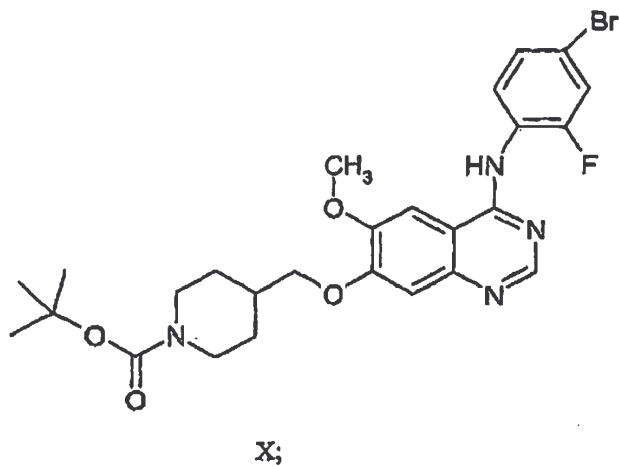
(j) eliminar R<sup>1</sup> del compuesto de la Fórmula VI *in situ* en presencia del disolvente empleado en los pasos (g) y (h) para formar el compuesto de la Fórmula IX:

5



(l) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IX con un compuesto de la Fórmula II tal como se ha definido antes en presencia de una base adecuada, para proporcionar un compuesto de la Fórmula X;

10



(n) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula X con ácido fórmico y formaldehído o un polímero de formaldehído, convenientemente en agua a una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C, para formar la sal de ácido fórmico con ZD6474;

5 y

(o) añadir un disolvente orgánico inerte seleccionado de tetrahidrofurano, butironitrilo y metanol, y una base adecuada, con el fin de formar la base libre de ZD6474; y opcionalmente

(p) purificar adicionalmente ZD6474 en una mezcla de tetrahidrofurano, agua y acetato de butilo para proporcionar una forma anhidra cristalina requerida, adecuada para la fabricación de comprimidos.

10 tras de lo cual se puede convertir el ZD6474, obtenido en la forma de base libre, a una forma de sal farmacéuticamente aceptable, si fuera necesario.

15 El procedimiento del octavo aspecto resulta ventajoso porque permite preparar el ZD6474 con pureza y rendimiento elevados, a una escala mayor. Típicamente, cada uno de los pasos del procedimiento del séptimo aspecto discurre con un rendimiento superior al 90%.

20 Los aspectos preferidos del procedimiento del octavo aspecto son tales como han sido expuestos más arriba en relación con pasos individuales descritos en los aspectos primero, segundo, tercero, cuarto, quinto, sexto y séptimo. En particular, los aspectos preferidos del procedimiento del octavo aspecto son tales como han sido expuestos más arriba, por ejemplo, en relación con pasos individuales de los aspectos tercero, quinto, sexto y/o séptimo.

25 Convenientemente, los pasos (g), (h) y (j) del procedimiento del octavo aspecto se llevan a cabo todos en tolueno como disolvente y trietilamina como base.

Convenientemente, un método adecuado para eliminar el grupo bencilo *in situ* en el paso (j) del procedimiento del octavo aspecto en donde R<sup>1</sup> es bencilo, es la reacción con ácido trifluoroacético.

30 Convenientemente, la base empleada en el paso (1) del procedimiento del octavo aspecto es carbonato de potasio, y el disolvente adecuado es N-metilpirrolidona.

El procedimiento del octavo aspecto típicamente puede incluir el paso (m) de aislar el compuesto de la Fórmula X antes de llevar a cabo los pasos (n) y (o). Convenientemente, el paso (m) se puede llevar a cabo de la manera descrita más  
35 arriba en la presente memoria.

Convenientemente, una base adecuada para ser empleada en el paso (o) del octavo aspecto es el hidróxido de potasio.

Convenientemente, un disolvente adecuado para ser empleado en el paso (o) del octavo aspecto es el metanol. El procedimiento del octavo aspecto puede incluir el paso (p) de aislar y/o purificar la base libre de ZD6474. El paso (p) se puede llevar a cabo de la manera descrita más arriba en la presente memoria.

A continuación se ilustra la invención por medio de los siguientes Ejemplos y Datos no limitantes, en los cuales, a menos que se indique otra cosa:

- 10 (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por rotoevaporación a vacío y los procedimientos de elaboración se llevaron a cabo después de eliminar por filtración los sólidos residuales tales como agentes de secado;
- (ii) los rendimientos se proporcionan sólo con fines ilustrativos y no son necesariamente los máximos alcanzables;
- 15 (iii) los puntos de fusión están sin corregir, y se determinaron con un aparato Mettler DSC820e;
- (iv) las estructuras de los productos finales se confirmaron mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (generalmente de protones) (siglas RMN) y de masas; los valores de los desplazamientos químicos de resonancia magnética de protón se determinaron en la escala delta y las multiplicidades de los picos se indican de la manera siguiente: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; a, ancho; c, cuadruplete; quin, quintuplete; todas las muestras se analizaron en un Bruker DPX 400 MHz a 300K en el disolvente indicado, 16 barridos, tiempo de repetición del pulso 10 segundos;
- 20 (v) en general, los intermedios no fueron caracterizados por completo, y la pureza se determinó por análisis RMN;
- (vi) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan unidades y símbolos del SI; y
- (vii) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

30

THF	tetrahidrofurano
IPA	isopropanol
DMSO	dimetilsulfóxido;
TEDA	trietilendiamina
35 DIPEA	N,N-diisopropiletilamina

	TFA	ácido trifluoroacético
	NMP	N-metilpirrolidinona
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMA	N, N-dimetilacetamida
5	v/v	proporción volumen/volumen
	w/w	proporción peso/peso
	w/v	proporción peso/volumen

### Ejemplo 1

#### 10 Preparación de 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)-piperidina (el compuesto de la Fórmula II)

Se añadió dicarbonato de di-*terc.*-butilo (88,63 g) en tolueno (296 ml) a una disolución agitada de isonipecotato de etilo (62,88 g) en tolueno (317 ml). Después se  
15 destiló la mezcla de reacción a presión atmosférica, eliminando aproximadamente 130 ml de destilado, con una temperatura final de destilación de 112°C. Después se añadió a la mezcla de reacción, en el transcurso de aproximadamente 60 minutos, hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al, disolución al 65% w/w en tolueno, 161 g) en tolueno (220 ml). Se añadió a la mezcla de reacción una disolución  
20 0,5 molar de sal de Rochelle (191 ml), y se separó la fase acuosa a 40°C. Se lavó la fase orgánica con salmuera al 15% w/v (3 x 136 ml) y con agua (136 ml). Se destiló la disolución a presión atmosférica, eliminando aproximadamente 400 ml de destilado, con una temperatura final de destilación de 112°C. Se añadió trietilendiamina (51,62 g) a la mezcla de reacción, seguida de cloruro de tosilo (87,90 g) en tolueno (416 ml) en  
25 el transcurso de aproximadamente 60 minutos. Se añadió hidróxido de sodio (2N, 160 ml) a la mezcla de reacción, y se separó la fase orgánica y se lavó sucesivamente con agua (80 ml), ácido cítrico (0,5M, 80 ml) y agua (80 ml). Se concentró la fase orgánica a presión reducida con una temperatura interna máxima de 70°C, recuperando aproximadamente 600 ml de destilado. Se enfrió la disolución a 20°C y se añadió  
30 isohexano (160 ml). Cuando ya se había producido la cristalización, se añadió más isohexano (320 ml). Se sometió el producto a un ciclo de temperatura a 40°C, se enfrió la suspensión a 5°C, y se aisló el producto por filtración y se secó a 40°C. Rendimiento: 127,9 g, 86,5%; Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>) 1,0-1,2 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,65 (d, 2H), 1,75-1,9 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,55-2,75 (m, 2H), 3,85 (d, 1H), 4,0-4,2  
35 (s ancho, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,8 (d, 2H); Espectro de masas [ESI]: (MNa)<sup>+</sup> = 392.

**Ejemplo 2****Preparación de la sal de hidrocloreto de 7-benciloxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (la sal de hidrocloreto del compuesto de la Fórmula VI)**

5

Se mezcló 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (20,00 g) con anisol (190 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (13,74 g). Se inertizó con nitrógeno la mezcla de reacción, y se enfrió a 15°C. Se añadió oxicloruro de fósforo (14,12 g) a la mezcla de reacción en el transcurso de 15 minutos, seguido de anisol (10 ml) como enjuague.

10 Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a 15°C, y después se calentó a 80°C a lo largo de un período de 90 minutos. Después se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante una hora. Se añadió una disolución de 4-bromo-2-fluoroanilina (16,8 g) en anisol (20 ml) a la mezcla de reacción en el transcurso de 40 minutos. Después se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 90 minutos. Luego se enfrió la mezcla de  
15 reacción a 25°C, y se aisló el producto por filtración. Rendimiento: 26,9 g, 84%; Espectro de RMN (DMSO<sub>d6</sub>, CD<sub>3</sub>COOD) 4,0 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,35-7,5 (m, 4H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,8 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,79 (s, 1H); Espectro de masas [ESI] (M+H)<sup>+</sup> = 454,0591.

20 El material de partida, 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona, se preparó de la manera siguiente:

Se calentó a reflujo una mezcla de ácido vanílico (200 g), acetonitrilo (600 ml) y *N*-etildiisopropilamina (580 ml). Después se añadió bromuro de bencilo (347 ml) en el transcurso de 3 horas. Se mantuvo a reflujo la mezcla de reacción durante 15 horas. Se añadió trietilamina (50 ml), y se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo durante  
25 30 minutos más. Se añadió acetonitrilo (400 ml), y se calentó la mezcla de reacción a 81°C. Se añadió agua (300 ml), y se enfrió la mezcla de reacción hasta 45°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a 45°C durante 30 minutos, hasta que se produjo la cristalización. Después se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta 24°C, y luego se continuó enfriando hasta 8°C y se aisló el producto (4-(benciloxi)-3-  
30 -metoxibenzoato de bencilo) por filtración. Se lavó con agua (3 x 500 ml) el sólido, y después se secó en vacío a 45°C. Rendimiento: 387 g, 93,4%; Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>) 3,9 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H), 7,6-7,7 (m, 2H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 349,2.

35 Se mezcló 4-(benciloxi)-3-metoxibenzoato de bencilo (78 g) con diclorometano (580 ml), agua (72 ml) y ácido acético glacial (288 ml). Se enfrió la mezcla hasta 10°C.

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (108 ml) de una manera controlada, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 25°C. Después se añadió ácido nítrico concentrado (17,5 ml), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 20°C. Después se agitó la mezcla de reacción a 20°C durante 23 horas. Se retiró la fase acuosa inferior, y se lavó con agua (290 ml) la fase orgánica. Se separó la fase orgánica, y se destiló hasta un volumen de 270 ml a presión atmosférica. Se añadió isopropanol (750 ml) a la mezcla de reacción, a 45°C. Después se calentó la mezcla de reacción a 40°C y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Luego se enfrió la suspensión resultante a 20°C, después a 5°C, y se mantuvo a esta temperatura durante una hora. Se aisló el producto (4-(benciloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de bencilo) por filtración, se lavó con isopropanol (200 ml) y se secó a una temperatura inferior a 25°C. Rendimiento: 78,4 g, 89,6%; Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>) 3,9 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 10H), 7,5 (s, 1H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 394,1.

Se disolvió 4-(benciloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de bencilo (77 g) en acetonitrilo (882 ml). Se añadió ditionito de sodio (160,5 g) a la disolución y se ajustó la temperatura a 25°C. Después se añadió agua (588 ml), manteniendo la temperatura en 25°C. Se mantuvo el pH en 6 empleando hidróxido de sodio 8,8 M durante la reducción. Después se calentó la suspensión hasta 65°C, y se retiró la fase acuosa inferior. Luego se añadió ácido clorhídrico concentrado (al 35% w/w, 7,25 ml). Se dejó que la suspensión se enfriase hasta 40°C, y luego a 20°C. Se añadió disolución de hidróxido de sodio (al 47% w/w, 12,4 ml), y se enfrió la suspensión hasta 0°C. Se aisló el producto (2-amino-4-(benciloxi)-5-metoxibenzoato de bencilo) por filtración, se lavó con agua (2 x 196 ml) y después se secó a 40°C en vacío. Rendimiento: 66,2 g, 92,4%; Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>) 3,8 (s, 3H), 5,1 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 10H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 364,1.

Se mezclaron 2-amino-4-(benciloxi)-5-metoxibenzoato de bencilo (5,55 kg), acetato de formamidina (2,2 kg) e isobutanol (33,3 L). Después se calentó la mezcla de reacción hasta 97°C y se agitó a esta temperatura durante 6 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C en el transcurso de al menos una hora, y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se aisló el producto (7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona) por filtración, se lavó con isobutanol (6,1 L) y se secó en una estufa a vacío a una temperatura de 40 a 45°C. Rendimiento: 4,25 kg, 98%; Espectro de RMN (DMSOd<sub>6</sub>) 3,9 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 8,0 (s, 1H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 283,1.

Además, el material de partida, 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona, se preparó de la manera siguiente:

Se calentó a reflujo una mezcla de ácido vanílico (20 g), acetonitrilo (60 ml) y N-etildiisopropilamina (58 ml). Después, se añadió bromuro de bencilo (34,7 ml) en el transcurso de 15 minutos. Se mantuvo a reflujo la mezcla de reacción durante aproximadamente 10 horas. Se añadió trietilamina (5 ml), y se mantuvo la mezcla de reacción a reflujo durante 30 minutos más. Se añadieron acetonitrilo (40 ml) y agua (30 ml), y se enfrió la mezcla de reacción hasta 45°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a 45°C hasta que se produjo la cristalización. Después se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta 24°C, y luego se continuó enfriando hasta 8°C y se aisló el producto (4-(benciloxi)-3-metoxibenzoato de bencilo) por filtración. Se lavó con agua (3 x 50 ml) el sólido, y después se secó en vacío a 45°C. Rendimiento: 38,7 g, 93%; Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>) 3,9 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H), 7,6-7,7 (m, 2H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 349,2.

Se disolvió 4-(benciloxi)-3-metoxibenzoato de bencilo (135 g) en diclorometano (339 ml). Se añadió ácido acético glacial (175,5 g), y se enfrió la mezcla hasta 10°C. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (151,6 g) de una manera controlada, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 25°C. Después se añadió ácido nítrico concentrado (61,6 g) en 15 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 25°C. A continuación se calentó la mezcla de reacción a 40°C y se agitó durante 3 horas. Se retiró la fase acuosa inferior, y se lavó dos veces con agua (2 x 168 ml) la fase orgánica. Se destiló la fase orgánica a presión atmosférica, para eliminar diclorometano (186 ml). Se añadió isopropanol (339 ml) a la mezcla de reacción, a 40°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a 40°C durante 15 minutos. Después se enfrió la suspensión resultante a 20°C en el transcurso de 30 minutos, luego a 5°C, y se mantuvo a esta temperatura durante una hora. Se aisló el producto (4-(benciloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de bencilo) por filtración, se lavó con isopropanol (336 ml) y se secó a una temperatura inferior a 25°C. Rendimiento: 135,7 g, 89,6%; Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>) 3,9 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 10H), 7,5 (s, 1H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 394,1.

Se agregó 4-(benciloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzoato de bencilo (90 g) a acetonitrilo (660 g). Se añadió ditionito de sodio al 85% (75 g) a la disolución y se ajustó la temperatura a 20°C. Después se añadió agua (516 g), manteniendo la temperatura en 20°C. A continuación se calentó la suspensión a 65°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió ditionito de sodio (75 g), y se agitó la mezcla durante otros 30 minutos.

Se retiró la fase acuosa inferior. Después se añadió ácido clorhídrico concentrado (al 33% w/w, 12,48 g) para ajustar un pH <1. Se mantuvo la suspensión durante 1 hora. Se enfrió la suspensión hasta 20°C en el transcurso de 30 minutos. Se añadió

5 Se enfrió la suspensión a 0°C, y se agitó durante una hora. Se aisló el producto (2-amino-4-(benciloxi)-5-metoxibenzoato de bencilo) por filtración, se lavó dos veces con agua (2 x 222 ml) y después se secó a 60°C en vacío. Rendimiento: 78,81 g, 95%; Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>) 3,8 (s, 3H), 5,1 (s, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 10H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 364,1.

10 Se mezclaron 2-amino-4-(benciloxi)-5-metoxibenzoato de bencilo (80,0 g), acetato de formamidina (32,0 g) e isobutanol (480 ml). Después se calentó la mezcla de reacción hasta 97°C y se agitó a esta temperatura durante 6 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C en el transcurso de al menos una hora, y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se aisló el producto (7-benciloxi-6-metoxi-3,4-

15 -dihidroquinazolin-4-ona) por filtración, se lavó con isobutanol (64,2 g) y se secó en una estufa a vacío a una temperatura de 40 a 45°C. Rendimiento: 60,8 g, 98%; Espectro de RMN (DMSOd<sub>6</sub>) 3,9 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H), 8,0 (s, 1H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 283,1.

### 20 Ejemplo 3

#### Preparación de la sal de hidrocloreto de 7-benciloxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (la sal de hidrocloreto del compuesto de la Fórmula VI)

Se mezcló 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (20,00 g) con

25 tolueno (190 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (13,74 g). Se inertizó con nitrógeno la mezcla de reacción, y se enfrió a 15°C. Se añadió oxiclورو de fósforo (19,8 g) a la mezcla de reacción en el transcurso de 15 minutos, seguido de tolueno (10 ml) como enjuague. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a 15°C, y después se calentó a 80°C en el transcurso de 90 minutos. Después se agitó la mezcla de

30 reacción a 80°C durante dos horas. Se añadió a la mezcla de reacción, en el transcurso de 40 minutos, una disolución de 4-bromo-2-fluoroanilina (16,8 g) en tolueno (40 ml), seguida de tolueno (10 ml) como enjuague. Después se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 4 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción a 25°C, y se aisló el producto por filtración. Se lavó dos veces con agua (2 x 40 ml) la

35 torta de filtración. Rendimiento: 34,37 g, 87%; Espectro de RMN (DMSOd<sub>6</sub>,

CD<sub>3</sub>COOD) 4,0 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7,35-7,5 (m, 4H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,8 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,79 (s, 1H); Espectro de masas [ESI] (M+H)<sup>+</sup> = 454,0591.

#### **Ejemplo 4**

##### **Preparación de la sal con ácido trifluoroacético de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (la sal con ácido trifluoroacético del compuesto de la Fórmula IX)**

Se cargaron en un recipiente 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (100 g), trietilamina (59,3 ml) y tolueno (650 ml), y se inertizó con nitrógeno. Se calentó el contenido hasta 40°C, y se agregó, en el transcurso de aproximadamente 40 minutos, a una disolución de oxiclورو de fósforo (97,7 g) en tolueno (400 ml), mantenida a 73°C en un recipiente inertizado con nitrógeno. Después se mantuvo la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 73°C durante un período de aproximadamente 90 minutos. Se disolvió 4-bromo-2-fluoroanilina (84,1 g) en tolueno (250 ml), se añadió a la mezcla de reacción a 73°C, y se mantuvo en agitación a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas. Después se añadió ácido trifluoroacético (350 ml) a la mezcla de reacción a 73°C, se agitó la mezcla de reacción a 73°C durante 6 horas, y después se enfrió hasta 60°C. Se añadió agua (1750 ml) a la mezcla de reacción, se mantuvo la temperatura a 60°C durante aproximadamente 30 minutos, y después se calentó hasta 70°C y se agitó a 70°C durante aproximadamente 22 horas. Después se enfrió a 20°C la mezcla de reacción, y se aisló por filtración el producto, se lavó con agua (200 ml) y se secó a 50°C. Rendimiento: 120 g, 93%; Espectro de RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 4,0 (s, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 454,0591.

#### **Ejemplo 5**

##### **Preparación de la sal con ácido trifluoroacético de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (la sal con ácido trifluoroacético del compuesto de la Fórmula IX)**

Se cargaron en un recipiente 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (15 g), trietilamina (9,0 ml) y tolueno (90 ml), y se inertizó con nitrógeno. Se mantuvo el contenido a temperatura ambiente y se agregó, en el transcurso de aproximadamente 40 minutos, a una disolución de oxiclورو de fósforo (14,7 g) en tolueno (60 ml),

mantenida a 73°C en un recipiente inertizado con nitrógeno. Esto fue seguido por un enjuague de la conducción con tolueno (7,5 ml). Después se mantuvo la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 73°C durante un período de aproximadamente 90 minutos. Se disolvió 4-bromo-2-fluoroanilina (12,6 g) en tolueno (30 ml), se añadió a la mezcla de reacción a 73°C, y se mantuvo en agitación a esta temperatura durante aproximadamente 4 horas. Después se añadió ácido trifluoroacético (60 ml) a la mezcla de reacción a 73°C, se agitó la mezcla de reacción a 73°C durante 6 horas, y después se enfrió hasta 60°C. Se añadió hidróxido de potasio (al 48-50% w/w, 16,1 ml) en agua (10,5 ml), en el transcurso de aproximadamente 30 minutos, y después se mantuvo durante una hora a 60°C. Se añadió agua (180 ml) a la mezcla de reacción, en el transcurso de aproximadamente 70 minutos, seguida de una siembra de sal con ácido trifluoroacético de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (0,13 g). Se mantuvo el conjunto a 60°C durante aproximadamente 60 minutos, y después se añadió agua (60 ml) en el transcurso de aproximadamente 20 minutos. Se mantuvo la mezcla de reacción durante aproximadamente dos horas, después se enfrió hasta 20°C, y se aisló el producto por filtración, se lavó con tolueno (50 ml) y metanol/agua (1:10, 50 ml) y se secó a 50°C. Rendimiento: 22 g, 89%; Espectro de RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 4,0 (s, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,73 (s, 1H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 454,0591.

### **Ejemplo 6**

#### **Preparación de una sal con cloruro de hidrógeno de la 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (la sal con cloruro de hidrógeno del compuesto de la Fórmula IX)**

Se mezcló 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (30,00 g) con hidrocloreto de trietilamina (2,99 g), anisol (285 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (20,71 g). Se inertizó con nitrógeno la mezcla de reacción, y se enfrió hasta 15°C. Se añadió oxicloruro de fósforo (21,4 g) a la mezcla de reacción en el transcurso de 15 minutos, seguido de un enjuague con anisol (30 ml). Después se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a 15°C, y luego se calentó a 80°C en el transcurso de 90 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante una hora. Se añadió una disolución de 4-bromo-2-fluoroanilina (25,2 g) en anisol (15 ml) a la mezcla de reacción en el transcurso de 25 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 4 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción cloruro de hidrógeno acuoso (al 35% w/w, 122 ml) y

ácido acético (198 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas, y después se retiró la fase de anisol. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C, y se aisló el sólido por filtración. Rendimiento: 13,9 g, 54%; Espectro de RMN (DMSO<sub>d6</sub>) 4,0 (s, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,72 (s, 1H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 454,0591.

### **Ejemplo 7**

**Preparación de sal con cloruro de hidrógeno de la 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (la sal con cloruro de hidrógeno del compuesto de la Fórmula IX)**

Se añadió oxiclورو de fósforo (6,0 ml), en el transcurso de 60 minutos, a una suspensión agitada de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (10,0 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,45 ml) en tolueno (105 ml) a 20°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a 20°C, se calentó la mezcla de reacción hasta 73°C en el transcurso de 90 minutos, y luego se agitó durante 3 horas más a esta temperatura. Se añadió 4-bromo-2-fluoroanilina (8,4 g) en tolueno (20 ml) a la mezcla de reacción a 73°C, seguida de un enjuague con tolueno (5 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (35 ml, 3,5 vol) en el transcurso de 10 minutos a la mezcla de reacción a 73°C, y después se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 60°C, y se añadió agua (175 ml) en el transcurso de 15 minutos. Después se calentó la mezcla de reacción hasta 68°C y se agitó a esta temperatura durante 8 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 20°C en el transcurso de 1 hora, y se separó por filtración el producto y se lavó con agua (20 ml). Rendimiento: 11,56 g, 90%; Espectro de RMN (DMSO<sub>d6</sub>) 4,0 (s, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,72 (s, 1H); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 454,0591.

### **Ejemplo 8**

**Preparación de la sal con ácido trifluoroacético de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (la sal con ácido trifluoroacético del compuesto de la Fórmula IX)**

Se añadió oxiclورو de fósforo (6,0 ml), en el transcurso de 15 minutos, a una suspensión agitada de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (10,0 g) y

trietilamina (5,9 ml) en tolueno (105 ml) a 73°C, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas más. Se añadió 4-bromo-2-fluoroanilina (8,4 g) en tolueno (20 ml) a la mezcla de reacción a 73°C, seguida de un enjuague con tolueno (5 ml). Después se añadió ácido trifluoroacético (35 ml, 3,5 vol) en el transcurso de 10 minutos a la mezcla de reacción a 73°C, y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 5 horas más. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 60°C, y se añadió agua (175 ml) en el transcurso de 15 minutos. Después se calentó la mezcla de reacción hasta 68°C y se agitó a esta temperatura durante 8 horas. Se enfrió la suspensión hasta 20°C en el transcurso de 1 hora, y el producto se separó por filtración y se lavó con agua (20 ml). Rendimiento: 11,24 g, 87%; Espectro de RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 8,72 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,76-7,73 (1H, m), 7,56-7,50 (2H, m), 7,25 (1H, s), 3,97 (3H, s); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 454,0591.

### Ejemplo 9

#### Preparación de 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (el compuesto de la Fórmula X)

Se suspendieron 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (100 g) y carbonato de potasio (113,8 g) en *N*-metilpirrolidinona (1070 ml), y se agitaron durante 10 minutos antes de la adición de 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina (152,2 g). Después se calentó la mezcla de reacción a 95°C durante 4 horas antes de enfriarla de nuevo a 70°C. A continuación se añadió agua (1922 ml) en el transcurso de 15 minutos. Se mantuvo la mezcla de reacción a 73°C durante 1 hora antes de enfriarla a 40°C, y se aisló por filtración el producto. Se lavó con agua (549 ml) el producto, se lavó en suspensión con acetato de etilo (549 ml) a 50°C durante 1 hora, y después se lavó con acetato de etilo (275 ml) y se secó a 50°C. Rendimiento: 137 g, 86%; Espectro de RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) 1,15-1,3 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,8 (d, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,65-2,9 (m, 2H) 3,95 (s, 3H), 4,02 (s ancho, 2H), 4,05 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,55 (s ancho, 1H); Espectro de masas [ESI] (M+H)<sup>+</sup> = 561-563.

### Ejemplo 10

#### Preparación de 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (el compuesto de la Fórmula X)

Se suspendieron 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (5,0 g) y carbonato de potasio (5,7 g) en *N*-metilpirrolidinona (53,5 ml), y se agitó durante 10 minutos. Después se añadió 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina (7,6 g). A continuación se calentó la mezcla de reacción a 95°C, y se agitó a esta temperatura durante 3,5 horas antes de enfriarla de nuevo a 70°C. Se añadió isopropanol (25 ml) y luego agua (75 ml) en el transcurso de 15 minutos. Después se agitó la mezcla de reacción a 73°C durante 1 hora antes de enfriarla a 40°C y aislar por filtración el producto. Se lavó el producto con agua (27,4 ml) y se secó a 50°C. Rendimiento: 6,72 g, 87,2%; Espectro de RMN (DMSO<sub>6</sub>) 1,15-1,3 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,8 (d, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,65-2,9 (m, 2H) 3,95 (s, 3H), 4,02 (s ancho, 2H), 4,05 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,55 (s ancho, 1H); Espectro de masas [ESI] (M+H)<sup>+</sup> = 561-563.

#### 15 Ejemplo 11

##### Preparación de 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (el compuesto de la Fórmula X)

Se agregaron 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (9,7 g), hidróxido de sodio (al 47% w/w, 5,0 ml) y Adogen® 464 (1,5 g) sobre agua (50 ml), con agitación. Después se añadió a la mezcla de reacción 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina (10,0 g) en forma de una disolución en tolueno (35 ml), y se calentó a 70°C durante 18 horas. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 20°C, y se aisló el producto por filtración. Después se lavó el producto con tolueno (20 ml) y se secó a 50°C. Rendimiento: 8,72 g, 77%; Espectro de RMN (DMSO<sub>6</sub>) 1,15-1,3 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,8 (d, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,65-2,9 (m, 2H) 3,95 (s, 3H), 4,02 (s ancho, 2H), 4,05 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,55 (s ancho, 1H); Espectro de masas [ESI] (M+H)<sup>+</sup> = 561-563.

30

#### Ejemplo 12

##### Preparación de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474)

35 Se añadieron 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-

-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (100 g), agua (80 ml), ácido fórmico (120 ml) y formaldehído acuoso (al 38% w/w, 28,2 g), a un recipiente equipado con agitador superior y condensador para reflujo, purgado con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C en el transcurso de 90 minutos, y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta 20°C, y se añadió tetrahidrofurano (500 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 40°C, y se añadió hidróxido de sodio (al 47% w/w, 265 ml), seguido de agua (60 ml). Se separó la fase acuosa, y se desechó. Se ajustó la fase orgánica a 60°C y se añadieron agua (300 ml) y acetato de butilo (300 ml). Se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 15 minutos y después se separó las fase acuosa y se desechó. A continuación se añadió agua (400 ml) a la fase orgánica, se agitó a 60°C durante 15 minutos, y después se separó la fase acuosa y se desechó. Se añadieron a la fase orgánica acetato de butilo (300 ml) y tetrahidrofurano (50 ml), y se dispuso para destilar a presión ambiente. Se detuvo la destilación cuando la temperatura del contenido llegó a 104°C. Después se enfrió la suspensión a 20°C y se mantuvo durante 2 horas antes de aislar el producto por filtración. Se lavó el producto con acetato de butilo (300 ml), y se secó a 50°C. Rendimiento: 76,7 g, 90,6%; Espectro de RMN (piridina-d5) 1,49 (2H, m), 1,75-1,90 (5H, m), 2,15 (3H, s), 2,76 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,97 (2H, d), 7,38 (1H, ddd), 7,49 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 7,88 (1H, t), 7,89 (1H, s), 9,01 (1H, s), 10,37 (1H, s); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 475.

### **Ejemplo 13**

#### **Preparación de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474)**

Se añadieron 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (35,0 g), agua (28 ml), ácido fórmico (42 ml) y formaldehído acuoso (al 37% w/w, 8,2 g), a un recipiente equipado con agitador superior y condensador para reflujo, purgado con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta 40°C, y se añadió tetrahidrofurano (175 ml). Se añadió hidróxido de sodio (al 47% w/w, 61,9 ml), a 40°C, seguido de agua (21 ml). Después se separó la fase acuosa, y se desechó. Se añadió agua (420 ml) a la fase orgánica, a 40°C, en el transcurso de 30 minutos. Después se enfrió la suspensión a 20°C antes de aislar el producto por filtración. Se lavó el producto con agua (175 ml) y se secó a 50°C.

Rendimiento: 27,1 g, 91,4 %; Espectro de RMN (piridina-d5) 1,49 (2H, m), 1,75-1,90 (5H, m), 2,15 (3H, s), 2,76 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,97 (2H, d), 7,38 (1H, ddd), 7,49 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 7,88 (1H, t), 7,89 (1H, s), 9,01 (1H, s), 10,37 (1H, s); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 475.

5

#### **Ejemplo 14**

#### **Preparación de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474)**

10 Se añadieron 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (100 g), agua (80 ml), ácido fórmico (120 ml) y formaldehído acuoso (al 37% w/w, 26,7 g), a un recipiente equipado con agitador superior y condensador para reflujo, purgado con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C en el transcurso de 90 minutos, y se agitó a esta temperatura durante  
15 5 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta 60°C, y se añadió metanol (800 ml), seguido de hidróxido de potasio (al 49% w/w, 228 ml) en el transcurso de 2 horas. Se enfrió la suspensión hasta 20°C en el transcurso de 2 horas, antes de aislar el producto por filtración. Se lavó dos veces el producto con metanol acuoso (metanol: agua 2:1, 300 ml) y se secó a 50°C. Rendimiento: 79,6 g, 94%; Espectro de  
20 RMN (piridina-d5) 1,49 (2H, m), 1,75-1,90 (5H, m), 2,15 (3H, s), 2,76 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,97 (2H, d), 7,38 (1H, ddd), 7,49 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 7,88 (1H, t), 7,89 (1H, s), 9,01 (1H, s), 10,37 (1H, s); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 475.

#### **Ejemplo 15**

#### **Preparación de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474)**

30 Se añadieron 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (100 g), agua (45 ml), ácido fórmico (120 ml) y formaldehído acuoso (al 37% w/w, 101,8 g), a un recipiente equipado con agitador superior y condensador para reflujo, purgado con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C en el transcurso de 90 minutos, y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta 60°C, y se añadió metanol (800 ml), seguido de hidróxido de potasio (al 49% w/w, 228 ml) en el  
35 transcurso de 2 horas. Se enfrió la suspensión hasta 20°C en el transcurso de 2 horas,

antes de aislar el producto por filtración. Se lavó dos veces el producto con metanol acuoso (metanol: agua 2:1, 300 ml) y se secó a 50°C. Rendimiento: 79,6 g, 94%; Espectro de RMN (piridina-d5) 1,49 (2H, m), 1,75-1,90 (5H, m), 2,15 (3H, s), 2,76 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,97 (2H, d), 7,38 (1H, ddd), 7,49 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 7,88 (1H, t), 7,89 (1H, s), 9,01 (1H, s), 10,37 (1H, s); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 475.

### **Ejemplo 16**

#### **Preparación de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474)**

10

Se añadieron 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (36 g, 100% w/w), agua (16 ml), ácido fórmico (44 ml) y formaldehído acuoso (al 37% w/w, 36,4 g), a un recipiente equipado con agitador superior y condensador para reflujo, purgado con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C en el transcurso de 90 minutos, y se agitó a esta temperatura durante 7 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta 60°C, y se añadió metanol (376 ml), seguido de hidróxido de potasio (al 49% w/w, 86 ml) en el transcurso de 2 horas. Se sembró la suspensión con ZD6474 (forma de metanolato, 300 mg) y se enfrió a 20°C en el transcurso de 2 horas, antes de aislar el producto por filtración. Se lavó dos veces el producto con metanol acuoso (metanol: agua 80:20, 67 ml) y se secó a temperatura ambiente. Rendimiento: 32,4 g, 95%; Espectro de RMN (piridina-d5) 1,49 (2H, m), 1,75-1,90 (5H, m), 2,15 (3H, s), 2,76 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,97 (2H, d), 7,38 (1H, ddd), 7,49 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 7,88 (1H, t), 7,89 (1H, s), 9,01 (1H, s), 10,37 (1H, s); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 475.

25

### **Ejemplo 17**

#### **Purificación de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474)**

30

Se suspendió 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 9 (100 g), en tetrahidrofurano (500 ml), agua (250 ml) y acetato de butilo (400 ml), y se calentó a reflujo a 61 para conseguir que se disolviera. Después se enfrió la mezcla hasta 60°C, y se separó la fase acuosa y se desechó. La fase orgánica se filtró. Se añadieron tetrahidrofurano (50 ml) y acetato de butilo (600 ml) al filtrado orgánico, y después se

35

calentó para destilar a presión ambiente hasta que se alcanzó una temperatura interna de 106°C. A continuación se enfrió la suspensión hasta 5°C, se filtró, y se lavó con acetato de etilo (200 ml). El producto se secó a 50°C. Rendimiento: 91,8 g, 91,8%; Espectro de RMN (piridina-d<sub>5</sub>) 1,49 (2H, m), 1,75-1,90 (5H, m), 2,15 (3H, s), 2,76 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,97 (2H, d), 7,38 (1H, ddd), 7,49 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 7,88 (1H, t), 7,89 (1H, s), 9,01 (1H, s), 10,37 (1H, s); Espectro de masas (M+H)<sup>+</sup> = 475.

### **Ejemplo 18**

#### **Preparación de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474)**

Se añadieron 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (40 g), agua (16 ml), ácido fórmico (43 ml) y formaldehído acuoso (al 37% w/w, 33 g), a un recipiente equipado con agitador superior, condensador para reflujo y termómetro. Se calentó la mezcla de reacción hasta 81°C y se agitó a esta temperatura durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 60°C, y se añadió tetrahidrofurano (178 ml). Se ajustó la temperatura de la mezcla de reacción a 40°C, y se añadió hidróxido de potasio (al 49% w/w, 84 ml), seguido de agua (22 ml). Se separó la fase acuosa, y se desechó. Se ajustó la fase orgánica a 60°C y se añadieron agua (107 ml) y acetato de butilo (107 ml). Se separó la fase acuosa, y se desechó. Se filtró la fase orgánica, enjuagando después con tetrahidrofurano (18 ml). Se ajustó a 60°C la temperatura del filtrado, y se añadió acetato de butilo (107 ml). Se dispuso la mezcla de reacción para destilar a presión ambiente. Se detuvo la destilación cuando la temperatura del contenido llegó a 106°C. Se enfrió la suspensión hasta 65°C y se añadió tetrahidrofurano (107 ml). Se enfrió la suspensión hasta 0-5°C y se mantuvo durante 1 hora antes de aislar el producto por filtración. Se lavó el producto con acetato de etilo (72 ml), y se secó a 50°C. Rendimiento: 24,82 g, 80,3%.

### **Ejemplo 19:**

#### **Difracción de rayos X de polvo de ZD6474 anhidro**

Los procedimientos sintetizan la forma anhidra de ZD6474. La forma anhidra de ZD6474 ha sido caracterizada por difracción de rayos X de polvo, y se caracteriza por proporcionar al menos uno de los siguientes valores de 2 theta medidos utilizando

radiación CuK $\alpha$ : 15,0° y 21,4°. La forma anhidra de ZD6474 se caracteriza por proporcionar un difractograma de rayos X CuK $\alpha$  de polvo tal como el mostrado en la Figura 1. Los diez picos más prominentes se indican en la Tabla 1.

5 **Tabla 1 Los diez picos de difracción de rayos X de polvo más prominentes para la forma anhidra de ZD6474**

Ángulo 2-theta (°2 $\theta$ )	Recuento de intensidad	Intensidad relativa
15,0	100	mf
21,4	92,8	mf
23,3	63,7	mf
20,7	48,3	mf
18,9	40,4	mf
18,1	40,1	mf
23,7	39,2	mf
8,3	28,9	mf
22,1	25,9	mf
29,5	23,2	f
mf = muy fuerte f = fuerte		

**Tabla 2**

% de intensidad relativa*	Definición
25 - 100	mf (muy fuerte)
10 - 25	f (fuerte)
3 - 10	m (medio)
1 - 3	d (débil)
* La intensidades relativas se obtienen a partir de difractogramas medidos con rendijas fijas. Instrumento analítico: Siemens D5000, calibrado con cuarzo.	

10 Los espectros de difracción de rayos X de polvo se determinan montando una muestra del material ZD6474 cristalino en soportes de pastilla de monocristal de silicio (SSC) Siemens y extendiendo la muestra en una capa fina con ayuda de un portaobjetos de microscopio. La muestra se hizo girar a 30 revoluciones por minuto (para mejorar la estadística del recuento) y se irradió con rayos X generados con un  
15 tubo de cobre de foco fino largo funcionando a 40 kV y 40 mA, empleando radiación

CuK $\alpha$  con una longitud de onda de 1,5406 angstroms. La fuente de rayos X colimada se pasó por un conjunto de rendijas de divergencia variable automáticas dispuesto a V20, y la radiación reflejada se dirigió por una rendija antidispersión de 2 mm y una rendija del detector de 0,2 mm. La muestra se expuso durante 1 segundo por cada 5 0,02 grados de incremento 2-theta (modo de barrido continuo) a lo largo del intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en el modo theta-theta. El tiempo de exploración fueron 31 minutos y 41 segundos. El instrumento estaba equipado con un contador de centelleo como detector. El control y la captura de datos se realizaron mediante una estación de trabajo Dell Optiplex 686 NT 4,0 Workstation, trabajando con el programa 10 Diffract+. Los especialistas en la técnica de difracción de rayos X de polvo convendrán que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos de un tamaño superior a 30 micrómetros, y relaciones de aspecto no unitarias que pueden afectar al análisis de las muestras. El especialista convendrá también que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura exacta a la cual está 15 dispuesta la muestra en el difractómetro, y por la calibración a cero del difractómetro. También puede tener un pequeño efecto la planaridad de la superficie de la muestra. Por tanto, los datos del difractograma presentados no deben tomarse como valores absolutos.

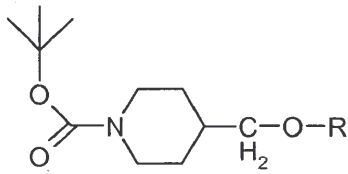
Para más información acerca de la difracción de rayos X de polvo se remite al 20 lector a los textos de Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures.

### 25 **Breve Descripción de las Figuras**

**Figura 1: Difractograma de rayos-X de polvo para ZD6474 anhidro** - con los valores de 2 theta representados en el eje horizontal y la intensidad relativa de los picos (cuentas) representada en el eje vertical.

30 Otras características son las siguientes:

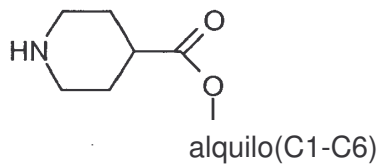
Característica 1. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la Fórmula IIa:



IIa

en donde R es un éster de sulfonato adecuado;

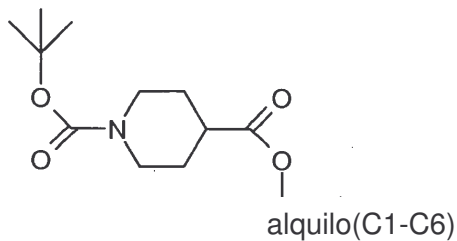
a partir de un compuesto 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III:



III;

5 procedimiento que comprende las etapas de:

- (a) hacer reaccionar el compuesto 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de tolueno o xileno para formar una primera mezcla que comprende tolueno o xileno, *tert*-butanol y un compuesto de la Fórmula IV:

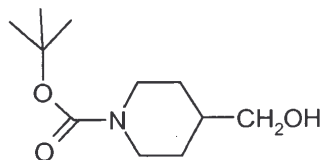


IV;

10

- (b) eliminar sustancialmente el *tert*-butanol de la primera mezcla;
- (c) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IV con un agente reductor adecuado *in situ* en presencia de tolueno o xileno para formar una segunda mezcla que comprende tolueno, productos secundarios de reducción que incluyen productos secundarios alcohólicos y un compuesto de la Fórmula V:

15

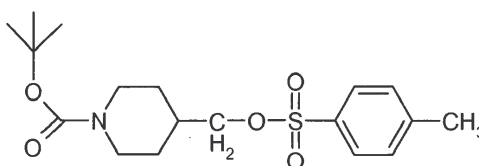


V;

(d) eliminar sustancialmente los productos secundarios alcohólicos de la segunda mezcla; y

(e) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula V con un agente sulfonante adecuado *in situ* para formar un éster de sulfonato en presencia de una base adecuada y tolueno para formar el compuesto de la Fórmula IIa.

Característica 2. Un procedimiento según la característica 1, en donde el compuesto de Fórmula IIa es un compuesto de Fórmula II y el agente sulfonante es cloruro de tosilo.



II

Característica 3. Un procedimiento según la característica 1 ó 2, en donde el compuesto 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III es 4-piperidincarboxilato de etilo.

Característica 4. Un procedimiento según la característica 1 ó 2 ó 3, en donde en la etapa (c) el agente reductor se selecciona de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilaluminio.

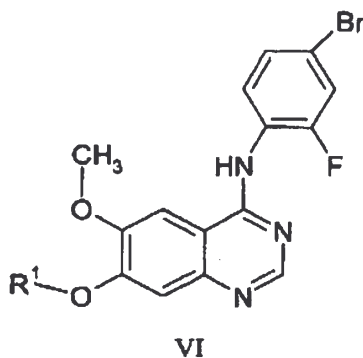
Característica 5. Un procedimiento según la característica 4, en donde en la etapa (c) el agente reductor es hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio.

Característica 6. Un procedimiento según una cualquiera o más de las características 1 a 5, en donde en la etapa (e) la base es trietilendiamina.

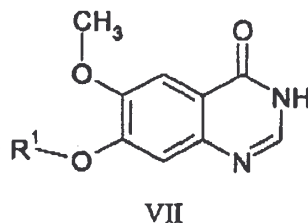
Característica 7. Un procedimiento según una cualquiera o más de las características 1 a 6, que además incluye la etapa (f) de aislar el compuesto de la Fórmula IIa.

Característica 8. Un procedimiento según la característica 7, en donde la etapa (f) comprende cristalización usando un sistema disolvente de tolueno e isohexano.

Característica 9. Un procedimiento para fabricar un compuesto de la Fórmula VI:



en donde R<sup>1</sup> es un grupo protector lábil frente a los ácidos a partir de un compuesto de la Fórmula VII:



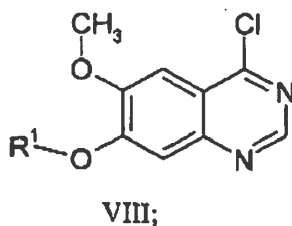
comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

15 (g) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula VII con un agente clorante adecuado, en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado, en donde la reacción se lleva a cabo:

(g-1) añadiendo una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una mezcla del agente clorante en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 90°C en el transcurso de aproximadamente 60 minutos; o bien

20 (g-2) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a la temperatura ambiente, en el transcurso de aproximadamente 15 minutos, y calentando después la mezcla de reacción en el transcurso de aproximadamente 90 minutos hasta una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C y agitando la mezcla de reacción a dicha temperatura

durante aproximadamente 1 hora; o bien  
 (g-3) añadiendo el agente clorante a una mezcla del compuesto de la Fórmula VII y la base en el disolvente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C en el transcurso de aproximadamente 15 minutos,  
 5 para formar un compuesto de la Fórmula VIII:



y

10 (h) hacer reaccionar *in situ* el compuesto de la Fórmula VIII con 4-bromo-2-fluoroanilina en presencia del disolvente empleado en el paso (g) para formar una sal de hidrocloreto del compuesto de la Fórmula VI;  
 y tras de lo cual se puede convertir el compuesto de la Fórmula VI, obtenido en la forma de la sal de hidrocloreto, a la base libre o a la forma de una sal alternativa, si  
 15 fuera necesario.

Característica **10**. Un procedimiento según la característica 9, en donde los pasos (g) y (h) se llevan a cabo ambos en tolueno.

20 Característica **11**. Un procedimiento según la característica 9 ó 10, en donde el agente clorante empleado en el paso (g) es oxiclورو de fósforo.

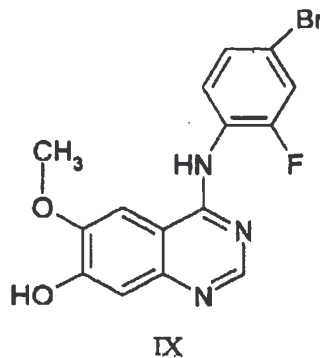
25 Característica **12**. Un procedimiento según una cualquiera o más de las características 9 a 11, en donde la base empleada en el paso (g) está seleccionada de trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina.

Característica **13**. Un procedimiento según una cualquiera o más de las características 1 a 4, que incluye además el paso (i) de aislar el compuesto de la Fórmula VI.

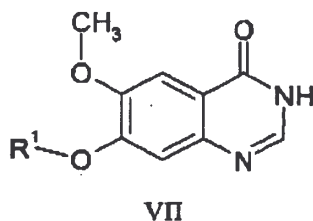
30

Característica **14**. Un procedimiento para fabricar 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-

fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, un compuesto de la Fórmula IX:

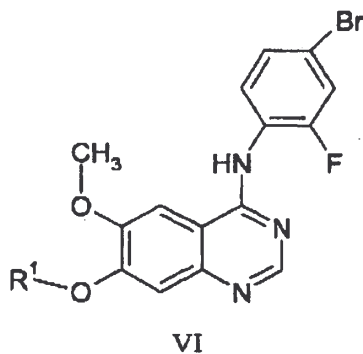


5 a partir de un compuesto de la Fórmula VII:



en donde R<sup>1</sup> es un grupo protector lábil frente a los ácidos

10 comprendiendo dicho procedimiento los pasos de convertir el compuesto de la Fórmula VII en un compuesto de la Fórmula VI:



15 llevando a cabo un procedimiento según una cualquiera o más de las características 9 a 12; y

(j) eliminar R<sup>1</sup> del compuesto de la Fórmula VI *in situ* en presencia del disolvente

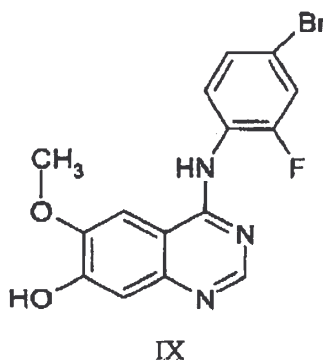
empleado en los pasos (g) y (h) para formar el compuesto de la Fórmula IX o una sal del mismo;

y tras de lo cual, se puede convertir el compuesto de la Fórmula IX, obtenido en forma de la base libre, a una forma salina, y se puede convertir el compuesto de la Fórmula IX obtenido en forma de una sal, a la base libre o a la forma de una sal alternativa, si fuera necesario.

Característica 15. Un procedimiento según la característica 14, en donde R<sup>1</sup> es bencilo y en el paso (j) el grupo bencilo es eliminado *in situ* por reacción con ácido trifluoroacético a una temperatura en el intervalo de 60 a 80°C.

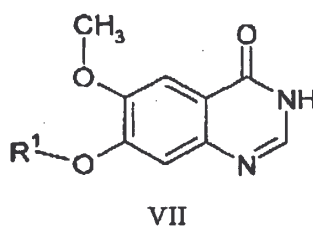
Característica 16. Un procedimiento según la característica 14 en donde R<sup>1</sup> es bencilo y el grupo bencilo es eliminado en presencia de ácido trifluoroacético y se convierte el compuesto de Fórmula IX en una sal con ácido trifluoroacético por adición de hidróxido de potasio o por adición de hidróxido de sodio y agua.

Característica 17. Un procedimiento para fabricar 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6--metoxiquinazolina, un compuesto de la Fórmula IX:

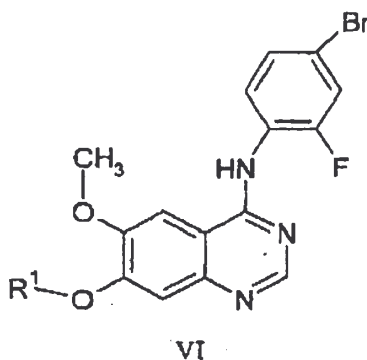


20

a partir de un compuesto de la Fórmula VII:



comprendiendo dicho procedimiento los pasos de convertir el compuesto de la Fórmula VII en un compuesto de la Fórmula VI:



5

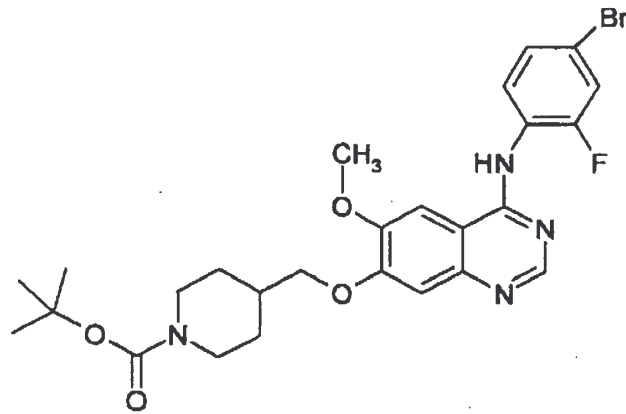
llevando a cabo un procedimiento según la característica 13; y

(k) eliminar R<sup>1</sup> del compuesto de la Fórmula VI para formar el compuesto de la Fórmula IX o una sal del mismo;

10 y tras de lo cual, se puede convertir el compuesto de la Fórmula IX, obtenido en forma de la base libre, a una forma salina, y se puede convertir el compuesto de la Fórmula IX obtenido en forma de una sal, a la base libre o a la forma de una sal alternativa, si fuera necesario.

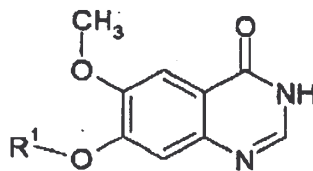
15 **Característica 18.** Un procedimiento según la característica 17, en donde R<sup>1</sup> es bencilo y en el paso (k) el grupo bencilo es eliminado por reacción con un agente de hidrogenación adecuado.

20 **Característica 19.** Un procedimiento para fabricar 7-(1-*terc.*-butoxicarbonil)piperidin-4--ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, un compuesto de la Fórmula X:



X

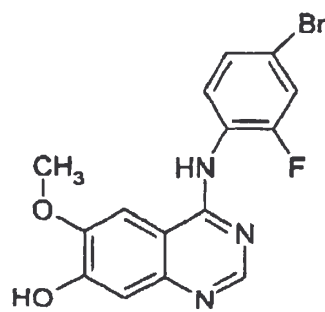
a partir de un compuesto de la Fórmula VII:



VII;

5

comprendiendo dicho procedimiento los pasos de convertir el compuesto de la Fórmula VII en un compuesto de la Fórmula IX:



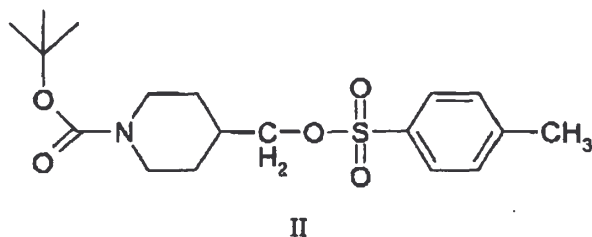
IX

10

llevando a cabo un procedimiento según una cualquiera o más de las características 14 a 17; y

(I) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IX con un compuesto de la Fórmula II:

15



5 en presencia de una base adecuada para proporcionar un compuesto de la  
Fórmula X o una sal del mismo;

y tras de lo cual, se puede convertir el compuesto de la Fórmula X, obtenido en  
forma de la base libre, a una forma salina, y se puede convertir el compuesto de la  
Fórmula X obtenido en forma de una sal, a la base libre o a la forma de una sal  
alternativa, si fuera necesario.

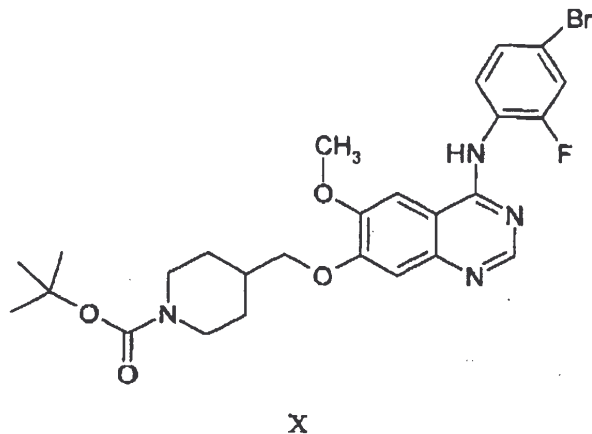
10

Característica **20**. Un procedimiento según la característica 19, en donde la  
base empleada en el paso (1) está seleccionada de carbonato de sodio, carbonato de  
potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

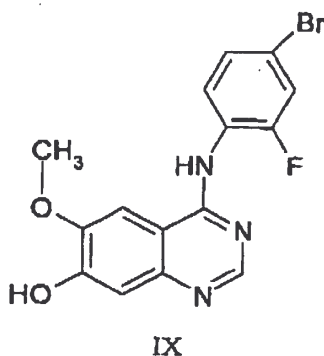
15

Característica **21**. Un procedimiento según la característica 19 ó 20, que inclu-  
ye además el paso (m) de aislar el compuesto de la Fórmula X.

Característica **22**. Un procedimiento para fabricar 7-(1-*terc.*-  
butoxicarbonil)piperidin-4--ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina,  
20 un compuesto de la Fórmula X:



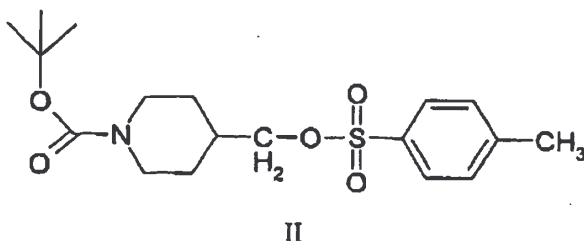
a partir de 7-hidroxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina, un compuesto de la Fórmula IX:



5

comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

(l) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IX con un compuesto de la Fórmula II:



10

en presencia de una base adecuada para proporcionar un compuesto de la Fórmula X o una sal del mismo; y

(m) aislar el compuesto de la Fórmula X de la siguiente manera:

15 (m-1) añadiendo agua y permitiendo que se produzca la cristalización del compuesto de la Fórmula X, separando el compuesto de la Fórmula X y lavando el compuesto de la Fórmula X con agua, seguida de un disolvente seleccionado de acetato de etilo, acetato de butilo y acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de 25 a 55°C; o bien

20 (m-2) añadiendo agua y un alcohol seleccionado de metanol, etanol, isopropanol y n-propanol y permitiendo que se produzca la cristalización del compuesto de la Fórmula X, separando el compuesto de la Fórmula X y lavando el compuesto de la Fórmula X con una mezcla de agua y el alcohol seleccionado de

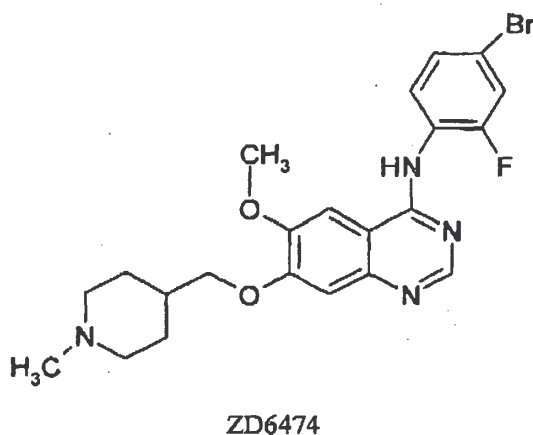
metanol, etanol, isopropanol y n-propanol, seguida de un disolvente seleccionado de acetato de etilo, acetato de butilo y acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de 25 a 55°C;

5 y tras de lo cual se puede convertir el compuesto de la Fórmula X, obtenido en forma de la base libre, a una forma salina, y se puede convertir el compuesto de la Fórmula X obtenido en forma de una sal, a la base libre o a la forma de una sal alternativa, si fuera necesario.

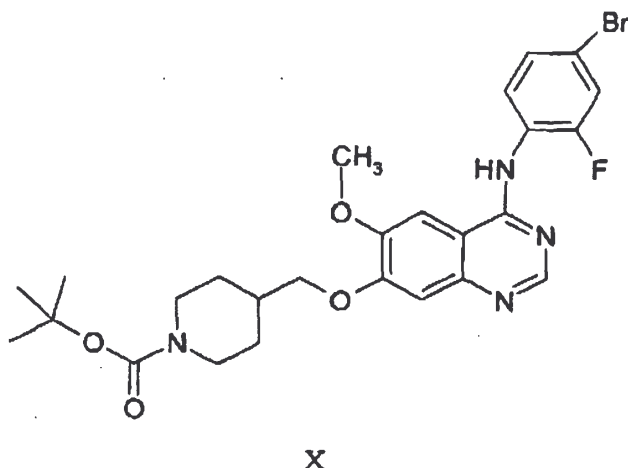
10 Característica **23**. Un procedimiento según la característica 22, en donde la base empleada en el paso (1) está seleccionada de carbonato de sodio y carbonato de potasio.

15 Característica **24**. Un procedimiento según una cualquiera o más de las características 19 a 23, en donde el compuesto de la Fórmula II empleado en el paso (I) se prepara según el procedimiento según una cualquiera o más de las características 1 a 8.

20 Característica **25**. Un procedimiento para fabricar 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1--metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, ZD6474:



a partir de un compuesto de la Fórmula X:



comprendiendo dicho procedimiento los pasos de:

- 5 (n) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula X con ácido fórmico y formaldehído o un polímero de formaldehído para formar una sal con ácido fórmico de ZD6474;
- (o) añadir un disolvente orgánico inerte y una base adecuada, con el fin de formar la base libre de ZD6474;
- 10 tras de lo cual se puede convertir el ZD6474, obtenido en forma de la base libre, en una sal farmacéuticamente aceptable, si fuera necesario.

Característica **26**. Un procedimiento según la característica 25 en donde el paso (n) se lleva a cabo en agua a una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C.

- 15 Característica **27**. Un procedimiento según la característica 25 o la característica 26, en donde el disolvente orgánico inerte empleado en el paso (o) está seleccionado de tetrahidrofurano, butironitrilo y metanol.

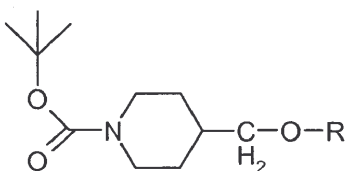
- 20 Característica **28**. Un procedimiento según una cualquiera de las características 25 a 27, en donde la base empleada en el paso (o) está seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

- 25 Característica **29**. Un procedimiento según una cualquiera o más de las características 25 a 28, en donde el compuesto de la Fórmula X empleado en el paso (n) se prepara según el procedimiento según una cualquiera o más de las características 19 a 24.

Característica **30**. Un procedimiento según una cualquiera o más de las características 25 a 29, que comprende además purificar adicionalmente ZD6474 en una mezcla de tetrahidrofurano, agua y acetato de butilo para proporcionar la forma anhidra cristalina.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la Fórmula IIa:

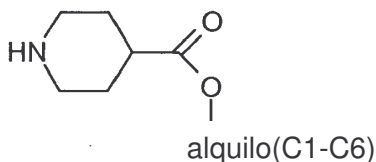


IIa

5

en donde R es un éster de sulfonato adecuado;

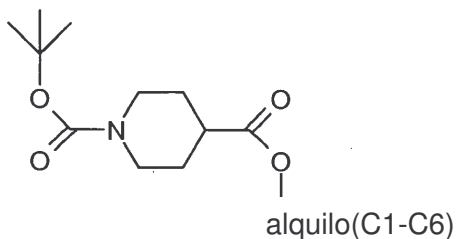
a partir de un compuesto 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III:



III;

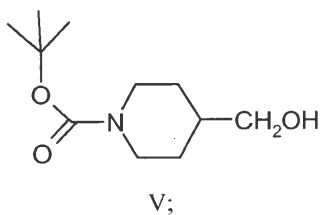
procedimiento que comprende las etapas de:

- 10 (a) hacer reaccionar el compuesto 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III con dicarbonato de di-*terc*-butilo en presencia de tolueno o xileno para formar una primera mezcla que comprende tolueno o xileno, *terc*-butanol y un compuesto de la Fórmula IV:



IV;

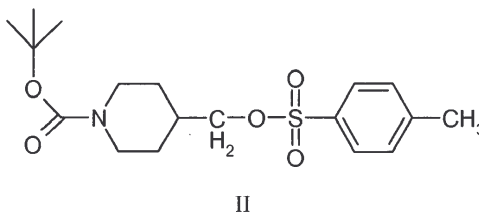
- 15 (b) eliminar sustancialmente el *terc*-butanol de la primera mezcla;
- (c) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula IV con un agente reductor adecuado *in situ* en presencia de tolueno o xileno para formar una segunda mezcla que comprende tolueno, productos secundarios de reducción que incluyen productos secundarios alcohólicos y un compuesto de la Fórmula V:



(d) eliminar sustancialmente los productos secundarios alcohólicos de la segunda mezcla; y

5 (e) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula V con un agente sulfonilante adecuado *in situ* para formar un éster de sulfonato en presencia de una base adecuada y tolueno para formar el compuesto de la Fórmula IIa.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula IIa es un compuesto de Fórmula II y el agente sulfonante es cloruro de tosilo.



10

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto 4-piperidincarboxilato de alquilo(C1-C6) de la Fórmula III es 4-piperidincarboxilato de etilo.

15

4. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2 ó 3, en donde en la etapa (c) el agente reductor se selecciona de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilaluminio.

20 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en donde en la etapa (c) el agente reductor es hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio.

6. Un procedimiento según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 5, en donde en la etapa (e) la base es trietilendiamina.

25

7. Un procedimiento según una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6,

que además incluye la etapa (f) de aislar el compuesto de la Fórmula IIa.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en donde la etapa (f) comprende cristalización usando un sistema disolvente de tolueno e isohexano.

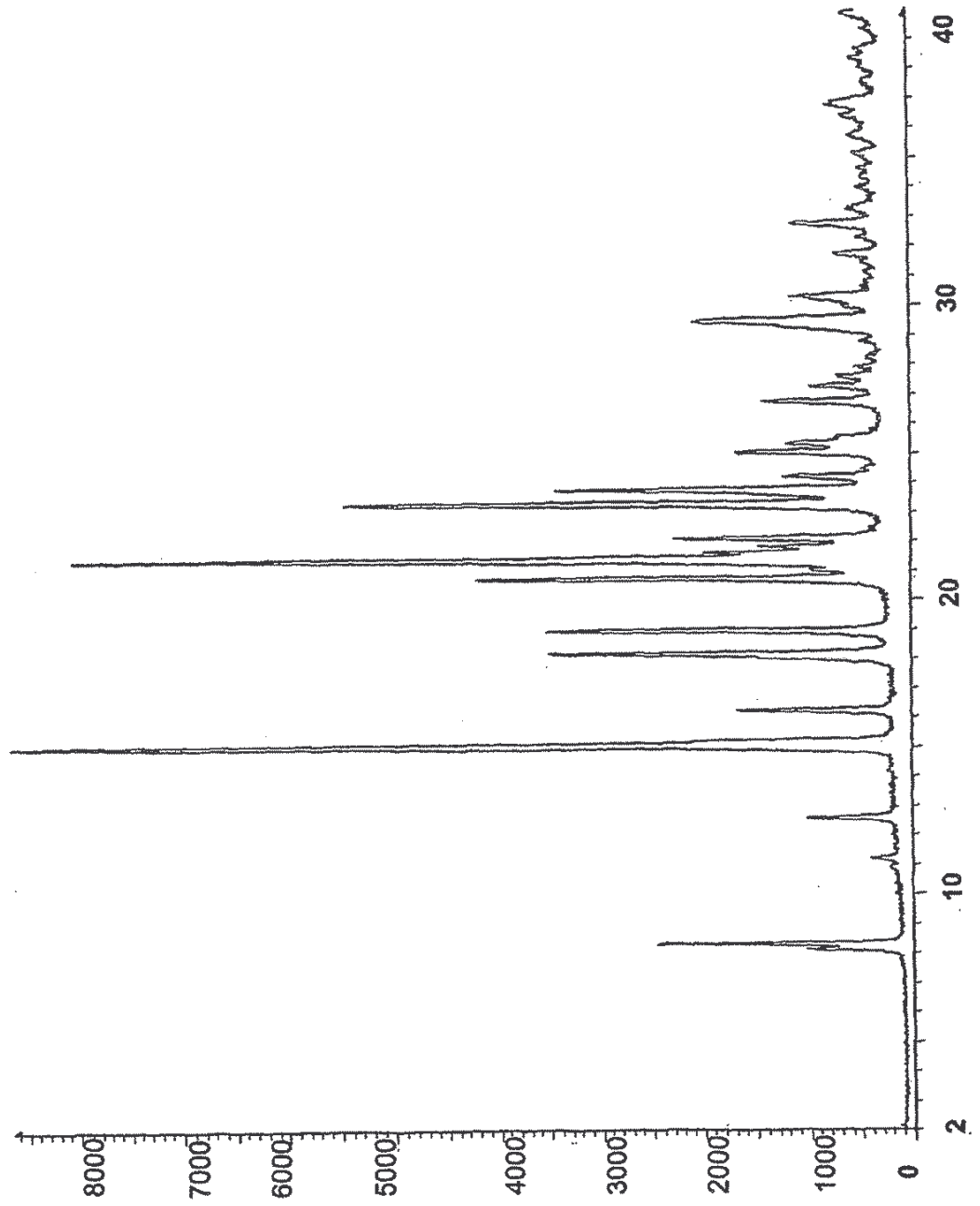


Figura 1